

Multipl Myeloma Böbreği

Multiple Myeloma Kidney

ÖZ

Semptomatik multipl myelomalı (MM) hastalarda böbrek hasarı sık görülen ve hasta sağkalımını etkileyen bir komplikasyondur. MM'lı hastalarda ciddi böbrek fonksiyon bozukluğunun en sık rastlanan nedeni silendir nefropatisidir (myelom böbreği). Hiperkalsemi, hiperürisemi, nefrotoksik ilaçlar, volüm azalması ve kontrast madde kullanımı myeloma özgü olmayan diğer böbrek hasarı yapan nedenlerdir. Günümüzde, kemoterapi ajanları, kök hücre nakli, plazmaferez ve diyaliz tekniklerindeki son gelişmelerin MM sağkalımını ve myeloma ilişkili böbrek hasarında prognozu düzelttiği görülmektedir. Ancak, myelomadaki yüksek heterojenite nedeniyle hastaların tedaviye yanıtı farklıdır. Bu yazıda, myelomalı hastalarda farklı böbrek tutulumu formları ile güncel tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Multipl myeloma, Böbrek tutulumu, Tedavi, Transplantasyon

ABSTRACT

Kidney injury is a common complication of symptomatic multiple myeloma (MM) and has an impact on the survival of patients. Cast nephropathy (myeloma kidney) is the most common cause of severe kidney dysfunction in MM. Hypercalcemia, hyperuricemia, volume depletion, usage of nephrotoxic agents and radiocontrast are the other non-myeloma specific reasons for kidney injury. Recent advances in chemotherapeutic agents, stem cell transplantation, plasma exchange and dialysis techniques seem to improve survival of MM and the prognosis of myeloma-associated kidney injury. However, responsiveness to treatment differs considerably among patients because of the high heterogeneity of myeloma. Herein, we review different forms of renal involvement and current therapeutic approaches in patients with myeloma.

KEY WORDS: Multiple myeloma, Kidney involvement, Treatment, Transplantation

GİRİŞ

Multipl myeloma (MM), plazma hücrelerinin klonal neoplastik bir hastalığıdır. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur (1). Bugün MM tanısı için serum ve/veya idrarda monoklonal protein, kemik iliğinde %10'nun üzerinde atipik klonal plazma hücresi ve/veya klonal plazmositom ve bunların yanında kemik lezyonu, anemi, böbrek yetersizliği, hiperkalsemi gibi organ hasarını gösteren bulgulardan herhangi birinin varlığı yeterlidir (2). Daha etkili

tedavi stratejileri ve destekleyici bakımdaki gelişmelerle birlikte, ortanca sağkalım son iki dekadda 3 yıldan 6 yıla çıkmıştır (3). Tanı sırasında MM hastalarının %25'inde serum kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerindedir (2). Hastaların %50'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu görülür ve prognostik değer taşıyan bir bulgudur (2,4). Hastaların %50'sinde tedavi ile böbrek fonksiyonları geri döner. %10-15'inde ise renal replasman tedavisi gerekir (5,6). Bu derlemede, MM hastalarında farklı böbrek tutulumu formları ve yeni tedaviler incelenmiştir.

Yavuz AYAR
Alparslan ERSOY
Abdülmecit YILDIZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 25.12.2014

Kabul Tarihi : 02.04.2015

Yazışma Adresi:

Yavuz AYAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel : +90 505 541 60 75

E-posta : yavuzayar@hotmail.com

Böbrek Tutulumu

MM'de en sık görülen böbrek hastalıkları; silendir nefropatisi (myelom böbreği), akut tübüler nekroz, AL amiloidozu ve monoklonal immünoglobülin (Ig) birikim hastalığının hafif zincir birikim hastalığı (light chain deposition disease: LCDD) formudur (7,8) (Tablo I). Monoklonal Ig birikim hastalığı terimi; LCDD, ağır zincir birikim hastalığı (heavy chain deposition disease: HCDD) ile mikst LCDD ve HCDD'yi kapsayan birikim hastalıkları için kullanılmaktadır (9).

MM'de böbrek hastalıkları; akut böbrek hasarı (AKI), proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı (KBH)

Tablo I: Multipl myelomada böbrek tutulumu paternleri.

Tübüler fonksiyon anormallikleri
- Fanconi sendromu - Konsantrasyon defekti - Distal renal tübüler asidoz - Hiperkalsemi nefropatisi - Düşük molekül ağırlıklı proteinüri
Yapısal anormallikler
- Myelom böbreği (kronik tübülointerstisyel nefropati) - Akut silendir nefropatisi - Glomerülopati - Hafif zincir birikim hastalığı - AL tipi amiloidoz - Kriyoglobülinemik glomerülonefrit - Fibriller (monotipik membranöz) glomerülonefrit - Monoklonal immünoglobülin birikimli proliferatif glomerülonefrit
Vasküler lezyonlar
- Neoplastik hücre infiltrasyonu
Diğerleri
- Dehidratasyon, kontrast madde ve ACE inhibitörüne bağlı böbrek yetmezliği - Akut ürik asit nefropatisi - Obstrüktif nefropati - Hiperviskozite sendromu - Asemptomatik hafif zincir proteinürisi

veya edinsel Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabilir (Tablo II) (10). Nefrotik sendromlu hastalarda AL amiloidozu veya monoklonal Ig birikim hastalığı yönünden böbrek biyopsisi yapılmalıdır. MM IgD alt tipinde böbrek fonksiyon bozukluğu daha yaygındır. Bu hastalarda hiperürisemi, Bence-Jones proteinürisi ve hiperkalsemi daha sık görülür. Bence-Jones proteinürisi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda da görülebilir. Hiperkalsemili hastalar AKI gelişme riski taşırlar (11-13).

Silendir Nefropatisi

Hafif zincir silendir nefropatisi, myelomada en sık görülen renal lezyondur. Genellikle AKI veya KBH ile sonuçlanır (9). Plazma hücrelerindeki monoklonalite nedeni ile üretimi artan hafif zincirlerin, proksimal tübüllerdeki megalin ve kübilin aracılı reabsorbsiyon eşiğinin aşılması sonucu, henle kulpunun çıkan kalın kolunda sentezlenen Tamm-Horsfall proteinleri (üromodulin) ile birleşerek distal tübüllerde inflamasyonu tetiklemesi ile oluşur (14). Dehidratasyon, tübül içindeki sıvı elektrolit içeriğinin değişmesi (diüretik kullanımı), hiperürisemi, hiperkalsemi, radyokontrast maddeler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi nefrotoksik ajanların kullanılması ile hızlanır. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunun olduğu myeloma hastalarında, histolojik olarak silendir nefropatisi prevalansı %63-87 arasında bildirilmiştir (15). Böbrek biyopsisinde, ışık mikroskopisinde görülebilen silendirlerin varlığı tanıda önemlidir. Hematoksilen-eozin boyamada tübüllerde, eozinofilik birikimlerin civarında kırık kristal yapılı yabancı cisim tipinde çok çekirdekli (multinükleer) dev hücrelerin varlığı ile tanı kesinleşmiş olur (16). Hafif zincir boyanmasındaki zorluklara rağmen, kappa ve lambdaya yönelik özel boyalarla hastalık saptanabilmektedir (6).

Uluslararası Evreleme Sistemi'nden (International Staging System: ISS) önce kullanılan Durie ve Salmon kriterleri, MM'de prognozun önemli belirteçlerindendi (Tablo III) (5,8,17,18). Serum kreatinin yüksekliği de mortalitede önemli olduğundan alt gruplandırmaya dahil edilmişti. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise ISS'de değerlendirmeye alınmamıştır (17,18). Myelomada tümör yükü fazla olanlarda KBH'ye gidiş daha fazladır. ISS çalışmasında evre 3 KBH olanların oranı %82 bulunmuştur (17).

Tablo II: Multipl myelomada böbrek tutulumu olan hastaların klinik başvuru şekilleri.

Sendrom	Böbrek Hastalığı
Akut böbrek hasarı	Silendir nefropatisi (myelom böbreği), akut tübüler nekroz, iyatrojenik nedenler, renal parankimin doğrudan infiltrasyonu, akut tübülointerstisyel nefrit, hiperkalsemi, ürik asit nefropatisi, ilaç toksisitesi vb.
Proteinüri / nefrotik sendrom	Monoklonal immünoglobülin birikim hastalığı, amiloidoz, nadir glomerüler tutulum
Kronik böbrek hastalığı	Amiloidoz, silendir nefropatisi (myelom böbreği), monoklonal immünoglobülin birikim hastalığı
Fanconi sendromu	Proksimal tübüler hastalık

Tablo III: Multipl myelomada Durie-Salmon evreleme sistemi ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS).

Evre	Durie-Salmon Kriterleri	ISS Kriterleri
I	Aşağıdakilerin tümü; – Hemogloblin >10 g/dL – Serum kalsiyum değeri normal veya ≤3 mmol/L – X-ray’de normal kemik yapısı (skala 0) veya soliter kemik plazmositomu – IgG <5 g/dL, IgA <3 g/dL – Bence-Jones proteini <4 g/gün	– β2 mikroglobülin <3,5 mmol/L – Albümin ≥3,5 g/dL
II	Evre I ve III’e uymayanlar	– β2 mikroglobülin <3,5 mmol/L – Albümin <3,5 g/dL veya – β2 mikroglobülin 3,5-5,5 mmol/L
III	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası; – Hemogloblin <8,5 g/dL – Serum kalsiyum >3 mmol/L – İleri litik kemik lezyonları (skala 3) – IgG >7 g/dL, IgA >5 g/dL – Bence-Jones proteini >12 g/gün	– β2 mikroglobülin >5,5 mmol/L

Ig: immünoglobülin, Durie-Salmon alt sınıflandırması, **Evre A** nispeten normal böbrek fonksiyonu (serum kreatinin düzeyi <2 mg/dL [<177 mmol/L]), **Evre B** anormal böbrek fonksiyonu (serum kreatinin düzeyi ≥2 mg/dL [≥ 177 mmol/L]).

MM’de AKI’nin erken tanınması ve tedavi edilmesi böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ve mortalite açısından önemlidir (19,20). Son bir çalışmada 15 yıllık bir dönemde AKI tanısı alan 78 MM hastasında RIFLE kriterleri ile kemoterapi ve renal cevap oranları arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir (21). AKI şiddeti (risk, injury ve failure evreleri) renal cevap oranlarını (sırasıyla %72,7, %90,9 ve %30,4, $p<0,001$) tahmin etmede yararlı bulunmuştur. Ancak kemoterapi cevabı ile benzer bir ilişki gösterilememiştir. İleri yaş, hiperkalsemi ve böbrek yetersizliğinin geri dönebilir olması sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (21).

Diğer Hafif Zincir Kaynaklı Böbrek Tutulumları

Aşkar MM kliniği gelişmeden hastalar AL tipi amiloidozu ve LCDD’ye bağlı nefrotik sendrom veya asemptomatik idrar anormallikleri ile başvurabilir. Bu hastalarda tanısal testler detaylı yapılmalıdır (22,23). Aşkar MM hastalarında %5-15 AL amiloidozu tespit edilmiştir (23). Renal amiloidozda glomerüller tutulmakla birlikte kan damarları, tübül bazal membranı ve interstisyumda değişik oranda birikim olabilir. Glomerüllerin minimal etkilendiği veya hiç tutulmadığı nadir olgularda anlamlı proteinüri olmaz. Ağırlıklı olarak tübüler tutulum olanlarda ise tübüler disfonksiyon bulguları, bazen edinsel Fanconi sendromu gelişebilir. Nadiren amiloid birikiminin kan damarlarına sınırlı olduğu hastalarda, hafif proteinüri veya proteinürisiz yavaş ilerleyen KBH görülür. Bu hastalarda prognoz daha iyidir (9).

Fibriller glomerülofrit ve immünotaktoid glomerülopati MM’de nadir görülür ve elektron mikroskopisinde Ig kökenli

birikimler vardır (9). Fibriller glomerülofritte mezangium ve glomerüler kapiller duvarlar boyunca, amiloidoz göre daha büyük olan rastgele fibril birikimleri vardır (24). İmmünotaktoid glomerülopatide ise çok daha büyük fibriller paralel demetler şeklinde mikrotübül oluşumu ile karakterizedir (9).

Membranoproliferatif glomerülofrit (MPGN), membranöz glomerülofrit ve C3 nefriti de görülebilir (9). MM’de monoklonal proteinlerin tetiklediği glomerüler hasar kompleman sistemini aktive ederek MPGN histopatolojisine neden olabilir. IgG birikimli proliferatif glomerülofrit (IgG3 ağırlıklı) yine MM’de görülen başka bir MPGN klinik alt tipidir. Böbrek nakline rağmen hastalık nüksü yüksektir (25,26). MM’de tip 1 ve tip 2 kriyoglobülinemi gelişebilir. En sık görülen glomerüler lezyon paterni, MPGN’yi anımsatan bir görünümdür. Kriyoglobülinemide böbrek tutulumunun tipik histopatolojik özelliği, glomerül lümenini daraltan masif intrakapiller ve subendotelyal Ig agregatlarının varlığıdır (9).

Myeloma hastalarında daha çok kronik interstisyel nefrit görülmekle beraber, paraneoplastik olarak romatoid artrit eşlik ettiği ve steroidle başarılı bir şekilde tedavi edilen olgularda belirtilmiştir (27). MM’li 118 hastanın renal biyopsisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 48 hastada myelom böbreği ve %10 hastada kronik interstisyel nefrit raporlanmıştır (28). 1954-1975 yılları arasında 62 ardışık MM hastasının otopsisinde en sık rastlanan bulgu tübüler atrofi ve fibrozis bulunmuştur. Tübüler hyalen silendir %62, tübüler epitelyal hücre reaksiyonu %42, akut ve kronik pyelonefrit %20, plazma hücre yayılımı ve amiloid birikimi %10 olguda görülmüştür (29).

Böbrek Hasarı Yapan Diğer Nedenler

MM'da en yaygın görülen metabolik anormallik hiperkalsemidir. Osteolizis ve kemik rezorpsiyonuyla beraber, renal bozukluk, renal tübüler kalsiyum Emilimi artışı da hiperkalsemi gelişiminde etkilidir. Kalsiyumun artış derecesine ve artış hızına bağlı olarak, klinik belirtiler asemptomatikten halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, konstipasyon, poliüri, polidipsi, bilinç bulanıklığı ve komaya kadar değişkenlik gösterir (30). Hiperkalsemide, böbrek hasarının mekanizmasının kalsiyum kaynaklı diüzeze bağlı dehidratasyon olduğu düşünülmektedir ve bu da, silendir nefropatisi gelişimine neden olabilir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun hızla iyileşmesi için mümkün olan en kısa sürede serum kalsiyumunu normalleştirilmelidir. Kalsiyum konsantrasyonu normale döndükten 2 ila 3 gün sonra böbrek fonksiyonları bazal düzeylere döner. Aksi takdirde alternatif bir tanı aranmalıdır (31).

Malign hücrelerde bulunan bol miktardaki nükleik asitlerin parçalanması sonucunda hiperürisemi görülür. Plazma ürik asit seviyesi 12-15 mg/dL düzeyine ulaşana kadar, böbrekten urat atılımı artar. Fakat bu değerin üzerindeki seviyelerde süzülen miktar tübüler rearbsorpsiyon sınırını aşar ve ürik asit atımında aşırı artış ile sonlanır. İdrar pH'sına ve miktarına bağlı olarak da atılan ürik asidin miktarı çözünürlük sınırının üzerine çıkıp distal ve toplayıcı tübüllerde kristal oluşumuna ve AKI'ye neden olabilir (32).

Böbrekleri de etkileyen ve yüksek serum Ig konsantrasyonu sonucu gelişen hiperviskozite, myelomada oldukça nadir görülür (%2.9). IgM myeloması nadir olduğundan, hiperviskozite sendromunun M-protein düzeylerinin daha yüksek olduğu IgA ve IgG myelomalı hastalarda görülmesi daha muhtemeldir. Hastalar semptomatikse, uygun tedavi uygulanmalıdır (31).

Tanıda Laboratuvar Testleri

MM'da intakt monoklonal Ig'ler serum elektroforezinde, ağır veya hafif monoklonal zincirler immünifikasyon yöntemiyle serum veya idrarda tespit edilebilir. Son yıllarda immünoassay ile serum monoklonal proteinler hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Ağır zincirlerden IgG birikimi %5, IgA birikimi %15 oranında izlenir (5). Silendir nefropatisi gelişen hastaların idrar elektroforezindeki albümin oranı belirgin olarak düşüktür (33). Ayrıca serum-idrar albümin oranı da LCDD'de ölçülebilir. Glomerüllerde ve tübüllerde monoklonal hafif zincir birikimi, AL amiloidozu veya amiloidoz oluşmadan nefrotik sendroma ve GFR düşüşüne yol açabilir (34). LCDD olan hastaların idrarından elde edilen monoklonal proteinlerin denek hayvanlarına enjeksiyonu ile monoklonal hafif zincir birikimine bağlı gelişen patolojiler gösterilmiştir. Lambda hafif zincir birikimi AL amiloidozu ile, kappa hafif zincir birikimi LCDD ile ilişkili bulunmuştur. Söz konusu birikimler sadece monoklonal hafif zincir birikimi ile oluştuğundan, monoklonal hafif ve ağır zincirlerin birleşmesi sonucu monoklonal bantı tespit eden serum protein elektroforezinin tanı ve sınıflamadaki duyarlılığı

yetersiz kalmaktadır. AL amiloidozu veya LCDD yönünden şüphe var ve nefrotik sendrom mevcutsa böbrek biyopsisi yapılmalıdır (35).

MM'de böbrek hastalığının ilerlemesi, hafif zincirlerin tübüllerdeki hasarı ile orantılıdır. Yapılan çalışmalar, MM hastalarında KBH geliştiğinde, sağkalımın 2 yılın altında olduğunu göstermiştir (4,36). Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu serum kreatinini stabil seyreden hastalarda GFR ölçümlerinde MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülünü de önermektedir (1,5).

Tedavi Yaklaşımları

MM'de kalıcı böbrek hastalığı olan hastalarda bile yaşam süresini neoplazinin kontrolü belirler. Yeni tanı alan MM hastasında tedavinin ilk aşaması, hastanın otolog kök hücre nakli adayı olup olmadığının değerlendirilmesidir. MM'li genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli standard tedavi olarak uygulanmaktadır. Son yıllarda nakle uygun hastalarda başlangıç (indüksiyon) tedavisinde immünomodülatuar ilaçların ve bortezomibin kullanılmasıyla olumlu sonuçlar elde edilmiştir (2).

Böbrek yetmezliğinin önlenmesi için nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı, yeterli hidrasyon sağlanmalı, hiperkalsemi, hiperürisemi ve enfeksiyonlar etkin tedavi edilmeli ve üriner obstrüksiyon gelişimi engellenmelidir (37). Nefrolojik tedavi; yukarıdaki faktörlerin düzeltilmesini, plazmaferez, diyaliz ve böbrek naklini içerir.

Akut Böbrek Hasarında Tedavi

Optimum hemodinamikleri ve yeterli idrar çıkışını sağlamak için volüm desteği gibi temel önlemler önem taşımaktadır (Tablo IV) (38). Loop diüretikler (furosemid), distal tübül sodyum atılımını artırarak intratübüler silendir oluşumunu kolaylaştırdığı için tercih edilmezler. Hiperkalsemi, renal vazokonstriksiyon, volüm eksikliği ve silendir oluşumu artışına yol açabileceği için agresif tedavi edilmelidir. İdrarı alkalileştirmenin serbest hafif zincirlerin net pozitif yükünü ve Tamm-Horsfall proteini ile etkileşimi azaltarak silendir oluşumunu azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca hiperüriseminin tedavisi de asidik ortamın oluşumunu azaltarak tübüllerde silendir çökmesini engeller. Hiperkalsemi durumunda böbrekte kalsiyum çökmesine neden olacağından idrar alkalinizasyonu tavsiye edilmez (5,8,38).

Hiperkalsemi tedavisinde izotonik sıvı ile hidrasyon, kalsitonin, bifosfonatlar (pamidronat 30 veya 60 mg dozlarda düşük renal toksisitesi nedeniyle tercih edilir), glukokortikoidler, galyum nitrat ve düşük kalsiyumlu diyalizat ile yapılan hemodiyaliz kullanılabilir (30). Hiperürisemi için kemoterapi uygulamasından önce mutlaka profilaktik önlemler alınmalıdır. Serum ürik asit düzeyini artıran veya idrarı asidik yapan ilaçlar (tiyazid ve aspirin) kullanılmamalı, idrar alkali yapılmalı ve pH düzeyi >7 olarak ayarlanmalıdır. Ancak, alkalinizasyondan önce

Table IV: Multipl myelomada böbrek fonksiyon bozukluğunun tedavisi.

Genel önlemler

- nefrotoksik ilaçlar kesilir,
- intravenöz salin ile volüm artırılır,
- diüretiklerden ve intravenöz radyokontrast maddelerden kaçınılır,
- serum kalsiyum, ürik asid ve serbest hafif zincir düzeyleri için önlem alınır,
- gerekirse renal replasman tedavisi yapılır

Hiperkalsemi

- intravenöz salin ile volüm artırılır,
- diüretiklerden kaçınılır,
- ciddi hiperkalsemiye ilk olarak kalsitonin uygulanır,
- bifosfonat terapisi yapılır

Hiperürisemi

- intravenöz salin ile volüm artırılır,
- allopürinol (ksantin oksidaz aktivitesini inhibe ederek urat oluşumunu azaltır),
- rasburikaz (ürati suda çözünen allantoine dönüştürür)

Yüksek serum serbest hafif zincirleri

- intravenöz salin ile volüm artırılır,
- bortezomib ve/veya talidomid veya lenalidomid içeren rejimler verilir,
- serbest hafif zincir düzeylerini düşürmek için ekstrakorporal terapiler yapılabilir

idrardaki ürik asit konsantrasyonunu azaltmak için idrar volümü artırılmalıdır. Sodyum bikarbonat solüsyonu (50-100 mmol/L) intravenöz sıvılara ilave edilebilir. Asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri alkalinizasyonu artırabilir. Sitotoksik tedaviden 1-2 gün önce allopürinol (ksantin oksidaz inhibitörü, 300-600 mg/gün) başlanır. Tedaviye 1-2 hafta veya hiperürisemi riski azalana kadar devam edilir (32).

Kemoterapi Tedavisi

Tedavide hedef kemoterapötik ajanlarla hastalığın remisyonunu sağlamaktır. Diyaliz ihtiyacı olan hastalarda bile, yüksek doz melfalan tedavisi sonrası otolog kök hücre nakline iyi cevap alınmıştır. Özellikle tedaviye erken başlandığında cevap daha iyi olmaktadır. Melfalan KBH hastalarında hematolojik toksisiteye neden olduğundan, doz modifikasyonu gerekir (39,40). Yeni tedavi ajanları (proteozom inhibitörü: bortezomib ve immünomodülatuarlar: talidomid ve lenalidomid), deksametazon ile kombine edilerek kullanıldıklarında böbrek hasarı geri dönebilmekte ve tedavi başarısı artmaktadır (41-45). Diyalize giren KBH hastalarında, talidomidin yan etkisi olan hiperkalsemiye dikkat edilmelidir. Lenalidomid, talidomid analogu olup nöks olan MM hastalarında daha çok kullanılmaktadır. KBH olanlarda trombositopeni görülürse, doz azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir (41,42). Bortezomib ilk basamak, nöks veya dirençli olgularda kullanılmaktadır. İlaç

karaciğerde oksidatif yolla metabolize olduğundan, KBH'de doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Bortezomibin anti-tümör etkisiyle böbrek fonksiyonunu hızla iyileştirdiği görülmüştür (43). Böbreğin tedaviye yanıtı kreatinin klirensine göre değişmektedir. Melfalan ile 1,8 ayda %59, immünomodülatuarlar ile 1,6 ayda %79 ve bortezomib ile 0,69 ayda %94 tedavi başarısı gözlenmektedir (43).

Son dönemlerde, KBH'de yeni ajanlardan carfilzomib ve pomalidomid ile tedavide başarılı sonuçlar elde edilmiştir (46). Yapılan 4 tane faz 2 çalışmasında, diyalize girenler dahil son dönem böbrek hastalığı olanlarda carfilzomib kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir (47). Tablo V'de MM tedavisinde kullanılan yeni ilaçların böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamaları verilmiştir (44,45).

Plazmaferez ve Diyaliz Tedavileri

Yapılan bazı çalışmalar, MM'de plazmaferezin başlangıç tedavisinde fazla etkinliğinin olmadığını göstermiştir. Hafif zincirlerin küçük (kappa 25 kDa, lambda 50 kDa) ve damar içi kompartmanda %20 oranında olmaları, başarısız tedavinin en önemli nedenidir. 107 AKI gelişen MM hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 5-7 seans plazmaferez ile beraber VAD veya melfalan tedavisi alan hastalarla, sadece kemoterapi alan hastaların sonuçları benzer bulunmuştur (48,49). Ancak kemoterapi ile beraber plazmaferezin böbrek fonksiyon bozukluğunu önlediğini gösteren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada 18'i myelom böbrekli 40 MM hastasına yüksek doz deksametazon ile beraber kemoterapi ve plazmaferez yapıldığında, hafif zincir düzeylerinin %50 azaldığı görülmüştür. Biyopsi kanıtlı myelom böbreği olan ve bortezomib ile birlikte plazmaferez tedavisi yapılan hastalarda böbrek fonksiyonlarının %86 oranında geri kazanıldığı da gösterilmiştir (50). Sonuç olarak plazmaferezin tedavide, sadece hafif zincir yükünü azalttığı ve bu şekilde kemoterapi etkinliğini arttırdığı düşünülmektedir (51,52).

Normal böbrek fonksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında KBH olan MM hastalarında morbidite %3,4, mortalite %29 oranında daha yüksektir (22,53). KBH olan MM hastalarında ortalama sağ kalım 0.91 yıl iken, olmayanlarda 4.46 yıldır (54). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Renal Veri Sistemi'nde 375,152 KBH hastasının sadece %0,88'i MM tanısı almıştır. KBH olan (renal replasman tedavisi alan ve almayan) tüm MM hastalarında ortalama 2 yıllık sağkalım %31 iken, MM olmayan KBH hastalarında bu oran %58 bulunmuştur (15,55). Başka bir çalışmada, 1985-2005 yılları arasında izlenen 159,637 MM hastasından %1,5'i (n=2453) renal replasman tedavisi almıştır (5). MM tanısı konulmamış ve hemodiyalize giren KBH hastalarında, sonradan MM görülme oranı; diyalize başlama süresi 0-12 ay, 12-25 ay, 25-44 ay ve >44 ay olduğunda sırasıyla 3,7, 1,9, 0,9 ve 0,8 yıl olmuştur (56).

Myelom böbreğinde, periton diyalizi ve hemodiyaliz eşit derecede etkilidir. Diyaliz tedavisi ile böbrek fonksiyonları

Tablo V: Yeni kemoterapötik ilaçların doz uygulamaları.

İlaç	Tedavi dozu ve renal doz ayarlaması
Talidomid	– Deksametazon ile kombine: yatmadan önce günde 200 mg – Bortezomib ve deksametazon ile kombine: ilk 14 gün 100 mg/gün; ardından 200 mg/gün (21 gün), 3 siklus; sonra 100 mg/gün (21 gün), 8 siklus – Melfalan ve prednizon kombinasyonu: 200 ile 400 mg/gün veya 100 mg/gün – Otolog kemik iliği tedavisi sonrası, prednizon ile kombine: nakilden 3-6 ay sonraya kadar 200 mg/gün toksisiteye göre veya 100 mg/gün nakilden 42-60 gün sonraya kadar ardından 2 hafta sonra 200 mg/gün 12 aya tamamlanır – Kurtarma tedavisi (deksametazon, sisplatin, siklofosfamid, etoposid ile kombine): 100 veya 200 mg/gün ile başlanıp diğer kemoterapötik ajanlarla ardından 2 haftada bir 200 mg artırılır (800 mg/gün maksimum doz), 1 yıl devam edilir – Renal doz ayarı gerekmemektedir
Bortezomib	– 1.3 mg/m²subkutan veya intravenöz (3-5 saniyede, 21 günlük sikluslar halinde) – Renal doz ayarı gerekmemektedir – Tedaviyi diyaliz sonrası vermek eliminasyon açısından önerilmektedir
Lenalidomid	– 25 mg/gün oral – KrKl ≥60 mL/dak: doz ayarı gerekmemektedir – KrKl 30-60 mL/dak: 10 mg/gün (eğer iki siklusta yan etki gelişmezse 15 mg/gün) – KrKl <30 mL/dak: 5 mg/48 saatte bir – Diyalize giren KBH hastaları: haftada 3 kez 5 mg/gün (diyalize girmediği günler veya diyaliz sonrası)
Carfilzomib	– 20 mg/m² birbirini takip eden günlerde (1,2,8,9,15,16) 3 hafta boyunca her hafta, 28 günlük sikluslar halinde – Renal doz ayarı gerekmemektedir
Pomalidomid	– 4 mg/gün oral, 1-21. günler, 28 günlük sikluslar halinde – Renal doz ayarı gerekmemektedir

KrKl: Kreatinin klirensi, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı.

düzenlen hastalarla, hiç böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanların sağkalımı benzer bulunmuştur. Diyaliz bağımlılığını ve böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü; hiperkalsemi, β_2 mikroglobülin ve proteinüri seviyesi ile KBH'nın evresinin etkilediği görülmüştür (57,58).

Yüksek akımlı diyalizerlerin kullanımı, 60-65 kDa ağırlığındaki moleküllerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Haftada 3 kez hemodiyaliz bu şekilde kullanımının, tedavi başarısını %90'ın üzerine çıkardığı görülmüştür. 19 AKI'lı MM hastasında yapılan bir çalışmada, kemoterapi ile beraber YCOD kullananların 13'ünde (%85) böbrek fonksiyonlarında 27 gün içinde iyileşme saptanmıştır (59). 6 hastada kemoterapi enfeksiyon nedeniyle durdurulmuş, bu hastalardan bir tanesinin böbrek fonksiyonları 105 gün sonra normale dönmüştür. %87'si silendir nefropatisi (%57'si renal biyopsili) tanısı alan 67 hastayı içeren başka bir çalışmada YCOD ve kemoterapi alan hastaların %63'ünde (her seans 4 saat ve ortalama 11 seans) böbrek fonksiyonları düzelmiştir (60). Plazma hafif zincir düzeyinin 12 ile 21 gün arasında azalması ve diyalize erken başlamanın tedavi başarısını etkilediği görülmüştür. Her iki çalışmada da kontrol grubunun bulunmaması, bu konuda ileri araştırma gerekliliğini göstermektedir. Kemoterapi ve diyaliz tedavisi etkinliğinde, plazma hücre yoğunluğunun önemli olduğu tespit edilmiştir

(59,60). Eritropoezi uyaran ajanların kullanımının güvenli olduğunu, transfüzyon ihtiyacını azalttığını ve genel sağkalımı olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır (61,62).

Böbrek Nakli

Son dönem böbrek hastalığı gelişen myeloma hastalarında böbrek nakli, enfeksiyon ve nüks riski nedeniyle nadir uygulanmaktadır. Remisyon süreci monoklonal Ig yüküne bağlıdır (63,64). Renal biyopsi ile hafif zincir hastalığı tanısı konulan ortalama 42,7 yaşındaki KBH olan 7 MM hastasından, hemodiyaliz giren 5'inde böbrek nakli sonrası ortalama 33.3 ayda (oran: 2-45 ay) hastalık nüksetmiştir. Bu 5 hastadan biri diyaliz tedavisine dönerken, 4'ü ölmüştür. Nakil olmayan 1 hasta MM'nin ilerlemesiyle nüks kanıtlanamadan 3 ay içinde kaybedilirken, diğeri 13 yıl süreyle remisyonunda izlenmeye devam edilmiştir (65). Hafif zincir hastalığı tanısı alan ve evre 3 KBH olan 51 yaşında kadın hastaya eşinden 4 uyumlu böbrek nakli yapılmış. İmmünosüpresif tedavi olarak takrolimus (Tac), mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid tedavisi başlanan hastanın 2 yıl sonra 0,6 g/gün proteinüri nedeniyle yapılan renal biyopsisinde nüks saptanmış. Daha sonra graft reddi nedeniyle periton diyalizi başlanmıştır. Ancak yaş ve klinik durumundan dolayı otolog kemik iliği nakli yapılamamış. 4 yıl sonra tekrar kadavradan 3 uyumlu nakil olmuş. Tac, MMF ve steroid tedavisi

ile birlikte rituksimab 375 mg/m² tedavisi (4 doz) başlanmış. 2 yıl sonra 120 mg/gün proteinüri gelişen hastanın renal biyopsisinde kappa lambda gözlenmemiş, ama serum kappa, lambda, CD19, CD3, CD4, CD8 düzeyleri ise yüksek seyretmiş. Rituksimab tedavisi tekrarlanınca (4 doz) hastanın değerleri gerilemiştir (66). 39 yaşında MM tanısı alan bir hastaya da yüksek doz melfalan, steroid ve otolog kemik iliği naklini takiben talidomid ve bortezomib tedavisi yapılmıştır. 3 yıl sonra nüks gelişmiştir. Canlıdan böbrek nakli yapılan hasta, bortezomib tedavisinden (1.3 mg/m²) yarar görmüştür (67). Nakil sonrası hafif zincir birikim hastalığı tekrarlayan 67 yaşında bir kadın hastada, böbrek fonksiyonları progresif kötüleşmiş ve diyalize bağımlı hale gelmiştir. Deksa-metazon ve bortezomib tedavisi ile 2 ay içinde diyaliz sonlandırılmış ve böbrek fonksiyonu stabil kalmıştır (68).

Kappa hafif zincir nefropatisine bağlı son dönem böbrek hastalığı olan 45 yaşında erkek MM hastasına HLA identik erkek kardeşinden otolog periferik kök hücre nakli ve sonra böbrek nakli yapılmıştır. Ciddi komplikasyonlara rağmen tam remisyon ve immüno-süpresyonsuz (kimerizm nedeniyle) iyi bir böbrek fonksiyonu elde edilmiştir (69). Benzer şekilde bir başka araştırmacı grubu da son dönem böbrek hastalığı olan MM'li 7 hastasına, kombine böbrek ve kemik iliği nakli uygulayarak mikst lenfohematopoietik kimerizm vasıtasıyla spesifik toleransı başarmışlardır. 1'inde akut, 2'sinde kronik graft-versus-host hastalığı gelişmiş. 5'i hayatta kalmış ve 4'ünde nakil sonrası 4 - 12,1 yıllık izlemde MM tekrarlamamıştır. 3'ünde immüno-süpresyonsuz ve 2'sinde kronik graft-versus-host hastalığı için immüno-süpresyonlu normal ve/veya normale yakın böbrek fonksiyonu başarılmıştır (70).

Böbrek Nakli Sonrası Yeni Multipl Myeloma Gelişimi

Önemi belirsiz monoklonal gamopatisi (MGUS) olan böbrek nakli hastalarında uzun dönemde ne olduğuna dair literatürde çok fazla bilgi yoktur. Mayo klinikte yapılan bir araştırmada 1963 ve 2006 yılları arasında 3,518 böbrek alıcısının 42'sinde (nakil öncesi 23, sonrası 19) MGUS saptanmıştır (71). Ortalama 8,5 yıllık (oran: 0,3-37) izlemde 4 (%17,4) nakil öncesi MGUS'lu hastanın 2'sinde sessiz (smoldering) MM ve 2'sinde Epstein-Barr virüs-pozitif diffüz büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma tanısı konulmuştur. Nakil sonrası MGUS gelişen 19 hastanın hiçbirinde MM gelişimi görülmemekle birlikte, 2 kişide (%10,5) 16 ve 26 yıl sonra Epstein Barr virüs negatif T hücre lenfoproliferatif bozukluğu belirlenmiştir (71).

Böbrek nakli sonrası yeni MM gelişimi genellikle retrospektif çalışmalarda incelenmiştir. Son bir çalışma 2001 ve 2012 yılları arasında 7 hastada, nakil sonrası ortalama 72 ayda (oran: 3-204 ay) MM geliştiğini bildirmiştir (72). 4'ünde allograft böbrekte monoklonal proteinle ilişkili hastalık nedeniyle yetmezlik gelişmiştir. Tedaviye rağmen bu hastalarda ortalama 70 ay (oran 19-100 ay) izlemde, ortalama hasta sağkalımı 80 ay olmuştur. 43 yaşında etiyo-lojisi bilinmeyen nefropatili bir erkek hastada da

böbrek nakli sonrası 2 yıllık izlemde böbrek yetmezliği ile birlikte nefrotik sendrom gelişmiştir. Kappa hafif zincir MM ve de novo monoklonal Ig birikim hastalığı tanısı konulmuştur (73). Benzer şekilde bir başka merkezde 1972 ve 2011 yılları arasında 1,485 böbrek alıcısının 14'ünde (%0,9) post-transplant lenfoproliferatif hastalık (sadece 2'si plazma hücreli neoplazm) görülmüştür. Bu çalışmada 35 yaşında bir erkek hastada, HLA haploidentik kız kardeşinden böbrek naklinden 5 yıl sonra IgG kappa tipi MM gelişmiştir. Bortezomib tedavisine yanıt alınamayınca hastaya talidomid içeren bir kurtarma rejimi uygulanmış ve kısmi cevap üzerine, 7/8 HLA uyumu olan akraba dışı vericiden başarılı bir otolog/azaltılmış yoğunlukta allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) yapılmıştır (74). Hipertansif nefroskleroz olduğu düşünülen 72 yaşında bir kadın hastada böbrek nakli sonrası hemen graft disfonksiyonu gelişmiş ve biyopsi sonucu silendir nefropatisi tanısı konulmuştur. Plazmaferez, bortezomib ve deksametazon tedavisi sonrası kısmi hematolojik remisyon ve iyi bir graft fonksiyonu sağlanmıştır (75). Ancak de novo monoklonal Ig birikim hastalığı tanısı alan ve tekrarlayan enfeksiyonları olan bir böbrek alıcısı tanıdan 4 yıl sonra septik şok ile kaybedilmiştir (73).

SONUÇ

Myelomada böbrek tutulumu, morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Myelom böbreği geliştikten sonra tedaviye yanıt, geç tanı konulan ve ileri evre KBH olan hastalarda daha kötüdür (5). Yeni geliştirilen kemoterapötikler ve kemik iliği nakline rağmen nüks sıktır. Hastalığın kendisi ve kullanılan ajanlar, böbrek fonksiyon bozukluğunu daha da kötüleştirmektedir (8,50,54). Böbrek nakli sonrası ilk 3 yıl içinde nüks yüksektir. Bu nedenle nakil sonrası hastaların yakın izlemi ve immüno-süpresif tedavi uygulanması önemlidir (63). Böbrek nakli yaşam beklentisi 3 - 5 yılın üzerinde olan seçilmiş, uygun olgularda tedavi stratejisi olarak uygulanabilir (63,65). Ancak son yıllarda MM tedavisinde kullanılan yeni ilaçların ve kök hücre naklinin etkinliği, bu hastalarda böbrek naklinin başarısını da olumlu yönde etkilemiştir. Özellikle birlikte HLA identik böbrek ve kök hücre nakli umut verici bir yaklaşımdır. Spesifik immünotolerans sağlanabileceği için immüno-süpresif ilaçları kesme ve bu ilaçların uzun dönem istenmeyen yan etkilerinden kurtulma fırsatı söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757
2. Türk Hematoloji Derneği: Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2013: Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2. basım). ISBN: 978-605-4334-69-8. 2013;1-54
3. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M: Multiple myeloma. Lancet 2015;385(9983):2197-2208

4. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA, Drayson MT: Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005;23:9219-9226
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralot S, Feraud JP, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J: Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-4984
6. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG: Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2007-2017
7. Sengul S, Li M, Batuman V: Myeloma kidney: Toward its prevention--with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. *J Nephrol* 2009;22:17-28
8. Leung N, Nasr SH: Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:36-47
9. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M: Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol* 2015;22:121-134
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33
11. Fasola FA, Eteng KI, Shokunbi WA, Akinyemi JO, Salako BL: Renal status of multiple myeloma patients in Ibadan, Nigeria. *Ann Ib Postgrad Med* 2012;10:28-33
12. Lu J, Lu J, Chen W, Huo Y, Huang X, Hou J: Chinese Medical Doctor Association Hematology Branch: Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: Results of a multicenter analysis. *Blood Cancer J* 2014;4:e239
13. Bladé J, Lust JA, Kyle RA: Immunoglobulin D multiple myeloma: Presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994;12:2398-2404
14. Sungur C: Plazma hücre diskrazileri ile ilişkili böbrek hastalıkları ve amiloidoz. Arık N, Dilek M (eds), *Nefroloji (2.baskı)*. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2008;127-138
15. Ganeval D, Cathomen M, Noel LH, Grünfeld JP: Kidney involvement in multiple myeloma and related disorders. *Contrib Nephrol* 1982;33:210-222
16. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, Striker LM: Renal lesions in plasma cell dyscrasias: Ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987;10:208-221
17. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420
18. Durie BG, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-854
19. Momeni A, Hajigholami A, Nasri H: Multiple myeloma presenting as acute tubulointerstitial nephritis and normal serum protein electrophoresis. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:69-72
20. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43-51
21. 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;55:1076-1082
22. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum: Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75
23. Cirit M, Uzüm A, Ozen P, Sentürk BA, Bozkaya G, Payzin B, Ural O: The value of serum immunoglobulin free light chain assessment in patients with monoclonal gammopathies and acute renal failure. *Turk J Haematol* 2012;29:385-391
24. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, Leung N, Cosio FG, Sheikh SS, Amir AA, Vrana JA, Theis JD, Dogan A, Sethi S: Immunotactoid glomerulopathy: Clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4137-4146
25. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:770-782
26. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004;65:85-96
27. Ardalani MR, Shoja MM: Multiple myeloma presented as acute interstitial nephritis and rheumatoid arthritis-like polyarthritis. *Am J Hematol* 2007;82:309-313
28. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, Eladari D: Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1438-1445
29. Kapadia SB: Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:380-392
30. Erdur FM, Soyoral YU, Emre H, Beğenik H, Canbaz ET, Erkoç R: Multiple myelomlu olguda hiperkalseminin hemodiyaliz ile tedavisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2013; 11(Ek 1/Onkoloji):23-25

31. Leung N, Behrens J: Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:297-302
32. Celkan T, Tüysüz G: Tümör lizis sendromu; tanı, izlem ve tedavide yeni yaklaşımlar. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi* 2013;48:188-194
33. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31
34. 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;55:1076-1082
35. Kellum JA, Lameire N: KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204
36. Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group: Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48:337-341
37. Utaş C, Akpolat T: Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (ed), *Nefroloji El Kitabı* (4.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007;210-224
38. Walther C, Podoll AS, Finkel KW: Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol* 2014;82:1-6
39. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE: Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969;208:1680-1685
40. Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Rigg A, Horton C, Singhal S, Mehta J, Treleaven J: Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200 mg/m² as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma. *Br J Cancer* 2001;85:325-332
41. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, Peltier J, Delarue R, Muret P, Knebelmann B: Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol* 2004;12:96-97
42. Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, Psimenou E, Gika D, Terpos E, Dimopoulos MA: Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res* 2010;34:1395-1397
43. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917
44. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, Michali E, Zomas A, Katodritou E, Gika D, Pouli A, Christoulas D, Roussou M, Kartasis Z, Economopoulos T, Dimopoulos MA: Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): An analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* 2009;23:1152-1157
45. Suzuki K: Current therapeutic strategy for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:116-124
46. Jurczyszyn A, Legieć W, Helbig G, Hus M, Kyrz-Krzemień S, Skotnicki AB: New drugs in multiple myeloma - role of carfilzomib and pomalidomide. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014;18:17-21
47. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, Badros AZ, Jagannath S, McCulloch L, Rajangam K, Lonial S: Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: Experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761
48. 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;77:147-151
49. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN; Canadian Apheresis Group: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-784
50. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, Kumar S, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Winters JL: Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008;73:1282-1288
51. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV: Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365-2366
52. Haspel RL, Cserti-Gazdewich C, Dzik WH: Renal improvement in myeloma with plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;365:1061-1062
53. 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. *Eur J Intern Med* 2014;25:652-656
54. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, Schmaldienst S, Dekker F, Verrina E, Jager KJ: 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;25:1200-1206
55. Abbott KC, Agodoa LY: Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2001;56:207-210
56. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA: Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: A population-based case-control study. *BMC Nephrol* 2012;13:65

57. Shetty A, Oreopoulos DG: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease due to multiple myeloma. *Perit Dial Int* 1995;15:236-240
58. Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: Pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev* 1999;13:79-90
59. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, Oehrlein K, Kanz L, Häring HU, Weisel KC: Extracorporeal light chain elimination: High cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol* 2012;91:729-735
60. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, Cockwell P, Grima D: Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3823-3828
61. 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;25:419-426
62. Shehata N, Walker I, Meyer R, Haynes AE, Imrie K; Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group: The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: A systematic review. *Ann Hematol* 2008;87:961-973
63. Heher EC, Spitzer TR, Goes NB: Light chains: Heavy burden in kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:947-952
64. Alchi B, Nishi S, Iguchi S, Shimotori M, Sakatsume M, Ueno M, Narita I, Saito K, Takahashi K, Gejyo F: Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1487-1491
65. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC: Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:147-153
66. Kuypers DR, Lerut E, Claes K, Evenepoel P, Vanrenterghem Y: Recurrence of light chain deposit disease after renal allograft transplantation: Potential role of rituximab? *Transpl Int* 2007;20:381-385
67. Kaposztas Z, Kahan BD, Katz SM, Van Buren CT, Cherem L: Bortezomib successfully reverses early recurrence of light-chain deposition disease in a renal allograft: A case report. *Transplant Proc* 2009;41:4407-4410
68. Moiz A, Javed T, Garces J, Staffeld-Coit C, Pauksakon P: Late recurrence of light chain deposition disease after kidney transplantation treated with bortezomib: A case report. *Ochsner J* 2014;14:445-449
69. Wagner L, Lengyel L, Mikala G, Reményi P, Piros L, Csomor J, Fábry L, Tordai A, Langer RM, Masszi T: Successful treatment of renal failure caused by multiple myeloma with HLA-identical living kidney and bone marrow transplantation: A case report. *Transplant Proc* 2013;45:3705-3707
70. Spitzer TR, Sykes M, Tolckoff-Rubin N, Kawai T, McAfee SL, Dey BR, Ballen K, Delmonico F, Saidman S, Sachs DH, Cosimi AB: Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. *Transplantation* 2011;91:672-676
71. Naina HV, Harris S, Dispenzieri A, Cosio FG, Habermann TM, Stegall MD, Dean PG, Prieto M, Kyle RA, Rajkumar SV, Leung N: Long-term follow-up of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2012;35:365-371
72. Safadi S, Dispenzieri A, Amer H, Gertz MA, Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Leung N: Multiple myeloma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29:76-84
73. Savenkoff B, Aubertin P, Ladriere M, Hulin C, Champigneulle J, Frimat L: A de novo monoclonal immunoglobulin deposition disease in a kidney transplant recipient: A case report. *J Med Case Rep* 2014;8:205
74. Aoki T, Kasai M, Harada Y, Matsubara E, Morishita T, Suzuki T, Tsujita M, Goto N, Katayama A, Watarai Y, Uchida K, Ito M, Saji H, Tsuzuki T, Uchida T, Ogura M: Stable renal engraftment in a patient following successful tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for treatment of multiple myeloma with del (17p) that developed as a post-transplantation lymphoproliferative disease following renal transplantation. *Int J Hematol* 2013;98:129-134
75. Goel SK, Granger D, Bellovich K, Marin M, Qu H, El-Ghoroury M: Myeloma cast nephropathy: A rare cause of primary renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2011;43:2784-2788