

## Renal Tutulumu Olan Multiple Myelomlu Hastaların Demografik ve Karakteristik Özellikleri

### Demographic and Characteristic Features of Patients with Multiple Myeloma with Renal Involvement

Özgün Araştırma  
Research Article

Ömer Öztürk<sup>®</sup>, Ekrem Abaylı<sup>®</sup>

#### Öz

**Amaç:** Multiple myelomda renal tutulum, yaygın olarak görülür ve morbidite ile mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, multiple myelom tanısı almış ve kronik böbrek hastalığı gelişmiş hastalarda, laboratuvar değerlerinin prognoza yaşam süresine ve mortalite üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde son 5 yılda multiple myelom tanısı konulan, tanı konduğu sırada kronik böbrek hastalığı gelişmiş olan veya tedavileri sırasında kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 25'i erkek, 14'ü kadın 39 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 62 idi. En sık başvuru yakınması 27 hastada (%69,2) halsizlik, 20 hastada da (%51,3) bel ağrısıydı. Kronik böbrek hastalığı 27 hastada tanı sırasında mevcuttu, 12 hastada ise tedavi sürecinde gelişti. Tanı anında kronik böbrek hastalığı olan hastalarla, takibinde böbrek yetmezliği gelişen hastalar karşılaştırıldığında, tanı anında kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hiperkalsemi sıklığı ( $p=0,046$ ) ve beta-2 mikroglobülin düzeyi ( $p=0,22$ ) daha fazlaydı. Multiple myelom tanısı konulduğunda litik kemik lezyonu olanlarda alkalen fosfataz düzey yüksekliği ( $p=0,023$ ) ve hiperkalsemi sıklığı ( $p=0,04$ ) istatistiksel açıdan anlamlıydı. Tanı anında kronik böbrek hastalığı mevcut olanlarda ortalama yaşam süresi 16,15 ay iken, izlemde kronik böbrek hastalığı gelişenlerde ise ortalama yaşam süresi 30 ay saptandı. Ortalama yaşam süresi tanı sırasında kronik böbrek hastalığı olanların, takipte kronik böbrek hastalığı gelişenlere göre ( $p=0,027$ ) anlamlı olarak azaldığı saptandı.

**Sonuç:** Multiple myelomun seyrinde renal tutulum siktir ve renal tutulum morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Özellikle multiple myelomun erken tanı ve tedavisinin yapılması, kalıcı renal hasarın gelişmesini önleyerek, hastanın progresyonunu olumlu yönden etkileyecektir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple myelom, böbrek yetmezliği, survey

#### ABSTRACT

**Objective:** Renal involvement is common in multiple myeloma and is one of the main causes of morbidity and mortality. The aim of this study was to compare the prognostic effects of some laboratory features, survival, morbidity and mortality in patients with multiple myeloma who were diagnosed with multiple myeloma and developed chronic kidney disease.

**Methods:** Patients who were diagnosed with multiple myeloma in the last 5 years and had already developed chronic kidney disease or developed chronic kidney disease during their treatment were included in the study, retrospectively.

**Results:** Twenty-five male and 14 female patients were included in the study. The most common complaint was weakness in 27 patients (69.2%). Chronic kidney disease was present in 27 patients at diagnosis, 12 patients developed chronic kidney disease in the process of treatment. When the patients who developed chronic kidney disease at the time of diagnosis compared with the patients who did not develop; hypercalcemia ( $p=0.046$ ) and beta-2 microglobulin levels ( $p=0.22$ ) were higher more frequently in patients with chronic kidney disease. At the time of diagnosis, alkaline phosphatase levels ( $p=0.023$ ) and hypercalcemia ( $p=0.04$ ) were significantly higher in patients with lytic bone lesions. The mean survival was 6.15 months in 23 patients with chronic kidney disease at the time of diagnosis of multiple myeloma, while the mean survival was 30 months in 11 patients who developed chronic kidney disease in the process of treatment. We found that average life expectanc yof patients with chronic kidney disease at diagnosis those with significantly decreased compared to those who developed chronic kidney disease during follow-up= $0.027$ ).

**Conclusion:** Renal involvement is common in the course of multiple myeloma and renal involvement is closely related to morbidity and mortality. Early diagnosis and treatment of multiple myeloma will prevent the progression of permanent renal damage and positively affect the progression of the patient.

**Keywords:** Multiple myeloma, renal failure, survey

Received/Geliş: 10.03.2019

Accepted/Kabul: 15.08.2019

Published Online: 30.08.2020

Ömer Öztürk

Ankara Numune Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,

Ankara - Türkiye

✉ omr58oztrk@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4545-7149

E. Abaylı 0000-0002-5465-3993

Ankara Numune Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,

Ankara, Türkiye

**Cite as:** Öztürk Ö, Abaylı E. Renal tutulumu olan multiple myelomlu hastaların demografik ve karakteristik özellikleri. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(2):212-8.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



## GİRİŞ

Multiple myelom (MM) bir plazma hücre diskrazisi olup, hematolojik malignitelerin en sık nedenidir <sup>(1)</sup>.

Renal tutulum, MM'da yaygın olarak görülür ve morbidite ile mortalitenin ana nedenlerindedir. Renal tutulum, yeni tanılı hastaların %20'sinde görülürken, hastalığın seyri sırasında bu oran %50'ye kadar çıkabilmektedir. Birçok çalışma rapor etmiştir ki, %5 hastada MM tanısı anında aynı zamanda diyaliz gereksinimi olmaktadır <sup>(2-5)</sup>. Son yıllarda ise erken tanı ve renal replasman tedavisi ile bu oranın azaldığı rapor edilmiştir. Son yıllarda 1773 MM hastası ile yapılan bir çalışmada bu oran %3,5 olarak saptanmıştır <sup>(6)</sup>. MM hastalarında renal tutulum, infeksiyon hastalıklarından sonra en yaygın görülen ikinci ölüm nedeni ve hastaların yaşam süresini kısaltan önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca bütün mortalite nedenleri içinde tek başına mortaliteyi 2,5 kat arttırmıştırdan dolayı, renal tutulumun erken dönemde saptanması çok önemlidir <sup>(7)</sup>.

MM'da renal tutulumun ortaya çıkması ile hastanın yaşı, hastalığın şiddeti ve monoklonal komponentin yapısal özellikleri gibi değişik faktörler ilişkilidir. Bu hastalıkta renal tutulumun etyolojisi multifaktöriyeldir. İmmünooglobulin hafif zincirlerinin renal yetmezlik gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Buna karşın, çoğu hastada fazla miktarda hafif zincir sekrete edilmesine rağmen, renal tutulum görülmemektedir. Bu hastalıkta en yaygın görülen renal tutulum, proksimal tübül hücrelerinde atrofi ve distal tübülde immünooglobulin hafif zincir birikim bulgularıdır. MM'da renal hasara yol açan lümen içindeki protein çöküntüleri monoklonal hafif zincir, albumin, Tamm-Horsfall mukoprotein (THMP), fibrin ve poliklonal hafif zincirlerinden oluşur. MM'de bu tübül proteinlerinin artışı idrar pH'sında değişikliğe, tübül proteinlerinin idrar atılımında azalmaya, tübül lümeninde çökme ve tıkanmaya yol açarak renal fonksiyonlarda azalmaya yol açar <sup>(8-10)</sup>.

Bu çalışmada; retrospektif olarak, son 5 yılda MM tanısı almış ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmiş hastaların bazı demografik ve laboratuvar özelliklerinin prognostik etkileri, yaşam süresi, morbidite ve mortalite nedenlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmaya retrospektif olarak Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine Haziran 2005 ve Eylül 2010 tarihleri arasında nefroloji ve dâhiliye kliniklerine başvuran ve MM tanısı konulan, MM tanısı konulduğu sırada KBH tanısı olan veya tedavileri sırasında KBH gelişen, yaşları 39 ile 78 arasında değişen 25 erkek ve 14 kadın, toplam 39 hasta dahil edildi.

MM nedeniyle takip edilip, böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) >60 ml/dk. olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tedavi sürecinde herhangi bir nedenle akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişip, GFR'si <60 ml/dk. olan, ancak 3 aydan kısa sürede tedavi ile renal fonksiyonları düzeltilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. MM tanısı ile izlenen, GFR'leri tedavi sürecinin herhangi bir anında <60 ml/dk. olan ama daha sonraki takiplerine gelmeyen ve son durumları bilinmeyen hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır.

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 18.0 for Windows programında değerlendirildi. Hastalar arasındaki sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterildi. Nominal veriler (%) oran olarak belirtildi. Sayısal verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde Mann-Whitney U-testi ile ve nominal verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında p≤0,05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği Yerel Etik

Kurulu'nun 05.01.2011 tarih ve 2011-082 karar numaralı etik kurul izni ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 25'i erkek (%64,1), 14'ü kadını (%35,9) 39 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 62 (39-78) idi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de, doktora başvuru nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.**

Hasta Özellikleri (n: 39)	
Yaş	62,1±12,7 (39-78)
Cinsiyet	
Kadın	14 (%35,9)
Erkek	25 (%64,1)
DM	12 (%30,8)
HT	21 (%53,8)
KAH	19 (%48,7)
KKY	2 (%5,1)
KOAH	6 (%15,4)
Vaskülit	1 (%2,6)
SDBY	1 (%2,6)
Prostat hipertrofisi	3 (%7,7)
Periferik arter hastalığı	1 (%2,6)

**Tablo 2. Hastaneye başvuru nedenleri.**

Yorgunluk	27 (%69,2)
Bel ağrısı	20 (%51,3)
Yaygın vücut ağrısı	6 (%15,4)
Ateş	2 (%5,1)
Bulantı	6 (%15,4)
Öksürük	1 (%2,6)
Kilo kaybı	2 (%5,19)
Nefes darlığı	2 (%5,1)

Tanı anında proteinüri düzeyleri 4 hastada 1,000 mg/gün altındayken, 35 hastada (%89,7) 1,000 mg/gün üzerinde saptandı. Maksimum proteinüri miktarı 9 g/gün olarak belirlendi (Bu hastada aynı zamanda diyabetik nefropati de vardı.). Tanı anında 12 hastada kalsiyum >11 mg/dl (N:8,5-10,6 mg/dl) olarak saptandı. Bu 12 hastanın 7'sinde kalsiyum >13,5 mg/dl iken, en yüksek kalsiyum değeri 16,8 mg/dl idi. On dört hastada ürik asit >8,7 mg/dl (N: 4,8-8,7 mg/dl) idi. Tanı sırasında 36 hastada (%92,3) anemi, 2 hastada (%5,1) lökopeni, 6 hastada (15,4) trombositopeni, 23 hastada (%59) direkt grafilerde litik kemik lezyonları mevcuttu. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), 1 hastada (%2,6) <20 mm/saat, 38 hastada (%97,4) >20

mm/saat, 14 hastada ise >100 mm/saat idi (minimum 17 mm/saat, maksimum 140 mm/saat). C-reaktif protein (CRP), 17 hastada <6 mg/dl iken, 22 hastada (%56,4) >6 mg/dl idi (minimum 0,6 mg/dl, maksimum 96 mg/dl). Beta-2 mikroglobulin (B2-M) düzeyi 39 hastanın 32'sinde çalışılmış BM-2 düzeyi 2 hastada < 4 mg/lt, 30 hastada (%93,75) > 4 mg/lt saptandı. Serum immunofiksasyonunda 23 hastada (%59) kapa hafif zincir, 16 hastada (%41) lambda hafif zincir belirlendi. On yedi hastada (%43,6) IgG, 3 hastada (%17,7) IgA tipi M proteini mevcuttu. MM tanısı konduğu sırada hastaların laboratuvar bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. İlk kez multipl myeloma tanısı konduğu sırada hastaların laboratuvar bulguları.**

	Var (n)
GFR < 60 ml/dk. olan	27 (%69,2)
Hematüri	12 (%30,8)
Hiperkalsemi	12 (%30,8)
Lökopeni	2 (%5,1)
Anemi	36 (%92,3)
Trombositopeni	6 (%15,4)
Litik kemik lezyonu	23 (%59)
Proteinüri	Ort. 3189,2 mg/gün Min: 250, max: 9000
ESR	Ort. 83,3±33,9 mm/saat Min: 17, Max: 140
CRP	Ort. 23,2 mg/dl Min: 0,6, Max: 96
BM-2	Ort. 17,9±11,4 mg/dl Min: 1,7, max: 50
Kappa hafif zincir	23 (%59)
Lambda hafif zincir	16 (%41)
M proteini türü	IgG: 17 (%43,6), IgA: 3 (%7,7), diğer: 19 (%48,7)

Tanı anında KBH'sı olan hastalarla, takibi sırasında KBH gelişen hastalar karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. MM tanısı konulduğundaki KBH oranı, diyabetes mellitus (DM) olanlarda DM'si olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p:0,01). Diğer ek sistemik hastalıklar ve nefrotoksik ajan kullanımı ile tanı sırasında KBH varlığı arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

Hastalar uluslar arası evreleme sistemine (ISS) göre evrelendirildi ancak 7 hastada B2-M düzeyi bilinmediği için evreleme yapılamadı. Hastaların evreleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Hastaların Hastalık Evrelerine Göre Dağılımı.**

	n=32
Evre 1	2
Evre 2	2
Evre 3	28

Not: 7 hastada evrelendirme yapılamadı.

Tanı anında KBH'sı olan hastalarda, hiperkalsemi ( $p=0,046$ ) ve B2-M yüksekliği ( $p=0,22$ ) takipte KBH gelişen hastalara göre daha sıktı. Ürik asit, alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), CRP, ESR düzeylerinin yüksek olması ve hafif zincir türünün lambda veya kappa olması ile istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İlk kez MM tanısı konulduğu sırada litik kemik lezyonları olanlarla, litik kemik lezyonu olmayanlar karşılaştırıldığında, litik kemik lezyonu olanlarda ALP düzeyi yüksekliği ( $p=0,023$ ) ve hiperkalsemi ( $p=0,04$ ) olması istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha sıktı. Ürik asit, B2-M, CRP, ESR, LDH, hafif zincir türünün lambda veya kappa olması ile KBH gelişimi arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yirmi yedi hastanın (%69,2) tanı sırasında KBH'sı varken, 12 hastada ise takibinde KBH gelişti ve bu ortalama  $12,66\pm 12$  ayda (4-42) gerçekleşmişti.

Hastaların tedavi sürecinde 17 hastada (%43,59) Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişti ve bu hastalara programlı hemodiyaliz (HD) uygulandı. SDBY gelişen 17 hastanın 15'inde (%88,2) tanı anında KBH mevcuttu, 2 hastada ise tedavi sürecinde KBH gelişti. Beklendiği üzere tanı anında KBH'lı hastalarda SDBY gelişme riski, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,026$ ). Hafif zincir tipinin lambda veya kappa olması ( $p>0,05$ ) ve M proteinin tipinin Ig G ve Ig A olması ile SDBY gelişmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Otuz dokuz hastanın 5'i hasta çalışma sürecinde hayattaydı ve tedavileri devam etmekteydi. Otuz dört hasta (%87,1) ise tedavi sürecinde yaşamını kaybetmişti. Ölüm nedeni 11 hastada (%32,4) pnömoni,

9 hastada (%26,5) sepsis, 5 hastada (%14,7) akut miyokart infarktüsü, 1 hastada dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), 1 hastada fulminant hepatit, 1 hastada H1N1'e bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), 1 hastada serebrovasküler olay (SVO), 1 hastada pulmoner tromboemboli, 1 hastada radyasyon pnömonisi, 1 hastada hiperviskozite sendromu, 1 hastada akut kalp yetmezliğine sekonder akciğer ödemi ve 1 hastada menenjit olarak kayıt edilmişti. Hastaların ölüm nedenleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Hastaların ölüm sebepleri.**

Pnömoni	11 (%28,2)
Sepsis	9 (%23,1)
AMI	5 (%12,8)
PTE	1 (%2,6)
DIC	1 (%2,6)
Radyasyon pnömonisi	1 (%2,6)
H1N1'e bağlı ARDS	1 (%2,6)
SVO	1 (%2,6)
Menenjit	1 (%2,6)
Akut kalp yetmezliğine sekonder	1 (%2,6)
AC ödemi	1 (%2,6)
Hiperviskozite sendromu	1 (%2,6)
Fulminat hepatit	1 (%2,6)

n:35 (4 hasta çalışma yapıldığında hayattaydı)

Ölen 34 hastanın 23'ünde tanı anında KBH'sı mevcuttu, 11 hastada ise tanı anında böbrek fonksiyon testleri normaldi. Tanıda KBH'sı olmayan 11 hastada ortalama  $17,9\pm 12,59$  ay sonra KBH gelişti. Bu 11 hastanın KBH geliştikten sonraki ortalama surveyi  $12,54$  ay olarak saptandı (1-38). Tanıda böbrek yetmezliği olan 23 hastada ise survey  $16,15$  ay olarak gerçekleşti. Toplam yaşam süresi, tanıda KBH'sı olan 23 hastada  $16,15$  ay (1-56) iken, tedavi sürecinde KBH gelişen 11 hastada ise  $30$  ay (8-53) olarak saptandı.

**Tablo 6. Hastaların surveyleri.**

Toplam exitus n=34	MM tanısı sırasında renal tutulumu olanların ortalama toplam surveyi (n=23)	MM tanısı sırasında renal tutulumu olmayanların ortalama toplam surveyi (n=11)	Tanıda renal tutulumu olmayanlarda ortalama renal tutulum için geçen zamanı (n=11)	SDBY'li hastalarda ortalama toplam surveyi (n=14)	Toplam ortalama surveyi (n= 34)
	16.15 ay	30 ay	17.9 ay	12.67 ay	20.66 ay

SDBY'li 17 hastanın 3'ü çalışma esnasında hayattaydı ve tedavileri devam etmekteydi. On dört hasta ise tedavi sürecinde kaybedilmişti. On dört SDBY'li hastanın toplam surveyleri ortalama 12,67 ay saptandı. Hastaların surveyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastaların total surveyi üzerine etki eden parametreler cox regresyon analizi ile karşılaştırıldı ve yaş, cinsiyet, ürik asit yüksekliği, hiperkalsemi, ESR yüksekliği, ALP yüksekliği, LDH yüksekliği, B2-M düzey yüksekliğinin ve tanı anında litik kemik lezyonlarının bulunmasının total surveye etkisi olmadığı görüldü (p>0,05). Tanı anında KBH'sı olan hastalarda ise total survey, ilk MM tanısı sırasında KBH'sı olmayanlarla pearson korelasyonu ile karşılaştırıldı. Aralarında anlamlı olarak negatif korelasyon saptandı (p=0,027). Yine SDBY gelişmiş olan hastalarda total survey, gelişmemiş olanlarla pearson korelasyonu ile karşılaştırıldı. Aralarında anlamlı olarak negatif korelasyon saptandı (p=0,024).

## TARTIşMA

Renal tutulum MM'de korkulan, birçok mekanizma sonucunda ortaya çıkan ve hastalarda erken ölüm, infeksiyon riskini arttıran ve maligniteler içerisinde en sık SDBY'ye neden olan ciddi bir komplikasyondur (2-7,11). MM hastalarında 5 yıllık ortalama yaşam süresi %18-27 arasındadır ve nefropati gelişimi yaşam süresini dramatik olarak azalmaktadır (3,4,12,13). Bir çalışmada, kreatin (Cr) düzeyi < 1,4 mg/dl olanlarda ortalama survey 44 ay, Cr düzeyi 1,4-2 mg/dl arasında olanlarda 18 ay ve > 2 mg/dl olanlarda 4 ay saptanmıştır (1). Başka bir çalışmada ise, renal bozukluk ile prezente olanlarda 2 yıllık survey %28 saptanmış iken, renal bozukluğu olmayanlarda ise %52 olarak rapor edilmiştir (14). Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu düzelen grupta yaşam sresinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (15-20).

Rotriguest ve ark.'nın (21) yaptığı bir çalışmada, ciddi böbrek hastalığı ile prezente olan (Cr> 4 mg/dl) 57 hasta ile yapılan bir çalışmada, 4 hastanın diyaliz

gereksinimi olmamışken, 10 hasta başlangıçta diyalize alınmış, ancak tedavi ile diyaliz bağımlı olmadan taburcu olmuşlar. Buna karşın, 43 hasta diyaliz bağımlı olarak taburcu edilmiştir. Diyaliz ihtiyacı olmayan 14 hastada ortalama survey 16,73 ay iken, diyalize girenlerde ise 8,81 ay olarak saptanmış (p:0,01). Başka bir çalışmada ise, SDBY gelişenlerde ortalama survey 10,2 ay olarak saptanmış (22). Biz de çalışmamızda, tanı anında KBH'sı olan hastalarda ve takip sürecinde SDBY gelişenlerde total surveyin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını ve benzer şekilde ileri evre MM'li hastalarda KBH geliştikten sonra hastaların ortalama yaşam sürelerinin erken evre hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık.

Dehidratasyon, hiperkalsemi, NSAii'lar, enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar ve radyokontrast ajanlar MM'li hastalarda böbrek bozukluğunu presipite edici faktörlerdendir (23,24). Reule ve ark.'nın (11) yaptığı bir çalışmada, MM'li hastalarda SDBY gelişimine neden olan faktörleri ileri yaş (>65 yaş), iskemik kalp yetmezliği ve diyabetes mellitus, böbrek bozukluğunun kısa süre içerisinde gelişmesi, başlangıçta düşük GFR olması, düşük vücut kitle indeksi ve düşük albumin seviyesi olarak belirlemişler. Başka bir çalışmada ise, myelom nefropatili 204 hastayı 2 yıl süre ile izlemiş ve hastaların %53'ünde böbrek hasarı gelişmiş. Böbrek hasarını tetikleyen faktörleri; %33 dehidratasyon, %24 hiperkalsemi, %16 nefrotoksik ilaç, %9 sepsis, %5 yakın zamanda geirilmif cerrahi işlem ve %2 radyokontrast madde olarak belirlemişler (25). Biz ise çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların dehidratasyon durumunu değerlendirememekle birlikte, hastalarda renal hasarı tetikleyebilecek diğer çeşitli faktörlerin (%61,5 NSAii, %30,8 İYE, %30,5 hiperkalsemi, %28 antibiyotik, %15,3 radyokontrast madde) varlığını belirledik.

Dört yüz yirmi üç MM hasta ile yapılan bir çalışmada, renal hastalık gelişen 94 hastanın tanı anında %53'nde anemi, %38'inde hiperkalsemi, %34'nde LDH yüksekliği, %22'sinde litik kemik lezyonları saptanmış (26). Bizim hastalarda anemi, proteinüri, ESR



yüksekliği oranlarının daha fazla olmasının nedeni hastaların ileri evredeyken doktora başvurmalarıdır. Diğer taraftan çalışmamızda anemi, lökopeni, trombositopeni oranı beklenenin üzerinde olmakla birlikte, hastalarımızın çoğunluğunun tanı anında evre III olduğu da düşünüldüğünde hastaların doktora geç başvurmuş olması olasıdır.

B2M düzeyleri MM'li hastalarda renal fonksiyonların ve tümör yükünün gösteren bir marker olarak kabul edilebilir, bu nedenle ISS evrelemesinde de kullanılmış (27). Bir çalışmada, Cr > 4,5 mg/dl olan ISS ye göre stage II ve III MM'li hastalar arasında ortalama survey açısından fark saptanmamıştır (p:0,21) (21). Başka bir çalışmada ise B2M düzeyleri ne kadar yüksek ise survey üzerine o oranda negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (28). Çalışmamızda evreleme yapılan hastaların %87,5'i (28/32) evre III olması nedeniyle, evreler arasında istatistik analiz yapılamamıştır.

Hastayı doktora getiren nedenlerin incelendiği bir çalışmada; %58 hastada kemik ağrısı, %32 hastada yorgunluk, %24 hastada ise kilo kaybı ilk yakınma olarak rapor edilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise, benzer şekilde hastaların en sık başvuru nedeni yorgunluk (%69,2) ve bel ağrısıydı (%51,3).

Hafif zincir proteinürinin özellikleri ile nefrotoksisite ilişkisini araştıran 1,353 hastalıklı bir çalışmada, 1,306'sında serum proteinlerinden M komponenti alt tip olarak saptanmıştır. Yedi yüz doksan üç hastada IgG, 288 hastada IgA, 8 hastada IgD, 217 hastada hafif zincir saptamış, IgD grubunun hepsinde, hafif zincir grubunun %52'sinde, IgG grubunun %24'ünde, Ig A grubunun %31'inde tanı sırasında renal hastalık saptanmıştır. Kappa alt tipinin %56'sında ve lambda alt tipinin %45'inde renal hastalık gösterilmiştir. Ancak, kappa ve lambda alt tipi ile renal hastalık arasında ilişki gösterilememiştir (29). Bizim çalışmamızda da, kappa hafif zincir lambda hafif zincire göre daha fazlaydı ve Knudsen ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde böbrek tutulumu açısından istatistiksel olarak ilişki saptamadık.

Myelom nefropati gelişmiş olan hastalarda en sık ölüm nedeni %32,8 ile infeksiyon, %4,7 ile SVO, %1,6 ile kalp hastalığı ve %1,6 ile karaciğer yetmezliği gösterilmiştir (16). Pasquali ve ark.'ı (15) ise en sık ölüm nedeni olarak %35,5 ile infeksiyonları rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, ölüm nedeni olarak %42,1 infeksiyon (en çok pnömoni), %27 hastalığın progresyonu, %8,7 kardiyak nedenler saptanmış, hastaların %22,2'sinde ölüm nedeni tam olarak saptanamamıştır (22). Bizim çalışmamızda da, önceki çalışmalarla benzer şekilde en sık ölüm nedeni pnömoniydi.

Çalışmanın retrospektif olması, tek merkezli olması, hasta sayısının az olması ve 7 hastanın evrelemesinin yapılmaması çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerindedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, MM'ye eşlik eden renal tutulumun tedavisi ve önlenmesi; yaşam süresi, mortalite ve morbidite üzerinde çok önemli kazanımların elde edilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle MM'nin spesifik tedavisinin yanı sıra nefropati gelişiminin engellenmesi tedavide hedeflenen en önemli odaklardan biri olmalıdır.

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Tez Başvuru Değerlendirme Etik Kurul onayı alındı (2011-082).

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Retrospektif çalışma.

**Ethics Committee Approval:** T.R. Ministry of Health Ankara Numune Training and Research Hospital Scientific Research Evaluation Committee Thesis Application Evaluation Ethics Committee approval was obtained (2011-082).

**Conflict of Interest:** None.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Retrospective study.

## KAYNAKLAR

1. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis.* 2015;1:241-57. [\[CrossRef\]](#)
2. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2000;65:175-81. [\[CrossRef\]](#)
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33. [\[CrossRef\]](#)
4. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, et al. Multiple myeloma - Presenting as acute kidney injury. *J Assoc Physicians India.* 2009;57:23-6.
5. Kim K, Lee JH, Kim JS, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia - An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol.* 2014;89:751-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, 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;25:195-200. [\[CrossRef\]](#)
7. Shi H, Chen Z, Xie J, Chen N. The Prevalence and Management of Multiple Myeloma-Induced Kidney Disease in China. *Kidney Dis.* 2015;1:235-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:745-54. [\[CrossRef\]](#)
9. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol.* 2008;9:11. [\[CrossRef\]](#)
10. Ying WZ, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *J Clin Invest.* 2012;122:1777-85. [\[CrossRef\]](#)
11. Reule S, Sexton DJ, Solid CA et al. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *American Society of Nephrology.* 2015;27:1487-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Kyle RA. Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:29-40.
13. Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russell N, Fletcher J. Perspectives in multiple myeloma: Survival, prognostic factors and disease complications in a single center between 1975 and 1988. *Q J Med.* 1991;79:517-25.
14. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, Kelly KA, Crockson RA. Renal failure in myelomatosis. *Eur J Haematol Suppl.* 1989;51:60-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol.* 1987;27:222.
16. Chow CC, Mo KL, Chan CK, Lo HK, Wong KS, Chan JCW. Renal impairment in patients with multiple myeloma. *Hong Kong Med J.* 2003;9:78-82.
17. Torra R, Blade J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: Presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol.* 1995;91:854. [\[CrossRef\]](#)
18. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung Net al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34:1544-57. [\[CrossRef\]](#)
19. H. Ludwig, V. Bolejack, J. Crowley, J. Bladé, M. San, J. iguel, R. Kyle, et al., Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma, *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:1599-1605. [\[CrossRef\]](#)
20. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2015;5:296. [\[CrossRef\]](#)
21. Rodrigues L, Neves M, Sá H, Gomes H, Pratas J, Campos M. Severe acute kidney injury and multiple myeloma: Evaluation of kidney and patient prognostic factors. *European Journal of Internal Medicine.* 2014;25:652-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:419-26. [\[CrossRef\]](#)
23. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79:1289-1301. [\[CrossRef\]](#)
24. Ríos-Tamayo A, Sánchez MJ, Puerta J Met al. Trends in survival of multiple myeloma: A thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:693-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail.* 2000;22:465. [\[CrossRef\]](#)
26. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158:1889. [\[CrossRef\]](#)
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al: Revised international staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Perosa F, Minoia C, Favoino E, Prete M, Dammacco F. Staging multiple myeloma patients with active disease using serum levels of beta2m-free HLA class I heavy chain together with IgM or platelet count. *Blood Cells Mol Dis* 2009 Jan-Feb;42:71-6. [\[CrossRef\]](#)
29. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - A demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-212. [\[CrossRef\]](#)