



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞEN  
MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA  
TEDAVİYLE BÖBREK YETMEZLİĞİNİN  
DÜZELMESİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN  
İNCELENMESİ**

Dr. Ahmet Faruk SOYLU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞEN  
MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA  
TEDAVİYLE BÖBREK YETMEZLİĞİNİN  
DÜZELMESİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN  
İNCELENMESİ**

Dr. Ahmet Faruk SOYLU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet TURGUT

SAMSUN-2022

## TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez hazırlama sürecim boyunca samimiyet ve ilgisini eksik etmeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mehmet TURGUT'a,

Bilimsel eğitimimiz için gösterdiği çaba ve ilgisini bizden eksik etmeyen sevgili hocam Prof. Dr. Engin KELKİTLİ'ye,

Eğitimim süresinde bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte beraber çalışma sansı yakaladığım her biri çok değerli olan tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Her durumda yanımda olan, desteği ile beni ayakta tutan, çok sevgili eşim Büşra SOYLU'ya,

Bugünlere gelmemde belki de en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen babam Mahmut SOYLU, annem Şerife SOYLU ve ablam Neval TOSUN olmak üzere tüm aileme,

Hayatıma anlam katan ve dünyamı güzelleştiren canım kızım Zeynep Sare'ye,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Faruk SOYLU

## **BEYAN**

“Böbrek yetmezliği gelişen multipl miyelom tanılı hastalarda tedaviyle böbrek yetmezliğinin düzelmesine etkili faktörlerin incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ahmet Faruk SOYLU

SAMSUN,2022

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Multiple Miyelom (MM) tanılı ve akut böbrek yetmezliği (ABY) ile başvuran hastalarda böbrek yetmezliğinin prognozla ilişkisi, böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilirliğine etkili faktörler ve hastaların tedaviye cevabı incelenerek genel sağ kalım değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında tanı alan 520 hasta dosyası tarandı. Çalışmaya tedavi ve takipleri bu merkezde yapılan IMWG kriterlerine göre MM tanısı almış ve RIFLE kriterlerine göre ABY ile başvuran, 18 yaşından büyük, en az 4 kür indüksiyon kemoterapisi alan ve KT sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılan 97 hasta dahil edildi. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** MM tanısı alan 520 hastanın 97'sinde (%18,6) ABY görüldü. Hastaların %69,07'si (n=67) erkek, %30,93'ü (n=30) kadın olup Erkek/kadın oranı:2,23 saptandı. Hastaların medyan yaşı 63 idi. Medyan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 21 ml/dk (4,6-49ml/dk) idi ve hastaların %73,2'si ISS evre 3 idi. Yirmi dört (%24,74) hasta başvuru anında hemodiyalize alındı. Hastaların %49,5'i (n=48 ) böbrek yetmezliğinin düzeldiği, %50,5'unda (n=49) ise düzelmediği görüldü. Hastaların medyan sağkalım süresi ise  $54,3 \pm 7,3$  ay olarak bulundu. Başvuru anındaki kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein ve beta 2 mikroglobulin düzeylerinin böbrek yetmezliğinin düzelmesinde etkili olduğu görüldü. Aynı zamanda başvuru anında plazmaferez yapılması, hemodiyaliz ihtiyacının olmaması ve tedaviye erken başlamanın ( $\leq 5$  gün) böbrek yetmezliğinin düzelmesinde etkili olduğu saptandı. Böbrek yetmezliğinin düzelmesinin tedaviye miyelom yanıtını değiştirmedeği fakat son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda genel sağkalımın azaldığı görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Böbrek hasarının düzelmesinin uzun süreli sağ kalım üzerine olumlu etkisi görülmektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının düzelmesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve tedaviye erken başlanması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom, böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliğinin düzelmesi, sağkalım

## **ABSTRACT**

**Objective:** In our study, it was aimed to evaluate the overall survival of patients diagnosed with Multiple Myeloma (MM) and admitted with acute renal failure (ARF) by examining the relationship between renal failure and prognosis, the factors affecting the reversibility of renal failure, and the response of patients to treatment.

**Material and Method:** In our study, the files of 520 patients, diagnosed between January 2010 and December 2021 in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Hematology Department, were scanned. The study included 97 patients, who were treated and followed-up in this department, who were diagnosed with MM according to the IMWG criteria and applied with ARF according to the RIFLE criteria, who were older than 18 years old, who received at least 4 cycles of induction chemotherapy, and whose response was evaluated after KT. The files of the patients were reviewed retrospectively.

**Results:** ARF was seen in 97 (18,6%) of 520 patients diagnosed with MM. 69.07% (n=67) of the patients were male, 30,93% (n=30) were female, and the male/female ratio was found to be 2,23%. The median age of the patients was 63. The median estimated glomerular filtration rate (GFR) was 21 ml/min (4.6-49 ml/min), and 73.2% of patients had ISS stage 3. Twenty-four (24.74%) patients were taken to hemodialysis at the time of admission. It was observed that renal failure improved in 49,5% (n=48) of the patients, and it did not improve in 50.5% (n=49). The median survival time of the patients was found to be 54,3±7,3 months. It was observed that creatinine, calcium, phosphorus, total protein and beta 2 microglobulin levels at the time of admission were effective in the improvement of renal failure. At the same time, it was determined that plasmapheresis at the time of admission, no need for hemodialysis, and early treatment (≤5 days) were effective in the improvement of renal failure. It was observed that the improvement of renal failure did not change the myeloma response to treatment, but OS decreased in patients who developed end-stage renal disease (ESRD).

**Discussion and Conclusion:** Recovery of kidney damage appears to have a positive effect on long-term survival. For this reason, it is important to determine the factors affecting the recovery of kidney functions and to start treatment early.

**Key words:** Multiple myeloma, renal failure, renal recovery, survival

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
BEYAN .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım .....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyoloji.....	2
2.3.1. Genetik .....	3
2.3.2. Çevresel etkenler .....	3
2.4. Patogenez .....	5
2.5. Klinik Özellikler .....	6
2.5.1. Anemi.....	6
2.5.2. Böbrek hasarı .....	7
2.5.3. Hiperkalsemi .....	7
2.5.4. Kemik hasarı .....	7
2.5.5. Enfeksiyonlar .....	8
2.5.6. Nörolojik bulgular.....	9
2.5.7. Venöz tromboemboli.....	9
2.5.8. Hiperviskozite .....	10
2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme .....	10
2.7.Tanı Kriterleri .....	12
2.8. Evreleme .....	13
2.9. Prognostik Faktörler.....	15
2.9.1. Hastalıkla ilgili faktörler .....	15
2.9.2. Tümör ilişkili faktörler.....	15
2.10. Ayırıcı Tanı .....	16
2.10.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS).....	16
2.10.2. Smoldering multiple miyelom (SMM) .....	16
2.10.2. Soliter plazmasitom.....	17

2.10.3. Sistemik AL amiloidoz ve hafif zincir birikimi hastalığı.....	17
2.11. Multiple Miyelomda tedavi.....	17
2.11.1. Nakile uygun görülmeyen hastalarda tedavi .....	18
2.11.2. Nakile uygun olmayan hastalarda tedavi .....	20
2.12. Tedaviye Yanıt Kriterleri.....	21
2.13. Multiple Miyelom Ve Böbrek Hastalığı .....	22
2.13.1. Miyelom böbreği (kast nefropatisi).....	22
2.13.2. AL amilodiaz ve hafif zincir depo hastalığı.....	24
2.13.3. Tübüler fonksiyonel bozukluklar .....	24
2.13.4. Diğer böbrek hasarı yapan nedenler.....	24
2.13.5. Tedavi yaklaşımı .....	25
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>29</b>
3.1. Klinik, Laboratuvar, Kemik İliği ve Radyolojik Değerlendirme .....	29
3.2. İstatistiksel Değerlendirme .....	32
3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni .....	32
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
4.1. Demografik Bulgular .....	33
4.2. Hemogram ve Biyokimya Değerleri .....	34
4.3. Evreleme .....	35
4.4. Kemik İliği Değerlendirmesi .....	36
4.5. Akut Böbrek Yetmezliği İle Başvuran Hastaların Derecelendirilmesi .....	36
4.6. Görüntüleme Sonuçları .....	36
4.7. Böbrek Yetmezliği Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri .....	37
4.8. Tedavi, Tedavi Yanıtları ve Takip İzlemleri.....	37
4.9. Böbrek Yetmezliği Düzelen ve Düzelmeyen Hastaların Kıyaslanması.....	39
4.9.1. Demografik özellikler, komorbidite, risk faktörleri ve laboratuvar parametreleri.....	39
4.9.2. Tedavi ve tedavi yanıtlarının BY düzelmesi ile ilişkisi .....	42
4.9.3. Evreleme, paraprotein tipleri ve diğer faktörler .....	45
4.10. Sağkalım Analizleri .....	47
4.10.1. Genel sağkalım ve BY düzelmesi .....	49
4.10.2. Genel sağkalım ve laboratuvar değerleri.....	49
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>77</b>

<b>Ek 1.</b> Etik Kurul Onayı.....	77
<b>Ek 2.</b> Orijinallik raporu.....	78

## KISALTMALAR

<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetmezliği
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BY</b>	: Böbrek yetmezliği
<b>ÇİKY</b>	: Çok iyi kısmi yanıt
<b>Dara-VTd</b>	: Daratumumab, borteDOMIB, talidomid, deksametazon
<b>DH</b>	: Durağan hastalık
<b>DRd</b>	: Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FISH</b>	: Floresan in situ hibridizasyonu
<b>FLC</b>	: Serbest hafif zincir
<b>FLCR</b>	: Serbest hafif zincir oranı
<b>GFR</b>	: Glomeruler filtrasyon hızı
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IMWG</b>	: Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu
<b>KHH</b>	: Kök hücre hastası
<b>KRd</b>	: Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
<b>KY</b>	: Kısmi yanıt
<b>LCDD</b>	: Hafif zincir depo hastası
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MM</b>	: Multiple miyelom
<b>MGUS</b>	: Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati
<b>MY</b>	: Minimal yanıt
<b>OKİT</b>	: Otolog kök hücre transplantasyonu
<b>OS</b>	: Genel sağkalım
<b>PD</b>	: Progresif hastalık
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz sağkalım

<b>RRT</b>	: Renal replasman tedavisi
<b>SB2M</b>	: Serum beta 2 mikroglobulin
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>sTY</b>	: Sıkı tam yanıt
<b>SMM</b>	: Smoldering multiple miyelom
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>TY</b>	: Tam yanıt
<b>VCd</b>	: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	: Bortezomib, deksametazon
<b>VMP</b>	: Bortezomib, melfalan, deksametazon
<b>VRd</b>	: Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
<b>VTd</b>	: Bortezomib, talidomid, deksametazon
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Multiple miyelom güncellenmiş tanı kriterleri .....	12
Tablo 2. Miyelom tanımlayıcı olay (MDE) .....	12
Tablo 3. Sitogenetik anomalilerle ilişkili risk faktörleri (89-94) .....	16
Tablo 4. Standart IMWG yanıt kriterleri (111) .....	21
Tablo 5. RIFLE kriterleri .....	22
Tablo 6. MM böbrek hasarı nedenleri (69) .....	25
Tablo 7. MM'de klinik belirtiler ve böbrek hasarı tipleri arasındaki ilişkiler (133) .....	25
Tablo 8. Miyeloma bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunun yönetimi (138) .....	27
Tablo 9. IMWG antimiyelom renal yanıt kriterleri (5) .....	31
Tablo 10. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları .....	33
Tablo 11. Ek komorbid hastalıklar .....	33
Tablo 12. Başvuru anında temel şikayet .....	34
Tablo 13. Başvuru anında hemogram değerleri .....	34
Tablo 14. Başvuru anındaki biyokimya değerleri .....	35
Tablo 15. Paraprotein alt tipleri .....	35
Tablo 16. ISS ve DSS'ye göre hastaların dağılımı .....	36
Tablo 17. RIFLE'ye göre hastaların sınıflandırılması .....	36
Tablo 18. Litik lezyonların dağılımı .....	36
Tablo 19. Böbrek biyopsisi sonuçları .....	37
Tablo 20. Hastaların başvuru ve takipteki HD durumları .....	37
Tablo 21. Uygulanan kemoterapi protokolleri .....	38
Tablo 22. 4 kür sonrası verilen kemoterapiye IMWG miyelom yanıtları .....	39
Tablo 23. IMWG anti miyelom kriterlerine göre tedaviye renal yanıt oranları .....	39
Tablo 24. Renal yanıt üzerine demografik özelliklerin etkisi .....	39
Tablo 25. Komorbid hastalıklar ve BY düzelme ilişkisi .....	40
Tablo 26. RIFLE ve BY düzelme ilişkisi .....	40
Tablo 27. BY gelişimine etki eden risk faktörlerinin, BY düzelmesi ile ilişkileri .....	41
Tablo 28. Biyokimya değerleri ve BY düzelme ilişkisi .....	42
Tablo 29. Kemoterapi protokolleri ve renal yanıt oranları .....	43
Tablo 30. Tedaviye miyelom yanıtı ile renal yanıt arasındaki ilişki .....	44
Tablo 31. Başvuruda HD, plazmaferez ve radyoterapi ile renal yanıt ilişkisi .....	44
Tablo 32. Birinci basamak tedaviye başlama süresi ile BY düzelme ilişkisi .....	44
Tablo 33. ISS ve DSS evrelemelerinin renal yanıt ilişkisi .....	45
Tablo 34. Plazmasitom, litik lezyon ve plazma hücre yüzdesi ile renal yanıt ilişkisi .....	46
Tablo 35. Böbrek biyopsisi ve renal yanıt ilişkisi .....	46
Tablo 36. Paraprotein tipi ile BY düzelmesi arasındaki ilişki .....	47
Tablo 37. Ölen hastalarda ölüm sebepleri .....	47
Tablo 38. Genel sağkalım ile ilişkili faktörler .....	48
Tablo 39. BY düzelmesi ile OS arasındaki ilişki .....	49

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl miyelom (MM) kemik yıkımı, anemi, böbrek hasarı ve hiperkalsemi ile karakterize edilen, monoklonal immünglobulin (Ig) üreten plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile ortaya çıkan hematolojik bir malignitedir (2). MM, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hematolojik malignitelerin %10'unu, tüm kanserlerin ise %1-2'lik kısmını oluşturur (3). Böbrek hasarı, MM hastalarda sık görülen ciddi bir komplikasyondur. MM hastalarında böbrek yetmezliği (BY), yapılan tanımlamaya göre değişmekle birlikte %20-50 arasında görülmektedir (4). MM'de böbrek hasarı prognoza olumsuz etkisi olan bir komplikasyondur. Tanı anında vakaların %20-40'ında, hastalık sürecinde %50'sinde BY gelişir. Olguların %10'unda renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olmaktadır (5).

MM hastalarında böbrek hasarının geri döndürülebilirlik oranı %20 ile %60 arasında değişmektedir. Serum kreatinin düzeyi <4 mg/dl olan hastaların %50'sinde böbrek fonksiyonlarında tam yanıt izlenmektedir. Serum kreatinin düzeyi >4 mg/dl olan hastalarda ise böbrek fonksiyonlarında %10'un altında yanıt alınmaktadır. Böbrek hasarının düzelmesinin uzun süreli sağ kalım üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. Bu sebeple böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliğini etkileyen faktörlerin bilinmesi önemlidir. Tanı anındaki kreatinin düzeyi, proteinüri miktarı ve hiperkalsemi böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliği ile ilişkili bulunmuştur. Verilen tedavi ile böbrek hasarının düzelme oranı %25-58'e ulaşmaktadır (1, 6).

Literatürde MM tanılı akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarla ilgili yapılan çalışmalar olsa da Türkiye verileri kısıtlıdır; ülkemiz verilerinin oluşması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada 2010-2021 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim dalına başvuran MM tanısı konmuş ABY gelişen hastalarda BY'nin prognozla ilişkisi, BY'nin geri döndürülebilirliğine etkili faktörler ve hastaların tedaviye cevabı incelenerek genel sağ kalım değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

MM tüm malign hastalıkların %1'ini oluşturan; kemik yıkımı, anemi, böbrek hasarı ve hiperkalsemi ile karakterize edilen, monoklonal Ig üreten plazma hücrelerinin malign çoğalması ile ortaya çıkan hematolojik bir malignitedir. Bu hastalıkta plazma hücrelerinin malign proliferasyonu sonucu anormal Ig üretimi gerçekleşir (1, 2).

Miyelomlu hastalarda plazma hücrelerinin aşırı çoğalması sonucunda kemik iliği infiltrasyonu anemiye, kemik yıkımı, kemik ağrısı patolojik kırıklara; aşırı Ig üretimi ve birikmesi BY ve amiloidoza ve immünsüpresyon enfeksiyonlara sebep olmaktadır (7).

### **2.2. Epidemiyoloji**

MM, tüm kanserlerin %1-2'sini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan klonal bir plazma hücre malignitesidir (3). Yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'de 4-5'dir (8). Dünya çapında yapılan araştırmalara göre yılda 160.000 yeni MM hastası tespit edilmiş ve buna bağlı 106.000 ölüm görüldüğü bildirilmiştir (9). MM insidansında 1940'lardan bugüne kadar yapılan istatistiklere göre çok fazla değişiklik izlenmemiştir (10). MM insidansı ülkeler arasında oldukça değişkendir (11). Etnik gruplara göre insidans değişmektedir; Afrika kökenli Amerikalılar ve Afrikalılardaki insidansı beyazlardakinin yaklaşık iki ila üç katıdır (12). Buna karşılık, Asya kökenlilerde görülme insidansı daha azdır (13).

Literatürde incelenen serilerde tanıda hastaların ortanca yaşı 66'dır. Hastaların %37'si 65 yaş altındadır (14, 15). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (yaklaşık erkek kadın oranı 1,4 /1) (16).

### **2.3. Etiyoloji**

MM nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel faktörler ve genetiğin etiyojisi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

### 2.3.1. Genetik

Ailesel birliktelik gösteren MM vakalarına ilişkin vaka bildirimleri hastalığın etiyojisinde kalıtsal faktörlerin etkisi olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda MM hastalarının birinci derece akrabalarında genel MM riskinin iki ila dört kat arttığı bildirilmiştir (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan diğer çalışmada ise ailede hematolojik kanser öyküsü olan bireylerde 1,7 kat artmış MM riski görülmüş olup özellikle birinci derece akrabasında MM olan bireylerde MM riskinin 3,7 kat arttığı izlenmiştir (18). Ayrıca *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonlarının taşıyıcılarının akrabalarında MM riskinin arttığına dair kanıtlar da bildirilmiştir (19).

### 2.3.2. Çevresel etkenler

#### 2.3.2.1. Radyasyon

Radyasyon maruziyetinin, Japonya'da atom bombası sonrası hayatta kalanlar ile yapılan çalışmalarda, MM insidansını arttırdığı bildirilmiştir (20). Fakat sonraki yıllarda yapılan 12 yıllık bir çalışmada atom bombası sonrası radyasyon maruziyeti ile MM gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (21).

Bununla birlikte iyonize radyasyona maruz kalan mesleki gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda MM dahil tüm hematolojik malignitelerin artış gösterdiği bildirilmiştir (22). ABD'de nükleer tesis çalışanları arasında yapılan bir çalışmada da iyonize radyasyona maruz kalma süresi ve radyasyon dozunda artış ile MM risk artışı saptanmıştır (23). İyonize radyasyonun onkogen aktivasyonuna ve deoksiribonükleik asit (DNA) kırıklarına neden olarak MM riskini arttırdığı kabul edilmektedir (24).

#### 2.3.2.2. Meslek

Çiftçiler üzerinde yapılan araştırmalarda pestisit ve herbisit maruziyeti nedeniyle MM risk artışı saptanmıştır (25-27). Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise geniş spektrumlu bir sistemik herbisit ve mahsul kurutucusu olan glifosata maruz kalma ile MM riski arasında bir ilişki olmadığını ortaya koydu (28).

Kuaför salonları, berberler ve güzellik salonlarındaki çalışanlar ayrıca kuaförlük ve güzellik ürünlerinden salınan hidrojen peroksit, amonyak, formaldehit, nitrozaminler, polivinilpirolidon/polivinil-asetat kopolimer (PVP-PVA) gibi çeşitli maddelere

tekrarlayan hava yoluyla ve deriden maruz kalma sonucunda MM ile kuaförlük mesleği arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (29, 30).

İtfaiyeciler arasında yapılan bir çalışmada, yangınla mücadele faaliyetleri sırasında, asetaldehit, formaldehit, eşik dışı toksik benzen, asbest, kadmiyum ve arsenik dahil olmak üzere bilinen kanserojenlere maruz kalma sonucunda artmış MM riski bildirilmiştir (31, 32).

Egzoz gazı ile MM gelişimi arasında bazı çalışmalarda ilişki olduğu bildirilirken (33), farklı çalışmalarda ise anlamlı ilişki gösterilememiştir (34, 35).

Genel olarak meslek grupları arasında tutarsızlıklar olsa da güncellenmiş bir derlemede, hastalıkların çok faktörlü özellikleri de vurgulanarak; itfaiyeciler, kuaförler ve motor egzozuna maruz kalan çalışanlar arasında MM için istatistiksel olarak anlamlı risk doğrulanmaktadır (36).

#### 2.3.2.3. Hayat tarzı ve beslenme

Sosyoekonomik durum ile MM arasındaki ilişki, yapılan eski çalışmalarda ters orantılı olarak saptanırken, güncel çalışmalarda sağlık hizmetine ulaşımın geçmişe göre daha erişilebilir olmasından dolayı sosyoekonomik koşullar ile MM arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (37, 38).

Obezite, artan MM riski ile ilişkilendirilirken, yeşil sebzelerin ve balığın, diyetle fazla alımının, hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Fazla karbonhidrat tüketiminin ise yüksek MM riskini arttırdığı saptanmıştır (39). MM riski ile kırmızı et tüketimi arasında ise ilişki saptanmamıştır (40).

Güncel pek çok çalışmada MM gelişiminde sigara ve alkol tüketiminin etiyolojide rolü olmadığı gösterilmiştir (34, 41)

#### 2.3.2.4. Geçirilmiş hastalıklar ve kullanılan ilaçlar

Kazanılmış immün yetmezlik (AIDS) tanılı hastalarda artmış MM riski gösterilmiştir (42). Hepatit C, tüberküloz, herpes zoster ve herpes simpleks enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda da MM riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (43, 44).

İlaç kullanımı ile MM riski arasındaki ilişkilere baktığımızda; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anti-konvülzanlar, antidepresanlar, statinler ve

diüretiklerin düzenli kullananlarda MM riskinin azaldığı gösterilmiştir (44). Ayrıca insülin ve kortikosteroid kullananlarda MM risk artışını gösteren çalışmalar da mevcuttur (45).

#### **2.4. Patogenez**

Plazma hücre hastalıklarının patogenezinin, B-hücresi gelişimi sırasında ortaya çıkan translokasyonlar ve hiperdiploidi gibi birincil sitogenetik lezyonlar ile ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Premalign bir klondan semptomatik hastalığa geçiş ise daha sonra çeşitli onkojenik yollardaki ve tümör baskılayıcılardaki somatik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve tümörü aktive eden kemik iliği mikroortamı tarafından kolaylaştırılır (46, 47).

MM gelişiminde, premalign basamak önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) olarak kabul edilmektedir. MM çoğunlukla MGUS olmak üzere, premalign bir plazma hücre bozukluğundan sonra gelişir. MGUS plazma hücrelerinin malign olmayan klonal çoğalmasdır (48). MGUS etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; enfeksiyon, inflamasyon veya farklı antijenik stimülasyonlar sonucunda kromozom 14q32 üzerinde bulunan ağır zincir, ıgH lokusunu içeren primer translokasyonları stimüle eder. Bu durumun MGUS'lu hastaların çoğunluğunda patogenetik süreci başlattığı ileri sürülmektedir. Bilinen en sık translokasyonlar arasında t(11;14) ile siklinD1 onkojeninin up regülasyonu, t(4;14) ile multiple myeloma set domain (MMSET ) ve fibroblast büyüme faktör 3 (FGFR3) up regülasyonudur. Bu translokasyonların yanı sıra MGUS gelişiminde trizomiler ve belirlenemeyen sitogenetik değişiklikler de rol almaktadır (49).

MGUS gelişen tüm hastalarda MM gelişmez. İkincil sitogenetik değişiklikler(ek ıgH translokasyonları, Ras mutasyonu, 17p13 delesyonu, NF kappa B aktivasyonu, MYC anormallikleri p53 mutasyonları, p16 metilasyonu), hücre döngüsü bozukluğu (siklin D1, siklin D2, siklin D3 aşırı ekspresyonu, siklin D kinaz inhibitör kaybı, CdkI gen inaktivasyonu), apoptozun bozulması(bozulmuş IL-6 salınımı, anti-apoptotik Bcl-2'nin over ekspresyonu, Fas (CD95) genindeki mutasyonlar, DAP kinaz hipermetilasyonu) kemik iliği mikroortamındaki bozulmalar (örn. anjiyogenez indüksiyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IL-6 gibi sitokinleri

içeren parakrin halka oluşumu), MGUS'un semptomatik MM'ye ilerlemesinde temel rolü alır (50, 51).

## **2.5. Klinik Özellikler**

MM, farklı organları tutan hematolojik bir malignitedir. MM'nin semptomları genellikle plazma hücrelerinin organ infiltrasyonu ile biriken immünglobülinler sonucunda oluşur. MM klinik olarak incelendiğinde hastalar anemi, böbrek hasarı, hiperkalsemi, kemik tutulumu, artmış enfeksiyon riski, spinal kord basısı, hiperviskozite ve artmış tromboemboliler ile karşımıza çıkabilir.

MM'nin semptomları; kemik ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, kanama, kolay morarma, altta yatan anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, trombositopeni ve hipogamaglobülinemi belirtilerini yansıtan tekrarlayan enfeksiyonları içerebilir. En sık görülen semptom ise genelde bel ve kostalarda görülen kemik ağrısıdır (52).

### **2.5.1. Anemi**

MM hastalığında anemi yaklaşık %70 oranında görülmektedir, bu oran böbrek yetmezliği (BY) gelişen olgularda %90'lara kadar çıkmaktadır. Anemi patogeneğinde, plazma hücreleri tarafından üretilen sitokinler, eritropoez inhibisyonu ve bozulmuş demir homeostazıyla kronik hastalık anemisine yol açar (53). Anemi çoğu hastada normokrom ve normositerdir, ancak %9-10 oranından makrositoz da gözlenebilir. Yüksek konsantrasyonlarda serum Ig varlığında, genellikle rulo formasyonu mevcuttur (15).

Anemi, plazma hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu ve kemik iliğini infiltre eden plazma hücrelerinden salgılanan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1(IL-1) gibi sitokinler eritropoez inhibisyonunda rol oynar. Fas ligand aracılı eritroid apoptoz da miyelomlu hastalarda artar (52). Ayrıca akut faz proteinlerinden olan hepsidin, MM gelişimini indükleyen sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) tarafından uyarılarak bağırsaktan demir emilimini engeller (54). Son olarak, miyelomun neden olduğu BY'den kaynaklanan eritropoietin(EPO) eksikliği de anemiye katkıda bulunur (52).

### **2.5.2. Böbrek hasarı**

Böbrek hasarı, MM hastalarda sık görülen ciddi bir komplikasyondur. MM hastalarında BY, yapılan tanımlamaya göre değişmekle birlikte %20-50 arasında görülmektedir (4). MM'da böbrek hasarı prognoza olumsuz etkisi olan bir komplikasyondur. Tanı anında vakaların %20-40'ında, hastalık sürecinde %50'sinde BY gelişir. Olguların %10'unda RRT ihtiyacı olmaktadır (5). MM böbrek hasarı, ilerleyen bölümde daha ayrıntılı ele alınacaktır.

### **2.5.3. Hiperkalsemi**

Hiperkalsemi, yeni teşhis edilen ve tekrarlayan MM'nin yaygın bir belirtisidir. Hiperkalseminin birincil nedeni, yaygın tümör kaynaklı osteolizistir. Bu öncelikle miyelom hücreleri tarafından lokal olarak eksprese edilen güçlü osteoklast aktivite edici ve osteoblast inhibe edici sitokinler, nükleer faktör- $\kappa$ B ligand (RANKL) reseptör aktivatörü, makrofaj inflamatuvar protein (MIP-1 $\alpha$ ) ve tümör nekroz faktörleri (TNF) tarafından neden olunan artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanmaktadır. Ayrıca böbrek hasarı sonucunda azalmış filtrasyon ve intravasküler sıvı retansiyonuna da sıklıkla hiperkalsemiye sebep olur (55).

MM vakalarının yaklaşık %30'u hiperkalsemi ile başvurur(55). Hiperkalsemiye bağlı olarak hastalarda poliüri, polidipsi, kabızlık, bulantı, kusma ve letarji gelişebilir (56). Hastanın kalsiyum düzeyi yüksek olmasına rağmen hiperkalsemi semptomlarının görülmediği durumlarda ise iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmelidir (57).

### **2.5.4. Kemik hasarı**

MM kemiğe metastaz yapan kanserlerin başında gelir. Miyelomlu hastalarda %85-90 oranında kemik tutulumu vardır(58). MM'de osteolizis, kemik ağrısı, hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve sinir kompresyonları ile sonuçlanır. MM kemik tutulumu, tutulan bölgede tümör yükü %50'yi aştığında diğer metastatik kemik tutulumlu kanserlerden farklı olarak yeni kemik oluşumu olmaksızın osteolizis ile sonuçlanır (59). Miyelom kemik lezyonlarının benzersiz bir özelliği, hastalar tam remisyondaiken bile lezyonların nadiren iyileşmesidir. MM'li hastalar, meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri gibi sık kemik metastazı yapan kanserlere göre en yüksek kırık oranına (%43) sahiptir. Patolojik kırığı olan MM hastalarının,

kırık olmayanlara göre ölüm riskinin %20 arttığı saptanmıştır (60). Kırıklar %70 oranında, alt torasik veya lomber vertebralarda görülür (61).

Miyelomda aşırı kemik yıkımı sonucu oluşan patolojik fraktürler osteoklast stimülasyonuna bağlıdır. Patolojik fraktürler yalnızca miyelom hücrelerinin kemik içinde birikmesiyle değil, hem infiltrate olan tümör hem de kemik mikroçevresi tarafından salınan sitokinlerin osteoklast aktivitesini uyarmasıyla gerçekleşir (62).

RANK, RANK-L, osteoprotegerin (OPG) ilişkisinin anlaşılması miyelom kemik hasarının moleküler düzeyde daha iyi çözülmesini sağlamıştır. Miyelom hücreleri stromal hücrelere yapışır ve interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1), TNF, makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi osteoklast aktive edici faktörlerin salgılanmasını indükler. Osteoklast aktive edici faktörler, kemik iliği stromal hücre yüzeyinde RANKL ekspresyonunu artırır. RANKL, osteoklast öncüllerindeki RANK reseptörüne bağlanır ve osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu tetikler. Ayrıca, MM hücreleri tarafından salgılanan Wnt sinyal yolağının bir inhibitörü olan Dickkopf (DKK)-1, osteoblast aktivasyonunun inhibisyonu ile MM kemik hastalığının oluşmasında rol oynar (63, 64).

### **2.5.5. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyon, MM hastalarında en önemli mortalite sebebidir. Erken mortalitenin yaklaşık %50'si enfeksiyon ilişkili bulunmuştur (65).

MM hastalarında artmış enfeksiyon riskinin nedeni; hipogamaglobülinemi, T hücresi, dendritik hücre, NK hücre anormallikleri ve kompleman sistemindeki bozukluklara bağlı gelişen immün yetmezliktir (66). MM'li hastalarda hastanın yaşı, ek hastalığı, hastalığın yükü ve verilen tedavi protokolü de enfeksiyon riskine katkıda bulunur (67, 68). Tedavinin ilk aylarında, hastalık nüksünde ve tedaviye dirençli vakalarda enfeksiyon riskinin arttığı görülmüştür (69).

On bine yakın MM hastası üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, bakteriyel enfeksiyon riskinin 7 kat, viral enfeksiyon riskinin ise 10 kat arttığı gösterilmiştir (66).

MM hastalarında, özellikle solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları görülmektedir. Solunum yollarında özellikle kapsüllü bakterilerle (*Streptococcus*

pneumoniae, klebsiella pneumoniae, staphylococcus aureus) pnömoni tablosu görülürken, escherichia coli, pseudomonaz, proteus türleri ile üriner enfeksiyonlar sık görülmektedir (69).

### **2.5.6. Nörolojik bulgular**

MM'nin nörolojik komplikasyonları; spinal kanal kompresyonu ve radikülopati gibi doğrudan sinir kompresyonuyla oluşabileceği gibi hiperkalsemi, hiperviskozite gibi metabolik nedenler sonucunda da ortaya çıkabilir. Bunun dışında amiloid infiltrasyonuna bağlı, sitokin ve otoimmün aracılı olarak ve tedavide kullanılan ajanlarla ilişkili nörolojik komplikasyonlar da görülmektedir (70).

MM'de en sık görülen nörolojik komplikasyon, radikülopatidir ve en sık torakal ve lumbosakral bölgede görülür. Paravertebral lezyonun, sinire baskı yapması veya kompresyon fraktürü olmasından kaynaklanabilir (70).

Periferik nöropati, MM'de tanı anında nadir görülür, görüldüğünde ise sıklıkla AL amiloidoza bağlıdır. Periferik nöropati ayrıca talidomid ve bortezomib bazlı tedaviler de dahil olmak üzere tedaviden kaynaklanabilen önemli bir komplikasyondur. MM hastalarının %20'sinde tanı anında, %75'e yakınında tedaviye sekonder periferik nöropati ortaya çıktığı gösterilmiştir (70, 71).

Nadiren miyelom hücreleri meninks infiltrasyonu yapabilir. İntrakranial plazmasitomlar çoğu zaman kafatasındaki miyelomatöz lezyonların yayılımıyla gerçekleşir. Leptomeningeal miyelomatöz, hastalığın ilerlemiş evrelerinde nadiren görülür ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (72, 73).

### **2.5.7. Venöz tromboemboli**

Diğer malignitelerde olduğu gibi venöz tromboembolizm (VTE) riski MM hastalarında da artmıştır. VTE insidansının yılda binde 8 ila 22 arasında olduğu tahmin edilmektedir. VTE risk faktörleri hasta ile ilgili, hastalıkla ilgili ve tedaviyle ilgili olabilir. Hasta ile ilgili risk faktörleri; ileri yaş, komorbiditeler, hareketsizlik ve obezitedir. Hastalıkla ilgili risk faktörlerinde ise; antikoagülanların inhibisyonu, hiperviskozite ve inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperkoagülasyon rol almaktadır (74).

MM tedavisinde kullanılan ajanlarla VTE riski arasında da ilişki saptanmıştır. Melphalan ve prednizolon gibi geleneksel terapilerle ilişkili VTE %1 ila %2'lik oranda görülmekte iken, doksorubisin veya diğer kemoterapötik ajanların kullanımıyla bu risk en az iki katına çıkar. Monoterapi olarak talidomid veya lenalidomid ile ilişkili VTE oranı benzerdir, oysa yüksek doz deksametazon veya çoklu kemoterapötik ajanlarla kombinasyon, VTE oranını %25 artırır (74).

### **2.5.8. Hiperviskozite**

Hipergamaglobulinemi, serum viskozitesini artırır ve hiperviskozite sendromunun en yaygın nedenidir. Hiperviskozite sendromu, monoklonal hipergamaglobulinemi, MM ve Waldenström makroglobulinemisinde görülür. MM'de en sık IgM tipi ile ilişkili hiperviskozite görülür. Plazma hücre diskrazisi olan hastalarda görülen diğer hematolojik ve metabolik anormallikler de hiperviskoziteye katkıda bulunabilir. Hiperviskoziteye bağlı hastalarda kanama, görme bozukluğu, retinopati, nörolojik semptomlar, dispne ve kalp yetmezliği görülebilir. Hiperviskozite nadir görülmekle birlikte tedavisi acildir. Hiperviskozite ile ilişkili semptomları olduğu düşünülen hastalar acil terapötik plazma exchange işlemine alınmalıdır (75).

### **2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme**

MM hastalarının %70-80'inde normokrom, normositer anemi görülmekle birlikte yaklaşık %10'unda makrositer anemi görülebilir. Hastalığın başlangıç evresinde trombosit ve lökosit sayıları genelde normal olmakta; fakat hastalığın ileri evrelerinde lökopeni ve trombositopeni izlenebilir. Periferik yaymada yüksek konsantrasyonlarda serum Ig varlığında, genellikle rulo formasyonu mevcuttur (15).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tipik olarak yükselir ve genellikle >100 mm/saattir (15). MM vakalarının yaklaşık %30'u hiperkalsemi ile başvurur ve genellikle hastalık yükü ile ilişkilendirilir (55).

Tanı anında serum kreatinin değeri, MM hastalarının dörtte birinde 2 mg/dL'nin üzerindedir (76). Hastaların yaklaşık %10'unda, artmış hücre döngüsüne bağlı olarak hiperürisemi ve artmış laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi görülür (15). Artmış LDH seviyesi, kötü prognozla ilişkilidir (77).

Serum beta-2 mikroglobulin (SB2M) seviyesi, hastalığın tümör yükü ile ilişkilidir ve tanı anında hastaların %75'inde artmış olarak bulunur. Aynı zamanda SB2M seviyesi prognoz için önemli bir göstergedir (15).

Çoğunluğu globüler protein olmak üzere total protein düzeyi artmıştır ve protein elektroforezinde M bandı görülür. İmmün elektroforez ile kantitatif Ig düzeyi ve artmış proteinin tipi belirlenir. Monoklonal Ig tesbitinde daha duyarlı kabul edilen immüfiksasyon testi kullanılır. Serum protein elektroforezinde hastaların %10'unda hipogamaglobulinemi görülürken, %80'inde M proteini görülür. Serum immüfiksasyonda ise %93'ünde M proteini görülür. M protein tipleri içinde en sık %52 oranında IgG tipi görülürken; IgA tipi %21, hafif zincir tipi %16, IgD tipi %2 ve biklonal gamopati ise %2 oranında görülür. İdrar immüfiksasyonda hastaların dörtte üçünde M proteini görülür. Hafif zincir MM vakalarında, kappa tipi %65 oranında görülürken, %35'inde ise lambda tipi görülür. Monoklonal gammopatileri poliklonal gamopatilerden ayırt etmek önemlidir çünkü monoklonal gamopatiler neoplastik veya potansiyel olarak neoplastiktir, oysa poliklonal gammopatiler (her iki hafif zincir tipinde artış) kronik karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar veya reaktif bir süreçten kaynaklanır. Hafif zincir miyelomda, böbrek hasarı gelişme insidansı diğer alt tiplere göre artmış olarak izlenirken, non-sekretuar miyelomda, miyeloma bağlı böbrek hasarı görülmez. MM tanısında serum ve idrar immüfiksasyon total olarak değerlendirildiğinde hastaların %97'sinde M proteini görülür (15, 78).

MM tanısını doğrulamak için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi mutlaka değerlendirilmelidir. Kemik iliği incelemesinde genellikle %10'un üzerinde klonal plazma hücre oranı görülür. Ancak bazı hastalarda MM kriterlerini karşılamalarına rağmen plazma hücre oranı %10'un altında izlenmektedir. Organ hasarı gelişen MM vakalarında düşük monoklonal plazma hücre varlığının gösterilmesi de tanısaldır (79). MM'de fokal kemik iliği tutulumu görülebildiğinden, tekrarlayan kemik iliği biyopsileri veya ekstramedüller lezyonlardan biyopsi örneği gerekebilir (80).

Laboratuvar ve kemik iliği incelemelerine ek olarak görüntüleme yöntemleri tanıda önemli rol oynar. Görüntüleme yöntemi olarak, pozitron emisyon tomografisi (PET/CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır (81).Konvansiyonel radyografi ile özellikle kafatası, vertebralar, sternum,

kaburgalar, femur ve proximal humerusda litik lezyonlar ya da fraktürler görülebilir (15). X-ray ile litik lezyonların görülebilmesi için trabeküler kemiğin %30-50'sinin tahrip olması gerekir, bu nedenle çok sayıda çalışmada da gösterildiği üzere CT, MRI ve PET/CT kemik hastalığını saptamada X-ray'den üstündür (82). MRI ve PET/CT gibi modern kesitsel görüntüleme yöntemleri, klinikte tedavi yanıtı ve hastalık aktivasyon değerlendirilmesinin yanında prognozu değerlendirmek için de kullanılabilir (83).

## 2.7.Tanı Kriterleri

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından 2014 yılında MM tanı kriterleri revize edildi. Yıllarca MM tanısı için artmış kalsiyum düzeyi, renal hasar, anemi ve kemik hasarını içeren CRAB kriterleri olarak bilinen end organ hasarı gerekiyordu. Güncelleme ile kriterlere üç önemli biyobelirteç daha eklenerek (SLİM kriterleri), hastalık riski yüksek olan hastalarda end organ hasarı oluşmadan tedavi olanağı sağlandı (84).

**Tablo 1.** Multiple miyelom güncellenmiş tanı kriterleri

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranının %10 ve üzerinde olması * veya</li> <li>• Kemik veya ekstramedüller sistemde biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom varlığı</li> <li>• Miyelom Tanımlayıcı Olay (MDE) varlığı: En az bir veya daha fazla CRAB veya SLİM kriterinin bulunması</li> </ul>
---

\* Klonalite flow sitometri, immünohistokimya veya immünofloresan yöntemler ile kappa veya lambda kısıtlılığının saptanması ile ortaya konabilir. Kemik iliği plazma hücre oranı aspirasyon veya biyopsi arasında uyumsuzluk olduğunda yüksek değer kullanılmalıdır.

**Tablo 2.** Miyelom tanımlayıcı olay (MDE)

SLİM kriterleri	CRAB bulguları
<ul style="list-style-type: none"> <li>• (S) Kemik iliğindeki klonal plazma hücre oranı <math>\geq</math> %60</li> <li>• (Li): Etkilenen /etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı (FLCR) <math>\geq</math> 100 (Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır)</li> <li>• (M) Tüm vücut MRI'de birden fazla <math>\geq</math> 5 mm fokal lezyon varlığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (C) Hiperkalsemi: kalsiyumun laboratuvar üst sınırından en az 1 mg/dl üstünde veya kalsiyum <math>&gt;</math> 11 mg/dl olması</li> <li>• (R) Böbrek hasarı: Kreatinin klerensinin <math>&lt;</math> 40 ml/dk olması veya serum kreatinin <math>&gt;</math> 2 mg/dl olması</li> <li>• (A) Anemi: Hemoglobin (Hb) seviyesinin normal değerden en az 2 g/dl düşük olması veya Hb <math>&lt;</math> 10 g/dl olması</li> <li>• (B) Kemik lezyonları: Görüntüleme yöntemleri ile saptanan osteolitik lezyon varlığı</li> </ul>

## 2.8. Evreleme

MM tanısı koyulduktan sonra, hastalığın risk durumunu belirlemek, tümör yükünü tahmin etmek amacıyla hastalığın evrelemesi yapılır. Prognostik evreleme için Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ve Durie-Salmon Evreleme sistemi (DSS) kullanılmaktadır. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) 2015 yılında serum SB2M ve albümin düzeylerine ek olarak serum LDH ve floresan in situ hibridizasyonu (FISH) ile tespit edilen genetik risk faktörlerinin eklenmesi sonucunda revize edilmiştir (77).

ISS iki parametreye dayalı basit bir algoritma sistemidir. Prognostik önemi olan ve yüksek tümör yükü ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtan SB2M ve albümin düzeylerini içerir.

- Evre 1: SB2M düzeyinin  $<3,5$  mg/L olması ve serum albümin düzeyinin  $\geq 3,5$  g/dL olması,
- Evre 2: Evre 1 ve 3 kriterlerinin olmaması,
- Evre 3: SB2M düzeyi  $\geq 5,5$  mg/L olarak tanımlanır.

2005 yılında tanımlanan ISS skoru, farklı prognoza sahip üç hasta grubunu tanımlar; medyan genel sağ kalım (OS) ISS evre 1'de 62 ay, ISS evre 2'de 44 ay ve ISS evre 3 gruplarında ise 29 aydır (85).

R-ISS, 2015 yılında 3060 hasta üzerinde, ISS'ye ek olarak LDH ve FISH ile değerlendirilerek OS ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım (PFS) oranları gözetilerek 3 risk grubu oluşturulmuştur.

- R-ISS Evre 1: ISS evre 1' e ek olarak, normal LDH düzeyi ve FISH ile del(17p), t(14;16) veya t(4;14) olmaması.
- R-ISS Evre 2: Evre 1 ve 3'ün kriterlerini sağlamaması.
- R-ISS Evre 3: ISS evre 3' e ek olarak yüksek LDH düzeyi veya FISH ile del(17p), t(14;16) veya t(4;14)' den birisinin olması

R-ISS evre 1, 2 ve 3 olan hastalarda 5 yıllık OS oranları sırasıyla %82, %62 ve %40 idi. 5 yıllık PFS sırasıyla %55, %36 ve %24 olarak bulundu.

R-ISS Evre'1de medyan OS'ye erişilememiş, medyan PFS 66 ay saptanmış. Evre 2'de medyan OS ve PFS 83 ve 42 ay, evre 3'te ise medyan OS ve PFS 43 ve 29 ay olarak bulunmuştur (77).

DSS ise daha çok tümör yükü ile ilgili faktörlere odaklanmakla birlikte sübjektif verileri içermesinden dolayı (örneğin: litik lezyonların gözlemciye bağlı değerlendirilmesi gibi) eksiklikleri bulunmaktadır.

- DSS Evre 1: Düşük tümör yükü (plazma hücre sayısı  $<0.6 \times 10^{12}$  hücre/m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki kriterlerin hepsini içermeli:
  - ✓ Hb düzeyinin 10 g/dl üzerinde olması,
  - ✓ Serum Ca düzeyinin 12 mg /dl altında olması,
  - ✓ Kemik grafilerinde sadece soliter plazmasitom varlığı veya normal olması,
  - ✓ M protein düşüklüğü (Ig A değeri  $<3$  g/dl olması, Ig G değeri  $<5$  g/dl olması),
  - ✓ İdrar immünelektroforezde M proteinin 24 saatte 4 gramın altında olması
- DSS Evre 2: Orta tümör yükü (plazma hücre sayısı  $0.6-1.2 \times 10^{12}$ /m<sup>2</sup>) ve evre 1 ve 3'e dahil olmayanlar.
- DSS Evre 3: Yüksek tümör yükü (plazma hücre sayısı  $>1.2 \times 10^{12}$ /m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki kriterlerden birini içermeli:
  - ✓ Hb düzeyinin 8,5 g/dl altında olması,
  - ✓ Kalsiyum düzeyinin 12 mg/dl üzerinde olması,
  - ✓ Yaygın osteolitik lezyonlar,
  - ✓ M protein üretim fazlalığı (Ig G değeri  $>7$  g/dl olması, Ig A değeri  $>5$  g/dl olması),
  - ✓ İdrar immünelektroforezde 24 saatte 12 gramdan fazla M proteini saptanması
- Kreatinin düzeyine göre ise 2 alt grubu vardır
  - ✓ A grubu: Serum kreatinini  $< 2$  mg/dl,
  - ✓ B grubu: Serum kreatinini  $> 2$  mg/dl (86).

DSS'de düşük tümör yüküne sahip ve böbrek hasarı gelişmemiş evre 1A hastalarda beklenen medyan sağkalım süresi 5 sene iken, böbrek hasarı oluşmuş evre 3B hastalarda ortanca sağkalım süresi 15 ay saptanmıştır (86, 87).

## 2.9. Prognostik Faktörler

Hastaların yönetimindeki son gelişmelere rağmen MM, medyan sağ kalımı 4 yılı aşmayan, tedavi edilemez bir hastalık olmaya devam etmektedir (88). Bununla birlikte, MM klinik seyirde geniş bir heterojenliği gizler; bazı hastalar hastalık gelişimi nedeniyle birkaç hafta içinde ölürken, diğerleri 10 yıldan fazla yaşayabilir. Hastalık prognozu hastalıkla ilgili faktörler ve tümör faktörlerine dayanmaktadır.

### 2.9.1. Hastalıkla ilgili faktörler

Yaş, komorbiditeler (diyabetes mellitus, kardiyak hastalık gibi), düşük performans durumu ve böbrek hastalığının varlığı hastaya özgül faktörler arasında yer alır (15).

Mayo Klinik'te 1027 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda sağkalıma etkili prognostik risk faktörleri analiz edildi. Bu çalışmaya göre:

- ✓ Düşük performans düzeyi,
- ✓ İleri yaş
- ✓ Serum kreatinin düzeyinin  $\geq 2$  mg / dL,
- ✓ Serum albumin  $< 3$  g / dl,
- ✓ Trombosit sayısı  $< 150,000$  / mikroL,
- ✓ SB2M  $> 4$  mg /L,
- ✓ Kalsiyum düzeyi 11 mg / dl üzerinde,
- ✓ Hb düzeyinin 10 g/dL altında olması,
- ✓ Kemik iliğinde plazma hücrelerinin %50'den fazla olması kötü prognostik faktörler olarak sıralanmıştır (15).

SB2M düzeyi ve albümin düzeyi, tümör yükünü ve prognozu göstermesinden dolayı IMWG tarafından ISS evrelemesinin majör komponentlerini oluşturmaktadır (85).

### 2.9.2. Tümör ilişkili faktörler

Tümörle ilişkili faktörler: sitogenetik anomaliler, gen ekspresyon tipi ve tümör yükü olarak ayrılabilir.

Sitogenetik anomaliler MM' de önemli prognostik faktörlerden sayılır

**Tablo 3.** Sitogenetik anomalilerle ilişkili risk faktörleri (89-94)

<b>Kötü prognostik sitogenetik anomaliler</b>	<b>Standart risk veya normal etkili sitogenetik anomaliler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1q amplifikasyonu</li><li>• Hipodiploidi</li><li>• 1p delesyonları</li><li>• del 17p*</li><li>• t(4;14)*, t(14,20)*, t(14,16)*</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trizomiler</li><li>• t(11;14), t(6;14)</li><li>• Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)</li><li>• 5q amplifikasyonu</li></ul>

\*Bunlardan herhangi ikisinin varlığı Double Hit, üçünün varlığı Triple Hit MM olarak adlandırılır

Serum LDH düzeyinin artması, MM'de ekstramedüller tutulum, proliferasyon hızı ve artmış tümör yükü hakkında bilgi verir ve MM prognozu için çok değerli bir parametredir. Bu prognostik faktörlerin incelenmesi sonucunda ISS evreleme sistemine sitogenetik anomaliler ve serum LDH düzeyi de eklenerek R-ISS geliştirilmiştir (95).

## **2.10. Ayırıcı Tanı**

MM ayırıcı tanısını yaparken MGUS, Smoldering MM (SMM), soliter plazmasitom, amiloidoz, Waldenström makroglobulinemisi ve POEMS sendromu dikkate alınması gereken ana hastalıklardır (96). MM'yi diğer plazma hücre hastalıklarından ayırmak tedavi ve prognoz açısından önemlidir

### **2.10.1. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS)**

MGUS, yılda yaklaşık %1 oranında MM'ye ilerleme riski taşır (97). MGUS'un MM'den ayırt edilmesi zordur ve temel CRAB varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Her MM olgusunun öncülü MGUS olduğu düşünülse de her MGUS MM'ye dönüşmez(48). MGUS, aşağıdaki üç kriteri karşılayan hastalarda teşhis edilir:

- Serum monoklonal M proteini (IgA, IgG veya IgM) <3 g/dL olması,
- Kemik iliği plazma hücre oranı < %10,
- End organ hasarı (CRAB) olmaması (84).

### **2.10.2. Smoldering multiple miyelom (SMM)**

SMM, aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalarda teşhis edilir:

- M protein düzeyinin 3 g/dL'den fazla olması,
- Plazma hücre oranının %10-60 arasında olması,

- CRAB veya SLİM ve Amilodiaz olmaması (84)

SMM'nin MM'ye dönüşme riski yüksektir. Bu nedenle hastalar yakın takip edilmelidir. MM'ye dönüşme riski yüksek olmasından dolayı seçili vakalarda tedavi verilmesi gerektiğini düşünen klinikler mevcuttur (98, 99).

### **2.10.2. Soliter plazmasitom**

Plazmasitomlar, plazma hücrelerinden oluşan, MM'de görülen tümörlerdir. Sadece kemik dokuda görülürse; kemiğin soliter plazmasitomu olarak tanımlanır. Kemik dışında ortaya çıkarlarsa soliter ekstramedüller plazmasitom olarak adlandırılırlar (100). Soliter plazmasitoma tanısını koymak için aşağıdaki dört kriter karşılanmalıdır:

- Kemik veya yumuşak dokuda, biyopsi ile ispatlanmış plazma hücrelerini gösteren, soliter lezyon olması,
- Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin olmaması,
- Soliter lezyon dışında kesitsel görüntülemenin (örn. PET/BT, MRI) normal olması.
- CRAB bulgularının olmaması (101).

### **2.10.3. Sistemik AL amiloidoz ve hafif zincir birikimi hastalığı**

MM'de olduğu gibi, AL (amiloid hafif zincir) amiloidozu (önceden birincil amiloidoz olarak adlandırılır) ve hafif zincir birikimi hastalığı, monoklonal hafif zincirlerin aşırı üretimi ile ilişkili plazma hücresi hastalıklar içerisinde yer alır. Monoklonal hafif zincirler hücre dışında birikerek kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, hepatomegali, periferik sinir tutulumu gibi çeşitli bulgu ve semptomlara sebep olur.

Primer amiloidoz tanısı, kemik iliği, abdominal yağ, böbrek veya rektum gibi etkilenen doku biyopsisinde Kongo kırmızısı ile amiloid gösterilmesiyle konur (84).

### **2.11. Multiple Miyelomda tedavi**

MM'de sağkalım güncel tedavilerin de ortaya çıkışı ile artış göstermektedir. MM'de kullanılan tedavi ajanları: alkilleyici ajanlar (melphalan, siklofosamid), kortikosteroidler (deksametazon, prednizon), immünomodülatör ilaçlar (İMİD) (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ve proteazom inhibitörlerini (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) içerir. Daratumumab ve isatuksimab, CD38'i hedefleyen monoklonal M antikordardır ve MM tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Diğer onaylı ajanlar arasında SLAMF7 antijenini hedefleyen bir M

antikoru olan elotuzumab bir histon deasetilaz inhibitörü olan panobinostat ve bir exportin 1 inhibitörü (XPO1) olan selinexor kullanılmaktadır. Antrasiklinler (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin), MM'de minimum tek ajan aktivitesine sahiptir. Diğer aktif ajanlara MM tedavisinde nadiren kullanılırlar (102).

MM'de tanı ve risk sınıflandırılmasının ardından tüm hastalar Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKİT) uygunluk açısından değerlendirilmelidir. OKİT tek başına kemoterapi ile kıyaslandığında PFS ve OS'yi uzattığı görülmektedir. OKİT'e uygunluk hastanın performans durumu, yaş ve komorbidite durumuna göre değerlendirilir. Ek olarak, tedavi planını etkileyen diğer bir durum ise, hastaların standart ve yüksek riskli MM'ye göre risk sınıflandırmasıdır. Yüksek riskli MM, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q amplifikasyonu, del(17p) mutasyonunun varlığı ile tanımlanır. Yeni teşhis edilen MM'ye yaklaşımımızı yönlendiren iki temel faktör, OKİT için uygunluk ve risk sınıflandırmasıdır (102). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu merkezde, aşağıdaki faktörlerden bir veya daha fazlasına sahip hastalar genellikle OKİT için uygun kabul edilmez:

- >77 yaş,
- Karaciğer sirozu,
- ECOG 3-4,
- New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III veya IV.

Fakat uygunluk kriterleri OKİT uygulanan merkezlerde, hematopoetik kök hücre komorbidite indeksi, revize edilmiş miyelom komorbidite indeksi gibi farklı uygulama kriterleri de kullanılabilir (103, 104)

### **2.11.1. Nakile uygun görülmeyen hastalarda tedavi**

OKİT adayı olan hastalar öncelikle 3-4 siklus indüksiyon tedavisinin ardından kök hücre hasadına (KHH) geçilir. KHH aşamasından sonra genellikle hastada OKİT aşamasına geçilir; ancak bazı seçilmiş standart sitogenetik riske sahip olan hastalarda OKİT kök hücre hasadından sonra relapsa kadar ertelenerek indüksiyon tedavisine devam edilebilir. Erken veya gecikmiş nakil stratejisine bakılmaksızın KHH yapılmalıdır (102).

OKİT'e uygun hastalarda genellikle indüksiyon tedavisi olarak bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd) rejimi kullanılır. VRd uzun zamandır kullanılan,

yüksek tam yanıt oranlarına sahip etkili bir rejimdir (102). Intergroupe Francophone du Myelome tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, erken OKİT olsun veya olmasın, VRd ile 4 yıllık OS oranının %80' in üzerinde olduğunu bildirilmiştir (105)

Yeni tanı MM'de daratumumab, lenalidomid ve deksametazon (DRd) rejimi VRd yerine kullanılabilir. Özellikle nöropatisi olan ve VRd rejimini tolere edemeyen hastalarda kullanılmasına rağmen genel maliyete ve uzun vadeli bilinen etkinlik nedeniyle çoğu hasta için VRd, DRd'ye göre tercih edilen rejimdir (102, 106)

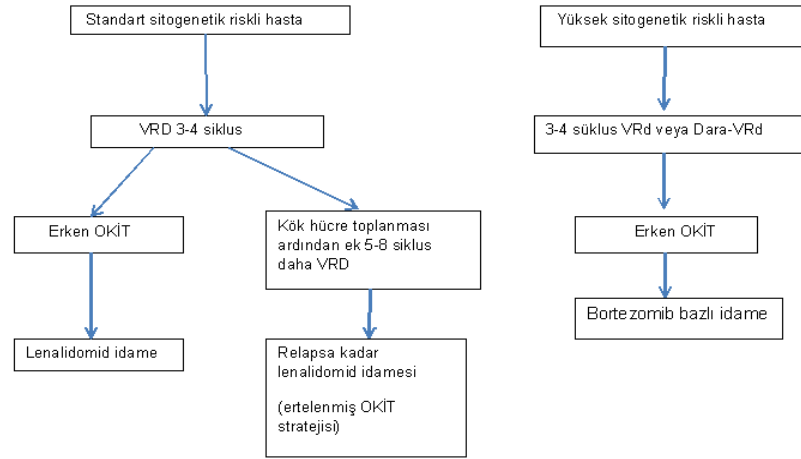
Lancet de 2019'da yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada OKİT öncesi daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazondur (Dara-VTd). Dara-VTd, bortezomib, talidomid, deksametazon (VTd) ile karşılaştırıldığında daha iyi bir PFS ve OS eğilimi ile ilişkilendirilmiştir. Faz 3 çalışmalarından daha fazla veri beklenmektedir (107).

İndüksiyon tedavisi olarak Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd), VRd'ye göre yüksek maliyeti ve ciddi kardiyak, renopulmoner toksisite riski nedeniyle önerilmemektedir (108).

Bazı durumlarda MM için tedavi rejimleri değiştirilmelidir. Örneğin, bortezomib, siklofosfamid, deksametazon (VCd), hafif zincir kast nefropatisi nedeniyle ABY ile başvuran hastalarda tercih edilen rejimimizdir (109). Benzer şekilde, lenalidomidin birinci basamak tedavi için onaylanmadığı ülkelerde başlangıç tedavisi olarak VRd yerine VTd kullanılabilir (102).

Yüksek sitogenetik riske sahip olan hastalarda, double hit ve triple hit MM durumunda, standart VRd rejimine daratumumab eklenmesi (Dara-VRd) önerilir (110).

OKİT sonrasında idame tedavi olarak standart sitogenetik riske sahip hastalarda idame lenalidomid tedavisi ile devam edilir. Geç nakil planı olan seçili standart sitogenetik risk grubunda olan hastalarda ise 8-12 siklus indüksiyon tedavisi sonrası relapsa kadar idame lenalidomid tedavisi ile devam edilir. Yüksek sitogenetik riske sahip hastalarda indüksiyon tedavisi sonrasında OKİT yapılır ardından bortezomib bazlı idame tedaviye geçilir (102).

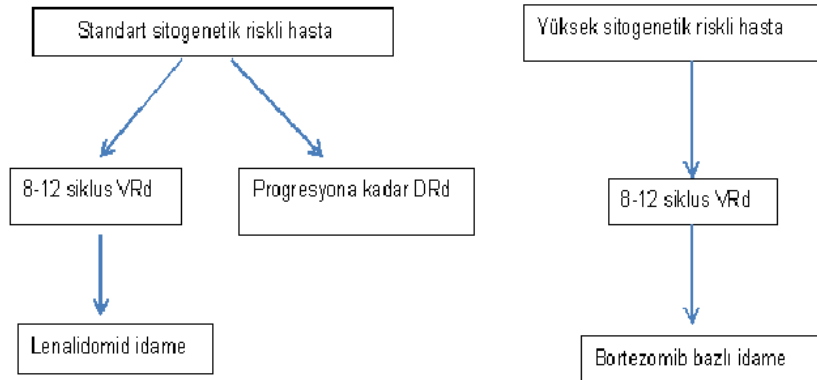


**Şekil 1.** OKİT'e uygun hastalarda tedavi algoritması (102)

### 2.11.2. Nakile uygun olmayan hastalarda tedavi

Nakil için uygun görülmeyen hastalarda VRd ve DRd indüksiyon tedavisinin iki ana rejimini oluşturur. Melfelan içeren rejimler, kök hücre hasarına ve akut lösemiye neden olma riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır. VRd, 8-12 siklus verildikten sonra idame tedavisine geçilir. DRd rejiminin dezavantajı ise progresyona kadar DRd rejiminin devam etmesinin gerekmesidir.

İndüksiyon tedavisinin ardından, idame tedavi seçimi, hastanın yüksek sitogenetik riskli veya standart sitogenetik riskli olmasına göre değişmektedir. Yüksek sitogenetik riskli hastalarda, indüksiyon tedavisinin ardından progresyona kadar bortezomib bazlı rejim ile idame tedaviye devam edilir. Standart sitogenetik riskli hastalarda ise indüksiyon tedavisinden sonra progresyona kadar lenalidomid ile idame tedavi önerilir (102).



**Şekil 2.** OKİT'e uygun olmayan hastalarda tedavi algoritması (102)

## 2.12. Tedaviye Yanıt Kriterleri

MM' de tedavi yanıtının değerlendirilme kriterleri 2016'da IMWG tarafından güncellenmiştir. Bu kriterler serum ve idrar monoklonal M proteinlerinin düzeyine, kemik iliği plazma hücre yüzdesine ve başlangıçta plazmasitom varsa boyutlarındaki değişikliklere göre kategorize edilerek düzenlenmiştir (111).

**Tablo 4.** Standart IMWG yanıt kriterleri (111)

Tam yanıt (TY-CR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdrar ve serum immunfiksasyonda monoklonal protein saptanmaması</li><li>• Yumuşak doku plazmasitomlarının düzelmesi ve</li><li>• Kontrol kemik iliğinde plazma hücre oranının %5'in altına inmesi</li></ul>
Sıkı tam yanıt (sTY – stringent CR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tam yanıt kriterlerine ek olarak;</li><li>• FLCR normal sınırlarda olması ve</li><li>• Kemik iliğinde immunohistokimyasal olarak plazma hücrelerinin olmadığı gösterilmesi</li></ul>
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum ve idrarda elektroforez ile M proteininin saptanmaması fakat immunfiksasyon ile saptanan M protein varlığı veya</li><li>• Serum M protein düzeyinde %90'dan fazla azalmaya ek &lt;100 mg/24h idrar M protein seviyesi olması</li></ul>
Kısmi yanıt (KY-PR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdrar M proteininde 24 saatlik idrarda % 90 azalması veya Serum M proteininde %50 azalma</li><li>• İdrar veya serum M proteini ölçülemediğinde, M protein yerine serbest hafif zincirleri arasındaki farkta %50 azalma olması</li><li>• İdrar ve serum M proteinleri ve serum hafif zincir de ölçülemiyorsa M protein yerine başlangıç kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 olması şartıyla plazma hücre oranında %50 azalma görülmesi</li><li>• Yumuşak doku plazmasitomlarında varsa %50 ve daha fazla azalma görülmesi</li></ul>
Minimal yanıt (MY)	<ul style="list-style-type: none"><li>• M proteininde %25-%49 oranında azalma görülmesi ve idrar M proteininde 24 saatte %50-%90 oranında azalma olması ve</li><li>• Tanı anında varsa plazmasitomlarda %50 veya daha fazla azalma</li></ul>
Durağan hastalık (DH-SD)	<ul style="list-style-type: none"><li>• TY KY, ÇİKY ve PD kriterlerine uymayan hastalık</li></ul>
İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aşağıdakilerden herhangi birinde en az %25 artış olması;</li><li>• Serum M proteininde 0,5g/dl ve üzerinde artış olması</li><li>• İdrar M proteininde 24 saatlik idrarda 200mg ve üzerinde artış olması</li><li>• İdrar ve serum M proteini ölçülemiyorsa kappa ve lambda FLC'deki fark &gt; 10 mg/dl olması</li><li>• Kemik iliği plazma hücre yüzdesinde %10 ve üzeri artış olması</li><li>• Yeni kemik lezyonları veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya boyutlarında %50 ve üzerinde artış olması</li><li>• Hiperkalsemi gelişmesi (plazma hücre hastalığına bağlı düşünülen) kalsiyum &gt;11,5 gr /dl olması</li></ul>
Klinik nüks	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının oluşması</li><li>• Mevcut kemik lezyonları veya plazmasitomların boyutlarında belirgin artış olması</li><li>• Kalsiyum seviyesinin &gt;11,5 mg/dl olması</li><li>• Hb'de 2 g/dl ve daha fazla düşüş olması</li><li>• Serum kreatininde 2mg/dl ve üzerinde artış olması</li><li>• Serum paraprotein ile ilişkili hiperviskozite olması</li></ul>

### 2.13. Multiple Miyelom Ve Böbrek Hastalığı

MM hastalarında BY, yapılan tanımlamaya göre değişmekle birlikte %20-50 arasında görülmektedir (4). MM'de böbrek hasarı prognoza olumsuz etkisi olan bir komplikasyondur. Tanı anında vakaların %20-40'ında, hastalık sürecinde %50'sinde BY gelişir. Olguların %10'unda RRT ihtiyacı olmaktadır, %50'sinde ise tedavi ile böbrek fonksiyonları geri döndürülebilir (5). Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Merkezi kaynaklarına göre RRT gören 160000 hastanın %1,5'inde son dönem böbrek hastalığı (SDBY) gelişme sebebi MM'dir (112). BY gelişen MM tanılı hastalarda yeni ilaçlar kullanılmadan geleneksel kemoterapi yöntemleri ile tedavi olan hastalarda medyan sağkalım 2 yılın altındadır (4, 65). Yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ve destekleyici bakım stratejilerinin ilerlemesiyle birlikte, medyan sağkalım son 20 yılda 6 yıla kadar çıkmıştır (113). ABY'nin, sağkalım üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Nitekim, literatüre göre, böbrek fonksiyonlarının geri döndürülmesinin, kemoterapiyle alınan cevaba göre daha iyi sağkalım göstergesi olduğu da gösterilmiştir (114).

IMWG, 2016'da MM böbrek hastalığına yaklaşımı güncelleyerek, ABY ile başvuran hastalarda RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılma yapılması önerilmektedir (5).

**Tablo 5.** RIFLE kriterleri

Evre	Kreatinin ve GFR değerleri	İdrar çıkış kriterleri
R(isk)	<ul style="list-style-type: none"><li>Kreatininde %50 üzerinde artış veya</li><li>GFR'de %25'den fazla düşüş</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>İlk 6 saatte &lt; 0,5 ml/kg/saat</li></ul>
I(njury)	<ul style="list-style-type: none"><li>Kreatininde 2 kat artış veya</li><li>GFR'de %50'den fazla düşüş</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>İlk 12 saatte &lt; 0,5 ml/kg/saat</li></ul>
F(ailure)	<ul style="list-style-type: none"><li>Kreatininde 3 kat artış veya</li><li>GFR'de %75'den fazla düşüş veya</li><li>Kreatinin <math>\geq</math> 4,0mg/dl</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>İlk 24 saatte &lt;0,3 mg/kg/sa veya</li><li>12 saatlik anüri</li></ul>
L(oss)	<ul style="list-style-type: none"><li>Böbreklerde total fonksiyon kaybı(RRT gereksinimi &gt; 4 hafta)</li></ul>	
E(nd stage)	<ul style="list-style-type: none"><li>SDBY(RRT gereksinimi &gt;3 ay)</li></ul>	

#### 2.13.1. Miyelom böbreği (kast nefropatisi)

MM'de BY'nin patogenezi daha ayrıntılı incelenecek olursa öncelikle monoklonal hafif zincirlerden, özellikle lambda hafif zinciri toksik etkisi sonucunda tübülointerstisyel alanda hasar oluşturması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Monoklonal Ig'in böbreğe toksik hasarı dışında; dehidratasyon, hiperürisemi, hiperkalsemi, nefrotoksik maddeler de BY gelişimine neden olabilir. Bu etkenler tek başlarına veya monoklonal Ig'lerin toksisitesini arttırarak böbrek yetmezliğinin

şiddetini arttırabilir. İdrar FLC oranı ile BY riskinin doğru orantılı olarak arttığı fakat tipi ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (115).

Dolaşımdaki FLC'ler glomerüllerden filtre edilir ve proksimal tübüllerden reabsorbe edilirler. Burada kubilin-megalin kompleks reseptör sistemi ile endositoz yoluyla hücre içine geçen FLC'ler lizozomlar içinde katabolize edilirler. MM'de, artmış FLC sonucunda proksimal tübüllerde, katabolizasyon kapasitesini aşar. Bunun sonucunda tübül içince FLC miktarı artar ve distal tübüllerde Bence-Jones proteini oluşur. Bence-Jones proteinleri de Tamm-Horsfal proteinlerine (THP) distal tübüllerde bağlanarak kast (silendir) oluşumuna sebep olur. Kastlar, distal tübülüsleri tıkayarak NFkB yolağının aktivasyonu ve mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) ekspresyonu ile inflamatuvar cevap, oksidatif stres, nekroz ve apoptoza yol açarak tübüler atrofi ve ve fibrozise yol açar. Sonuç olarak hasar gören tübülüs 'kast nefropatisi' ya da 'miyelom böbreği' olarak da adlandırılan böbrek hasarına neden olur. Kast nefropatisi, MM'deki böbrek hasarının %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Hiperkalsemi, asidoz, loop diüretikleri, dehidratasyon, miyelom böbreği hızlandıran önemli faktörlerdendir. Kast nefropatisi sıklıkla akut böbrek yetmezliğine neden olsa da, kronik böbrek hasarı ile de kendini gösterebilir (116-119). Çalışmalar, endositoz inhibisyonu (kubilin ve megalin kompleks reseptör sisteminin inhibisyonu) yoluyla FLC endositozunun bloklanmasının sitotoksisiteyi ortadan kaldırdığını göstermiştir (120, 121). Bu çalışmalar sonucunda, endositozun bu inflamatuvar süreçler için bir ön şart olduğu ve tübüler hasarı engellemek için üç potansiyel terapötik stratejinin temeli olduğu desteklenmektedir. Birincisi böbrek hasarı olan MM hastalarında FLC yükünü ortadan kaldırmak veya azaltmak; ikincisi, FLC toksisitesinin bir sonucu olarak aktive olan inflamatuvar yolları bloke etmek ve üçüncüsü, potansiyel olarak FLC endositozunu bloke etmektir (119).

MM kast nefropatisi, hem renal hem de genel sağkalım (OS) için son derece kötü prognozla ilişkilidir (122). Bununla birlikte, erken tedavi edilirse, bu antite, MM ile ilişkili tüm böbrek hastalıklarının potansiyel olarak en geri dönüşlü olanı olabilir (123).

### **2.13.2. AL amilodiyoz ve hafif zincir depo hastalığı**

MM' de böbrek hasarına neden olabilen ikinci mekanizma ise Ig' lerin glomerüler birikimi ile meydana gelir. Monoklonal hafif zincirler, glomerüllerde amiloid tarzda (primer amiloidoz gibi fibriler görünümde ve Kongo kırmızısına boyanan) ve amiloid dışı (hafif zincir depo hastalığı (LCDD), fibriler görünüm yoktur ve Kongo kırmızısı ile boyanmaz) birikerek glomerülopatiye neden olur. Glomerülopati sonucunda da nonselektif nefrotik düzeyde proteinüri görülür. MM hastalarında glomerüler hasar varlığını değerlendirmek için tanı anında 24 saatlik idrarda immünelektroforez, protein, albümin ve hafif zincirlerin kantitatif tayininin belirlenmesi önerilmektedir (124). Amiloidozisde vakaların %20'sinde tanı anında BY görülürken, LCDD'de nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte hastaların neredeyse tamamında tanı anında BY görülür. Amiloidoziste daha çok lambda hafif zincir görülürken, LCDD'de daha çok kappa tipi hafif zincir birikimi görülür (125, 126).

### **2.13.3. Tübüler fonksiyonel bozukluklar**

FLC'lerin proksimal tübülde birikmesiyle IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin de salınımı artarak tübüllerin parçalanmasına ve tübüler reabsorbsiyonun direk bozulmasına neden olur. Tübüler hasar sonucunda hafif zincirlerin, proksimal tübülde membran taşıyıcılarını (Na-K-ATPase) bozduğu düşünülmektedir (127). Proksimal tübüler hasar sonucunda glukozüri, aminoasitüri, hipofosfatemi ve bikarbonat kaybının görüldüğü, edinsel fankoni sendromu olarak adlandırılan bu reabsorbsiyon bozukluğu sonucunda proksimal renal tübüler asidoz görülür. Proksimal renal tübüler asidoz görülen erişkin hastalarda en sık sebep MM'dir. Hastaların %90'ında bundan kappa hafif zincir birikimi sorumlu tutulur(128).

### **2.13.4. Diğer böbrek hasarı yapan nedenler**

Hiperkalsemi, MM'de böbrek hasarına neden olan en önemli sebeplerden birisidir (69). Hiperkalsemide, kalsiyuma bağlı diürez sonucu dehidratasyon gelişir ve buna bağlı olarak da silendir nefropatisi gelişerek böbrek hasarını arttırır. Bu nedenle böbrek hasarının geri döndürülebilirliği için en kısa zamanda kalsiyum düzeyi normalleştirilmelidir. Serum kalsiyum düzeyi normale döndükten sonra böbrek fonksiyonları da normale döner (129). Kalsiyum düzeyinin 11,5 mg/dl üzerinde

olmasının, böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliği ile ilişkili olduğu da görülmüştür (69).

Hiperürisemi, malign hücrelerin nükleik asitlerinin parçalanması sonucu görülebilir. Plazma ürik asit düzeyi 15 mg/dl düzeyine kadar çıktıkça, böbrekten ürik asit atılımı da artar. 15 mg/ dl'nin üzerine çıkan ürik asit düzeyinde ise reabsorbsiyon sınırı aşılır ve ürik asit atımında aşırı artış olur. Bunun sonucunda distal ve toplayıcı tübüllerde ürik asit kristalleri oluşur ve böbrek hasarı gelişir (130-132). Bunun dışında dehidratasyon, sepsis, tümör lizis sendromu ve nefrotoksik ajan kullanımı gibi nonspesifik faktörler de böbrek hasarına sebep olabilmektedir. MM'de ayrıca membranoproliferatif, kresentik ve kriyoglobulinemik glomerülonefrit görülmekte olup daha az sıklıkta minimal change hastalığı da gelişebilmektedir (119).

**Tablo 6.** MM böbrek hasarı nedenleri (69)

<b>Hafif zincir atılımı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kast nefropatisi( miyelom böbrek)</li></ul>
<b>İmmünoglobulin doku birikimi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• AL amiloidoz</li><li>• LCDD</li></ul>
<b>Tübüler disfonksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fankoni sendromu</li></ul>
<b>Hızlandırıcı faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperkalsemi</li><li>• Nefrotoksik ajanlar</li><li>• Dehidratasyon</li></ul>

**Tablo 7.** MM'de klinik belirtiler ve böbrek hasarı tipleri arasındaki ilişkiler (133)

<b>Akut böbrek yetmezliği (ABY)</b>	- Miyelom kast nefropatisi - Akut tübüler nekroz - İyatrojenik etkiler - Böbrek parankiminin doğrudan infiltrasyonu - Akut tübülointerstisyel nefropati
<b>Proteinüri/nefrotik sendrom</b>	- LCDD - Amiloidoz
<b>Kronik böbrek hastalığı (KBH)</b>	- Amiloidoz - Miyelom kast nefropatisi - LCDD
<b>Fankoni sendromu</b>	- Proksimal tübülopati

### 2.13.5. Tedavi yaklaşımı

MM'de kalıcı böbrek hasarı olanlarda bile surveyi neoplazinin kontrolü belirler. Yeni tanı alan MM hastalarında öncelikle hastanın OKİT adayı olup olmadığı belirlenmelidir. Genç hastalarda OKİT ve yüksek doz kemoterapi standart olarak

uygulanmaktadır. Son yıllarda OKİT'e uygun hastalarda tedavi başlangıcında, bortezomib ve immünmodülatör ilaçların kullanılmasıyla pozitif sonuçlar görülmüştür (104, 134). Yakın zamanda yapılan klinik deneyler, "yeni" ajanlarla, özellikle proteazom inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların renal iyileşme şansının daha güçlü olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, yeni ajanlar çağında MM'de BY'nin tersine çevrilmesinin genel sağkalımı iyileştirip iyileştiremeyeceği konusunda çelişkili kanıtlar da vardır (134).

MM'de, BY önlenmesi için hemodinamik optimizasyon ve yeterli üriner klirensin sağlanması için gerekli volüm desteğinin sağlanması önemlidir. Bunun için intravenöz salin infüzyonu ile volüm artırılır. Nefrotoksisiteyi arttıracak ilaçlardan (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri gibi), intravenöz kontrast madde alımından ve özellikle loop diüretiklerinden kaçınılmalıdır. Loop diüretikler (furosemid), distal tübül sodyum atılımını artırarak THP çözünürlüğünü azaltacağından kast oluşumunu kolaylaştırdığı için tercih edilmezler. Hiperkalsemiye kalsiyuma bağlı diürez sonucu dehidratasyon ve renal vazokonstriksiyon gelişir ve buna bağlı olarak da silendir nefropatisi gelişimi hızlanır ve böbrek hasarını artırır. Bu nedenle hiperkalsemi tedavisinde agresif davranılmalıdır.(135)

Hiperkalsemiye yine intravenöz salin ile volüm desteği sağlanmalı, bifosfonatlardan özellikle ibandronat ve pamidronat, zolendronik asite göre düşük renal toksisite riski nedeniyle öncelikli tercih edilir (136, 137). Kreatin klirensi 30 ml/dak altında olan hastalarda bifosfonatların yerine denosumab kullanılabilir. Bu önlemlere rağmen düzelmeyen dirençli hiperkalsemi varlığında düşük kalsiyumlu diyalizat ile hemodiyaliz (HD) uygulanmalıdır (138).

Hiperürisemi daha önce de bahsedildiği gibi kast nefropatisini hızlandıran faktörlerden birisidir. Bu nedenle hiperüriseminin engellenmesi önem taşımaktadır. Kemoterapi öncesinde mutlaka hiperürisemi profilaksisi yapılmalıdır. Aspirin ve tiyazid diüretikleri gibi hiperürisemiye neden olan ilaçlardan kaçınılmalıdır. İdrar alkalizasyonu sağlanmalı ve pH>7 üzerinde tutulmalıdır. Ancak alkalizasyon öncesi idrardaki ürik asit düzeyini azaltmak için idrar volümü artırılmalıdır. Allopürinol,

kemoterapiden 1-2 gün önce ürat oluşumunun azalması için başlanmalı ve tedaviye 2 hafta kadar veya hiperürisemi riski azalana kadar devam edilmelidir (138).

**Tablo 8.** Miyeloma bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunun yönetimi (138)

<b>Genel önlemler</b> Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma Kristaloid çözeltilerle volüm arttırılması Diüretiklerden kaçınılır İntravenöz kontrast alımından kaçınılır Serum kalsiyum ve ürik asit düzeyleri takip edilir Gerekirse RRT
<b>Hiperkalsemi</b> Kristaloid çözeltilerle volüm arttırılması Loop diüretiklerinden kaçınılır Kalsitonin ve bifosfonat(pamidronat)
<b>Hiperürisemi</b> IV %0,9'luk İzotonik NaCl ile volüm genişletme Allopurinol(Ürat oluşumunu ksantin oksidazı inhibe ederek azaltır) Rasburikaz(Üratı suda çözünür metaboliti olan allantoine dönüştürür)
<b>FLC yükselmesi</b> IV %0,9'luk İzotonik NaCl ile intravasküler volüm arttırılır Bortezomib, lenalidomid veya talidomid içeren ajanlar verilir FLC'yi azaltmak için plazmaferez gibi ekstrakorporal tedaviler yapılabilir

MM ile ilgili yakın zamanlı epidemiyolojik çalışmalar, böbrek hastalığı sıklığı birkaç yıl içinde değişmese de, ciddi ABY olan hastalarda hem hematolojik yanıtın hem de genel sağkalımın son dekatta önemli ölçüde iyileştiğini göstermektedir. Bu gelişmeler yeni kemoterapötik ajanların yakın zamanda piyasaya sürülmesiyle ilişkilendirilmiştir (139, 140).

Miyelom böbreğin tedavisindeki başarı, tedavinin erken başlatılmasına ve FLC konsantrasyonlarında hızlı azalmaya bağlıdır. Serum FLC seviyelerinde erken düşüş, yüksek renal iyileşme oranı ile ilişkilidir. 21. günde FLC seviyelerinde önemli bir azalma sağlanırsa, şiddetli ABY olan hastaların %80'inde böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebildiği görülmüştür (141). Geleneksel kemoterapi protokolleri ile yapılan önceki çalışmalar, yüksek doz deksametazonun FLC'leri hızla azalttığını göstermiştir. Talidomid ve proteazom inhibitörü bortezomib gibi daha yeni yeni ajanlar da FLC konsantrasyonlarını hızla düşürür, buna renoprotektif kemoterapi adı verilmiştir (138). Bortezomib bazlı rejimlerle tedavi edilen MM hastaları için böbrek fonksiyonunda önemli iyileşme bildirilmiştir ve bu nedenle, ABY ile başvuran MM

hastaları için tercih edilen tedavi olarak kabul edilirler. Bortezomib, FLC konsantrasyonlarını hızla azaltır. Ek olarak, NFkB yolaklarını inhibe ederek lokal inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır ve tübüler hücrelere özgü antiapoptotik yolakları indükler (142). Bortezomib metabolizması böbrek fonksiyonundan etkilenmez ve bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara tam dozlarda güvenle uygulanabilir (143, 144). Bortezomib, talidomid ve lenalidomid, deksametazon ile birlikte verildiğinde BY geri dönebilmekte ve tedaviye miyelom yanıtı artmaktadır (145-147).

Yakın zamanda, kronik böbrek hastalığı olan MM hastalarında yeni ajanlardan karfilzomib ve pomalidomid ile etkili sonuçlar alınmıştır. Yapılan çalışmalarda relaps refrakter miyelom dahil, diyalize giren SDBY olan hastalarda karfilzomib kullanımının güvenli olduğu da gözlenmiştir (148).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında tanı alan, tedavi ve takipleri bu merkezde yapılan IMWG kriterlerine göre MM tanısı almış ve RIFLE kriterlerine göre ABY ile başvuran 97 hasta dahil edildi. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Dahil edilen hastalar seçilirken MM tanısı alan 520 hasta dosyası tarandı. Hastalar seçilirken aşağıdaki kriterler dikkate alındı.

1. 18 yaşından büyük olan
2. RIFLE kriterlerine göre ABY ile başvuran
3. Tanı anında yeterli anamnez bilgisi olan, laboratuvar, radyolojik ve kemik iliği sonuçlarına erişilebilen ve takiplerine merkezimizde devam eden hastalar
4. En az 4 kür indüksiyon kemoterapisi alanlar ve 4 kür KT sonrası, kontrol kemik iliği bakılarak yanıt değerlendirilmesi yapılan hastalar dahil edildi.

İlk 3 ay içerisinde ölen ve MGUS, SMM ve Waldenström Makroglobulinemisi tanısı alan hastalar ise dışlandı.

#### **3.1. Klinik, Laboratuvar, Kemik İliği ve Radyolojik Değerlendirme**

Tespit edilen 97 hastanın bilgileri, retrospektif olarak elektronik hastane yönetim bilgi sistemi ve hasta arşiv dosyaları incelenerek aşağıda sıralanan bilgiler kayıt edilmiştir.

1. Hastanın tanı yaşı, cinsiyeti
2. Tanı tarihi, son ziyaret tarihi ve ölen hastalarda ölüm tarihi
3. Başvuru anındaki ana şikayeti
4. Ek komorbid hastalıklar ( hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, maligniteler, akciğer hastalıkları ve diğer hastalıklar)
5. Başvuru anındaki laboratuvar değerleri
  - (a) Hemogram değerleri ( hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, nötrofil, trombosit, MCV, MPV)

- (b) Biyokimya değerleri (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, albümin, total protein, ürik asit, alkale fosfat, ESR, CRP, SB2M, LDH)
  - (c) Paraprotein tipleri, düzeyleri (IgG kappa ve lambda, IgA kappa ve lambda, IgM kappa ve lambda, serbest lambda hafif zincir ve serbest kappa hafif zincir) ve etkilenen/etkilenmeyen FLC oranı (FLCR)
  - (d) Kreatinin bazlı formüllerle hesaplanabilen (MDRD'ye göre) glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
6. Başvuru anında plazmasitom ve litik lezyon varlığı, litik lezyon varsa litik lezyonun bulunduğu yer
  7. Başvurudaki kemik iliği plazma hücre oranı
  8. Başvuru anındaki ISS evresi ve DSS evresi ( R-ISS evrelemesi hastaların genetik sonuçlarına yeterince ulaşamadığı için kullanılmadı) kaydedildi.
  9. ABY ile başvuran hastaların böbrek hasarı derecesi, başvuru anındaki kreatinin ve GFR düzeylerine göre, RIFLE kriterleri kullanılarak;
    - (a) Risk: Başlangıç düzeyine göre 7 gün içinde kreatinin düzeyinde %50 artış
    - (b) İnjury: Kreatininde 2 kat artış
    - (c) Failure: Kreatininde üç kat artış veya kreatinin >4mg/dl tanımlanarak 3 gruba ayrıldı. RIFLE kriterleri daha önce **tablo 5**'de gösterilmiştir. Hastalar yalnızca serum kreatinin (SCr) standardına göre evrelendirildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kriterleri, tüm GFR veya kreatinin klirens denklemleri yalnızca kararlı durum koşullarında geçerli olduğu için elimine edilmiştir(149). Retrospektif bir çalışmada idrar çıkış bilgilerinin elde edilmesindeki zorluktan dolayı idrar çıkış kriterleri de kullanılamamıştır.
  10. Hastaların birinci basamakta aldıkları tedavi protokolü, tedaviye başlama zamanı, tanı ile tedaviye başlama zamanı arasında geçen süre ( $\leq 5$  gün ve  $> 5$  gün olarak kategorize edildi) ve devam eden takibinde OKİT uygulanma durumu kaydedildi.
  11. Tedaviye miyelom yanıtı, **tablo 4**'te daha önce gösterilen IMWG yanıt kriterleri baz alınarak en az 4 kür indüksiyon kemoterapisi sonrası değerlendirildi. Tedaviye yanıt alınan grup TY, sTY ve ÇİKY olarak, yanıt alınmayan grup ise KY, MY, DH, PH olarak kabul edildi.

12. Hastaların ilk başvuru anında HD, plazmaferez ve radyoterapi yapılma durumları kaydedildi.
13. Böbrek biyopsisi yapılanlarda biyopsi sonuçları incelendi.
14. Hastalarda en az 4 kür indüksiyon tedavisi sonrası renal yanıt **tablo 9'** da gösterildiği üzere IMWG antimiyelom tedaviye renal yanıt kriterleri baz alınarak değerlendirildi (5). Tam yanıt alınan hastalar BY düzelen, parsiyel yanıt, minör yanıt ve yanıt alınamayan hastalar BY düzelmeyen hastalar olarak kategorize edildi.

**Tablo 9.** IMWG antimiyelom renal yanıt kriterleri (5)

Tam yanıt	GFR 50 ml/dk altından 60 ml/dk'nın üstüne çıkması
Parsiyel yanıt	GFR 15 ml/dk'nın altından 30-59 ml/dk'ya çıkması
Minör yanıt	GFR'nin 15 ml/dk'nın altından 15-29 ml/dk'ya veya 15-29 ml/dk'dan 30-59 ml/dk'ya çıkması

15. BY düzelen hastalarda, BY'nin düzelleme süresi, BY'nin ortaya çıkmasında etkili olabilecek risk faktörleri (hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, analjezik kullanımı, kalp yetmezliği, kontrast madde, dehidratasyon) varlığı incelendi.
16. Hastaların devam eden takiplerinde relaps refrakter BY gelişme durumu ve refrakter böbrek yetmezliğinin gelişme tarihi kaydedildi.
17. Takipte HD ihtiyacı olan hastalar ve HD'den çıkış durumu değerlendirildi.
18. Hastaların, devam eden takiplerinde son renal değerlendirmesi (renal fonksiyon normal, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği) yapıldı ve SDBY gelişen hastalarda SDBY geliştiği tarih kaydedildi.
19. Ölen hastaların ölüm tarihi ve ölüm sebebi, yaşayan hastaların son kontrol tarihi kaydedildi. Genel sağkalım değerlendirmesi için ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre, yaşayan hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bu veriler değerlendirilerek BY düzelen ve düzelmeyen hastalar yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, geliş kreatinin düzeyleri, birinci basamak tedavi ile tanı arasında geçen süre, evre, hemogram, biyokimya, paraprotein tipleri, plazmasitom ve litik lezyon varlığı, başlangıç anındaki HD ve plazmaferez yapılma durumu, etki eden risk faktörleri, renal biyopsi sonuçları, alınan kemoterapi protokolleri ve 4 kür

kemoterapi sonrası IMWG miyelom yanıtları kıyaslanarak BY'nin düzelmesine etki eden faktörler ve tedaviye miyelom yanıtı ile ilişkisi ve OS ilişkisi araştırıldı.

### **3.2. İstatistiksel Değerlendirme**

Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur.

Çözümleyici analizlerde kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri, histogram grafikleri ve merkezi limit teoremi göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olarak değerlendirilen sürekli değişkenler için gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t testi; normal dağılıma uygun olarak değerlendirilmeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin ilişkisinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon testi; uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirilmiş; gruplar arası sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Verilerin girişi ve istatistiksel analizi IBM SPSS 24,0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

### **3.3. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni**

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.08.2022 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/545 sayı ve 2022/375 karar no ile onay alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda MM tanılı ABY ile başvuran 97 hasta incelendiğinde hastaların %69,07'si (n=67) erkek, %30,93'ü (n=30) kadın hastalar yer almaktadır. Erkek/kadın oranı: 2,23 saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama yaşı 62,91±8,81 yıldır. Hastaların en büyüğü 83 yaşında, en küçüğü ise 40 yaşındadır. Ortanca yaş ise 63 olarak bulunmuştur.

**Tablo 10.** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Yaş (yıl)						
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	SS	Medyan	Maks	Min
Erkek	67	69,07	63,37	8,65	62	83	44
Kadın	30	30,93	61,87	9,22	64	78	40
Toplam	97	100	62,91	8,81	63	83	40

Hastalarda tanı anında eşlik eden komorbiditelere bakıldığında en sık %52,58 (n=51) ile hipertansiyon mevcuttu. Koroner arter hastalığı %18,55 (n=18), diabetes mellitus %11,34'ünde (n=11), kalp yetmezliği %10,31'inde (n=10), malignite ise %4,12 (n=4) hastada tespit edildi. Hastaların %30,9'unda (n=30) ek komorbidite saptanmazken %69,1'inde (n=67) en az bir komorbid hastalık, %25,7'sinde (n=25) ikiden fazla komorbid hastalık eşlik etmekteydi.

**Tablo 11.** Ek komorbid hastalıklar

		Sayı (n)	Yüzde (%)
		Yok	46
Hipertansiyon	Var	51	52,58
	Yok	86	88,66
Diabetes Mellitus	Var	11	11,34
	Yok	87	89,69
Kalp Yetmezliği	Var	10	10,31
	Yok	79	81,45
Koroner arter hastalığı	Var	18	18,55
	Toplam	97	100

Hastaların tanı anında temel başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %28,87'sinde (n= 28) sırt ve bel ağrısı, %21,65'i (n=21) halsizlik, %20,62' si (n=20) kemik ağrısı, %10,3' ü (n=10) nefes darlığı, %9,28' i (n=9) üremik semptomlarla başvurmuştur. Bu verilere göre en sık başvuru şikayeti sırt ve bel ağrısıdır.

**Tablo 12.** Başvuru anında temel şikayet

	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Başvuru anında temel şikayet	Sırt ve bel ağrısı	28	28,87
	Kemik ağrısı	20	20,62
	Üremik semptomlar	9	9,28
	Nefes darlığı	10	10,31
	Kilo kaybı	8	8,25
	Halsizlik	21	21,65
	Diğer semptomlar	1	1,03
	Toplam	97	100

#### 4.2. Hemogram ve Biyokimya Değerleri

Hastaların başvuru anındaki hemogram değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin düzeyleri  $9,5 \pm 1,58$  g/dl, beyaz küre sayısı  $7,63 \pm 3,79$  bin/ul, nötrofil sayısı  $4,72 \pm 2,63$  bin/ul, trombosit sayısı ise  $212.453 \pm 94.695$  mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Bakılan diğer hemogram değerleri **tablo 13**'te gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Başvuru anında hemogram değerleri

	Ortalama	SS	Medyan	Maks	Min
WBC(bin/ul)	7.63	3.79	6.74	30.00	1.79
Nötrofil(bin/ul)	4.72	2.63	4.15	16.440,	0,75
Hemoglobin(g/dl)	9,5	1,58	9,4	13,4	5,1
Hematokrit	28,4	4,46	28	42,1	16
Trombosit(mm <sup>3</sup> )	212.453	94.695	198.000	596.000	47.000
MPV (fL)	8,64	1,57	8,4	13	6,1
MCV (fL)	92,57	5,71	92,3	107	79

Başvuru anındaki hemoglobin değerleri incelendiğinde tüm erkek hastalarda hemoglobin değeri  $<13,5$  gr/dl, tüm kadın hastalarda ise  $<12$  gr/dl olarak bulunduğu hastaların %100'ü (n=97) anemik olarak saptandı. Anemik hastaların %88,66'sında (n=86) normositer anemi, %9,28'inde makrositer anemi ve %2,06'ında mikrositer anemi saptanmıştır. Hastaların % 2,06'sında (n=2) nötropeni, %30'unda (n=30) trombositopeni saptanmıştır.

Hastaların başvuru anındaki biyokimya değerleri incelendiğinde kreatinin değeri ortalama  $3,78 \pm 2,3$  mg/dl, ortalama ürik asit değeri  $7,3 \pm 2,71$  mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum değeri  $10,59 \pm 2,32$  gr/dl, ortalama albümin değeri  $3,56 \pm 0,72$  gr/dl, ortalama total protein değeri  $7,82 \pm 2,1$  gr/dl ve ortalama GFR  $22,68 \pm 12,97$

ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olarak saptandı. Diğer biyokimyasal değerler ise **tablo 14**'te özetlenmiştir.

**Tablo 14.** Başvuru anındaki biyokimya değerleri

	Ortalama	SS	Medyan	Maks	Min
GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	22,68	12,97	21	49	4,6
BUN(mg/dl)	45,95	22,67	42	106	12
Kreatinin(mg/dl)	3,78	2,30	2,82	13,20	1,37
Ürik asit(mg/dl)	7,3	2,71	7,2	14,5	2,3
Sodyum(mEq/L)	137,53	4,51	137	153	126
Potasyum(mEq/L)	4,69	,69	4,6	6,5	3,2
Klor(mEq/L)	102,18	7,61	103	120	55
Kalsiyum(mg/dl)	10,59	2,32	9,6	17,3	6,9
Fosfor(mg/dl)	4,34	1,33	4,1	8	1,4
Albumin(g/dl)	3,56	,72	3,6	4,8	2
Total protein(g/dl)	7,82	2,1	6,9	13,1	3,8
ESR(mm/saat)	92,75	34,46	103	150	10
CRP(mg/L)	19,61	30,26	7,3	168	0,2
LDH(U/L)	240,56	104,98	210	660	100
SB2M(ng/ml)	10.107	6.736	8.333	32.601	1.824
ALP(IU/L)	88,9	44,89	78	296	30

Hastaların paraprotein tipleri incelendiğinde %43,3'ünün (n=42) IgG , %35,05'inin (n=34) serbest hafif zincir, %20,61'inin (n=20) IgA tipi olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda IgM ve IgD tipleri hiç saptanmamıştır. Paraprotein alt tipleri ise **tablo 15**'de özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Paraprotein alt tipleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Paraprotein tipi	IgG kappa	28	28,87
	IgG lambda	14	14,43
	IgM kappa	0	0
	IgM lambda	0	0
	IgA kappa	15	15,46
	IgA lambda	5	5,15
	Serbest kappa	15	15,46
	Serbest lambda	19	19,59
	Non sekretuar	1	1,03
	Toplam	97	100

### 4.3. Evreleme

Hastalar ISS ve DSS evrelemelerine göre gruplandırıldığında en sık %73,2 (n=71) ile ISS evre 3 ile, DSS'ye göre en sık %63,92 (n=62) ile evre 3b ile başvurdukları tespit edilmiştir. Evreleme bilgileri **tablo 16**'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** ISS ve DSS'ye göre hastaların dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
ISS Evrelemesi	Evre 1	7	7,22
	Evre 2	19	19,59
	Evre 3	71	73,20
DSS Evresi	1a	5	5,15
	1b	2	2,06
	2a	10	10,31
	2b	13	13,40
	3a	5	5,15
	3b	62	63,92
Toplam		97	100,00

#### 4.4. Kemik İliği Değerlendirmesi

Hastaların tanı anında kemik iliği plazma hücre yüzdeleri incelendiğinde ortalama %51,32±26,79 olduğu görülmüştür. Hastaların 75'inin kemik iliği plazma hücre yüzdesi %30'un üzerinde saptanmıştır.

#### 4.5. Akut Böbrek Yetmezliği İle Başvuran Hastaların Derecelendirilmesi

Hastalar daha önce **tablo 5**'te gösterilen RIFLE sınıflamasına göre değerlendirildiğinde risk grubunda %18,6 (n=18), injury grubunda %45,4 (n=44) ve failure grubunda %36,1 (n=35) hasta tespit edilmiştir.

**Tablo 17.** RIFLE'ye göre hastaların sınıflandırılması

		Sayı (n)	Yüzde (%)
RIFLE	Risk	18	18,6
	Injury	44	45,4
	Failure	35	36,1
Toplam		97	100

#### 4.6. Görüntüleme Sonuçları

Hastaların %15,46'sında (n=15) plazmasitom izlendi. Hastaların %65,98'inde (n=64) litik lezyon görüldü. Litik lezyon görülen hastalarda lezyonlar en sık %43,75 (n=28) ile vertebralarda izlenmiştir. litik lezyon dağılımları **tablo 18**'de özetlenmiştir.

**Tablo 18.** Litik lezyonların dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Litik lezyon yeri	Vertebra	28	43,75
	Kosta	5	7,81
	Kafatası	6	9,38
	Pelvis	8	12,5
	Yaygın litik lezyon	15	23,44
	Femur	2	3,13
Toplam		64	100

**Tablo 19.** Böbrek biyopsisi sonuçları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Böbrek biyopsisi	Yok	89	91,8
	Kast nefropatisi	5	5,2
	AL Amiloidoz	1	1
	Glomerülonefrit	2	2,1
Toplam		97	100

#### 4.7. Böbrek Yetmezliği Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri

BY'nin gelişmesinde etkili risk faktörleri incelendiğinde hastaların %32,99'unda (n=32) hiperkalsemi, %31,96'sında (n=31) hiperürisemi, %25,77'sinde (n=25) analjezik kullanımı, %11,34'ünde (n=11) dehidratasyon, %10,31'inde (n=10) kalp yetmezliği ve %8,24'ünde (n=8) kontrast madde alımı tespit edilmiştir. Hastaların %14,4'ünde (n=14) risk faktörü tespit edilmemiştir.

#### 4.8. Tedavi, Tedavi Yanıtları ve Takip İzlemleri

Hastalarımızın %24,74'ünde (n=24) başvuruda HD ihtiyacı olduğu görüldü. HD yapılan hastaların %29,41'i (n=24) HD'den çıkış sağlarken, %70,59'u (n=10) HD bağımlı kaldı. Hastaların %19,59'unda (n=19) relaps refrakter böbrek yetmezliği gelişti. Hastaların devam eden takiplerindeki HD durumları **tablo 20'**de özetlenmiştir.

Hastalardan %4,12'ünde (n=4) hiperviskozite semptomları görülmesi üzerine plazmaferez uygulanmış, %12,37'sine (n=12) ilk başvuruda plazmasitom nedeni radyoterapi uygulanmıştır.

**Tablo 20.** Hastaların başvuru ve takipteki HD durumları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Başvuruda diyaliz varlığı	Yapılmadı	73	75,26
	Yapıldı	24	24,74
Relaps refrakter böbrek yetmezliği	Yok	78	80,41
	Var	19	19,59
Takipte HD ihtiyacı	Olmadı	63	64,95
	Oldu	34	35,05
HD yapılanlarda HD'den çıkış	Yok	24	70,59
	Var	10	29,41

Devam eden takiplerinde hastalardan %37,11'ine (n=36) OKİT yapıldığı tespit edilmiştir.

Hastalarda first line tedavi ile tanı arasında geçen süre ortalama  $11,06 \pm 12,95$  gün olarak tespit edildi.

BY düzelen hastalarda BY'nin düzeme süresi ortalama  $19,72 \pm 16,62$  gün olarak hesaplanmıştır. Minimum 6 günde maksimum ise 90 günde düzeme görülmüştür.

Hastaların takip süresince son renal değerlendirmeleri incelendiğinde %24,7'sinin (n=24) SDBY, %42,3'ünün (n=41) kronik böbrek hastası, %33'ünün (n=32) ise renal fonksiyonlarının normal olduğu görüldü.

Hastalarda uygulanan kemoterapi protokolleri incelendiğinde hastaların %39,2'sinde (n=38) VAD protokolü aldığı görülmüştür. Diğer hastaların tamamında %61,8 (n=59) oranında bortezomib bazlı rejim aldığı görülmektedir. Hastaların aldığı kemoterapi protokolleri **tablo 21'de** gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Uygulanan kemoterapi protokolleri

Kemoterapi protokolü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Vinkristin-adriamisin-deksametazon(VAD)	38	39,2
Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon(VCd)	29	29,9
Bortezomib-deksametazon(VD)	16	16,5
Bortezomib-Melfalan-Prednizon(VMP)	8	8,2
Bortezomib-Talidomid-Deksametazon (VTd)	6	6,2
Toplam	97	100

Hastalar daha önce **tablo 9'** da gösterilen IMWG antimiyelom tedaviye renal yanıt kriterlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %49,5'inde (n=48 ) tam yanıt, %10,3'ünde (n=10) parsiyel yanıt, %17,5'inde (n=17) minör yanıt, %22,7'sinde (n=22) hiç renal yanıt alınamadığı görülmüştür. Hastalarda tam yanıt alınanlar, BY düzelen hastalar olarak kabul edildi. Parsiyel yanıt, minör yanıt ve hiç yanıt alınamayanlar BY düzelmeyen hastalar olarak kabul edildi. Bu bağlamda hastaların %49,5'i (n=48 ) BY düzelen, %50,5'i (n=49) BY düzelmeyen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı.

Hastaların en az 4 kür birinci basamak tedavi sonrası, verilen kemoterapiye IMWG miyelom yanıtları **tablo 22'de** özetlenmiştir. IMWG antimiyelom tedaviye renal yanıtları ise **tablo 23'te** gösterilmiştir.

**Tablo 22.** 4 kür sonrası verilen kemoterapiye IMWG miyelom yanıtları

		Kemoterapi									
		VAD		VCd		VD		VMP		VTd	
		n	%	(n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
	TY	11	28,95	11	37,93	2	12,5	1	12,5	3	50
	sTY	5	13,16	4	13,79	2	12,5	1	12,5	0	0
	ÇİKY	6	15,79	5	17,24	1	6,25	0	0	1	16,67
	KY	8	21,05	6	20,69	2	12,5	5	62,5	2	33,33
	MY	0	0	0	0	3	18,75	0	0	0	0
	DH	7	18,42	1	3,45	1	6,25	1	12,5	0	0
	PH	1	2,63	2	6,9	5	31,25	0	0	0	0

**Tablo 23.** IMWG anti miyelom kriterlerine göre tedaviye renal yanıt oranları

		Kemoterapi									
		VAD		VCd		VD		VMP		VTd	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Tam yanıt	23	60,53	12	41,38	6	37,50	4	50	3	50
	Parsiyel yanıt	3	7,89	5	17,24	1	6,25	0	0	1	16,67
	Minör yanıt	7	18,42	5	17,24	3	18,75	1	12,5	1	16,67
	Yanıt alınamadı	5	13,16	7	24,14	6	37,5	3	37,5	1	16,67
	Toplam	38	100	29	100	16	100	8	100	6	100

#### 4.9. Böbrek Yetmezliği Düzelen ve Düzelmeyen Hastaların Kıyaslanması

##### 4.9.1. Demografik özellikler, komorbidite, risk faktörleri ve laboratuvar parametreleri

BY düzelen (n=48) ve BY düzelmeyen (n=49) hastalar kıyaslandığında gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,417 ve p=0,618). Bulgular **tablo 24**'te özetlenmiştir.

**Tablo 24.** Renal yanıt üzerine demografik özelliklerin etkisi

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	35	52,24	32	47,76	67	100	0,417
	Kadın	13	43,33	17	56,67	30	100	
Yaş	<65 yaş	26	47,27	29	52,73	55	100	0,618
	≥65 yaş	22	52,38	20	47,62	42	100	

Hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların sayısı ve çeşidinin, BY düzelmesine etkisi tespit edilememiştir. Bulgular **tablo25**'te gösterilmiştir.

**Tablo 25.** Komorbid hastalıklar ve BY düzelme ilişkisi

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Komorbidite sayısı	<2	38	52,78	34	47,22	72	100	0,271 <sup>a</sup>
	≥2	10	40	15	60	25	100	
Hipertansiyon	Yok	26	56,52	20	43,48	46	100	0,188 <sup>a</sup>
	Var	22	43,14	29	56,86	51	100	
Diabetes Mellitus	Yok	44	51,16	42	48,84	86	100	0,355 <sup>a</sup>
	Var	4	36,36	7	63,64	11	100	
Kalp Yetmezliği	Yok	43	49,43	44	50,57	87	100	1
	Var	5	50	5	50	10	100	

<sup>a</sup>Pearson Ki-kare Testi<sup>b</sup>Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Hastalar başvuru anında kreatinin düzeylerine göre **tablo 5**'te daha önce gösterilen RIFLE kriterlerine göre ABY derecelendirilmesi incelendiğinde; risk grubunda bulunan 18 hastanın %77,78' inde (n=14) BY düzeldiği, injury grubunda bulunan 44 hastanın %63,64'ünün (n=28) BY düzeldiği, failure grubunda bulunan 35 hastanın %82,86'sında (n=6) ise BY düzelmediği görülmüştür. Geliş kreatinin düzeyi ve dolayısıyla RIFLE düzeyi arttıkça BY geri döndürülemez oranı artmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0,001). ABY derecesinin, renal yanıtı öngördüğü tespit edildi. RIFLE derecesi ve BY düzelme ilişkisi **tablo 26**'da gösterilmiştir.

**Tablo 26.** RIFLE ve BY düzelme ilişkisi

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Başvuru anında RIFLE sınıflaması	Risk	14	77,78	4	22,22	18	100	<0,001
	Injury	28	63,64	16	36,36	44	100	
	Failure	6	17,14	29	82,86	35	100	
	Toplam	48	49,48	49	50,52	97	100	

Hastalarda BY gelişmesine etki eden risk faktörlerinin, BY düzelmesine etkisi incelendiğinde hiperürisemi, analjezik kullanımı, kalp yetmezliği ve dehidratasyon faktörlerinin BY düzelmesi ile ilişkisi saptanmamıştır. Kontrast madde alımı ile ilişkisine ise hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak yorum yapılamamıştır. Hiperkalsemi görülen 32 hastanın %78,13'ünde (n=25) BY düzeldiği, görülmüş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

BY gelişimine etki eden risk faktörlerinin, BY düzelmesi ile ilişkileri **tablo 27**'de özetlenmiştir.

**Tablo 27.** BY gelişimine etki eden risk faktörlerinin, BY düzelmesi ile ilişkileri

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Hiperkalsemi	Yok	23	35,38	42	64,62	65	100	<0,001
	Var	25	78,13	7	21,88	32	100	
Hipertürisemi	Yok	36	54,55	30	45,45	66	100	0,146
	Var	12	38,71	19	61,29	31	100	
Analjezik	Yok	35	48,61	37	51,39	72	100	0,77
	Var	13	52	12	48	25	100	
Kontrast madde	Yok	46	51,69	43	48,31	89	100	-
	Var	2	25	6	75	8	100	
Dehidratasyon	Yok	45	52,33	41	47,67	86	100	0,118
	Var	3	27,27	8	72,73	11	100	
Kalp yetmezliği	Yok	45	50	45	50	90	100	0,716
	Var	3	42,86	4	57,14	7	100	

Hastaların tanı anındaki hemogram değerleri incelendiğinde, beyaz küre sayısı, nötrofil değeri, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, MPV ve MCV değerleri ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastaların geliş biyokimya değerlerine bakıldığında; BUN düzeyi BY düzelen hastalarda ortalama  $39,68 \pm 23,8$  mg/dl olarak tespit edilmiş ve BY düzelmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,006$ ). Başvuru anındaki kreatinin düzeyi, BY düzelen grupta ortalama  $2,67 \pm 1,41$  mg/dl saptanarak BY düzelmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi, BY düzelen hastalarda ortalama  $11,33 \pm 2,49$  mg/dl bulunmuş ve BY düzelmesinde etkili faktörlerden biri olduğu kanıtlanmıştır ( $p=0,002$ ). Serum fosfor düzeyi BY düzelmeyen grupta  $4,84 \pm 1,28$  mg/dl bulunmuş ve BY düzelen gruba göre anlamlı yüksek olduğu ve hiperfosfateminin BY düzelmemesine etkili olabileceği tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Total protein düzeyi ise ortalama  $8,29 \pm 2,32$  mg/dl olarak bulunmuş ve BY düzelmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,028$ ). Ürik asit, LDH, ALP, ESR ve CRP düzeyleri ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer biyokimyasal değerlerin ilişkisi **tablo 28**'de gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalar sonucunda FLCR'nin  $\geq 100$  olmasının SMM'den MM'ye hızlı ilerlemede bir öngörü olduğu belirlenmiş ve IMWG son klavuzunda  $FLCR \geq 100$

olmasının CRAB kriterleri karşılanmasa dahi MM’de tedavi endikasyonu olarak belirlendiği daha önce **tablo 1** ve **tablo 2**’de gösterilmiştir. Serum FLCR tanı anında kullanımına ek olarak hastalık izlemi ve yanıt değerlendirmesinde de kullanılır. Kast nefropatisinde FLCR düşme hızının renal iyileşmenin önemli prediktörlerinden birisi olduğu tespit edilmiştir (150). Biz de çalışmamızda, bu bilgiler dikkate alınarak hastaları  $FLCR \geq 100$  ve  $FLCR < 100$  olarak 2 gruba ayırdık. FLCR ile BY düzelmesi arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.  $FLCR \geq 100$  olan 35 hastanın %57,14’ünde (n=20) BY düzelmediği, %42,86’sında (n=15) ise BY düzeldiği görülse de FLCR ile BY düzelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,327).

**Tablo 28.** Biyokimya değerleri ve BY düzelleme ilişkisi

	Renal yanıt				p
	BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BUN(mg/dl)	39,68	23,80	52,09	19,88	<b>0,006</b>
Kreatinin(mg/dl)	2,67	1,41	4,87	2,49	<b>&lt;0,001</b>
Ürik asit(mg/dl)	6,76	2,73	7,83	2,60	0,051
Sodyum (mEq/L)	136,9	4,82	138,14	4,15	0,175
Potasyum (mEq/L)	4,56	0,64	4,82	,72	0,06
Klor (mEq/L)	100,71	9,32	103,61	5,14	0,06
Kalsiyum (mg/dl)	11,33	2,49	9,87	1,9	<b>0,002</b>
Fosfor(mg/dl)	3,83	1,19	4,84	1,28	<b>&lt;0,001</b>
Albumin (g/dl)	3,39	0,72	3,73	0,68	0,128
Total protein(g/dl)	8,29	2,32	7,36	1,76	<b>0,028</b>
ESR(mm/saat)	97,25	34,87	88,35	33,81	0,205
CRP(mg/L)	21,95	33,61	17,31	26,72	0,452
LDH(U/L)	221,85	74,37	258,88	126,23	0,082
B2 Mikroglobulin(U/L)	7.223,15	4.220,84	12.933,73	7.538,63	<b>&lt;0,001</b>
ALP	97,67	54,91	80,31	30,44	0,059
Başvuruda GFR ((ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ))	29,34	11,50	16,16	10,91	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.9.2. Tedavi ve tedavi yanıtlarının BY düzelleme ile ilişkisi

Hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde; VAD protokolü alan 38 hastadan %60,53’ünde (n=23) BY’nin düzeldiği, VCD protokolü alan 29 hastadan

%41,38'inin (n=12) BY'nin düzeldiği, VD protokolü alan 16 hastadan %37,5'inin (n=6) BY'nin düzeldiği, VMP rejimi alan 8 hastanın %50'sinde (n=4) BY'nin düzeldiği ve VTD protokolü alan 6 hastanın ise %50'sinde (n=3) BY'nin düzeldiği görülmüştür. VAD protokolü alan hastaların % 60,53 (n=23) BY düzelme oranı yüksek saptanmıştır. Son yıllarda bortezomib bazlı rejimlerin kullanımının arttığı gözlenmiştir. Kemoterapi protokolleri ve renal yanıt oranları **tablo 29'da** gösterilmiştir.

Hastalar 4 kür indüksiyon kemoterapisi sonrası, tedaviye miyelom yanıtı açısından incelendiğinde; tedaviye yanıt alınan grup TY, sTY ve ÇİKY olarak, yanıt alınmayan grup ise KY, MY, DH, PH olarak kabul edildi. Tedaviye miyelom yanıtı ile BY düzelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,258). Tedavi miyelom yanıtı ile BY düzelmesi arasındaki ilişki durumu **tablo 30'** da özetlenmiştir.

Hastaların başvuru anındaki HD durumu ve renal yanıt ilişkisi değerlendirildiğinde, HD yapılan 24 hastanın %75'inin (n=18) BY düzelmediği, %25'inin (n=6) BY düzeldiği görülmüştür. Başvuru anında HD ihtiyacının olması BY düzelmesi üzerine kötü prognostik etkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,039). Başvuru anında hiperviskozite semptomları nedeniyle plazmaferez yapılan 4 hastanın tamamında BY düzeldiği görülmüştür. Hasta sayısı az olmasına rağmen başvuru anında plazmaferez yapılan hastaların BY daha kolay çıktığı düşünülebilir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,039). Başvuru anında radyoterapi yapılması ile BY düzelmesi arasında ise ilişki saptanmamıştır. Bulgular **tablo 31'**de özetlenmiştir.

**Tablo 29.** Kemoterapi protokolleri ve renal yanıt oranları

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Kemoterapi	VAD	23	60,53	15	39,47	38	100	-
	VCD	12	41,38	17	58,62	29	100	
	VD	6	37,5	10	62,5	16	100	
	VMP	4	50	4	50	8	100	
	VTD	3	50	3	50	6	100	

Ki-kare testi geçersizdir.

**Tablo 30.** Tedaviye miyelom yanıtı ile renal yanıt arasındaki ilişki

		Renal yanıt						p
		BY düzelenler		BY düzelmeyenler		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Tedaviye miyelom yanıtı	Yanıt var	29	54,72	24	45,28	53	100	0,258
	Yanıt yok	19	43,18	25	56,82	44	100	
	Toplam	48	49,48	49	50,52	97	100	

**Tablo 31.** Başvuruda HD, plazmaferez ve radyoterapi ile renal yanıt ilişkisi

		Renal yanıt						p
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyen (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Başvuruda diyaliz varlığı	Yapılmadı	42	57,53	31	42,47	73	100	0,006
	Yapıldı	6	25	18	75	24	100	
Plazmaferez	Yok	44	47,31	49	52,69	93	100	0,039
	Var	4	100	0	0	4	100	
Radyoterapi	Yok	39	45,88	46	54,12	85	100	0,059
	Var	9	75,00	3	25	12	100	

MM'de BY'nin tıbbi bir acil durum olduğu ve acilen tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir. FLC'lerde hızlı düşüş sağlamak için bu hastaların sonraki yönetimine yönelik optimal yaklaşım henüz tanımlanmamıştır. Biz de çalışmamızda tanı ile birinci basamak tedavi arasında geçen süre ilişkisini daha net tanımlamak için 5 gün cut off değer olarak belirledik. Tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre  $\leq 5$  gün olanlar ve  $> 5$  gün olanlar iki gruba ayrıldı ve BY düzelmesi ile zaman arasındaki ilişki incelendi. Tedaviye  $\leq 5$  gün altında başlanan 34 hastanın %67,65'inde (n=23) düzelme görülürken, %32,35'inde (n=11) düzelme görülmedi. Tedaviye  $> 5$  gün olarak başlanan 63 hastanın %60,32'sinde (n= 38) ise düzelme izlenmedi. Tedaviye  $\leq 5$  gün altında başlamak BY düzelmesi için önemli faktörlerden biri olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009). Bulgular **tablo 32'**de gösterilmiştir.

**Tablo 32.** Birinci basamak tedaviye başlama süresi ile BY düzelme ilişkisi

Birinci basamak tedavi ile tanı arasında geçen süre		Renal yanıt						p
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
	$\leq 5$ gün	23	67,65	11	32,35	34	100	0,009
	$> 5$ gün	25	39,68	38	60,32	63	100	
	Toplam	48	49,48	49	50,52	97	100	

#### 4.9.3. Evreleme, paraprotein tipleri ve diğer faktörler

ISS evrelerine göre hastalar değerlendirildiğinde ağırlıklı hasta grubunu oluşturan 71 evre 3 hastanın %40,85'inde (n=29), BY düzeldiği, evre 2 grubunda bulunan 19 hastanın %63,16'sının (n=12) BY düzeldiği ve evre 1 grubunda bulunan 7 hastanın ise %100'ünün (n=7), BY düzeldiği görülmüştür. Evre 1'den 3'e doğru gidildikçe BY düzelme oranının azaldığı görülse de evrelerin BY ile ilişkisi ki kare testinin beklenen değer 5'ten küçük ve göz oranının >%25 olması nedeniyle pearson ki kare testi geçersiz olduğundan yorum yapılamamıştır. Evrelere göre BY düzelme ilişkisi **tablo 33**'de gösterilmiştir.

**Tablo 33.** ISS ve DSS evrelemelerinin renal yanıt ilişkisi

		Renal yanıt						P
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
ISS Evrelemesi	1	7	100	0	0	7	100	-
	2	12	63,16	7	36,84	19	100	
	3	29	40,85	42	59,15	71	100	
DSS Evresi	1a	5	100	0	0	5	100	-
	1b	2	100	0	0	2	100	
	2a	6	60	4	40	10	100	
	2b	9	69,23	4	30,77	13	100	
	3a	5	100	0	0	5	100	
	3b	21	33,87	41	66,13	62	100	

Hastalarda plazmasitomu olan 15 hastanın %73,33'ünde (n=11), BY düzeldiği, %26,67'sinde (n=4), BY'nin düzelmediği görülmüştür. Plazmasitomu olmayan hastaların ise %54,88'inde (n=45), BY düzelmediği görülmüştür. Plazmasitom varlığı BY düzelmesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0,045).

Kemiklerde litik lezyon görülen 64 hastanın %57,81'inde (n=37), BY düzeldiği görülürken litik lezyonu olmayan 33 hastanın %66,67'sinde (n=33), BY düzelmediği görülmüştür. Litik lezyonu olan hastalarda BY düzelme oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,022).

Kemik iliği plazma hücre yüzdesi <30 ve ≥30 olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, kemik iliği plazma hücre yüzdesi ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,589). Bulgular **tablo 34**'te özetlenmiştir.

**Tablo 34.** Plazmasitom, litik lezyon ve plazma hücre yüzdesi ile renal yanıt ilişkisi

		Renal yanıt						p
		BY düzelenler (n=48)		BY düzelmeyenler (n=49)		Toplam (n=97)		
		n	%	n	%	n	%	
Kİ plazma hücre yüzdesi	<30	12	54,55	10	45,45	22	100	0,589
	≥30	36	48	39	52	75	100	
Plazmasitom	Yok	37	45,12	45	54,88	82	100	0,045
	Var	11	73,33	4	26,67	15	100	
Litik lezyon	Yok	11	33,33	22	66,67	33	100	0,022
	Var	37	57,81	27	42,19	64	100	

MM böbrek hasarı görülen hastalarda, serum FLC konsantrasyonlarını kantitatif olarak ölçmek için otomatik immünolojik testlerin gelişmesiyle, tanı algoritması değişti ve böbrek biyopsisi ihtiyacı giderek azaldı (119). Böbrek biyopsisi yapılan ve kast nefropatisi ile sonuçlanan 5 hastanın tamamında BY düzelmediği görüldü. AL amiloidoz saptanan tek hasta vardı ve BY yine geri dönüşümsüz bulundu. Biyopsi sonucu glomerülonefrit çıkan 2 hastanın BY ise düzeldiği görüldü (**tablo 35**). Hasta sayısının azlığı nedeniyle ki-kare testi geçersiz olduğu için biyopsi sonucu ile BY düzelmesi arasında ilişki yorumlanamamıştır.

**Tablo 35.** Böbrek biyopsisi ve renal yanıt ilişkisi

		Renal yanıt						p
		BY düzelenler		BY düzelmeyenler		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Böbrek biyopsisi	Yok	46	51,69	43	48,31	89	100	-
	Kast nefropatisi	0	0	5	100	5	100	
	AL Amiloidoz	0	0	1	100	1	100	
	Glomerülonefrit	2	100	0	0	2	100	

Ki-kare testi geçersizdir.

Paraprotein tipi ile BY düzelmesi incelendiğinde ise FLC tipi MM vakalarının %61,76'sı (n=21) BY'nin düzelmediği, %38'inde (n= 13) BY düzeldiği görülmüştür. FLC tipi MM'nin BY düzelmesini zorlaştırdığı görülse de paraprotein tipi ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanamamıştır (p=0,216). Bulgular **tablo 36'da** gösterilmiştir.

**Tablo 36.** Paraprotein tipi ile BY düzelmesi arasındaki ilişki

		Renal yanıt				p
		BY düzelenler		BY düzelmeyenler		
		n	%	n	%	
Paraprotein tipi	IgG	23	54,76	19	45,24	0,216
	IgA	12	60,00	8	40,00	
	FLC	13	38,24	21	61,76	

#### 4.10. Sağkalım Analizleri

Çalışmamızda takip edilen 97 hastanın, izlem süresi sonunda 36'sı (%37,1) sağ idi. Sepsis, %32,7 (n=20) oranında ölümün en sık sebebidir. Diğer ölüm nedenleri ve oranları **tablo 37'**de gösterilmiştir.

**Tablo 37.** Ölen hastalarda ölüm sebepleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Ex	Ex	61	62,89
	Sağ	36	37,11
	Toplam	97	100
Ölüm sebebi	Sepsis	20	32,79
	Pnömoni	12	19,67
	Hastalık progresyonu	5	8,2
	Diğer nedenler	6	9,84
	Bilinmiyor	18	29,51
	Toplam	61	100

Erkek hastaların %40,3'ü, Kadın hastaların ise %30'u hayattaydı. Hastalarda bir yıllık sağkalım oranı %86,6, üç yıllık sağkalım oranı %62,5, beş yıllık sağkalım oranı %44,9 ve on yıllık sağkalım oranı ise %17,4 olarak bulunmuştur.

Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 72,4±7,7 ay, medyan sağkalım süresi ise 54,3±7,3 ay olarak bulunmuştur. Erkek hastaların OS 79,5±9,6 ay, kadın hastalarda ise 56,3±7,3 ay bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,578). Altmış beş yaş altı hastaların OS ortalama 94,8±11,2 ay iken, altmış beş yaş üstü hastaların OS 41,2± 4,9 olarak bulunmuştur ve yaşın OS üzerindeki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Hastaların OS ilişkili faktörler incelendiğinde OKİT yapılan hastaların OS süresi 137,7± 13,2 ay olarak bulunmuş ve OKİT yapılanların OS, yapılmayan hastalara göre belirgin uzattığı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

HT olmayan hastalarda OS süresinin 94,3±12,6 ay olduğu, HT olan hastalarda ise OS süresinin 48,8±4,9 ay olduğu tespit edilmiştir. HT olan hastalarda OS süresinin

belirgin düştüğü ve OS üzerinde olumsuz prognostik etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

Hastalarda kalp yetmezliği varlığı, kalp yetmezliği olmayan hastalara göre OS üzerinde olumsuz prognostik etki yarattığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir (p<0,001).

**Tablo 38.** Genel sağkalım ile ilişkili faktörler

		Ortalama Sağ Kalım Süresi(ay)			P
		Gözlenen	Standart Hata	95% CI	
Cinsiyet	Erkek	79,5	9,6	60,5- 98,5	0,578
	Kadın	56,3	7,3	41,9- 70,8	
Yaş grup	<65 yaş	94,8	11,2	72,7- 117,0	<0,001
	≥65 yaş	41,2	4,9	31,4- 50,9	
ISS Evre	Evre 1	81,9	9,4	63,3-100,4	0,521
	Evre 2	52,4	8,0	36,7-68,2	
	Evre 3	74,7	9,3	56,4-93,0	
RIFLE sınıf	Risk	60,2	8,7	43,0- 77,4	0,366
	Injury	82,7	11,8	59,51- 106,02	
	Failure	51,9	7,1	37,9- 65,9	
Otolog KİT	Yapılmamış	42,1	4,9	32,5-51,8	<0,001
	Yapılmış	134,7	13,2	108,8-160,6	
Başvuruda HD	Yapılmadı	75,9	8,7	58,7-93,1	0,529
	Yapıldı	54,5	9,1	36,670-72,349	
KİPH (%)	<30	87,8	17,5	53,3-122,2	0,309
	≥30	63,8	6,5	50,9-76,7	
FLCR	<100	62,5	6,9	48,9-76,1	0,526
	>100	82,1	13,5	55,6-108,6	
HT	Yok	94,3	12,6	69,4-119,2	0,005
	Var	48,8	4,9	39,2-58,5	
DM	Yok	77,1	8,5	60,2-93,9	0,383
	Var	53,2	12,2	29,2-77,1	
Kalp yetmezliği	Yok	77,8	8,2	61,6-93,9	<0,001
	Var	20,0	5,8	8,5-31,4	
Kemikte litik lezyon	Yok	90,9	14,3	62,7-119,0	0,083
	Var	59,2	6,8	45,8-72,7	
Plazmasitom	Yok	81,2	8,9	63,6-98,8	0,052
	Var	43,3	9,9	23,8-62,9	

Sonuç olarak, BY ile gelen MM tanılı hastalarda başvuru anında yaşı 65 yaş üstünde olması, kalp yetmezliği ve HT varlığının OS üzerinde olumsuz faktörler olarak tespit edilmiştir. Devam eden takiplerde OKİT yapılan hastaların OS üzerine olumlu etkisi desteklenmiştir. OS üzerine etkisini tespit edemediğimiz diğer faktörler ise **tablo 38**'de özetlenmiştir.

#### 4.10.1. Genel sağkalım ve BY düzelmesi

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri olan BY düzelmesinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde BY düzelen hastaların OS süresi ortalama  $72,2 \pm 8,3$  ay, BY düzelmeyen hastalarda ise  $65,3 \pm 10,8$  ay olduğu görülmüştür. BY düzelmesinin OS üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,472$ ). Hastaların son renal değerlendirmelerine göre OS incelendiğinde ise SDBY gelişen hastaların OS ortalama  $40,6 \pm 8,4$  ay olduğu görülmüş olup SDBY gelişenlerde OS anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p=0,003$ ) (**tablo 39**).

**Tablo 39.** BY düzelmesi ile OS arasındaki ilişki

		Ortalama Sağ Kalım Süresi			p
		Gözlenen	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
BY	Düzelenler	72,2	8,3	55,9-88,5	0,472
	Düzelmeyenler	65,3	10,8	44,1-86,5	
SDBY	Var	40,6	8,4	23,9-57,2	<b>0,003</b>
	Yok	86,8	9,3	68,5-105,1	

#### 4.10.2. Genel sağkalım ve laboratuvar değerleri

		Ortalama Sağ Kalım Süresi			p
		Gözlenen	Standart Hata	95% CI	
Hemoglobin(g/dl)	<10	66,1	7,6	51,1-81,0	0,618
	$\geq 10$	74,9	12,1	51,0-98,7	
Nötrofil(bin/ul)	Yok	73,3	7,8	58,0-88,6	0,163
	Var	19,5	7,0	5,6-33,4	
Trombosit (bin/ul)	Yok	78,6	9,7	59,5-97,6	0,064
	Var	47,8	6,8	34,4-61,2	
MPV (fL)	<8,5	74,5	10,1	54,7-94,4	0,661
	$\geq 8,5$	64,8	9,1	46,8-82,7	
Albumin(gr/dl)	<3,5	54,9	6,1	42,8-66,9	0,411
	$\geq 3,5$	76,8	10,2	56,8-96,8	
Total protein(gr/dl)	<8,5	73,1	9,5	54,4-91,8	0,915
	$\geq 8,5$	58,4	6,7	45,2-71,5	
CRP (mg/L)	$\leq 5$	69,7	12,5	45,2-94,2	0,213
	>5	70,9	7,5	56,1-85,6	
LDH (U/L)	<240	59,5	6,6	46,5-72,6	0,106
	$\geq 240$	90,4	14,5	61,9-118,9	
B-2 mikroglobulin (ng/ml)	<5500	59,5	6,8	46,2-72,9	0,943
	$\geq 5500$	74,7	9,3	56,4-93,0	
Hiperkalsemi	Yok	74,2	9,0	56,4-91,9	0,427
	Var	64,7	10,5	44,0-85,4	
Hiperürisemi	Yok	79,1	9,3	60,8-97,5	0,044
	Var	46,6	7,0	32,9-60,3	

## 5.TARTIŞMA

Böbrek hasarı, MM tanılı hastalarda sık görülen ciddi bir komplikasyondur. MM hastalarında BY, yapılan tanımlamaya göre değişmekle birlikte %20-50 arasında görülmektedir (4). MM'de böbrek hasarı prognoza olumsuz etkisi olan bir komplikasyondur. Tanı anında vakaların %20-40'ında, hastalık sürecinde %50'sinde BY gelişir. Olguların %10'unda RRT ihtiyacı olmaktadır (5). MM hastalarında böbrek hasarı geri döndürülebilirlik oranı %20 ile %60 arasında değişmektedir (1).Serum kreatinin düzeyi <4 mg/dl olan hastaların %50'sinde böbrek fonksiyonlarında tam yanıt izlenmektedir. Serum kreatinin düzeyi >4 mg/dl olan hastalarda ise böbrek fonksiyonlarında %10'un altında yanıt alınmaktadır (1). Böbrek hasarının düzelmesinin uzun süreli sağ kalım üzerine olumlu etkisi bilinmektedir (1). Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Biz de çalışmamızda ABY ile başvuran MM tanılı hastalarda BY'nin düzelmesine etkili faktörleri ve BY düzelmesinin sağ kalım üzerine etkisi, birinci basamak kemoterapiye yanıt ile BY düzelme ilişkisi ve sağ kalım süreleri incelenmiştir.

Literatürde, MM hastalarında ABY tanımlanması ile ilgili farklılıklar nedeniyle BY ile başvuran MM insidansları arasında değişkenlik söz konusu idi. IMWG, 2016'da MM böbrek hastalığına yaklaşımı güncelleyerek, ABY ile başvuran hastalarda RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılma yapılmasını önermiştir (5). Tanımlamalarda farklılıklar olmakla birlikte BY insidansı; Dimopoulos ve ark. (151) kreatinin >2 mg/dl olarak tanımladığı çalışmada %21, Knudsen ve ark.(1) >1,3 mg/dL'lik bir renal kreatinin tanımı kullanarak %29'luk bir insidans bildirdi. Park ve ark.(152), GFR< 60 ml/dk tanımına dayalı olarak %31'lik BY insidansı tanımlamıştır. Kyle ve ark. (15) %19'luk bir sıklık bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu farklılıkları standardize etmek için IMWG tarafından güncellenen önerilere göre ABY, RIFLE kriterlerine göre tanımlanmıştır. MM'de çok az çalışma bu sınıflandırmayı kullanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu kriterlere göre BY insidansı %18,6 (n=97) olarak bulunmuştur. Retrospektif bir çalışmada idrar çıkış bilgilerinin elde edilmesindeki zorluktan dolayı idrar çıkış kriterleri kullanılamamıştır.

Kyle ve ark.(15) 1027 yeni tanı MM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada %59 hastanın erkek, %41'inin kadın olduğu ve medyan yaşı 66 olarak saptamışlardır. E/K oranı 1/1.44 bulunmuştur. Philip ve ark. (85) geniş kapsamlı MM hastaları incelendiğinde, medyan yaşı 60 buldu ve hastaların %57'si erkekti. Qian ve ark. (153) 787 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada erkeklerin oranı %62,4,kadınların oranı ise %37,6 ortanca yaş ise 61 yıl olarak bulunmuştur. BY olan MM hastaları üzerinde Blade ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada ise ortanca yaş 63, E/K oranı ise 0,74 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda %69.07 (n=67) erkek, %30,93'ü (n=30) kadın hastalar yer almaktadır. Erkek/kadın oranı:2,23 saptanmıştır. Ortanca yaş ise 63 tür. Bu bulgularla çalışmamızdaki ortanca yaş ve cinsiyet oranları benzerlik gösterse de erkek hasta oranının diğer çalışmalara göre daha fazla yer aldığı görülüyor.

Hipertansiyon, MM hastalarında yaygın olarak rapor edilir ve ileri yaş, hastalıkla ilgili komplikasyonlar ve MM tedavilerinin sonuçları ile ilişkili olabilir. Chari ve ark. (154) tarafından yapılan, hipertansiyon ve MM insidansını araştıran çalışmada, hipertansiyonun MM'ye eşlik eden en sık komorbid hastalık olduğunu doğrulamaktadır. Hipertansiyonu olan hastaların ise %22'sinde eşlik eden BY olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tamamı ABY ile başvuran MM hastalarında eşlik eden en sık komorbiditenin %52,58 (n=51) ile hipertansiyon olduğu literatür bilgilerini desteklemiştir. Ancak HT' nin, BY'nin düzelmesi ile ilişkisi saptanmamıştır.

MM'de kalp yetmezliği, BY'nin oluşmasında etkili olduğu gibi diyabet, hipertansiyon gibi komorbid hastalıkların ağırlaşmasına sebep olarak, mortaliteyi arttırmaktadır (155). Bizim çalışmamızda da HT ve kalp yetmezliği sağkalım üzerindeki olumsuz prognostik etkisi literatür bulgularını desteklemektedir.

Kyle ve ark.'nın (15) 1027 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada en sık görülen semptom, başvuru anında hastaların %58'inde genelde bel ve kostalarda görülen kemik ağrısıdır. Başka bir çalışmada tanı anında %75 hastada yaygın osteoporoz nedeniyle en sık iskelet ağrısı ile başvurulduğu gözlenmiştir (156).Bizim çalışmamızda ise hastaların %28,87'sinde (n= 28) sırt ve bel ağrısı, %21,65'i (n=21) halsizlik, %20,62'si (n=20) kemik ağrısı izlenmiştir.

MM'de anemi yaklaşık %70 oranında görülmektedir, bu oran BY gelişen olgularda %90'lara kadar çıkmaktadır (53, 157). Kyle ve ark. (15) tarafından yayınlanan binden fazla MM hastasının retrospektif bir analizinde, hastaların %73'ü tanı anında anemi ile başvurmuştur. Literatürde %90'lara kadar çıkabilen BY ile anemi birlikteliği görülürken, bizim çalışmamızda ise tüm hastalar anemik saptanmıştır.

Kobayashi ve ark.(158) hemoglobin düzeyi ile BY düzelmesi arasında ilişki saptamamışken, serum eritropoetin düzeyiyle BY tersinirliği arasında ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da BY düzelmesi ile hemoglobin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,215). Eritropoetin düzeyleri ise tüm hastalarda bakılmadığı için yorumlanamamıştır.

Hemoglobin ve yüksek MCV (MCV>96) bileşimine dayanan hematopoetik skorların, MM vakalarında sağkalımı güvenilir bir şekilde tahmin etmede faydalı olduğu literatürde bildirilmektedir (159). Ancak bizim çalışmamızda tanı anındaki hemoglobin düzeyi ve MCV düzeyinin sağkalım ile ilişkisi tespit edilememiştir. Bunun sebebi olarak bizim çalışmamızdaki tüm hastaların anemik olması ve MCV düzeyi yüksek olan çok az hastaya sahip olmamız veya hasta grubumuzun homojen bir grubu içermesinden kaynaklı olabilir. Sağkalım tahmininde kullanılan hematopoetik skorların BY gelişen MM hastalarında kullanımının uygun olmayacağı sonucu çıkarılabilir.

Hastalar, başvurudaki HD ihtiyaçları açısından değerlendirildiğinde; literatürde %5 ile %36 arasında çok farklı oranlarda analizler bildirilmektedir (1, 6, 152, 160, 161). Bizim çalışmamızda ise %24,74'ünde (n=24) başvuruda HD ihtiyacı olduğu görüldü. Bu oranın literatürdeki yüksek oranlardan biri olduğu dikkat çekmektedir. Bunun sebebi olarak bulunduğumuz hastanenin 3. Basamak hastane olması ve diyaliz ihtiyacı olan hastaların tarafımıza sevk edilmesi olabilir.

BY'nin tanımlamasında olduğu gibi kemoterapi sonrası renal yanıt açısından da literatürde heterojenite mevcuttur. Blade ve ark. (6) kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl altında olmasını, Knudsen ve ark. (1) kreatinin düzeyinin 1,3 mg/dl altında olmasını, Dimopoulos ve ark. (160) BY düzelmesi olarak HD'den çıkışı kabul etmişlerdir. IMWG tarafından renal yanıt kriterleri belirlenerek bu heterojenite ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır (4). MM hastalarında böbrek hasarı geri döndürülebilirlik

oranı %20 ile %60 arasında değişkenlik göstermektedir (5). Gonsalves ve ark. (161) renal yanıt oranlarını 29% tam yanıt , %8 parsiyel yanıt %27 minör yanıt olarak saptamışlardır. Vries ve ark ise %55 tam yanıt, %5 parsiyel yanıt ve %8 minör yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %49,5'inde (n=48 ) tam yanıt, %10,3'ünde (n=10) parsiyel yanıt, %17,5'inde (n=17) minör yanıt, %22,7'sinde (n=22) hiç renal yanıt alınmadığı görülmüştür. Son yıllarda renal yanıt oranlarının artmış olduğunu ve bizim çalışmamızda da bu oranının %49,5 olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda renal yanıt oranlarındaki artışın sebebi olarak BY saptanan hastalarda bortezomib bazlı kemoterapi rejimlerinin yaygınlaşması ve BY düzelmesi için MM hastalarında tedaviye hızlı başlanma farkındalığının artması olabilir.

MM'de BY'nin patogenezi bakılınca öncelikle FLC'lerden, özellikle lambda hafif zinciri toksik etkisi sonucunda tübülointerstisyel alanda hasar oluşturması sonucunda ortaya çıktığı idrar FLCR ile BY riskinin doğru orantılı olarak arttığı fakat tipi ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (115). MM, böbrek tutulumu olanların %68'inde hafif zincir tipindeyken, böbrek hastalığı olmayanlarda IgG tipi en yaygın (%57) olarak bildirilmiştir (132). Shi ve ark. (162) yaptığı çalışmada ise IgG ve FLC, paraproteinler arasında en yaygın görülenler idi. Bizim vaka serimizde paraprotein tipleri incelendiğinde %43,3'ünün (n=42) IgG , %35,05'inin (n=34) serbest hafif zincir, %20,61'inin (n=20) IgA tipi olduğu saptanmıştır. IgM ve IgD tipine rastlanılmamıştır. IgD tipi MM nadirdir, M proteini 2g/dl üzerine çıktığında ancak tespit edilebilir, MM, IgD alt tipinde böbrek yetmezliğinin çok yaygın görüldüğü bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda hiç IgD tipi saptanmamıştır. Bunun sebebi; IgD tipinin ancak M proteini 2g/dl üzerine çıktığında tespit edilebiliyor olması ve klinik pratikte IgD tipinin, kliniğimizde sıklıkla çalışılmaması nedeniyle olabilir.

MM vakalarında daha önceki yapılan bazı çalışmalarda FLC tipinin BY düzelmesi üzerinde kötü prognostik etkisi bildirilmiştir (1, 161). Bizim çalışmamızda FLC tipi MM'nin BY'nin düzelmesini zorlaştırdığı görülse de paraprotein tipi ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanamamıştır (p=0,216). Bu farklılığın sebebi son yıllarda bortezomib bazlı rejimlerin BY hastalarında kullanımının yaygınlaşması ve tedaviye hızlı başlamanın öneminin anlaşılması sonucunda hafif zincir yükünün azalması ve bu şekilde kemoterapi etkinliğinin artması sonucunda geliştiği

düşünülebilir. Aynı zamanda bizim çalışma grubumuzda IgG tipi MM sıklığının diğer çalışmalara göre daha fazla olması da sonucu etkilemiş olabilir.

ISS evreleme sisteminin temel parametrelerinden biri olan SB2M böbreklerden atıldığı için BY durumunda, tümör yükünü de yansıtan SB2M düzeylerinde artış olması beklenir. Bu nedenle böbrek yetmezlikli MM hastalarında SB2M daha yüksek beklendiği için ISS evre 3 hastaların da sayısının daha fazla olması beklenir (164). Bu nedenle, ISS evre 3 hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi prognostik öneme sahip değildir. Bizim çalışmamızda da SB2M düzeyleri ortalama  $10.107 \pm 6.736$  ng/ml olarak tespit edilmiştir. ISS evre 3 hastalar %73,2 (n=71), evre 1 hastalar %19,59 (n=19) ve evre 2 hastalar %19,59 (n=7) olarak saptanmıştır. SB2M düzeyi ve ISS evresi literatürle uyumlu olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda Park ve ark. (152) ISS evresinin renal yanıt ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ki-kare testi geçersiz olduğu için ISS evresi ile renal yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir ancak evre 1'den 3'e doğru gidildikçe BY düzelme oranının azaldığı görülmektedir.

Hastaların DSS evrelerine göre incelenmesinde, Blade ve ark. (6) yaptıkları çalışmada, BY olan hastaların %87'si DSS sistemine göre evre 3'teyken, böbrek fonksiyonu normal olan hastaların %44,1'inde evre 3 MM saptamışlardır. Knudsen ve ark. (1) 1353 MM vakası arasında BY oluşumunu tanımlayan çalışmasında BY'nin ileri hastalıkla ilişkili olduğu ve DSS evre 3 hastalığı olan hastaların %41'inde BY tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise DSS evre 3 %69,07 (n=67) olarak saptanmıştır. Bunun %63,92'si (n=62) evre 3b, %5,15'i evre 3a olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık DSS evre 3 görülmesi literatür bilgilerini desteklemektedir.

MM'de BY, sıklıkla ek faktörler tarafından şiddetlenir. Hiperkalsemi, dehidratasyon, enfeksiyon, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve renin anjiyotensin blokerlerinin kullanımı en çok bilinen etkenlerdir (165). Bizim çalışmamızda ise BY gelişmesinde etkili risk faktörleri incelendiğinde hastaların %32,99'unda (n=32) hiperkalsemi, %31,96' (n=31) hiperürisemi, %25,77'sinde (n=25) analjezik kullanımı sık görülmektedir. Hasta grubumuzda en sık geliş şikayetleri arasında olan kemik ağrısı

nedeniyle hastaların çoğunda analjezik kullanımı mevcuttu bu da nefropati gelişimine katkı sağlamış olabilir. Blade ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada hiperkalseminin 11,5 ve üzeri saptanmasının renal fonksiyonların geri döndürülebilirliği ile ilişkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hiperkalsemi saptanan hastalarda, hiperkalseminin BY'nin düzelmesi ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur. BY risk faktörleri olarak belirlenen analjezik kullanımı, hiperürisemi, dehidratasyon, kalp yetmezliğinin BY düzelmesinde etkili olmadığı belirlendi.

Literatürde radyografi ile litik lezyon görülme oranı %75'tir. Litik lezyonlar sırasıyla vertebra, kafatası, sternum, proksimal humerus ve femurda gözlenmektedir (15). Bizim çalışmamızda da hastaların %65,98'inde (n=64) litik lezyon görüldü. Litik lezyon görülen hastalarda lezyonlar en sık %43,75 (n=28) ile vertebralarda izlenmiştir. Bulgular literatürle uyumludur.

Litik lezyon varlığı ile BY düzelmesi arasında Blade ve ark.(6) ilişki bulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise litik lezyonu olan 64 hastanın % 57,81'inde (n= 37) BY düzeldiği görülmüştür. Litik lezyon varlığı ile BY düzelmesi ilişkili bulunmuştur (p=0,022). Hiperkalseminin birincil nedeninin yaygın tümör kaynaklı osteolizis olduğu bilinmektedir. Kemikte osteolizisin hiperkalsemi sıklığını artırması sonucunda, hiperkalsemiye bağlı böbrek hasarı gelişiyor olabilir. Hiperkalseminin hem daha önceki çalışmalarda hem de bizim çalışmamızda BY düzelmesi ile ilişkisi tespit edilmiştir. Litik lezyon varlığının da BY düzelmesi ile ilişkisi hiperkalsemi ile birlikteliğine bağlanabilir.

MM böbrek hasarı görülen hastalarda, serum FLC konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü için otomatik immünolojik testlerin gelişmesiyle, tanı algoritması değişti ve böbrek biyopsisi ihtiyacı azaldı (119). Bizim vakalarımızda da böbrek biyopsi yapılma oranı %8,3 (n=8) ile oldukça düşük izlenmiştir. MM'li hastalarda BY'nin en sık nedeni, özellikle RRT gerektirenlerde kast nefropatisidir. Sharma ve ark. (164) kast nefropatisi varlığının, renal iyileşme için kötü prognostik etkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki biyopsi yapılan 8 hastadan 5'inin biyopsi sonucu kast nefropatisi olarak sonuçlanmış aynı zamanda böbrek biyopsisi yapılan ve kast nefropatisi ile sonuçlanan 5 hastanın tamamında, BY düzelmediği görülmüştür. AL

amiloidoz saptanan tek hasta vardı ve BY yine geri dönüşümsüz bulundu. Biyopsi sonucu glomerülonefrit çıkan 2 hastanın BY ise düzeldiği görülmüş olup literatür bilgileriyle uyuşmaktadır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle ki kare testi geçersiz olduğu için biyopsi sonucu ile BY düzelmesi arasında ilişki yorumlanamamıştır. Kast nefropatisi görülen 5 hastanın tamamında BY düzelmemesi ve literatürde ABY ile başvuran ve renal replasman ihtiyacı olanlarda en sık kast nefropatisi görülmesi BY düzelmesi üzerindeki etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, prospektif olarak ABY ile başvuran MM hastalarına, renal biyopsi yapılarak ve renal yanıt durumu takip edilerek sonraki yıllarda geliştirilebilir.

Blade ve ark. (6) tanı anındaki kreatinin düzeyinin  $>4$  mg/dl olmasının, BY'nin düzelmesi üzerine kötü prognostik etkisini bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da tanı anında düşük GFR düzeyinin BY düzelmesi üzerine kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (160, 164). Bizim çalışmamız ise standardize edilmiş ABY kriterleri olan RIFLE sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve BY düzelmesi ile RIFLE derecelendirilmesi arasında anlamlı ve risk grubundan failure grubuna doğru gittikçe lineer bir ilişki tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Tanı anında BY derecesinin BY'den çıkışı zorlaştırdığı yeniden gösterilmiştir. Literatür bulgularıyla uyumluluk görülse de RIFLE sınıflamasına göre standardize edilerek yapılan çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız önem kazanmaktadır.

MM'li 78 hastadan oluşan küçük bir çalışmada, hasta sayısının az olması nedeniyle fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da *RIFLE* kriterlerine göre ABY'nin kötüleşen evreleri mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RIFLE ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,366$ ). Failure evresinde OS belirgin düşük olduğu izlense de risk ve injury evrelerinde bu fark görülmemiştir.

Dimopoulos ve ark. (160, 166), 2013 ve 2017 yıllarında renal iyileşme ile ilgili yaptıkları 2 farklı çalışmada da 65 yaşın üstünde olmanın renal iyileşme üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilse de bizim çalışmamızda yaşın, BY'nin düzelmesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi son yıllarda yeni ajanların kullanımıyla OS sürelerinin uzaması olabilir.

Tanı anındaki kreatinin düzeyi, proteinüri miktarı ve hiperkalsemi böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebilirliği ile ilişkili bulunmuştur (1, 6). Bizim çalışmamızda da hiperkalseminin BY düzelmesi ile ilişkisi saptanmış ve literatür bilgileri desteklemiştir. BY ile daha önce ilişkili olduğu gösterilen proteinüri miktarı ise kliniğimizde çoğu hastada 24 saatlik idrar proteinine bakılmadığı için ele alınamamıştır. Bu durum çalışmamızın eksik yönlerinden biri olarak kabul edilebilir.

ABY ile başvuran 107 MM hastasında, VAD ile birlikte plazmaferez yapılması ile sadece kemoterapi alan hastalar kıyaslandığında tedaviye renal yanıt arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak kemoterapi ile beraber plazmaferezin böbrek yetmezliğini önlediğini gösteren çalışmalar da vardır. Küçük çaplı başka bir çalışmada 18'i miyelom böbrek olan hastalara kemoterapi ile birlikte plazmaferez yapıldığında, FLC düzeylerinin %50 azaldığı görülmüştür. Biyopsiyle ispatlı miyelom böbreği olan ve bortezomib ile beraber plazmaferez yapılan hastalarda %86 oranında renal yetmezliğin geri döndürüldüğü de gösterilmiştir. Sonuç olarak, plazmaferezin FLC yükünü azaltarak kemoterapi etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir (109, 167-170). Bizim çalışmamızda plazmaferez ihtiyacı olan 4 hastanın tamamında BY'nin düzelmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da literatürde yayınlanan, plazmaferezin renal iyileşme ile ilişkili olduğuna yönelik bilgileri desteklese de, hasta sayımızın az olmasından dolayı plazmaferezin renal iyileşmeye etkisini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Blade ve ark. (6) tedaviye başladıktan sonraki 2 ay içinde ölen hastalar hariç tutulduğunda, anormal ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında kemoterapi yanıtında anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler. Bizim çalışmamızda da tedaviye miyelom yanıtı değerlendirilirken en az 4 kür kemoterapi alan ve kontrol kemik iliği aspirasyon biyopsisi bakılarak yanıt değerlendirilmesi yapılabilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, BY'nin tedaviye miyelom yanıtını etkilemediği desteklendi.

Kast nefropatisinde, FLCR düşme hızının renal iyileşmenin önemli prediktörlerinden birisi olduğu daha önce tespit edilmiştir (150). Bu bilgiye dayanarak FLCR ile BY düzelmesi arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.  $FLCR \geq 100$  olan 35 hastanın

%57,14'ünde (n=20) BY düzelmediği, %42,86'sında (n=15) ise BY düzeldiği görülmektedir FLCR yüksek olmasının BY düzelmesini zorlaştırdığı görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,327).

Li ve ark. FLCR >100 olan hastalarda daha kötü böbrek fonksiyonuna ve daha kısa OS sahip olduklarının saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise FLCR oranının renal iyileşme üzerine etkili olmadığı gibi literatürün aksine OS ile arasında da anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BY olan hastalarda OS ile ilişkili faktörler incelendiğinde düşük kreatinin (<4mg/dl) ve kemoterapiye yanıtın OS üzerinde olumlu prognostik etkisi bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda RIFLE sınıflandırmasına göre failure derecesinde olan hastaların OS azaldığı görülse de risk ve injury dereceleri arasında giderek azalan OS görülmediği için RIFLE ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Knudsen ve ark. (1) ileri yaş ve ISS evre 3'ün OS üzerine olumsuz, hiperkalseminin ise olumlu prognostik etkisi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da ileri yaşın olumsuz prognostik etkisi saptansa da, ISS evrelerinin OS üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu durum hastalarımızın %73,2'sinin ISS evre 3'te yığılma göstermesiyle açıklanabilir. Hiperkalsemi varlığı renal iyileşme ile ilişkilirken OS üzerine etkisi literatürün aksine bizim çalışmamızda ilişkisiz bulunmuştur

Yüksek riskli sitogenetik yokluğu farklı çalışmalarda OS üzerine olumlu prognostik etkisi bildirilmiştir (161, 171, 172). Bizim çalışmamızda hastaların sitogenetik sonuçlarına ulaşmamızdaki zorluk nedeniyle R-ISS evreleme sistemi ve sitogenetikle ilişkili faktörler değerlendirilememiştir. Bu da çalışmamızın eksik yönlerinden birini oluşturmaktadır.

Chen ve arkadaşlarının 2019 yılında BY olan 121 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Hb düşüklüğü, LDH >245U/L olması ve hiperüriseminin BY olan hastalarda OS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda ise Hb düşüklüğü, LDH değerleri ve hiperürisemi ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni bizim çalışma grubumuzdaki tüm hastaların anemik seyretmesi ve merkezimizde hiperürisemiye karşı hidrasyon ve allopurinol kullanımının başarıyla uygulanması, MM'de ürik asit ilişkili nefropati görülme

sıklığını azaltmaktadır. Hiperürisemi ile mücadeledeki başarı neticesinde, hiperüriseminin BY düzelmesi ve OS üzerindeki etkisi azalmış olabilir.

Miyelom böbreğin tedavisindeki başarı, tedavinin erken başlatılmasına ve FLC konsantrasyonlarında hızlı azalmaya bağlıdır. Serum FLC seviyelerinde erken düşüş, yüksek renal iyileşme oranı ile ilişkilidir. 21. günde FLC seviyelerinde önemli bir azalma sağlanırsa, şiddetli ABY'li hastaların %80'inde böbrek fonksiyonlarının geri döndürülebildiği görülmüştür (141). MM'de BY, hızlı doğru tanıya ve hızlı destekleyici bakım ve antimiyelom tedavisine ihtiyaç duyan tıbbi bir acil durumdur; çünkü BY'nin tersine çevrilmesi ve diyaliz bağımlılığından kurtulma, hastalığın erken döneminde hastaların yarısına kadar gerçekleşebilir ve sağkalım üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (123). Biz de çalışmamızda bu ilişkiyi sorgulamak için birinci basamak tedavi ile tanı arasında geçen süreye göre hastaları sınıflandırdık. Tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre  $\leq 5$  gün olanlar ve  $> 5$  gün olanlar iki gruba ayrıldı ve BY'nin düzelmesi ile zaman arasındaki ilişki incelendi. Tedaviye  $\leq 5$  gün altında başlamanın, BY'nin düzelmesi için önemli faktörlerden biri olduğu tespit edildi. Literatürde hızla tedaviye başlanmasını gerektiği ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda sürenin belirlenmesi çalışmamızın öne çıkan özelliklerinden biri olmuştur.

Uchida ve ark. (173) yaptığı çalışmada total protein seviyelerinin, BY olmayan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da total protein düzeyi yüksek olan hastalarda BY düzelmeye oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da serum FLC tipi MM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da BY düzelmesini zorlaştırdığı görülmüştür. Hipogamaglobulinemi hafif zincir tipi MM hastalarında daha sık izlenir, bu nedenle total protein düzeyi daha düşük beklenebilir.

MM'de sahte hiperfosfatemi durumu gözlenebilir. Bu durumun monoklonal globülin konsantrasyonuyla ve anormal globülinin fizikokimyasal özellikleriyle ilgili olabileceği bildirilmiştir. Bunun sonucunda, monoklonal gamopatinin sahte hiperfosfatemiyi indükleyebileceği belirtilmiştir (174). Çalışmamızda fosfor değerleri BY düzelmeyen hastalarda BY düzelen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. BY olan hastalarda fosfor atılımının azalması

sonucunda yüksek görülmesi olası bir durumdur ancak bu durumun yalnızca hiperfosfatemi nedeniyle oluşabileceği de akılda tutulmalıdır.

MM'de medyan sağkalım yaklaşık 36 ay bildirilmiştir (175). Bizim çalışma grubumuzda toplam medyan sağkalım süresi ise  $54,3 \pm 7,3$  ay olarak bulunmuştur. MM'de böbrek yetmezliğinin kötü prognostik etkisi birçok yayında kısa sağ kalım ile de ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri olan BY'nin düzelmesinin sağkalım üzerine etkisi yeniden irdelenmiştir. Blade ve arkadaşlarının BY olan 94 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortanca sağkalım 8,6 ay, BY olmayan 329 hastada 34,5 ay olduğu bildirilmiştir (6). MM tanılı, semptomatik 756 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise tüm hasta grubunda medyan sağkalım 37,1 ay, BY olanlarda 19,5 ay ve BY olmayanlarda 40,4 ay saptanmıştır. Fakat sonuçlar evreye göre düzeltildiğinde, BY'nin tek başına sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (4). Bizim araştırmamızda hasta serisinin diğer çalışmalara kıyasla daha az olması dikkat edilmesi gereken ve sonucu etkileyebilecek önemli bir faktördür. Bununla birlikte, MM'de sağkalımı etkileyen prognostik faktörler heterojenite gösterir. Bu çalışmada değerlendirilmeyen, sitogenetik faktörlerin prognoz ve tedavi üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. MM hastalarında daha önce bildirilen medyan sağ kalım konvansiyonel KT ile 2,5 yıl, iken yüksek doz kemoterapi sonrası medyan sağ kalım 5 yıla kadar ulaşmıştır (65). Son yıllarda tedaviye bortezomib bazlı yeni ajanların eklenmesiyle beklenen sağ kalım süresinde değişiklikler görülmektedir. Bizim çalışmamızda da medyan sağkalımın daha önce yapılan çalışmalara göre daha uzun olmasının sebebi yeni ajanların etkinliği olabilir.

Geleneksel kemoterapi protokolleri ile yapılan önceki çalışmalar, yüksek doz deksametazonun, FLC'leri hızla azalttığını göstermiştir. Talidomid ve proteazom inhibitörü bortezomib gibi daha yeni yeni ajanlar da FLC konsantrasyonlarını hızla düşürür; buna renoprotektif kemoterapi adı verilmiştir (138). Bortezomib bazlı rejimlerle tedavi edilen MM hastaları için böbrek fonksiyonunda önemli iyileşme bildirilmiştir ve bu nedenle, ABY ile başvuran MM hastaları için tercih edilen tedavi olarak kabul edilirler. Bortezomib, FLC konsantrasyonlarını hızla azaltır (142). Bizim kliniğimizde de bortezomib bazlı rejimlerin son yıllarda ağırlıklı olarak kullanılmaya başlandığı dikkati çekmektedir. Ancak kemoterapi protokolünün

çeşitliliği nedeniyle protokoller arasında BY'nin düzelmesi ile ilişkili istatistiksel analiz ki-kare testi geçersiz olduğu için yorumlanamamıştır.

Badros ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SDBY gelişen MM hastalarında erken OKİT'in tam remisyon yüzdesini arttırdığı, GFR'de düzelleme sağladığı ve OS'nin arttığı görülmüştür (176). Bizim çalışmamızda da takiplerinde OKİT yapılan olgularda OS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Yeni tanı MM hastalarının %50'sinde BY gelişmekte, %20'sinde ciddi BY görülmekte ve %10'unda HD ihtiyacı olmaktadır. Hastaların %50'sinde tedavi ile renal fonksiyonları geri döner, %10-15'inde RRT gerektirir. Hemodiyaliz hastalarının %2'sini MM hastaları oluşturmakta ve her yıl 5000 yeni hasta eklenmektedir. MM tanılı HD bağımlı hastalar, MM tanısı olmayan HD bağımlı hastalara göre ölüm açısından daha risklidir. BY özellikle de HD bağımlılığı, MM için kötü prognostik faktördür (160). Bizim çalışmamızda da son renal değerlendirmesi SDBY olan hastalarda OS süresinin belirgin düştüğü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Böylelikle HD bağımlılığının kötü prognostik etkisi çalışmamızda literatürle uyumlu olarak desteklenmiş oldu.

BY tersinirliğinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde Blade ve ark.(6) yanıt vermeyenlere karşı renal yanıt verenlerin OS'si önemli ölçüde daha iyi saptamışlardır ( $p=0,001$ ). Knudsen ve ark.(1) renal fonksiyonu düzelenlerde daha iyi OS tespit etmişlerdir ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p = 0.06$ ). Dimopoulos ve ark 2013 yılında yaptıkları çalışmada renal yanıtı olan ve olmayan hastaların sağkalımında fark saptamamışlardır (160). Park ve ark.(152) 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise renal yanıt vermeyenlere kıyasla renal yanıt verenlerde anlamlı olmayan iyileştirilmiş sağkalım ( $p=0.26$ ) izlenmiştir. Gonalves ve ark. (161) renal yanıt vermeyenlere karşı renal yanıt verenlerin OS'si önemli ölçüde daha iyi ( $p=0,006$ ) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise BY düzelenlerde, düzelmeyenlere göre daha iyi OS tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır ( $p=0,472$ ).

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda MM ve ABY ile başvuran 97 hasta incelendiğinde hastaların %69,07'si (n=67) erkek, %30,93'ü (n=30) kadın hastalar yer almaktadır. Erkek/kadın oranı:2,23 saptandı.
2. Tüm hastaların ortalama yaşı  $62,91 \pm 8,81$  yıl idi. Hastaların en büyüğü 83 yaşında, en küçüğü ise 40 yaşındaydı. Ortanca yaş ise 63 olarak bulundu.
3. Çalışmamızda RIFLE kriterlere göre ABY insidansı %18,6 (n=97) olarak bulundu. Hastaların %49,5'inde (n=48 ) böbrek yetmezliğinin düzeldiği, %50,5'inde (n=49) ise düzelmediği görüldü.
4. Hastalarda tanı anında eşlik eden komorbiditelere bakıldığında en sık %52,58 (n=51) ile hipertansiyon mevcuttu. HT ile BY düzelmesi arasında ilişki tespit edilemedi ancak OS üzerinde olumsuz prognostik etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).
5. Hastaların başvuru anındaki en sık temel şikayeti %28,87'sinde (n= 28) sırt ve bel ağrısıydı.
6. Başvuru anındaki hemogram değerleri incelendiğinde tüm hastalar anemik olarak saptandı. Anemik hastaların %88,66'sında (n=86) normositer anemi, %9,28'inde makrositer anemi ve %2,06'sında mikrositer anemi saptanmıştır. Hastaların %2,06'sında (n=2) nötropeni, %30'unda (n=30) trombositopeni saptandı.
7. Hastalar en sık %73,2 ile ISS evre 3 ile, DSS'ye göre ise en sık %63,92 evre 3b ile başvurdukları tespit edildi. Evreleme ile BY düzelme ilişkisi ki-kare testi geçersiz olduğu için değerlendirilemedi.
8. Hastaların %15,46'sında (n=15) plazmasitom izlendi. Hastaların %65,98'inde (n=64) litik lezyon görüldü. Litik lezyon görülen hastalarda lezyonlar en sık %43,75 (n=28) ile vertebralarda izlendi. Litik lezyonu olan hastalarda BY düzelme oranı daha yüksek bulundu ve BY düzelmesi ile ilişkili saptandı (p=0,022). Plazmasitom varlığının da BY düzelmesi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0,045).
9. Hastalarımızın %24,74'ünde (n=24) başvuruda HD ihtiyacı olduğu görüldü. HD yapılan hastaların %29,41'i (n=24) HD'den çıkış sağlarken, %70,59'u (n=10) HD'ye bağımlı kaldı. Başvuru anında HD ihtiyacının, BY'nin düzelmesi üzerine kötü prognostik etkisi görüldü (p=0,039).

10. RIFLE sınıflamasına göre değerlendirildiğinde risk grubunda %18,6 (n=18), injury grubunda %45,4 (n=44) ve failure grubunda %36,1(n=35) hasta tespit edildi. RIFLE düzeyi arttıkça, renal yanıt oranı azaldı. ABY şiddetinin, renal yanıtı öngördüğü tespit edildi (p<0,001).
11. BY düzelen hastalarda BY'nin düzelme süresi ortalama 19,72±16,62 gün olarak görüldü. Minimum 6 günde maksimum ise 90 günde düzelme görüldü. Hastalarda first line tedavi ile tanı arasında geçen süre ortalama 11 gün olarak tespit edildi. Tedaviye ≤5 gün altında başlamak BY'nin düzelmesi için önemli faktörlerden biri olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009).
12. IMWG antimiyelom tedaviye renal yanıt kriterlerine göre hastaların %49,5'inde (n=48 ) tam yanıt, %10,3'ünde (n=10) parsiyel yanıt, %17,5'inde (n=17) minör yanıt, %22,7'sinde (n=22) hiç renal yanıt alınmadığı görüldü.
13. Hastaların son renal değerlendirmeleri incelendiğinde %24,7'sinin SDBY, %42,3'ünün kronik böbrek hastası, %33'ünün ise renal fonksiyonlarının normal olduğu görüldü. SDBY gelişenlerde OS anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,003).
14. Hastaların %39,2'sinde (n=38) VAD protokolü aldığı görülmüştür. Diğer hastaların tamamında %61,8 (n=59) oranında bortezomib bazlı rejim aldığı görülmektedir. KT protokolleri ile BY düzelme ilişkisi ki kare testi geçersiz olduğu için değerlendirilememiştir.
15. Başvuru anındaki kreatinin düzeyi, BY düzelen grupta ortalama 2,67±1,41mg/dl saptanarak BY düzelmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).
16. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi, BY düzelen hastalarda ortalama 11,33±2,49 mg/dl bulunmuş ve BY düzelmesinde etkili faktörlerden biri olduğu kanıtlandı (p=0,002).
17. Serum fosfor düzeyi BY düzelmeyen grupta 4,84±1,28 mg/dl bulunmuş ve BY düzelen gruba göre anlamlı yüksek olduğu ve hiperfosfateminin BY'nin düzelmemesine etkili olabileceği görüldü (p<0,001).
18. Total protein düzeyi ortalama 8,29±2,32 mg/dl olarak bulunmuş ve BY'nin düzelmesiyle ilişkili olabileceği saptanmıştır (p=0,028).

19. Başvuru anında hiperviskozite semptomları nedeniyle plazmaferez yapılan 4 hastanın tamamında BY'nin düzeldiği görülmüştür. Hasta sayısı az olmasına rağmen başvuru anında plazmaferez yapılan hastaların BY'den daha kolay çıktığı düşünülebilir ( $p=0,039$ ).
20. IMWG anti miyelom tedaviye renal yanıtları; tedaviye yanıt alınan grup TY, sTY ve ÇİKY olarak, yanıt alınmayan grup ise KY, MY, DH, PH olarak kabul edildi. Tedaviye miyelom yanıtı ile BY düzelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,258$ ).
21. FLC tipinin, MM'de BY'nin düzelmesini zorlaştırdığı görülse de paraprotein tipi ile BY düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır ( $p=0,216$ ).
22. FLCR $\geq$ 100 olan 35 hastanın %57,14'ünde ( $n=20$ ) BY'nin düzelmediği, %42,86'sında( $n=15$ ) ise BY'nin düzeldiği görülse de FLCR ile BY düzelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptanmamıştır ( $p=0,327$ ).
23. Tanı anında kemik iliği plazma hücre yüzdeleri incelendiğinde ortalama %51,32 $\pm$ 26,79 olduğu görülmüştür. Kemik iliği plazma hücre yüzdesi ile BY'nin düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır ( $p=0,589$ ).
24. Çalışmamızdaki 97 hastanın izlem süresi sonunda 36'sı (%37,1) sağ idi. Ölen hastaların %32,7'sinin ( $n=20$ ) sepsis nedenli öldüğü görüldü.
25. Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 72,4 $\pm$ 7,7 ay, medyan sağkalım süresi ise 54,3 $\pm$ 7,3 ay olarak bulunmuştur.
26. Altmış beş yaş altı hastaların OS'si 94,8 $\pm$ 11,2 ay iken, altmış beş yaş üstü hastaların OS'si 41,2 $\pm$  4,9 ay olarak bulunmuştur ve yaşı OS üzerindeki etkisi anlamlıdır ( $p<0,001$ ).
27. Devam eden takiplerinde hastaların %37,11'ine ( $n=36$ ) OKİT yapıldığı görülmüş olup OKİT yapılanların OS'si, yapılmayan hastalara göre belirgin uzattığı görülmüştür ( $p<0,001$ ).
28. Hastalarda HT ve kalp yetmezliği varlığı, OS üzerinde olumsuz prognostik etki yarattığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Sonuç olarak, BY ile gelen MM tanılı hastalarda başvuru anındaki yaşı 65 yaş üstünde olması, kalp yetmezliği ve HT varlığı, kötü prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Devam eden takiplerde OKİT yapılan hastaların OS üzerine olumlu etkisi desteklenmiştir.

29. BY düzelmesinin OS üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,472$ ). Hastaların son renal değerlendirmelerine göre OS incelendiğinde ise SDBY gelişen hastaların OS'si  $40,6\pm 8,4$  ay olduğu görülmüş olup SDBY gelişenlerde OS anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p=0,003$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. 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(3):175-81.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1860-73.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
4. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337-41.
5. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544-57.
6. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1889-93.
7. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 2004;101(11):2667-74.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
10. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):830-4.
11. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-7.
12. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol.* 2013;163(4):465-77.
13. Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer.* 2007;110(4):896-905.
14. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol.* 2004;127(3):299-304.
15. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.

16. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(10):1371-82.
17. Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *Haematologica.* 2005;90(1):66-71.
18. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer.* 1999;85(11):2385-90.
19. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1401-8.
20. 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(2):323-8.
21. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res.* 1990;121(2):120-41.
22. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Bmj.* 2005;331(7508):77.
23. Wing S, Richardson D, Wolf S, Mihlan G, Crawford-Brown D, Wood J. A case control study of multiple myeloma at four nuclear facilities. *Ann Epidemiol.* 2000;10(3):144-53.
24. Kortüm KM, Langer C, Monge J, Bruins L, Zhu YX, Shi CX, et al. Longitudinal analysis of 25 sequential sample-pairs using a custom multiple myeloma mutation sequencing panel (M(3)P). *Ann Hematol.* 2015;94(7):1205-11.
25. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Mori M, et al. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(1):33-6.
26. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30(3):215-22.
27. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007;18(10):1209-26.
28. Donato F, Pira E, Ciocan C, Boffetta P. Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: an updated meta-analysis. *Med Lav.* 2020;111(1):63-73.
29. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1975;72(6):2423-7.
30. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1512-31.

31. Soteriades ES, Kim J, Christophi CA, Kales SN. Cancer incidence and mortality in firefighters: A state-of-the-art review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2019;20(11):3221.
32. LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2006:1189-202.
33. Lee WJ, Baris D, Järholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer*. 2003;107(1):134-8.
34. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
35. Wong O. Is there a causal relationship between exposure to diesel exhaust and multiple myeloma? *Toxicol Rev*. 2003;22(2):91-102.
36. Georgakopoulou R, Fiste O, Sergentanis TN, Andrikopoulou A, Zagouri F, Gavriatopoulou M, et al. Occupational Exposure and Multiple Myeloma Risk: An Updated Review of Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2021;10(18).
37. Baris D, Brown LM, Silverman DT, Hayes R, Hoover RN, Swanson GM, et al. Socioeconomic status and multiple myeloma among US blacks and whites. *Am J Public Health*. 2000;90(8):1277-81.
38. Koessel SL, Theis MK, Vaughan TL, Koepsell TD, Weiss NS, Greenberg RS, et al. Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology*. 1996;7(1):4-8.
39. Hosgood HD, 3rd, Baris D, Zahm SH, Zheng T, Cross AJ. Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1065-76.
40. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer*. 2000;86(3):425-8.
41. Thompson MA, Kyle RA, Melton LJ, 3rd, Plevak MF, Rajkumar SV. Effect of statins, smoking and obesity on progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-control study. *Haematologica*. 2004;89(5):626-8.
42. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *Aids*. 1999;13(7):839-43.
43. Duberg AS, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005;41(3):652-9.
44. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, et al. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1450-9.
45. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2342-7.
46. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):672-81.
47. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100(4):1417-24.

48. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-22.
49. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049-58.
50. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175-87.
51. Ninkovic S, Quach H. Shaping the Treatment Paradigm Based on the Current Understanding of the Pathobiology of Multiple Myeloma: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
52. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(4):553-68.
53. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2(4):233-41.
54. Banaszkiwicz M, Małyszko J, Vesole DH, Wozniowiczka K, Jurczyszyn A, Żórawski M, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J Clin Med*. 2019;8(11).
55. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(1):S4.
56. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:33-42.
57. Buege MJ, Do B, Lee HC, Weber DM, Horowitz SB, Feng L, et al. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;21:100159.
58. Callander NS, Roodman GD, editors. *Myeloma bone disease*. Seminars in hematology; 2001: Elsevier.
59. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(2):290-2.
60. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-41.
61. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology*. 1997;204(1):195-9.
62. Raje N, Anderson KC. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(2):381-3.
63. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk Res*. 2007;31(2):129-38.
64. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006;108(13):3992-6.
65. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-26.

66. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hulcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
67. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(8):1211-25.
68. Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *haematologica*. 2003;88(9):1022-8.
69. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):635-52.
70. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-88.
71. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
72. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer*. 2008;112(7):1562-7.
73. Chang H, Bartlett ES, Patterson B, Chen CI, Yi QL. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system. *Br J Haematol*. 2005;129(4):539-41.
74. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):338-47.
75. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(5):467-71.
76. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):553-68.
77. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
78. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):476-87.
79. Sukpanichnant S, Cousar JB, Leelasiri A, Graber SE, Greer JP, Collins RD. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Hum Pathol*. 1994;25(3):308-18.
80. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk N, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103(11):1772-84.
81. Kosmala A, Bley T, Petritsch B. Imaging of Multiple Myeloma. *Rofo*. 2019;191(9):805-16.
82. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162(1):50-61.

83. Hillengass J, Merz M, Delorme S. Minimal residual disease in multiple myeloma: use of magnetic resonance imaging. *Semin Hematol.* 2018;55(1):19-21.
84. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
85. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
86. 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(3):842-54.
87. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem Cells.* 1995;13 Suppl 2:56-63.
88. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best practice & research Clinical haematology.* 2007;20(4):637-64.
89. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2806-9.
90. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-62.
91. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012;119(9):2100-5.
92. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood.* 2007;109(8):3489-95.
93. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Bailey RJ, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood.* 2002;99(10):3735-41.
94. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, Harousseau JL, Bataille R. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood.* 2003;101(4):1570-1.
95. Ooi MG, de Mel S, Chng WJ. Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(2):137-47.
96. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1980;302(24):1347-9.
97. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-9.
98. Raje N, Yee AJ. How We Approach Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1119-25.
99. Kunacheewa C, Manasanch EE. High-risk smoldering myeloma versus early detection of multiple myeloma: Current models, goals of therapy, and clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2020;33(1):101152.

100. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol.* 2004;124(6):717-26.
101. Rajkumar SV, Kyle RA, DeLaney TF, Connor RF. Diagnosis and management of solitary extramedullary plasmacytoma. UpToDate, Waltham, Mass, USA; 2010.
102. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):94.
103. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102(5):910-21.
104. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912-9.
105. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood.* 2015;126(23):391.
106. Kapoor P, Rajkumar SV. MAIA under the microscope - bringing trial design into focus. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(6):339-40.
107. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
108. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317-30.
109. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2365-6.
110. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-45.
111. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e46.
112. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1200-6.
113. Röhlig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385(9983):2197-208.
114. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2533-45.

115. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006;108(6):2013-9.
116. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*. 1992;89(2):630-9.
117. Cohen G, Hörl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial*. 2009;22(4):369-72.
118. Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA, Old CW, Galla JH. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest*. 1991;64(4):527-37.
119. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43-51.
120. Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V. Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(1):F82-90.
121. Basnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1165-73.
122. Stompór T, Zabłocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(9):443-8.
123. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(6):771-83.
124. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med*. 1990;112(6):455-64.
125. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1753(1):11-22.
126. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1154-63.
127. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-93.
128. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood*. 2004;104(1):40-2.
129. Leung N, Behrens J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(5):297-302.
130. 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(5):749-57.

131. 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(2):79-90.
132. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail.* 2000;22(4):465-77.
133. Katagiri D, Noiri E, Hinoshita F. Multiple myeloma and kidney disease. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:487285.
134. 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.
135. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):36-47.
136. Machado C, Flombaum C. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clinical nephrology.* 1996;45(3):175-9.
137. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. *Acta Haematol.* 2006;116(3):165-72.
138. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A. Paraprotein-Related Kidney Disease: Evaluation and Treatment of Myeloma Cast Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2273-9.
139. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen SC, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1487-94.
140. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtonis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.* 2014;25(1):195-200.
141. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1129-36.
142. Sarközi R, Perco P, Hohegger K, Enrich J, Wiesinger M, Pirklbauer M, et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(3):645-56.
143. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer.* 2005;103(6):1195-200.
144. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007;109(6):2604-6.
145. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, Peltier J, Delarue R, Muret P, et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol.* 2004;125(1):96-7.
146. Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010;34(10):1395-7.
147. Suzuki K. Current therapeutic strategy for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(2):116-24.

148. Bozic B, Rutner J, Zheng C, Ruckser R, Selimi F, Racz K, et al. Advances in the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in Patients with Renal Insufficiency: Novel Agents, Immunotherapies and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20).
149. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2305-13.
150. Hutchison CA, Bladé J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Femand JP, et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(4):234-43.
151. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976-84.
152. Park S, Han B, Kim K, Kim SJ, Jang JH, Kim WS, et al. Renal Insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: analysis according to International Myeloma Working Group consensus statement. *Anticancer Res*. 2014;34(8):4299-306.
153. Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology*. 2017;22(8):472-6.
154. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16(1):912.
155. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(2):89-96.e3.
156. Berenson JR. Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):653-72.
157. Banaszkiwicz M, Małyszko J, Batko K, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P, et al. The Key Role of Hecpidin-25 in Anemia in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3).
158. Kobayashi H, Terao T, Tsushima T, Abe Y, Miura D, Narita K, et al. Association between serum erythropoietin levels and renal reversibility in patients with renal impairment from multiple myeloma. *Cancer Med*. 2020;9(12):4460-6.
159. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Dispenzieri A, Kapoor P, Muchtar E, Buadi FK, et al. Hematopoietic score predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Am J Hematol*. 2020;95(1):4-9.
160. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkatzamanidou M, Nikitas N, Psimenou E, Mparmparoussi D, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(2):423-9.
161. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5(3):e296.
162. Shi H, Zhang W, Li X, Ren H, Pan X, Chen N. Application of RIFLE criteria in patients with multiple myeloma with acute kidney injury: a 15-year retrospective, single center, cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1076-82.

163. Djidjik R, Lounici Y, Chergeulaine K, Berkouk Y, Mouhoub S, Chaib S, et al. IgD multiple myeloma: Clinical, biological features and prognostic value of the serum free light chain assay. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63(4-5):210-4.
164. Sharma R, Jain A, Jandial A, Lad D, Khadwal A, Prakash G, et al. Lack of Renal Recovery Predicts Poor Survival in Patients of Multiple Myeloma With Renal Impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):626-34.
165. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int*. 1995;48(4):1347-61.
166. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ziogas DC, Migkou M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e571.
167. Kourelis TV, Manola A, Moustakakis MN, Bilgrami SF. Role of plasma exchange in the treatment of myeloma nephropathy: experience of one institution and systematic review. *Conn Med*. 2013;77(3):147-51.
168. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):777-84.
169. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int*. 2008;73(11):1282-8.
170. Haspel RL, Cserti-Gazdewich C, Dzik WH. Renal improvement in myeloma with plasma exchange. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1061-2; author reply 2.
171. Chen X, Luo X, Zu Y, Issa HA, Li L, Ye H, et al. Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(9):e23416.
172. de Vries JC, Oortgiesen B, Hemmelder MH, van Roon E, Kibbelaar RE, Veeger N, et al. 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(9):1-9.
173. Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med*. 1995;34(5):364-70.
174. Boud'hors C, Le Gallo M, Orvain C, Larcher F, Gardembas M, Augusto JF, et al. Hyperphosphatemia and Multiple Myeloma: Keep Calm and Control First. *Am J Med*. 2020;133(5):e197-e8.
175. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 7:vii117-20.
176. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114(4):822-9.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/545

25.08.2022

**Sayın Prof. Dr. Mehmet TURGUT**

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Böbrek yetmezliği gelişen multiple myelom tanılı hastalarda tedaviyle böbrek yetmezliğinin düzelmesine etki eden faktörlerin incelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/375 Karar nolu Dosya taraması +Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.08.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## Ek 2. Orijinallik raporu

% <b>9</b>	% <b>8</b>	% <b>2</b>	% <b>2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
<b>BİRİNCİL KAYNAKLAR</b>			
<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı		<b>%4</b>
<b>2</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı		<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi		<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<b>www.thd.org.tr</b> İnternet Kaynağı		<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<b>halksagligiokulu.org</b> İnternet Kaynağı		<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>hdl.handle.net</b> İnternet Kaynağı		<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>www.researchgate.net</b> İnternet Kaynağı		<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.uludag.edu.tr</b> İnternet Kaynağı		<b>&lt;%1</b>