



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK BİYOPSİSİ İLE PARAPROTEİN İLİŞKİLİ BÖBREK TUTULUMU
TESPİT EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vijdan ERDEM

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK BİYOPSİSİ İLE PARAPROTEİN İLİŞKİLİ BÖBREK TUTULUMU
TESPİT EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Vijdan ERDEM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ayşegül ORUÇ

Bursa- 2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vii
İngilizce Özet.....	ix
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	31
Bulgular.....	36
Tartışma ve Sonuç.....	61
Kaynaklar.....	71
Teşekkür.....	80
Özgeçmiş.....	81

KISALTMALAR

AL	: Hafif zincir amiloidoz
BFB	: Böbrek fonksiyon bozukluğu
BJP	: Bence-Jones Proteini
CKD-EPI	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
HCDD	: Ağır zincir birikim hastalığı
Ig	: İmmünglobulin
İFE	: İmmünfiksasyon elektroforez
İPE	: İdrar protein elektroforezi
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
KLL	: Kronik Lenfositik Lenfoma
LCDD	: Hafif zincir birikim hastalığı
LHCDD	: Hafif ve ağır zincir birikim hastalığı
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinazların
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MGRS	: Böbrekte önemi olan monoklonal gammopati
MIDD	: Monoklonal immünglobulin birikim hastalığı
MM	: Multipl Myelom
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NF-kB	: Nükleer-faktör kappa B
PDGF- β	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü β

PGNMID : Monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit

SHZ : Serbest hafif zincirler

SPE : Serum protein elektroforez

tGFH : Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı

TGF : Transforming growth faktör

TLR-4 : Toll-like reseptör 4

TMA : Trombotik Mikroanjiopati

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1. Normal serum protein elektroforezi.....	14
Şekil-2. Gamma bandında görülen M piki.....	14
Şekil-3. MGRS ile ilişkili böbrek lezyonlarının sınıflandırılması.....	20

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1. MGRS, MGUS, SMM ve MM için tanımlayıcı özellikler.....	1
Tablo-2. Myelom Tanımlayıcı Olaylar.....	2
Tablo-3. Monoklonal proteinin böbrekte birikme yerine göre paraprotein ilişkili böbrek hastalıklarının sınıflandırılması.....	6
Tablo-4. MM ve MGRS hastalarının demografik özellikleri.....	37
Tablo-5. MM ve MGRS tanısı alan hastaların böbrek biyopsilerine göre sınıflandırılması.....	38
Tablo-6. Paraproteinle ilişkili böbrek hastalığı saptanan hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri.....	39
Tablo-7. MM ve MGRS hastalarının klinik başvuru durumu.....	40
Tablo-8. Hastaların TİT özellikleri.....	41
Tablo-9. MM ve MGRS hastalarının proteinüriye göre sınıflandırılması.....	42
Tablo-10. MM ve MGRS hastalarının serum protein elektroforezinde M pikinin lokalizasyonu.....	43
Tablo-11. Tanı anı Ig seviyeleri ve SHZ seviyeleri.....	44
Tablo-12. MM ve MGRS hastalarının tanı anı Ig ve SHZ seviyeleri.....	44
Tablo-13. Serum immünelektroforez sonuçlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo-14. İdrar immünelektroforez sonuçlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo-15. İskelet Survey'ine göre MM ve MGRS hastalarının Sınıflandırılması.....	46
Tablo-16. MM ve MGRS hastalarında ek hastalık varlığı.....	47
Tablo-17. Tedavi öncesi ve sonrası MM ve MGRS hastalarının	

biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	48
Tablo-18. MM ve MGRS hastaları için β 2-mikroglobulin, serum C3 ve C4 değerinin incelenmesi.....	51
Tablo-19. MM ve MGRS hastalarının aldıkları hematolojik tedavilerin incelenmesi.....	52
Tablo-20. MM ve MGRS gruplarında hematolojik tedavi cevabının incelenmesi.....	53
Tablo-21. İmmünyüpresif tedavi alan hastaların incelenmesi.....	54
Tablo-22. Hastaların tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirilmesi.....	55
Tablo-23. Hastaların takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirilmesi.....	56
Tablo-24. MM ve MGRS hastalarının takip sonu böbrek fonksiyonları açısından incelenmesi.....	56
Tablo-25. Hemodiyalize devam eden ve devam etmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.....	57
Tablo-26. MM ve MGRS gruplarında mortalitenin değerlendirilmesi.....	59
Tablo-27. Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar.....	60

ÖZET

Paraproteinemi ilişkili böbrek hastalığı, B hücrelerinin tarafından salgılanan monoklonal paraproteininin neden olduğu hastalık grubunu temsil eder. Böbrek hasarı ilk başvuru bulgusu olabileceği gibi diğer klinik bulgulara da eşlik edebilir. Son yıllarda böbrek hasarının ön planda olduğu, hematolojik malignite potansiyelinin geri planda olduğu böbrekte önemi olan monoklonal gamapatiler (monoclonal gammopathy of renal significance-MGRS) tanımlanmıştır. Ayrıntılı hematolojik çalışma ile birlikte böbrek biyopsisi, paraproteinemi ilişkili böbrek hastalığı tanısında esastır. Amacımız ön planda böbrek hasarı ile başvurmuş ve böbrek biyopsisi ile paraproteinemi ilişkili böbrek hastalığı tespit edilmiş hastaları değerlendirmektir.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde 2014-2020 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılmış ve paraproteinemi ilişkili böbrek hastalığı tespit edilmiş 31 (ortalama yaş 57,64±7,85 yıl, 20 erkek) hastanın klinik, hematolojik ve böbrek tutulumları, takip ve sonuçları geriye dönük incelenmiştir.

Böbrek biyopsi endikasyonları nefrotik sendrom (%54,8), böbrek fonksiyon bozukluğu (%38,7), izole proteinüri (%3,2), nefritik sendrom (%3,2) şeklindeydi. Biyopsi sırasında medyan serum kreatinin 1,94(0,54:10,80) mg/dL, medyan tGFH 36(3,70:126) ml/dk, medyan proteinüri 5,40(0,1:18) g/gün, medyan serum kalsiyum 9,40(7,90:10,40) mg/dL, ortalama hemoglobin 11,05±2,22 g/dL olarak tespit edilmiştir.

Böbrek biyopsisi ile paraproteinemi ilişkili böbrek tutulumu 16 (%51,6) hastada immunglobulin ilişkili AL amiloidoz, 9 (%29) hastada kast nefropatisi, 2 (%6,5) hastada hafif zincir tübülopati, 2 (%6,5) hastada trombotik mikroangiopati, 1 (%3,2) hastada kriyoglobulinemik glomerülonefrit ve 1 (%3,2) hastada ise monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar ilgili tanı kriterlerine göre Multipl Myelom %77,4 (n=24) ve MGRS %22,6 (n=7) olarak iki gruba

ayrılmıştır. Hastalar ortalama $71,98 \pm 13,56$ ay kadar takip edilmiştir. Serum protein elektroforezinde 14 (10 MM, 4 MGRS) hastada monoklonal gamaglobülin tespit edilememiştir. Serum immuelektroforezde 15 hastada paraprotein bandı tespit edilememiştir. Bu hastaların 9 tanesinde (8 MM ve 1 MGRS) idrar İFE'de monoklonal band tespit edilmiştir. Diğer 6 hastada (6 MM ve 2 MGRS) kemik iliği biyopsisinde monoklonal plazma hücre artışı tespit edilmiştir. Kemik tutulumu MM grubundaki 20 hastada tespit edilmiştir. %90,3 (n=28) hastanın hematolojik tedavi aldığı gözlemlenmiştir. Takip sonunda %64,5'inin (n=20) hemodiyaliz ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Takip sonu hemodiyaliz ihtiyacı olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmış ve tanı anındaki tGFH düzeyi ile takip sonundaki hemodiyaliz ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,018). Hastaların %74,2'si (n=23) yaşamını yitirmiştir ve en sık ölüm nedeni %47,8'lik (n=11) oranla enfeksiyon olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak monoklonal gammopatilerin böbrek tutulumu çok farklı şekillerde olabilmektedir. MGRS'de monoklonal paraprotein hematolojik açıdan klinik olarak anlamlı olmasa da böbrek tutulumunun neden olduğu nefrotik sendrom, akut böbrek hasarı, ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği nefrolojik açıdan oldukça önemlidir. Neden olduğu durumlar hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Paraproteinemi, monoklonal protein, monoklonal gammopati, böbrekte önemi olan monoklonal gammopati

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH PARAPROTEIN-RELATED RENAL INVOLVEMENT BY RENAL BIOPSY

Paraproteinemia related kidney disease represents the group of diseases caused by monoclonal paraprotein secreted by B cells. Kidney damage may be the first sign of presentation or may accompany other clinical findings. In recent years, monoclonal gammopathy of renal significance-MGRS have been defined, in which kidney damage is at the forefront and the potential for hematological malignancy is in the background. Renal biopsy together with detailed hematological study is essential in the diagnosis of paraproteinemia related kidney disease. Our aim is to evaluate patients who presented with kidney damage and whose paraproteinemia related kidney disease was detected by kidney biopsy.

Between 2014 and 2020 in Bursa Uludag University Faculty of Medicine Nephrology Clinic; clinical, hematological and renal involvement, follow-up and results of 31 patients (mean age $57,64 \pm 7,85$ years, 20 males) who underwent kidney biopsy and were found to have paraproteinemia-related kidney disease were retrospectively analyzed.

Kidney biopsy indications were nephrotic syndrome (54,8%), renal dysfunction (38,7%), isolated proteinuria (3,2%), and nephritic syndrome (3,2%). Median serum creatinine at biopsy was $1,94(0,54:10,80)$ mg/dL, median tGFR $36(3,70:126)$ ml/min, median proteinuria $5,40(0,1:18)$ g/day, median serum calcium $9,40(7,90:10,40)$ mg/dL, and mean hemoglobin was $11,05 \pm 2,22$ g/dL.

Kidney biopsy revealed paraproteinemia related renal involvement in 16 (51,6%) patients as Ig-related AL amyloidosis, cast nephropathy in 9 (29%) patients, light chain tubulopathy in 2 (6,5%) patients, thrombotic

microangiopathy in 2 (6,5%) patients, cryoglobulinemic glomerulonephritis in 1 (3,2%) patient, and proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin accumulation in 1 (3,2%) patient. The patients included in the study were divided into two groups as Multiple Myeloma 77,4% (n=24) and MGRS 22,6% (n=7) according to the relevant diagnostic criteria. The patients were followed up for an average of $71,98 \pm 13,56$ months. Monoclonal gammaglobulin could not be detected in 14 patients (10 MM, 4 MGRS) in serum protein electrophoresis. Paraprotein band could not be detected in 15 patients in serum immunoelectrophoresis. A monoclonal band was detected in urinary IFE in 9 of these patients (8 MM and 1 MGRS). Monoclonal plasma cell increase was detected in bone marrow biopsy in the other 6 patients (6 MM and 2 MGRS). Bone involvement was detected in 20 patients in the MM group. It was observed that 90,3% (n=28) patients received hematological treatment. At the end of the follow-up, 64,5% (n=20) were found to need hemodialysis. At the end of follow-up, the two groups that needed and did not need hemodialysis were compared. A statistically significant correlation was found between the tGFR level at the time of diagnosis and the need for hemodialysis at the end of follow-up ($p=0,018$). 74,2% (n=23) of the patients died and the most common cause of death was infection with a rate of 47,8% (n=11).

As a result, renal involvement of monoclonal gammopathies can take many different forms. Although the monoclonal paraprotein is not clinically significant hematologically in MGRS, nephrotic syndrome caused by renal involvement, acute kidney injury, progressive chronic kidney disease and end-stage renal disease are very important nephrologically. Conditions caused by it are associated with increased morbidity and mortality in patients.

Keywords: Paraproteinemia, monoclonal protein, monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of renal significance

GİRİŞ

Paraproteinemiler, B lenfosit veya plazma hücre klonu tarafından üretilen monoklonal Ig'nin neden olduğu klinik tabloya verilen tanımlamadır. Monoklonal Ig miktarı, tipi ve organ tutulumuna göre klinik tablo multipl myelom (MM), önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS), smoldering multipl myelom (SMM), Böbrekte önemi olan monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of renal significance-MGRS) olarak tanımlanmaktadır. Tablo 1'de MGRS, MGUS, SMM ve MM için tanımlayıcı özellikler verilmiştir (1). Tablo 2'de ise myelom tanımlayıcı olaylar verilmiştir (2).

Tablo-1: MGRS, MGUS, SMM ve MM için tanımlayıcı özellikler

	MGRS	MGUS	SMM	MM
Kemik İliği Plazma Hücre Oranı	Kemik İliği Plazma Hücre Oranı <%10	Kemik İliği Plazma Hücre Oranı <%10	Kemik İliği Plazma Hücre Oranı %10-%60	Klonal Plazma Hücre Bozukluğu (kemik İliği plazma hücre oranı ≥%10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom) yanında en az bir veya daha fazla Myelom Tanımlayıcı olayın eşlik etmesi (tablo 2)
Serum ve/veya idrarda M protein	Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL	Serum M (Monoklonal) Proteini <3 g/dL	Serum M (Monoklonal) Proteini ≥3 g/dL veya idrarda M proteini 500mg/24 saat	Serum ve/veya idrarda M proteinin varlığı
Organ Hasarı	Monoklonal Ig ile İlişkili Böbrek Tutulumunun varlığı	Organ Hasarı Yok	Organ Hasarı Yok	Plazma Hücre Bozukluğuna Bağlı Myelom Tanımlayıcı olaylardan birinin varlığı (tablo 2)

MGRS: Böbrekte önemi olan monoklonal gammopati, MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati, SMM: Smoldering Multipl Myelom, MM: Multipl myelom

Tablo-2: Myelom Tanımlayıcı Olaylar

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

Sentezlenen monoklonal Ig çeşitli mekanizmalarla böbrek hasarına neden olmaktadır. MM'da böbrek tutulumu sıklıkla kast nefropatisi şeklinde olmaktadır. MM kriterlerinin karşılanmadığı, hematolojik açıdan malign özellik taşımayan ancak monoklonal paraprotein böbrek hasarına neden olduğu ve MGRS olarak adlandırılan durum nefroloji pratiğinde oldukça önemsenmektedir. Böbrekte önemi olan monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of renal significance - MGRS) tanımı Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu (IKMG) tarafından Nisan 2017'de güncellenmiştir ve yayınlanan uzlaşma raporunda MGRS'yi nefrotoksik bir monoklonal immüoglobulin üreten ve hematolojik bir malignitenin tedavisi için tanımlanmış kriterleri karşılamayan klonal proliferatif bozukluk olarak yeniden tanımlamıştır (3). Buna göre MGRS; MM, Waldenström makroglobulinemisi, Kronik Lenfositik Lenfoma (KLL) veya Malign Lenfoma kriterlerini karşılamayan tüm B hücreli lenfoproliferatif ve plazma hücreli proliferatif bozuklukları kapsamaktadır. Düşük dereceli KLL ve düşük dereceli B hücreli Non-Hodgkin Lenfomalar (marjinal bölge lenfoması, mantle hücreli lenfoma veya mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma) üretilen monoklonal Ig'le ilgili böbrek lezyonu saptandığında MGRS olarak kabul edilmektedir. MM

kriterlerini sağlamayan primer AL amiloidoz ve MGUS da böbrek tutulumu olması durumunda MGRS olarak kabul edilmektedir.

MGRS'de böbrek hasarı glomerüler, interstisyel, mesengial ya da tübüler alanda olabilmektedir. Tutulum yerine göre farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. MM'da olduğu gibi MGRS'de de böbrek tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni sayılmaktadır. Klonal üretimin baskılanması için gerekli tedavi yapılmadığı durumda MGRS son dönem böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir.

Paraprotein ilişkili böbrek tutulumu ile seyreden hastalıklar hematoloji ve nefroloji disiplinlerinin ortak çalışması gereken hastalık grubudur. Yerinde tanı ve uygun tedavi ile hasta ve böbrek sağkalımı önemli ölçüde olumlu sonuçlar vereceğinden paraprotein ilişkili böbrek hastalıkları önemsenmelidir.

I. Epidemiyoloji

MM, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yeni kanserlerin %1,8'ini ve yıllık 30.000 yeni vaka ile hematolojik malignitelerin %17'sini oluşturan en yaygın ikinci hematolojik malignitedir (4). MM'da böbrek tutulumu en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Yeni tanı konmuş MM hastalarının %20 ile %50 sinde tanı anında akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı mevcuttur (5,6). Kyle'nin yaptığı çalışmada MM tanısı alan kişilerin %50'sinde hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı geliştiği gösterilmiştir (7).

MGUS prevalansı yaş ilerledikçe artmakla birlikte 50 yaş üstü popülasyonda %3,5 iken, ≥ 70 yaş üstünde %5,3 ve ≥ 85 yaş üstünde % 7,5'dir; erkeklerde kadınlara göre yüksektir (8).

MGRS nin epidemiyolojisi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Shaik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MGUS teşhisi konan 196 hastadaki MGRS prevalansının %6 olduğunu bildirmiştir (9). Steiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2935 MGUS hastasındaki MGRS prevalansını %1,5 olarak

saptamıştır. Aynı çalışmada MGRS hastalarının MGUS hastalarına göre MM'a dönüşüm riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tanıdan sonra ilk 1 yıl içindeki MM'a dönüşüm MGUS hastalarında %1 iken MGRS hastalarında %10'dur (10). Mayo Klinikte 2013-2018 yılları arasında monoklonal gammopati saptanan 6300 hastanın kayıtları incelenmiş ve böbrek biyopsisi yapılan 160 hastanın %40'da MGRS ile ilişkili lezyon saptanmıştır (11). Böbrek tutulumu biyopsi ile doğrulanmış olan 237 AL amiloid hastasından sadece 36 tanesi MM tanısı almıştır (12).

II. Patogenez

Bir Ig molekülü, ağırlığı 23 kDa olan ve 220 aminoasitten oluşan polipeptid yapıdaki birbirinin aynı iki hafif (κ veya λ) zincirin ve ağırlığı 55 kDa olan 440 aminoasitten oluşan iki ağır zincirin (α , γ , μ , δ veya ϵ), zincir içi ve zincirler arası disülfid bağları ile birleşmesinden oluşan Y şeklinde bir glikoproteindir. Ig molekülünün ağır ve hafif zincirleri, değişken (D) ve sabit (S) kısımlardan meydana gelmektedir. Bir hafif zincir (HZ), bir değişken bölge (DH) ve bir sabit bölgeden (SH) oluşurken; bir ağır zincir (AZ), bir değişken bölge (DA) ile birlikte üç veya dört tane sabit bölgeden (SA1, SA2, SA3, SA4) oluşmaktadır (13).

İmmünglobulinler iki farklı hafif zincir izotipinden (κ ve λ), beş farklı ağır zincir izotipinden (γ , α , μ , δ , ϵ) oluşmaktadır ve ağır zincir izotiplerine göre IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olarak isimlendirilmektedir. Serum konsantrasyonları yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlere göre değişkenlik gösterse de üretim, yıkım ve proteinlerin dağıldığı plazma hacmi arasındaki dengeden dolayı sabit bir aralıkta kalmaktadır. İmmünoglobulinlerin serumda düzeylerinin artışı monoklonal veya poliklonal olabilmektedir. Farklı tipte immünoglobulin üreten lenfoid hücrelerin bir veya daha fazla klonunun çoğalması ve farklı tipte Ig'lerin sentezinin artması ile poliklonal Ig'ler oluşurken, B lenfositlerinin veya plazma hücrelerinin tek bir klonunun aşırı çoğalması sonucu monoklonal Ig'ler oluşmaktadır. Kronik enfeksiyonlar, kronik karaciğer parankim hastalığı, bağ

doku hastalıkları, poliklonal Ig artışına neden olan en sık hastalıklardır. İmmünglobülinlerin serumdaki poliklonal artışı, sentezin artmasından kaynaklandığı gibi katabolizmanın azalmasından da kaynaklanabilmektedir (14,15).

Paraprotein, monoklonal protein veya M komponent olarak da bilinen M protein, plazma hücrelerinden veya B lenfositlerden kaynaklanan bir klonun aşırı çoğalması sonucu serum ve/veya idrar immunfiksasyonunda, serum serbest hafif zincir ölçümlerinde veya nadiren diğer vücut sıvılarında tespit edilen bir monoklonal Ig'dir (16). Monoklonal protein, hafif zincir (κ ya da λ) ve ağır zincir (genellikle γ) veya sadece hafif zincir ya da daha nadir olarak yalnızca ağır zincirden oluşabilmektedir (17). M proteininin artışı asemptomatik olabildiği gibi çeşitli komplikasyonlara da yol açabilmekte veya malignite belirtisi olabilmektedirler. Monoklonal proteinlerin oluşturduğu klinik durumlara monoklonal gammopatiler, paraproteinemiler veya disproteinemiler adı verilmektedir.

Plazma hücrelerinin malign bir klonunun neden olduğu MM veya bir plazmositoma, ya da daha düşük klonal hücre yükü ile karakterize edilen MGUS, MGRS ve AL amiloidoz, B hücreli lenfoproliferatif bozukluklar (kronik lenfositik lösemi, lenfomalar), M proteinin sık görüldüğü monoklonal gammopatilerdir (18).

II.A. Böbrek Tutulumu Mekanizmaları

Serbest hafif zincirler (SHZ) böbrekler tarafından dolaşımdan temizlendiğinden altta yatan B hücre veya plazma hücre diskrazisi nedeniyle artmış bir klonal proliferasyon durumunda hem glomerüler hem de tübülointerstisyel kompartmanın hasarına neden olan böbrek etkilenmesi görülmektedir. Monoklonal proteinin birikimine göre böbrek tutulumu sınıflandırılmaktadır (tablo 3).

Tablo-3: Monoklonal proteinin böbrekte birikme yerine göre paraprotein ilişkili böbrek hastalıklarının sınıflandırılması

Glomerüler Hastalıklar	Tübülointerstisyel Hastalıklar	Böbrek damarlarını tutan Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">- Ig ilişkili AL amiloidoz- Hafif, Ağır veya Hafif ve Ağır zincir birikim hastalığı- Kriyoglobulinemik glomerulopati- İmmunotaktoid glomerulopati- Monoklonal İmmunglobulin birikimli proliferatif glomerülo nefrit- Monoklonal gammopatili C3 glomerulopati- Fibriller glomerulopati	<ul style="list-style-type: none">- Proksimal tübülopati / Fanconi sendromu- Kast Nefropatisi	<ul style="list-style-type: none">- Trombotik mikroanjiopati- Kristalglobulin nefropati

Ig molekülü yapısında hafif ve ağır zincir bulundurduğundan dolayı ağır ve büyüktür. Bu nedenle ultrafiltrata geçemez. Hafif zincir üretimi ağır zincir üretiminin %40'ından daha fazladır. Hafif zincir üretiminin üçte ikisi monomerik yapıda olan kappa ve üçte biri dimerik yapıda olan lambdadan oluşmaktadır. Ağır zincirler ile birleşerek Ig yapısına katılan hafif zincirlerden geriye kalan yaklaşık 500 mg poliklonal hafif zincir ise hergün dolaşıma salınmaktadır. Dolaşıma salınan SHZ'ler glomerüllerde filtrelenerek direkt tübüler ultrafiltrata geçer ve proksimal tübül epitel hücreleri tarafından tama yakını geri emilerek idrarda sadece 1-10 mg SHZ atılmaktadır. Proksimal tübül epitel hücrelerinde SHZ'lerin emilimi fırçamsı kenardaki megalin-kubilin reseptör aracılı endositoz yoluyla meydana gelmektedir; megalin-kubilin kompleksine bağlanan SHZ'ler klatrin kaplı çukurlarda konsantre edilerek endozomal lizozomal yola girer ve burada reseptörlerinden ayrılarak lizomomlar tarafından asidifiye edilirler, aminoasit ve peptidlere yıkılarak renal tübüler kapillere geri dönerler (19,20). Bu süreç konsantrasyondan veya hafif zincir yükünden ya da izoelektrik noktadan etkilenmeyen sabit bir süreçtir (21).

Monomerik yapıda olan kappa hafif zinciri daha küçük ve daha düşük katyonik yüklü olduğundan klirensi daha fazladır. Normal böbrek fonksiyonunda kappa hafif zincir 2-4 saat, lambda hafif zincir 3-6 saat serum yarı ömrüne sahiptir bu da κ/λ serum hafif zincirleri için 0,26-1,65'lik bir orana denk gelmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde, retiküloendotelial sistem SHZ'lerin uzaklaştırılması için ana yol haline gelmekte ve SHZ'lerin serum yarı ömrü 32 saate kadar uzamaktadır, azalmış glomerüler filtrasyonda κ/λ SHZ oranı 0,37-3,17 olarak değişmektedir (22).

Bence-Jones Proteini (BJP), Henry Bence-Jones tarafından 1847'de böbrek bozukluğu olan bazı hastaların idrarında tanımlanan 'paraprotein', Grabar ve Williams tarafından 1953'ten itibaren eşlik eden ağır zincir olmaksızın 'hafif zincir' olarak tanınmaktadır (23,24). Deney hayvanlarına insan BJP enjekte edildiğinde böbrek tübüllerinde protein kastlar veya kristaller olarak birikmeye yol açtığı görülmüştür (25). Amiloidozlu hastalardan alınan lambda hafif zincir farelere enjekte edildiğinde amiloidojenik olduğu saptanmıştır (26). Luciani ve arkadaşları, Fanconi sendromu ile ilişkili kappa HZ'e maruz bırakılan farelerin hücre kültürlerini incelemiş ve spesifik hafif zincirin proksimal tübul lizozomlarında biriktiğini gözlemlemişlerdir (27). Keeling ve arkadaşları amiloidozlu hastalardan izole edilen lambda hafif zincirin, kültürlenmiş insan mezangiyal hücrelerinde bir "makrofaj" fenotipik dönüşümüne yol açtığını, buna karşılık birikim hastalığı olan hastalardan izole edilen hafif zincirin ise "miyofibroblastik" bir fenotipik dönüşüme yol açtığını saptamışlardır (28). Bu çalışmalar monoklonal proteinlerin neden olduğu böbrek hasarının, özelleşmiş SHZ klonlarının farklı fizikokimyasal özellikleri nedeni ile farklı kompleksler oluşturma yeteneği gösterdiğini ve M proteinin moleküler yapısı tarafından belirlenen aktarılabılır yaralanma paternlerine sahip olduğunu göstermektedir.

Monoklonal SHZ üretiminin artması ile serumda SHZ konsantrasyonu artarak daha fazla glomerüler filtrasyon, glomerüler dağılım ve mezangial hücre etkileşimi gerçekleşmektedir. Glomerülden filtre edilen klonal SHZ'ler mezangiuma taşınmakta veya tübüler ultrafiltrata

geçirilmektedir. Monoklonal SHZ'lerin mezangial hücreler tarafından alımı ortak reseptör ile gerçekleşse de farklı SHZ türleri farklı sinyal yollarını aktive etmektedir. Amiloidojenik hafif zincirler olgun lizozomlara taşınmakta ve lizozomların içinde katabolize edilmekte iken hafif zincir birikim hastalığındaki (LCDD) hafif zincirler ağırlıklı olarak endozomlarda parçalanmaktadır. Her iki tip serbest hafif zincirde c-fos ve nükleer-faktör kappa B (NF- κ B) ile hücre içi sinyalleri kullanarak monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü β (PDGF- β)'nin transkripsiyonunun artmasına neden olmaktadır. LCDD'daki SHZ'lerin PDGF- β 'nin salınmasına etkisi, AL amiloid SHZ'den daha belirgin olup artan hücre yüzey alanı ve erken mezangial hücre proliferasyonunu teşvik etmektedir. LCDD'da TGF- β 'nin artışı ekstrasellüler matriksin artışına neden olmakta ve mezanjial hücreler miyofibroblast benzeri bir fenotipe dönüşmektedir. AL amiloiddeki klonal SHZ'ler TGF- β artışına neden olmazken belirgin olarak Matriks Metalloproteinazların (MMP) artışına neden olmakta ve bu da ekstrasellüler matriksin yıkılması ile sonuçlanan mezanjiyal hücrelerde makrofaj benzeri bir fenotipe dönüşümü desteklemektedir. AL amiloidde azalmış ekstrasellüler matriksin yerini fibriler amiloid birintileri doldurmaktadır, LCDD ise katyonik özellikte olan SHZ'lerin anyonik özellikte olan bazal membrana bağlanması ile granüler birikintiler oluşmaktadır (19,29).

Klonal SHZ'lerin megalin kubulin ile endositozunu takiben proksimal tübül epitel hücrelerinde hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimi sonucu redoksa duyarlı bir tirozin kinaz olan c-Src aktiflenerek proinflamatuvar değişikliklere neden olmaktadır. NF- κ B'nin aktivasyonu ve mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) fosforilasyonu sonucu inflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin (IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α , TGF- β) transkripsiyonu artmaktadır (30). MAPK'ın fosforilasyonu ile apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1 (ASK1) aktiflenerek apoptozise neden olmaktadır (31). Monoklonal gammopatili hastaların böbrek biyopsisi incelendiğinde görülen apoptoz, iltihap ve fibrozis redoks duyarlı bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelmektedir.

LCDD'de görülen bazı klonal SHZ'ler, özellikle kappa hafif zincirler, DH'deki hidrofobik ve polar olmayan aminoasit içerikleri sayesinde proksimal tübül epitel hücrelerinde gerçekleşen proteolizise karşı dirençli yapı kazanarak elektron mikroskopunda görülebilen kristalin birikintiler oluşturmaktadır. Bu birikintiler proksimal tübülde gerçekleşen glikoz, aminoasit ve fosforun taşınmasına engel olarak glikozüri, aminoasidüri, fosfatüri ve hiperürükozürinin görüldüğü kazanılmış Fanconi sendromu ile ilişkilendirilmektedir (32). MM'da proksimal tübül epitel hücrelerinde kristalin birikintiler olmadan tübüler reabsorbsiyon ve idrarın asitleştirilmesi ile ilgili bozukluklar doğrudan toksik etki göstererek fosfat ve glikoz alımında bozukluk gelişmesine neden olmaktadır (33,34).

MM'da, plazma hücresi veya B lenfositlerin malign klonal profilerasyonu ile aşırı miktarda üretilen klonal SHZ'ler proksimal tübül epitel hücrelerindeki megalin kubulin reseptörlerinde doyumluğa ulaştığında distal tübüle geçerek Bence Jones proteinürisi gelişmektedir (25). Distal tübülde biriken artmış klonal SHZ'ler; henle kulbunun çıkan kalın kolundan salgılanan, pH değeri 3,5 olan, glikosile edilmiş 80-kDa ağırlığında bir protein olan üromoduline (Tomm Harsfall) bağlanarak artmış elektrolit konsantrasyonlarında kendiliğinden çökelti oluşturabilmektedirler (35). Üromodulinin yapısında hafif zincir bağlama alanı olarak adlandırılan dokuz zincirlik spesifik bir SHZ bağlama bölgesi bulunmaktadır, hafif zincirler farklı aminoasit dizilimine sahip olduğundan üromodulin ile etkileşime giren SHZ'lerin bağlanma afinitesi de farklılık göstermektedir, bu özelliği sayesinde üromodulin birçok düşük moleküler ağırlıklı proteine bağlanmakta ve çökelmektedir. Tübül içindeki sıvı proksimalden distale doğru geçerken daha asidik hale gelmekte ve düşük pH değerine sahip SHZ'ler distal tübülde daha kolay çökelmekte ve kast oluşuma neden olmaktadır. MM ile ilgili klasik histopatolojik görünüm olan kast nefropatisi şu anda Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından CRAB kriterlerini (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları) oluşturan miyelom tanımlayıcı olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. SHZ'ler üromodulin olmadan da çökebilecekleri gibi,

dehidratasyon, hiperkalsemi ve furosemid, iyotlu kontrast madde ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların uygulanmasını takiben akut olarak da çökeltilebilmektedir. Kast oluşumu sadece tübüler sıvı pH'sına veya SHZ'lerin pH değerine göre belirlenemeyen; tübüler sıvının konsantrasyonuna ve iyonik bileşimine, üromodulin ve SHZ'lerin konsantrasyonuna ve bağlanma gücüne göre değişen karmaşık bir süreçtir (36).

SHZ'lerin distal tübül lümeni içinde birikmesi ile gelişen tübüler obstrüksiyona bağlı artan tübül içindeki basınç glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ile sonuçlanmaktadır. Tübüler obstrüksiyonun kalıcı olması durumunda öncelikle obstrüksiyonun proksimalinde olmak üzere nefronun tüm segmentlerinde atrofi gelişmektedir. Tübül içi basıncın artması, tübüler rüptür ve tübüler sıvı içeriğinin interstisyuma geçişine neden olarak, interstisyel basınç artışı, interstisyel inflamatuvar reaksiyon ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Üromodilinin TLR-4'e doğrudan bağlanması ile dendritik hücreleri ve makrofajları aktive ettiği, bu hücrelerde enflamatuvar olayları başlattığı gösterilmiştir (37). Kast nefropatisi histopatolojik olarak kast ile dolu distal tübül çevresinde makrofajla birlikte dev bir enflamatuvar hücre reaksiyonu ve interstisyel inflamatuvar hücre bileşenlerinin görülmesi ile tanınmaktadır.

İdrarda ölçülen SHZ'lerin 2 g/gün'ün üzerine çıkması ve serum SHZ'lerin 150 mg/ dl nin üzerine çıkması ile kast nefropatisi ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişme ihtimali artmaktadır. Kast nefropatisinin MGRS'de görülen lezyonların arasında sayılmamasının önemli nedeni serum ve idrarda yüksek düzeyde klonal SHZ ile ilişkili olmasıdır. MGRS'deki böbrek lezyonları genellikle düşük seviyelerde ve malign olmayan monoklonal proteinlerle ilgilidir (20).

MGRS de en yaygın görülen lezyon monoklonal immunglobulin hafif zincirin, özellikle lambda hafif zincir λ VI alt grubunun, yanlış katlanması sonucu oluşan toksik amiloid fibrillerinin glomerül, damar duvarı, interstisyum ve tübüler bazal membranda birikmesi ile oluşan monoklonal immunglobulinle ilişkili AL amiloidozur. Monoklonal immunglobulin birikim hastalığındaki (MIDD) monoklonal Ig'ler, Ig yapısında bulunan değişken alanlarındaki

kendine özgü fiziksel ve kimyasal özellikleri (hidrofobik kalıntılar, anormal glikozilasyon ve pozitif yükleri) ile mesanjiumda ve negatif yüklü glomerüller ve tübüler bazal membranlar boyunca kümeleşme ve birikme eğilimi göstermektedirler. Monoklonal immunglobulin birikim hastalığı (MIDD); Hafif zincir birikim hastalığı (LCDD), ağır zincir birikim hastalığı (HCDD), hafif ve ağır zincir birikim hastalığı (LHCDD) olarak alt tipleri içermektedir. MIDD'de en sık olarak kappa hafif zincir (VκIV) alt grubunun birikimi gözlenmektedir. HCDD'da immunglobulin yapısına katılan ağır zincirin sabit alanında, genellikle SA1, meydana gelen hasardan dolayı hafif zinciri bağlayamaz duruma gelen serbest ağır zincirlerin birikimi görülmektedir. Vücut sıcaklığının 37°C altındaki sıcaklıklara maruz kalan monoklonal kriyoglobulinler, mikrotübül oluşturarak glomerüllere çökelebilmekte ve glomerüllerdeki arteriol ve kılcal damarların tıkanması ile glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır. Monoklonal immunglobulinlerin glomerülde birikmesi ile kompleman yolu aktiflenerek glomerüler inflamasyon ve proliferasyonun görüldüğü monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülo nefrit (PGNMID) hastalığı görülmektedir. Trombotik mikroangiopatide monoklonal immunglobulinler veya monoklonal hafif zincirler klasik ve alternatif kompleman yolunun düzenleyicilerinden olan Faktör H'ye karşı otoantikör gibi hareket ederek kompleman aktivasyonuna ve endotel hücre hasarına neden olmaktadır. Alternatif kompleman yolunun düzenleyicilerinden olan C3 konvertazın bir bileşeni olan kompleman Faktör B'ye karşı otoantikör olarak etki eden monoklonal immunglobulinler, alternatif kompleman yolunu aşırı aktive ederek C3'ün birikmesine neden olmaktadır, böylelikle monoklonal immunglobulinle ilişkili C3 glomerülo nefritte kompleman aktivasyonuna bağlı glomerüler inflamasyon ve endokapiller proliferasyon görülmektedir (38).

III. Klinik

M proteinleri, farklı organlarda veya dokularda birikerek çeşitli organ fonksiyon bozukluklarına, doku hasarına ve nörolojik bulgulara,

hiperviskositeye, kriyoglobulinemiye, kanama bozukluklarına, eritrositleri aglutine ederek anemiye neden olabilmektedir.

Paraproteinlere bağlı gelişen en sık malign hastalık olan MM birçok organın etkilenmesi sonucu farklı klinik bulguları ile birden çok bölüm tarafından değerlendirilmekte ve tanısı konmaktadır. MM tanısı almış 1027 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %73 ünde anemi saptanmış olup, %48 inde kreatinin değerleri yüksek ölçülmüştür (5). Hastalığın en sık belirtisi anemiye bağlı semptomlar ve litik lezyonların neden olduğu kemik ağrısıdır ancak tanı sırasında kemik lezyonlarının varlığının saptanabilmesi kullanılan görüntüleme yöntemine bağlıdır. Vertebra kırıklarının neden olduğu spinal yaralanma sonucu gelişen nörolojik komplikasyonlar diğer başvuru nedenleri arasındadır. Hastalığa bağlı gelişen immün yetmezlik ve verilen tedavi nedeni ile immün sistemin baskılanması sonucu gelişen enfeksiyonlara yatkınlık, hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan biridir (39).

Böbrek tutulumu MM ve diğer monoklonal gammopatilerin yaygın organ tutulumu olup MM'lu hastaların tanı anında yaklaşık %50 sinde akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hasarı gelişmektedir. Böbrek tutulumunun olması artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (40). Böbrek hasarı gelişen hastaların %50 sinde uygun tedavi rejimleri ile böbrek hasarı geri dönüşümlü olabilmektedir ancak %10-15'inde ise renal replasman tedavisi gerekmektedir. Myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilen myelom kast nefropatisi, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek hasarının en sık nedenidir.

Kemik demineralizasyonuna bağlı gelişen hiperkalsemi acil tedavi gerektiren bir bulgu olup böbrek vazokonstrüksiyonuna neden olarak intratübüler kalsiyum birikimi sonucu hafif zincirlere bağlı böbrek toksisitesini arttırarak akut böbrek yetmezliğinin gelişimini hızlandırabilmektedir (41). Hiperürisemi, MM tedavisinde kullanılan ilaçlar, radyokontrast maddeler de akut böbrek yetmezliğine gidişatı hızlandırmaktadır.

Proteinüri veya hematüri varlığında serum serbest hafif zincir oranında bozukluk olması MGRS'yi akla getirmelidir. 27 tane MGRS hastasının

incelendiği bir çalışmada tüm hastalarda farklı miktarda proteinüri saptanmış olup %52'sinde nefrotik sendrom gelişmiştir (42). 187 tane MGRS hastasının incelendiği farklı bir çalışmada hastaların %34 ünde mikroskopik düzeyde hematüri saptanmıştır (43).

MM veya MGRS tanısı almış hastaların çoğunda, özellikle AL amiloidoz, MIDD, immnotaktoid glomerülonefrit, PGNMID veya Ig ilişkili C3 glomerülopatide proteinüri görülmektedir. MM'da görülen proteinüri hafif zincirlerin idrara fazla miktarda çıkması (Bence Jones proteinüri) ile oluşmaktadır. AL amiloidoz ve diğer monoklonal Ig'le ilişkili glomerüler bozukluklarda ise hafif zincir atılımı azdır ve idrarda baskın olan protein albümindir.

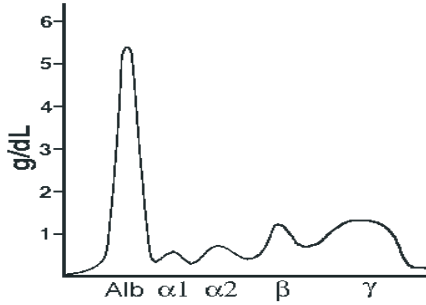
İmmünglobulin ile ilişkili amiloidoz, monoklonal gammopati ile ilgili saptanan en yaygın glomerüler lezyondur ve hastaların üçte ikisinde nefrotik sendrom gelişmektedir. Böbrek dışı organ tutulumu görülen amiloidozda kalp en sık böbrek dışı tutulan organdır ve kalp tutulumunun kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır (12).

IV. Laboratuvar

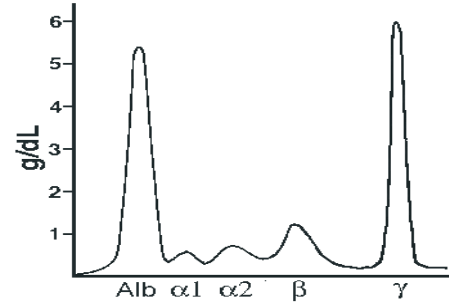
Hayatı tehdit eden organ disfonksiyonlarına ve malign hastalıklara neden olan monoklonal proteinlerin serumda veya idrarda saptanması altta yatan klonal plazma hücresini veya lenfoproliferatif bozukluğu göstermektedir. Paraproteinlerden kaynaklanan hastalıkların tanısı, tedavisi ve izlemi için gerekli olan M proteinin saptanmasında birden çok yöntem geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

Serum protein elektroforezi (SPE), monoklonal proteinlerin serumda tespit edilmesi için kullanılan, proteinlerin fiziksel özelliklerine göre ayırıtıldığı en yaygın ve ucuz yöntemdir. SPE'de albumin ve globülin olmak üzere iki ana protein mevcuttur; albümin serumda en çok bulunan protein olduğu için SPE'de en geniş alana sahiptir ve pozitif elektroda en yakın konumdadır,

albüminden sonra sıra ile α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve γ globülinler sıralanmaktadır. Serumda monoklonal protein varlığında α_1 , α_2 , β_1 , β_2 veya γ globülin bölgesinde tabanı dar, keskin bir pik görülür. Şekil-1'de normal bir SPE'nin şekli ve proteinlerin sıralanması verilmiştir. Şekil-2'de monoklonal proteinlerin gamma bandına göç etmesi ile oluşan M spike gösterilmiştir.



Şekil 1: Normal serum protein elektroforezi



Şekil-2: Gamma bandında görülen M piki

İmmünglobulinler genellikle γ globülin bölgesine göç ettikleri için monoklonal gammopati varlığında çoğunlukla γ bölgesinde pik görülürken nadir de olsa α veya β bölgesinde de pik görülebilmektedir. SPE, serumdaki 500 mg/L altındaki hafif zincir düzeyini saptayamadığı için duyarlılığı düşük bir testtir (44). SPE'nin M proteinini saptama yüzdesi MM'da %87,6 iken bu oran Ig ilişkili amiloidozda %73,8 ve LCDD ise %55,6'dır (45). Diğer önemli dezavantajı da M proteinin tipini belirleyememesidir.

24 saatlik idrarın toplanması ile yapılan idrar protein elektroforezi (İPE), monoklonal Ig'lerin idrarda saptanmasında kullanılmaktadır, ancak monoklonal gammopatisi olan hastaların hepsinde idrarda M proteini bulunmamaktadır. Plazma hücre diskrazisi saptanan 2799 hastayla yapılan bir çalışmada, SPE %94,4 pozitif saptanırken İPE sadece %37,7'de pozitif saptanmıştır (46). Duyarlılığı düşük bir test olmasına rağmen monoklonal gammopatisi olan hastalarda böbrek hasarının tipini ayırt etmede oldukça yararlıdır (47). İPE pozitif olan MM hastaları böbrek hasarı açısından daha yakından takip edilmelidir. İdrarda M proteinin azaltılması MM için yanıt

kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Monoklonal gammopatili bir hastada başlangıçta idrarda M proteini saptanması durumunda ilerlemeyi saptamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile İPE gerekmektedir (48).

Serum ve idrar protein elektroforezlerindeki düşük duyarlılık nedeni ile Monoklonal proteinin araştırılmasında immüfiksasyon elektroforez (İFE) testlerinin kullanımı artmıştır. Serum ve idrar İFE ile daha küçük boyutta M proteininin varlığı tespit edilmekte ve M proteinin ağır ve hafif zincir alt tiplerinin türü belirlenmektedir. İFE testleri ile tedavi cevabı da belirlenmektedir (49). İmmüfiksasyon ile M proteinin saptanabilmesi için serumda en az 150 mg/L üstünde M proteini olması gerekmektedir (18,45). İdrar İFE ile idrarda 10 mg/L'lik konsantrasyona kadar anormal bir hafif zincir klonunu tanımlamak mümkündür (44).

Serum serbest hafif zincir testi, serumdaki düşük monoklonal serbest hafif zincir konsantrasyonlarını tespit edebilen hassas bir testtir. Serumda κ : >1,5 mg/L λ : >3 mg/L olan kappa ve lambda hafif zincir değerleri için nicel bir ölçüm değeri sağlamak ve kappa/lambda için sabit bir oran değeri sağlamaktadır. AL amiloidozlu hastaların %76-98'inde, LCDD'li hastaların %92-100'ünde ve hafif zincir MM hastalarının %100'ünde anormal κ/λ oranı gösterilmiştir (50).

2002 yılında Katzman ve ark. 282 sağlıklı kan bağışçısı ile κ/λ oranı için normal aralığı tanımlamıştır (22). Freelite yöntemi ile ölçülen SHZ'ler için normal aralık κ : 3,3-19,4 mg/l; λ : 5,7-26,3 mg/l; κ/λ oranı: 0,26-1,65'tir. Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan kişilerde SHZ'lerin metabolizma süreci de değişeceği için bu oran 0,37-3,17 olarak belirlenmiştir (51). Bu şekilde Freelite yöntemi ile ölçülen SHZ'lerin böbrek yetmezliği olan hastalarda da güvenilirliği arttırılmıştır. Serbest hafif zincirleri ölçmek için N Latex testi kullanılması durumunda böbrek yetmezlikli hastalar için sağlıklı kişilerden farklı bir referans aralığı saptanmamıştır. İki test arasındaki farklılık nedeni ile SHZ ölçümlerinin takibinin aynı test ile yapılması önerilmektedir. LCDD hastaları ile yapılan bir çalışmada SPE ve İFE hastaların %42 sinde normal bulunduğu halde SHZ değerleri tüm hastalarda yüksek saptanmış ve biyopside saptanan alt tip ile

SHZ deki saptanan alt tip benzer olarak tespit edilmiştir (52). Serbest hafif zincirler için idrarda belirlenmiş normal aralıklar olmadığından dolayı idrarda serbest hafif zincir ölçümü yapılmamaktadır (53).

Uluslararası kılavuzlar monoklonal gammopatiler için ilk tarama testleri olarak SPE, serum İFE ve SHZ ölçümünü kullanmayı önermektedir. Ancak MGRS'de laboratuvar testlerinin duyarlılığını arttırmak için idrar protein elektroforezi ve idrar immünelektroforezi de eklenmelidir (54). Monoklonal proteinlerin neden olduğu böbrek hasarını değerlendirmek için idrardaki protein atılımının değerlendirilmesi gerekmektedir. İdrar test çubukları sadece idrardaki albümini tespit edebildikleri için tübüler proteinler ve hafif zincirleri tespit etmekte güvenilirlikleri yoktur. 24 saatlik idrarda proteinüri ile albümin atılımının da birlikte değerlendirilmesi albümin dışında olan idrar proteinlerinin atılımı hakkında ipucu vermektedir. İdrar protein elektroforezi ile idrarda bir M proteininin saptanması ve miktarının belirlenmesi sağlanırken idrar immün elektroforezi ile M proteininin alt tipinin belirlenmesi sağlanmaktadır. Kast nefropatisi gelişen hastalarda idrardaki baskın protein hafif zincirler olduğu için idrar protein elektroforezinde albümin oranı düşüktür, ancak amiloidoz ve MIDD de idrar protein elektroforezinde albümin oranı yüksektir (47). İdrar protein elektroforezinde globülin bandı varlığında idrar immünfiksasyonunda hafif zincir bandı görülüyorsa ağır zincir hastalığı düşünülmelidir.

MGRS'nin heterojen lezyonlarını tespit edebilecek standart bir test bulunmamaktadır. MGRS şüphesi varsa serum ve idrar protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir testi dahil olmak üzere laboratuvar değerlendirilmesi yapılmalıdır. 19 PGNMID hastası üzerinde yapılan çalışmada paraproteinlerin saptanma yüzdesi %37, patolojik klonun saptanma yüzdesi %32 olarak belirlenmiştir (55). MGRS hastalarının tanı algoritması yönetiminde klonal tanımlama önemlidir çünkü patolojik klonun lenfositik veya plazmositik olmasına göre tedavi seçimi yapılmaktadır. MGRS de klonal değerlendirilme yapılması için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmaktadır. Flow sitometri ile lenfositik klonlu

hastalara tanı konulmaktadır. Morfolojik değerlendirilmede plazma hücre yüzdesi, amiloid birikimleri ve lenfoplazmositik birikimleri de içermektedir (3)

V. Patoloji

Serum veya idrarda monoklonal proteinin varlığını saptamak bu monoklonal proteinin böbrek hastalığından sorumlu olduğunu kanıtlamamaktadır, bir monoklonal proteinin neden olduğu böbrek hasarını göstermenin tek yolu böbrek biyopsisi ile lezyonların tanımlanmasıdır. 6300 monoklonal gammopatili hastanın incelendiği bir çalışmada yapılan analizler sonucunda, bir hastada yüksek idrar protein düzeyi (>1,5 g/gün), hematüri ve anormal serum serbest hafif zincir oranı saptanması MGRS olma olasılığını arttırmıştır, bu bulgular ile başvuran ve böbrek fonksiyonlarında hızlı kayıp olan hastalarda böbrek biyopsisi düşünülmesi önerilmektedir (11). MGRS ile ilişkili böbrek lezyonları olan hastalar, böbrek biyopsisinden sonra kanama riskinde herhangi bir artış yaşamazken belirtilen kanama riski %4 olarak kalmaktadır (56).

Bazı durumlarda böbrek biyopsisi ertelenebilmekte veya yapılmayabilmektedir. Bunlar;

- Akut veya subakut böbrek hasarı olan ve SHZ konsantrasyonu 1500 mg/L'nin üstünde olan ve idrar protein elektroforezi ve immünfiksasyon testleriyle idrarda monoklonal hafif zincirlerin baskınlığı olan MM tanılı hastalar,

- Albüminüri veya nefrotik sendrom ile başvuran ve böbrek dışı dokudan alınan biyopsi ile immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidoz tanısı almış hastalar,

- Monoklonal hafif zincirlere bağlı proksimal tübülöpati düşündürecek Fanconi sendromu (aminoasidüri, normoglisemik glikozüri, hipofosfatemi, hipoürisemi, subnefrotik aralıkta proteinüri) ile uyumlu laboratuvar anormallikleri olan hastalardır.

Monoklonal Gammopati ile ilgili böbrek hasarı olduğundan şüphe edilen hastalara yapılan böbrek biyopsisinin değerlendirilmesi için ışık mikroskopunda görülen morfolojik değişikliklerin immunfloresan ve immunohistokimyasal değerlendirme yanında elektron mikroskop değerlendirilmesinin de yer alması gerekmektedir.

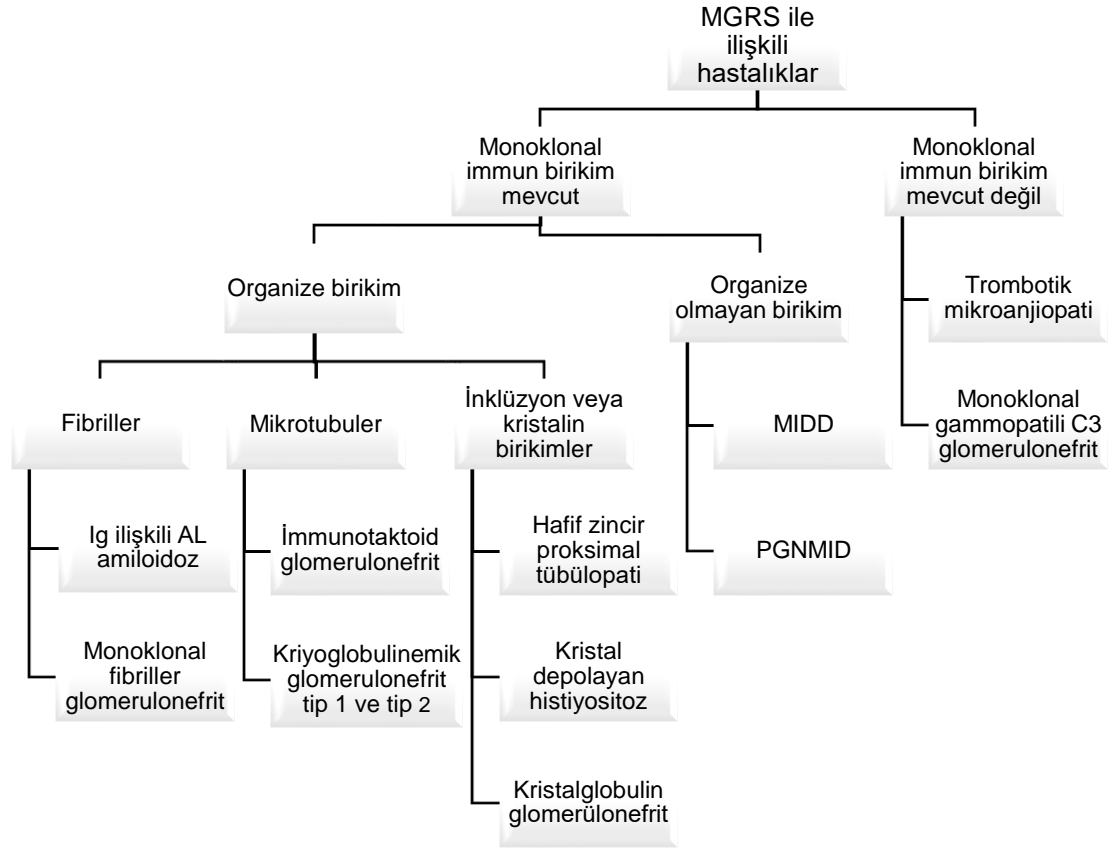
Işık mikroskobu frozen doku üzerinde hematoxilen ve eozin, periyodik asit-Schiff, Masson trikrom, Jones metenamin gümüş ve Kongo kırmızısı ile boyanmaların dahil olduğu, immünofloresan çalışmalarında ise IgG, IgM, IgA, C1q, C3 ve κ ve λ hafif zincirleri için olan boyamaları da içermelidir. Elektron mikroskop bulgularının da eklenmesi ile tamamlanan standart biyopsi değerlendirmesinin sonucunda monoklonal gammopati ile ilgili böbrek lezyonunu tanımlamak mümkündür.

MGRS ile ilişkili spesifik lezyonların tanımlanması ve sınıflandırılması için elektron mikroskobu gereklidir ve %2-3 glutaraldehitte sabitlenmiş dokuda incelenme yapılmalıdır. Monoklonal immunglobulin birikintilerine nadir rastlanılmasından dolayı ve monoklonal Ig ile ilişkili böbrek lezyonlarının alt tiplerinin belirlenmesi için en az iki glomerülün incelenmesi gerekmektedir. İmmünofloresan mikroskobu ile saptanamayan intratübüler sitoplazmik kristaller veya inklüzyonların elektron mikroskobu ile saptanması monoklonal gammopatili hastalarda böbrek lezyonlarının alt sınıflandırılması için gerekmektedir.

Bazı hastalarda tanı koymak için immungold etiketleme, sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi (LC-MS), IgG alt tipleri için immünofloresan boyama ve proteaz immünofloresan dahil olmak üzere yardımcı tekniklere ihtiyaç vardır. Ultrastrüktürel immungold etiketleme, yaygın olarak kullanılmayan ancak AL amiloidoz, MIDD, hafif zincir proksimal tübülopati ve kristal depolayan histiyositoz gibi MGRS ile ilişkili lezyonların histopatolojik tanısında monoklonal birikintilerin yerini doğrulamaya yardımcı olabilen hassas bir tekniktir. Sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi (LC-MS), amiloidozun doğru tiplendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmekle birlikte immünofloresan bulguları ile tiplendirilemeyen, nadir görülen

kalıtsal renal amiloidozun teşhisi ve kongo pozitif fibriller glomerülonefriti amiloidozdan ayırmak için, immunfloresan çalışmalarında tespit edilemeyen IgD ağır zincir birikim hastalığını tespit etmek için veya doku örneğinin immünofloresan çalışmaya uygun olmadığı durumlarda da çok önemlidir (57). C3 glomerülonefrit ve PGNMID hastalarında standart immunfloresan teknikler kullanılarak tespit edilemeyen monoklonal immunglobulinler, parafin kesitlerin pronaz ile işleme tabii tutulması sonucu saptanabilmektedir. İmmunglobulinlerin saptanamaması MGRS tanısının dışlanmasına ve yanlış tanıya neden olacağından dolayı proteaz immunfloresan atlanmaması gereken bir tekniktir.

Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu (IKMG) tarafından Nisan 2017'de yayınlanan uzlaşma raporunda böbrek lezyonları tekrar gözden geçirilerek tanımlanmış; ışık mikroskopundaki immunfloresan ve immunhistokimyasal bulguların elektron mikroskobu ile saptanan monoklonal Ig birikintilerinin özelliklerine göre sınıflandırılma güncellenmiştir. Elektron mikroskopunun kullanımı tüm ülkelerde yaygın olmadığı için Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu MGRS ile ilişkili lezyonların değerlendirilmesinde elektron mikroskopunun kullanılmasını teşvik etmekte ancak zorunlu kılmamaktadır. Monoklonal Ig'lerin klasik ya da alternatif kompleman yolunu aktifleyerek böbrek hasarına neden olan monoklonal gammopati ile ilişkili C3 glomerülonefrit ve monoklonal gammopati ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati hariç diğer MGRS ile ilişkili lezyonların tümünde saptanabilen monoklonal Ig ya da monoklonal hafif zincir birikintileri mevcuttur. Monoklonal immün birikintilerin elektron mikroskopisinde görülen özelliklerine göre organize ve organize olmayan birikintiler olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Organize birikimler fibriller, mikrotübüler, inklüzyon veya kristal birikimler olarak üç alt grupta incelenmektedir. Şekil 3'te MGRS ile ilişkili lezyonların histopatolojik olarak gruplandırılması yer almaktadır (3)



Şekil-3: MGRS ile ilişkili böbrek lezyonlarının sınıflandırılması

Organize fibriller birikimlere en sık immunglobulinle ilişkili amiloidozda rastlanmaktadır, glomerüler amiloid birikintileri, ışık mikroskopunda periyodik asit-Schiff (PAS) ve gümüş metenamin negatif, Kongo kırmızı pozitif ve polarize ışık altında elma yeşili çift kırılma özelliğinde olup mezanjiyal genişlemeye ve kapiller duvar kalınlaşmasına yol açmaktadır. Amiloid birikimler ayrıca damar duvarı, tübüler bazal membran ve interstisyumda da görülebilmektedir. En yaygın olarak λ hafif zincir özelliğinde birikimler görülürken nadir de olsa Ig ağır zincir alt tipi olan γ - IgG özelliğinde birikimler de görülmektedir; ayrıca hafif ve ağır zincirin birlikte rastlandığı çok nadir olgular da bildirilmiştir. Elektron mikroskopunda, kalınlığı 7-13 nm olan rastgele dağılmış dalsız fibrillerin varlığı Ig ilişkili amiloid tanısını doğrulamaktadır. Organize fibriller birikimlerin görüldüğü diğer MGRS ile ilişkili hastalık olan fibriller glomerulonefrit, Kongo kırmızısı negatif özellikte boyanan ve elektron

mikroskopunda 16-24 nm çapında rastgele dağılmış organize fibriller glomerüler birikimler ile karakterize edilmektedir (58). DNAJB9 glomerüler boyanma fibriller glomerülonefrit için ayırt edici bir immunohistokimyasal özellik olup özellikle Kongo kırmızısı pozitif olan fibriller için amiloidozdan ayırt etmede kullanılmaktadır (59).

Organize mikrotübüler Ig birikimlerinin görüldüğü kriyoglobulinemik glomerülonefrit ve immünotaktoid glomerülonefrit, elektron mikroskopunda içi boş ve dış çapları 17-52 nm olan tübüler yapı görünümüleri ile fibrillerden ayırt edilmektedir. Monoklonal Ig'lerle ilişkili olan tip 1 ve tip 2 kriyoglobulinemik glomerülonefrit, ışık mikroskobu ile glomerüler kapiller lümende gözlenen PAS pozitif birikimler (psödötrombüs) ve membranoproliferatif özellikler göstermesi dışında vaskülitik döküntü, periferik nöropati, artralji gibi böbrek dışı klinik bulguların varlığı ile ayırt edilmektedir (60). İmmünotaktoid glomerülonefritteki glomerüler M protein birikimleri daha çok Ig G yapısında, Kongo kırmızısı negatif özellikte boyanması ile karakterize edilirken EM'da tren rayı şeklinde paralel dizimli mikrotübüler görünüm karakteristiktir (61).

M proteinin inklüzyon veya kristal birikimler olarak saptandığı organize birikimler hafif zincir proksimal tübülopati, kristal depolayan histiyositoz ve kristalglobulin glomerülonefritidir. Proksimal tübüler hücrelerde özellikle kappa monoklonal hafif zincirlerin sitoplazmik inklüzyonları ile karakterize olan hafif zincir proksimal tübülopatide görülen parçalanmamış özellikteki Vkl hafif zincir alt grupları, hücre içi birleşme ve kristalleşmeye neden olmakta ve böbrek biyopsi materyali elektron mikroskobu ile incelendiğinde proksimal tübül epitel hücrelerindeki lizozomlarda veya sitoplazma içinde rhomboid, dikdörtgen veya iğne şeklinde kristal birikimler görülmektedir (62,32). Kristal birikimlerin görülmediği hafif zincir proksimal tübülopatide inklüzyonlar, intrasitoplazmik granüller veya vakuoller olarak görünmektedir. Kristal birikimli olan veya kristal birikimlerin olmadığı hafif zincir proksimal tübülopatide ışık mikroskopunda görülen tübüler dejeneratif değişiklikler, fırçamsı kenar kaybı ve akut tübüler hasarın varlığı tanısaldır. İmmunfloresanda kristal birikimlerin görüldüğü hafif zincir proksimal tübülopatide κ hafif zincir görülürken, kristalsiz hafif zincir

proksimal tübülopatide λ hafif zincir görülmektedir (63,64). Kristal birikimlerin gözlendiği hafif zincir proksimal tübülopatilerin bazılarında immünfloresan ile monoklonal Ig birikimleri saptanamayabilirken, parafin kesitlerin pronaz ile işleme tutulmasını takiben monoklonal Ig'ler saptanabilmektedir (65). Kristal depolayan histiyositoz ve kristalglobulin glomerülonefrit organize monoklonal Ig birikimlerin olduğu nadir görülen iki hastalıktır. Kristal depolayan histiyositoz, ışık mikroskopunda glomerüller kapillerde eozinofilik, trikrom kırmızısı sitoplazmik inklüzyonlar içeren histiyositlerle infiltre görülmektedir, immünfloresanda tipik olarak κ hafif zincir baskındır, elektron mikroskopunda histiyosit sitoplazmasındaki kristallerin tanınması ile tanısı doğrulanmaktadır. Kristalglobulinemik glomerülonefritte, monoklonal Ig'lerin renal arterlerde ve glomerüllerin kılcal damarlarında birikmesi ile ışık mikroskopunda eozinofilik, PAS pozitif ve trikrom kırmızısı olarak görülen immün birikimler, arteriollerde ve glomerüller kılcal damarlarda immün trombüs olarak görülebilmekte ve Trombotik Mikroanjyopati (TMA)'yi taklit edebilmektedir, elektron mikroskobu ile bakıldığında intravasküler birikimlerin içinde yoğun kristal birikimlerin görülmesi tanısaldır (1).

Organize olmayan monoklonal immün birikimler, MIDD ve PGNMID hastalarda görülmektedir. MIDD'de çoğunlukla hafif zincirler olmak üzere, hafif zincir ve ağır zincir veya sadece ağır zincir birikimleri görülmektedir. Işık mikroskopunda immünfloresanda hem glomerüller bazal membran hem de tübüler bazal membran boyunca lineer nodüler birikimler gözlenmekte ve κ hafif zincir birikimleri en sık görülmektedir. Elektron mikroskopunda mezanjiyumda, glomerüller, tübüler ve arteriyel duvar bazal membranları boyunca noktasal birikimlerin görülmesi tanısaldır. Monoklonal immün birikimlerin görüldüğü proliferatif glomerülonefritte organize olmayan Ig birikimlerinin tamamı genellikle IgG'den oluşmaktadır. İmmünfloresanda birikimler glomerüllerde sınırlı olup mezanjiyum, subendotelyal boşluk ve subepitelyal boşlukta görülürken IgG'nin alt grup çalışmasında en sık IgG3 saptanmaktadır. Elektron mikroskopunda ağırlıklı olarak mezangium ve subendotelyal boşlukta görülen Ig birikimleri saptanmaktadır (3).

Akut böbrek hasarı gelişen MM tanılı hastalarda en sık tübülointerstisyel lezyonlara rastlanmaktadır (66). Myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilen kast nefropatisinde, ışık mikroskobu ile distal tübül lümeninde görülen proteinöz kastların varlığı tanı için önemli bir bulgu olmakla birlikte hematoksil-eozin boyaması ile saptanan distal tübüldeki eozinofilik kast birikimlerin etrafında yabancı cisim özelliğinde çok çekirdekli dev hücrelerin varlığının saptanması ile tanı kesinleşmektedir. Proteinöz kastların immünfloresan ile boyanmasında kappa veya lambda hafif zinciri görülürken elektron mikroskobunda distal tübül lümeninde kristal kümeleri ve onların etrafını çevreleyen hücre artıkları saptanmaktadır (67).

VI. Tanı

Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından 2014 yılında MM tanı kriterleri yenilenmiş ve tedavi gerektiren bulguların tümüne Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir (2). Buna göre klonal plazma hücre bozukluğunun (kemik iliği klonal plazma hücre oranı $\geq\%10$ veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom varlığı) yanında; en az bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığı eklenmiştir. Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı (CRAB) bulgularına ilave olarak; kemik iliğinde $\geq\%60$ ve üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranınının 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'da birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı (SLiM) kriterleri de Myelom Tanımlayıcı Olaylara dahil edilmiştir.

2012 yılında Leung ve ark. tarafından böbrek hasarına neden olan paraproteinlerin sebep olduğu durumları benign monoklonal gammopati olarak tanımlanan MGUS'tan ayırmak için böbrekte önemi olan monoklonal gammopati tanımı yapılmış ve Nisan 2017'de Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu (IKMG) tarafından bu tanım güncellenmiştir. 2017 tarihinde yayınlanan uzlaşma raporunda MGRS tanısı için kriterler belirlenmiştir. Buna göre MGRS tanısı koymak için;

1. Üretilen monoklonal Ig ile ilişkili bir veya daha fazla böbrek lezyonu tespit edilmesi gerekmektedir.

2. Altta yatan B hücresi veya plazma hücresi klonunun malign özellikte olmaması veya spesifik tedavi gerektiren herhangi bir hematolojik kriteri karşılamaması gerekmektedir (3).

VII. Tedavi

MM tanısı alan bir hastada risk sınıflaması yapıldıktan sonra tedavinin ilk aşaması otolog kök hücre nakli için değerlendirme yapmaktır. Yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog kök hücre nakli standart myelom tedavisi olarak kabul edilmektedir.

MM ile birlikte akut böbrek hasarı olan hastanın tedavisinde öncelikli yaklaşım yeterli miktarda idrar çıkışının sağlanarak hemodinamik dengelerin korunması ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, renin-angiotensin inhibitörleri, intravenöz kontrast madde gibi nefrotoksik ajanlardan uzak durulmasıdır. Kontrendike olmadıkça günlük 3 lt'nin üzerinde idrar çıkışı hedeflenmelidir. Hiperkalsemi akut böbrek yetmezliğine gidişatı hızlandırabileceği için acil tedavi edilmelidir. Bifosfonat kullanımı endike ise düşük renal toksisiteye neden olan pamidronat tercih edilmelidir. Tümör yükünü azaltmaya yardımcı olan glukokortikoidlerin kalsitriol sentezini de azalttıkları ve barsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına neden oldukları için hiperkalsemi tedavisinde kullanımları önerilmektedir. Hiperürisemi saptanması durumunda da kemoterapi öncesi idrarla ürik asit atılımını arttırmak için yeterince hidrasyon yapılarak idrar volümü arttırılmalı ve idrar alkalileştirilmelidir. Tiyazid diüretikleri ve asetilsalisilik asid gibi serumda ürik asit seviyesini arttıran ve idrarı asidik yapan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Loop diüretikler, distal tübülden sodyum atılımını arttırarak Tomm-Horsfall proteini ile serbest hafif zincirlerin kast oluşumunu kolaylaştıran bir ortam sağladığı için, hipervolemi gelişmesi durumunda ve hiperkalsemik hastanın tedavi edilmesinde kullanımları tercih edilmemelidir (40,68,69).

Kast nefropatisinde tedaviye erken başlanması ve serumdaki monoklonal hafif zincir düzeyinin hızlı düşüşü tedavi başarısını belirlemektedir. Tedavinin 21.gününde serum hafif zincir düzeylerinde en az %60'lık bir düşüş sağlanması sonucu akut böbrek yetmezliği olan hastaların %80'inde böbrek fonksiyonlarında iyileşme saptanmıştır (70). Melfalan ve predizolonun dahil olduğu rejimlerde böbrek yetmezliğinde doz modifikasyonu yapılması gerekmektedir ve hafif zincir üretiminin azalmasında etkisi geç ortaya çıkmaktadır (71). Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, böbrek yetmezliği olan MM hastalarında yüksek doz deksametazonun dahil olduğu bortezomib bazlı tedavi rejimlerinin ilk tercih olarak kullanılmasını önermektedir. Proteazom inhibitörü olan bortezomib karaciğerden metabolize olduğu için böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. NF-kB yolaklarını inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltan bortezomib, tübüler hücrelere özgü antiapoptotik yolları indüklemektedir (72). Yeni tedavi ajanları arasında olan immünmodülatörlerden talidomid ve proteazom inhibitörü bortezomib, serum hafif zincir düzeylerini hızlı düşürdükleri ve böbrek hasarını geri döndürebildikleri için renoprotektif kemoterapi olarak adlandırılmaktadırlar. Diğer immünmodülatör olan Lenalidomid daha çok nüks olan hastalarda kullanılmaktadır. Dimopoulos ve arkadaşları böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran MM tanılı hastaların tedavisinde talidomid, lenalidomid ve bortezomibin etkinliğini değerlendirmiş ve böbrek fonksiyonlarını geri döndürmede her üç kemoterapi ajanının da başarılı olduğunu ancak % 77'lik bir iyileşme oranı ile bortezomibin daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (73). Yeni ajanlara rağmen günümüzde yüksek doz kemoterapi sonrasında yapılan kök hücre nakli MM'da önemli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve son çalışmalar kök hücre naklinin böbrek yetmezliği olan hastalarda da güvenli ve etkili olabileceğini göstermiştir (74).

Hafif zincirlerin küçük yapıda (kappa 25 kDa, lambda 50 kDa) olmasının yanında intravasküler ve extravasküler ortamda dağılımlarından dolayı terapötik plazma değişiminin tek başına bir tedavi yöntemi olmaktan ziyade serum serbest hafif zincirlerin düşürülmesinde kemoterapinin etkinliğini

arttırmak için yararlı olduğu düşünülmektedir (75). 2005 yılında Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut böbrek yetmezliği olan 97 MM hastası incelenmiş ve kemoterapi rejiminin yanında 5-7 seans plazmaferez tedavisi alan 58 hasta ile sadece kemoterapi rejimi alan 39 hasta arasında 6. Ayda bakılan ölüm, diyaliz bağımlılığı, böbrek fonksiyonlarındaki değişim arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (76). Ancak bu çalışma kast nefropatisinin biyopsi ile doğrulanmamış olması ve çalışmanın tasarımındaki eksiklikler nedeni ile kusurlu bulunmuştur (77). Böbrek biyopsisi ile doğrulanmış kast nefropati tanısı olan 18 hastanın da dahil olduğu başka bir çalışmada yüksek doz deksametazon ve kemoterapiye plazmaferezin de dahil edilmesi ile 9 hastada serum serbest hafif zincirlerde %50 ve daha fazla azalma saptanmış olup bu hastaların 7 tanesinde (%77,8) böbrek yanıtı meydana gelmiştir (78). Yüksek doz deksametazon ve bortezomib ile birlikte plazmaferezin eklendiği bir başka çalışmada da biyopsi ile doğrulanmış kast nefropatisi olan 14 hasta incelenmiş ve %86'sında böbrek fonksiyonlarında iyileşme saptanmıştır (79).

Monoklonal serbest hafif zincirlerin serumdan uzaklaştırılmak için kullanılan plazmaferezde olduğu gibi yüksek akımlı hemodiyalizde de amaç serum hafif zincirlerin en az %50-60 düşürülmesidir. Yüksek akımlı hemodiyaliz ile 60-65 kDa ağırlığındaki moleküllerin uzaklaştırılması hedeflenmiştir. Yüksek geçirgenlikli hemodiyalizde kullanılan membran gözenekleri daha büyük olduğu için albumin kaybı da fazla olabilmektedir. Biyopsi ile doğrulanmış kast nefropati tanısı olan ve diyaliz tedavisi gereken 67 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %85'i bortezomib bazlı kemoterapi ile birlikte yüksek akımlı hemodiyaliz almış ve %63'ü diyalizden bağımsız hale gelmiştir (80). 12. Günde ve 21. Günde serbest hafif zincirlerdeki azalma miktarı ile tedaviye erken başlanması cevabın belirlenmesinde en önemli belirleyiciler olmuştur. Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması nedeni ile standart hemodiyalize göre etkinliği belirlenememiştir. Avrupa'da iki randomize kontrollü yüksek akımlı hemodiyaliz çalışması yapılmıştır. Her iki çalışmada da (EuLITE ve MYRE) biyopsi ile kanıtlanmış kast nefropatisi olan ve diyaliz gerektiren hastalar, bortezomib

bazlı kemoterapi ile standart hemodiyaliz veya yüksek akımlı hemodiyaliz almıştır. MYRE çalışmasında 6. ve 12. Ayda yüksek akımlı hemodiyaliz alan hastaların diyalizden bağımsız olma yüzdesi standart diyaliz alan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (81). EuLITE çalışmasında ise iki grup arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (82).

MGRS ile ilgili hastalıklarda monoklonal paraproteinin hematolojik açıdan klinik anlamı olmasa da böbrek hasarının neden olduğu nefrotik sendrom, akut böbrek hasarı, ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği nefrolojik açıdan oldukça önemlidir. MGRS'nin tedavi stratejisinde böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesi ve korunması amaçlanmalıdır. MGRS de temel neden monoklonal proteinin neden olduğu böbrek hasarından kaynaklandığı için tedavisi de nefrotoksik monoklonal protein üreten B hücresi veya plazma hücresi klonunun özelliklerine göre belirlenmesi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalar MGRS'de klona özgü tedavilerin immünsupresif tedavilere göre üstün olduğunu gösterilmiştir. Bortezomib bazlı yeni ajan klona özgü tedavi rejimlerinin varlığı ile önceden korkulan ve MGRS'li hastaların tedavi almasını engelleyen myelotoksisite riski de yok denecek kadar azalmıştır. CD 20 eksprese eden B hücre klonu olan hastalar rituximab bazlı kemoterapi rejimi ile tedavi edilmelidirler (55,83,84).

İmmünmodulatörlerin içinde lenalidomid böbrek yolu ile vücuttan metabolize olduğu için ve AL amiloidozda böbrek fonksiyonlarını kötüleştirdiği için MGRS tedavisinde talidomid daha uygundur (85,86). Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda böbrek nakli en uygun tedavi seçeneğidir. Ancak yapılan çalışmalar böbrek nakli öncesinde monoklonal gammopatinin tam olarak vücuttan temizlenmediği durumlarda nakil sonrası nüks sıklığının çok fazla olduğunu göstermiştir (87). MGRS de nefrotoksisiteye neden olan monoklonal proteinin ortadan kaldırılması esas amaçtır, ancak bu mümkün olmadığından monoklonal Ig seviyesinin önemli ölçüde azaltılması hedeflenmiştir. AL amiloidoz tedavisinde kullanılan hematolojik yanıt kriterleri tüm MGRS tanısı alan hastaların tedavi izleminde kullanılmaktadır. MGRS

tedavisinde böbrek fonksiyonlarının korunması için gereken minimum hematolojik yanıtın çok iyi kısmi yanıt (dahil olan ve dahil olmayan serbest hafif zincirin arasındaki farkın <4 mg /dL olması veya dahil olan serbest hafif zincirin >%90 azalmış olması) olduğu gösterilmiştir (48,88,89). Aktif tedavi alan hastalarda hematolojik ve renal yanıtın izlenmesi için SPE, serum immünelektroforez, idrar protein elektroforezi, idrar immünelektroforez, 24 saatlik idrarda total protein, serum serbest hafif zincir ve serum kreatinin ayda bir kontrol edilmektedir. Tedavi bittikten sonra da 3 ay aralıklarla kontrol yapılmaktadır. Serumda veya idrarda saptanabilen bir monoklonal proteinin olmadığı PGNMID'li hastaların bazılarında, tedaviye yanıtı izlemek için kullanılacak parametreler serum kreatinin düzeyi ve proteinüri miktarı olmaktadır.

MGRS'den sorumlu olan plazma hücre klonu nadiren soliter plazmositom olabilmektedir, bu durumda lokal radyoterapi monoklonal proteinin azaltılmasına ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olabilmektedir. MGRS'nin tedavisine başlamadan önce şüpheli kitle lezyonlarının veya soliter bir plazmositomun görüntülenmesi için manyetik rezonans görüntüleme veya pozitron emisyon tomografi taraması gerekebilmektedir (90).

MGRS'ye bağlı nefrotik sendrom gelişmesi durumunda trombüs ve enfeksiyon riskine karşı önlem alınmalıdır. Hipertansiyon ve proteinüri gelişmesi durumunda renin-anjiyotensin sistemi blokerleri kullanılmalıdır. Fanconi Sendromu gelişirse osteomalaziyi önlemek için bikarbonat, fosfat ve D vitamini desteği verilmelidir (84).

VIII. Prognoz

MM tedavisine bortezomib ve immünmodulatörler gibi yeni ajanların dahil edilmesi ile böbrek tutulumu ve erken ölüm arasındaki ilişki kaybolmuştur, ayrıca böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile yaşam süresinde artış olduğu saptanmıştır (91). Yoğun kast oluşumu gerçekleşen ve önemli tübüler hasarın

geliştiği MM hastalarında böbrek fonksiyonun geri dönüşü daha düşüktür. Biyopsi ile doğrulanmış kast nefropatisi olan 178 MM hastasının incelendiği çok merkezli bir çalışmada milimetrekare başına düşen kortikal kast sayısının yüksekliği ile düşük tGFH (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ve bu tGFH değeri, hematolojik yanıtta bağımsız olarak genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (92).

Hematolojik olarak MGRS malign olmayan veya premalign bir durum olarak kabul edilmesine rağmen böbrek üzerinde ilerleyici böbrek hastalığından son dönem böbrek hastalığına kadar gelişen hasarlanma sözkonusudur. Yapılan bir çalışmada 12'si MM kriterlerini karşılamayan 19 MIDD hastası incelenmiş ve bu hastaların standart kemoterapi sonrası bakılan beş yıllık sağ kalımı %70 olarak bulunmuş, ancak böbrek sağ kalımı %37 olarak bulunmuştur (93). PGNMID'li 37 hastanın incelendiği başka bir çalışmada hastaların %22'de son dönem böbrek hastalığı geliştiği saptanmıştır (94). AL amiloidozda başvuru sırasında veya sonrasında böbrek tutulumunun varlığı uzun dönemde sağ kalımı etkilemektedir. 145 tane AL amiloidoz hastasının incelendiği bir çalışmada böbrek tutulumu ile başvuran hastaların %41,6'sında renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (95). Başka bir çalışmada AL amiloidozda kalp yetmezliği ölümlerin %51 den sorumlu iken böbrek yetmezliği de % 15'inden sorumludur (96). MGRS ile ilgili böbrek hasarı gelişen hastalarda iyi tedavi edilmezse böbrek nakli sonrası nüks oranları MIDD ve PGNMID hastalarında %86 ve %89 olarak saptanmıştır (87,97).

MGRS'de monoklonal paraprotein hematolojik açıdan klinik anlamlı olmasa da böbrek tutulumunun neden olduğu nefrotik sendrom, akut böbrek hasarı, ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği nefrolojik açıdan oldukça önemlidir. Neden olduğu durumlar hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Son zamanlarda tanımlanan MGRS'nin tanı ve takibi hematoloji ve nefroloji hekimleri arasında halen tartışmalı olup uygun tanı ve doğru tedavi ile hastaların genel sağkalımında iyileşme olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı, BUÜTF Nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi yapılmış ve monoklonal gammopati ile ilgili böbrek lezyonu tespit edilmiş hastaların klinik, hematolojik ve böbrek tutulumlarını, takip ve sonuçlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.06.2020 tarih ve 2020-10/37 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için 01.01.2014-01.06.2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında böbrek biyopsisi yapılmış olan 532 hasta dosyası geriye dönük olarak incelenmiş ve paraproteinemi ile ilişkili böbrek tutulumu saptanan 32 hasta saptanmıştır. 1 hastanın kemik iliği biyopsi sonucuna ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmış ve 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek biyopsisinde paraprotein ilişkili böbrek tutulumu saptanmayan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir

I. Hastalar ve İncelenen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen 31 hasta demografik özellikleri (tanı anındaki yaş, cinsiyet), başvuru kliniği, laboratuvar özellikleri (başvuru anındaki tam idrar analizi incelemesi ve 24 saatlik idrarda protein, β -2 mikroglobülin, C3 ve C4, başvuru anındaki ve takip sonundaki kreatinin, tGFH, total protein ve albümin, kalsiyum, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)), kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde plazma hücre oranı, böbrek biyopsi özellikleri, ek hastalık varlığı, hastaların aldığı hematolojik tedavi ve immunsupresif tedavinin incelenmesi, otolog kemik iliği transplantasyonu yapılıp yapılmadığı, takip süresi, başvuru sırasında ve takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığı, takip sonunda hastaların hematolojik olarak ve böbrek tutulumu açısından son durumları, yaşamını yitirmiş olanların ölüm nedenleri değerlendirildi.

“tGFH” hesaplaması CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı (98). “Takip sonu” değerleri hastaların tarafımıza başvurduğu son poliklinik takibinde ölçülen değerlerdir.

Klinik başvuru nedenleri nefrotik sendrom, nefritik sendrom, asemptomatik proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğu olarak sınıflandırılmıştır.

Nefrotik Sendrom 24 saatlik idrarda $\geq 3,5$ g/gün proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi, lipidüri ve klinik bulgu olarak ödemin eşlik etmesi ile tanımlanmıştır.

Nefrotik düzeyde proteinüri ise klinik olarak belirgin nefrotik sendrom yokluğunda 24 saatlik idrarda $\geq 3,5$ g/gün proteinürinin olması ile tanımlanmıştır.

Asemptomatik proteinüri, klinik olarak herhangi bir semptom olmamasına rağmen 24 saatlik idrarda 0,3-3,4 g/gün aralığında proteinürinin varlığı ile tanımlanmıştır (99).

Nefritik sendrom ise tam idrar analizi incelemesinde glomerüler kaynaklı dismorfik eritrositlerin görüldüğü hematüri, azotemi, oligüri, ödem, hipertansiyon ve değişken derecelerde proteinüri ile karakterize durum olarak tanımlanmıştır.

Böbrek biyopsileri UÜTF Nefroloji Anabilim Dalı nefroloji servisinde ultrason eşliğinde lokal anestezi ile 1-2 mm’lik bir cilt kesisi yapılarak tru cut biyopsi tekniği ile yapılmaktadır. Biyopsi için otomatik biyopsi iğneleri (16 Gauge) kullanılmıştır.

Tüm olguların biyopsi materyalleri UÜTF Patoloji ABD tarafından değerlendirilmiştir. Böbrek biyopsi örnekleri ışık mikroskopisi ve immünfloresan özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Işık mikroskopisi ile glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarsal yapılara bakılmıştır. Mezengial değişiklik, fibrin trombus, tübüler atrofi, proteinöz kast, interstisyel fibrozis ve inflamasyon, vasküler değişiklik incelenmiştir. Histokimyasal PAS boyası ile glomerüller ve bazal membranlar, Methenamin Gümüş boyası ile glomerüler

bazal membranlar değerlendirilmiştir. Masson Trikrom boyası ile interstisyumda ve glomerüllerde fibrozis varlığı değerlendirilmiştir. Kongo Red boyası ve polarize filtre ile amiloid birikimi incelenmiştir. İmmü Floresan yöntemi ile biyopsi örneklerinde IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, kappa ve lambda birikiminin varlığı, birikimin şiddeti ve görünümü değerlendirilmiştir. Hastaların patoloji raporlarına hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır. Histopatolojik olarak kast nefropatisi, AL amiloidoz, izole hafif zincir birikiminin olduğu glomerüler ve/veya tubüler hastalıklar ve çalışma grubunun ışık mikroskopi ve immü Floresan özelliklerine göre tanımladığı tutulumlar ile uyumlu bulguları olan hastalar paraproteinemi ile ilişkili böbrek hastalığı olarak değerlendirilmiştir.

Serumda ve idrarda paraproteineminin saptanması için SPE, serum ve idrar İFE, Ig düzeyleri, serum serbest κ ve λ hafif zincir düzeyleri, serum hafif zincir oranı (κ/λ) değerlendirilmiştir.

SPE için Helena V8 Nexus Kapiller elektroforez cihazında (Helena Biosciences Europe, İngiltere) spesifik bandların varlığı veya yokluğu görsel olarak incelendi ve bandların % olarak oranları incelenmiştir.

Serum ve idrar İFE için agaroz jel yöntemi ile SAS-1 + otomatik elektroforez analizatörü kullanılarak elde edilen mevcut bantların değerlendirilmesi ile monoklonal protein varlığı belirlenmiştir.

Serum Ig düzeyleri ve serum SHZ düzeyleri için nefelometri yöntemi ile BNII nefelometre (Siemens, Almanya) cihazı kullanılarak ölçülen veriler kullanılmıştır. Üretici firmanın kılavuzunda belirtildiği üzere serum κ hafif zincir düzeyleri için normal referans aralığı 1,7-3,7 g/L, serum λ hafif zincir düzeyleri için 0,9-2,1 g/L, κ/λ oranı için 1,35-2,65 normal referans aralığı alınmıştır. Ig G için normal referans aralığı 7-16 g/L, Ig A için 0,7-4 g/L, Ig M için 0,4-2,3 g/L alınmıştır.

Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu (IKMG) tarafından tanımlanan tanıma göre MGRS hastaları monoklonal Ig ile ilişkili bir veya daha fazla böbrek lezyonunun tespit edilmesi ve üretilen

monoklonal Ig'in malign özellikte bir hematolojik hastalık kriterini karşılamaması olarak tanımlandı ve monoklonal gammopati ile ilgili böbrek hastalıkları sınıflamasına göre böbrek biyopsi sınıflandırılmaları yapılmıştır (3).

MM hastaları da klonal plazma hücre bozukluğunun (kemik iliği klonal plazma hücre oranı \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom varlığı) yanında; en az bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığı olarak tanımlanmış ve gruplanmıştır (2).

Hastalar paraproteinemi sınıflamasına göre MM ve MGRS olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup demografik, klinik ve laboratuvar verileri, hematolojik ve böbrek sonlanımları açısından karşılaştırılmıştır.

Hematolojik tedavi cevabının belirlenmesi için MM tanılı hastalarda Uluslararası Myelom Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterler kullanılmıştır (48). MGRS hastalarında ise hematolojik cevabın belirlenmesi için immunglobulin hafif zincir amiloidozda kullanılan yanıt kriterleri kullanılmıştır (100).

Bu veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden nefroloji ve hematoloji epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, poliklinik izlem notları, mikrobiyoloji ve biyokimya laboratuvar verileri, tıbbi patoloji kayıtları incelenerek oluşturulmuştur.

II. İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda belirtici istatistik olarak ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan(minimum:maksimum) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte raporlanmıştır. MM ve MGRS hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, bağımsız çift örneklem t-testi ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Mortalite ve

hastanın hemodiyalize devam etmesi üzerinde etkili olan değişkenleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirilmiş olup tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

BUÜTF Nefroloji BD'na başvuran 31 hastaya nefrotik sendrom %54,8 (n=17), böbrek fonksiyon bozukluğu %38,7 (n=12), izole proteinüri %3,2 (n=1), nefritik sendrom %3,2 (n=1) nedenleri ile böbrek biyopsisi yapılmıştır (Tablo-7).

Böbrek biyopsi sonuçlarının histopatolojik olarak incelenmesinde hastaların %51,6'sında (n=16) Ig ilişkili AL amiloidoz, %29'unda (n=9) kast nefropatisi, %6,5'inde (n=2) hafif zincir tübülopati, %6,5'inde (n=2) trombotik mikroangiopati, %3,2'si (n=1) kriyoglobulinemik glomerülonefrit ve %3,2'si (n=1) ise monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit tespit edilmiştir (Tablo-5).

Biyopsi sırasında medyan serum kreatinin 1,94(0,54:10,80) mg/dL, medyan tGFH 36(3,70:126) ml/dk, medyan proteinüri 5,40(0,1:18) g/gün, medyan serum kalsiyum 9,40(7,90:10,40) mg/dL, ortalama hemoglobin 11,05±2,22 g/dL olarak tespit edilmiştir.

Böbrek biyopsi sonucuna göre paraproteinemi ilişkili böbrek tutulumu düşünülen hastalara tanıyı netleştirmek için SPE, serum ve idrar hafif zincir düzeyleri, serum hafif zincir oranları, serum ve idrar İFE ve kemik iliği biyopsi incelemeleri yapılmıştır (Tablo-6).

Elde edilen sonuçlara göre çalışmaya dahil edilen hastalar (n=31), MM %77,4 (n=24) ve MGRS %22,6 (n=7) olarak iki gruba ayrılmıştır.

I. Demografik Veriler

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $57,64 \pm 7,85$ yıldır. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %35,50'si (n=11) kadın, %64,50'si (n=20) erkektir. MM grubuna ait medyan yaş düzeyinin 60,50 yıl, MGRS grubuna ait medyan yaş düzeyinin ise 60 yıl olduğu görülmekte olup hasta grupları arasında yaşa göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,695$). Ek olarak cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p>0,99$). Tablo-4'te MM ve MGRS hastalarının demografik verileri incelenmiştir.

Tablo-4: MM ve MGRS hastalarının demografik özellikleri

	MM (n=24)	MGRS (n=7)	p-değeri
Tanı yaşı (yıl)	60,50 (37:68)	60 (47:66)	0,695 ^a
Cinsiyet			
Kadın n (%)	9 (%37,50)	2 (%28,60)	>0,99 ^b
Erkek n (%)	15 (%62,50)	5 (%71,40)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi

b: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

II. Böbrek Biyopsi Verileri

Böbrek biyopsisi sonucu paraproteinle ilişkili böbrek hastalığı saptanan 31 hastanın yapılan böbrek biyopsilerinde %51,6'sı (n=16) Ig ilişkili AL amiloidoz, %29'u (n=9) kast nefropatisi, %6,5'i (n=2) hafif zincir tübülopati, %6,5'i (n=2) TMA, %3,2'si (n=1) kriyoglobulinemik glomerülo nefrit ve %3,2'si (n=1) ise PGNMID tespit edilmiştir. Tablo-5'te MM ve MGRS tanısı alan hastaların böbrek biyopsilerine göre sınıflandırılması yer almaktadır.

Tablo-5: MM ve MGRS tanısı alan hastaların böbrek biyopsilerine göre sınıflandırılması

Böbrek bx sonucu	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Ig ilişkili amiloidoz	13 (%54,1)	3 (%42,8)	16 (%51,6)
Kast Nefropatisi	9 (%37,5)	-	9 (%29)
Hafif zincir tübülopati	-	2 (%28,6)	2 (%6,5)
TMA	1 (%4,2)	1 (%14,3)	2 (%6,5)
Kriyoglobulinemik glomerülo nefrit	-	1 (%14,3)	1 (%3,2)
PGNMID	1 (%4,2)	-	1 (%3,2)

TMA: Trombotik Mikroangiopati, PGNMID: monoklonal immunglobulin birikimli proliferatif glomerülo nefrit

Immüno floresan incelemede 7 hastada kappa ve lambda hafif zincir boyanmasının yapılmadığı görülmüştür. Kappa ve lambda hafif zincir boyaması yapılan 24 hastadan 10'unda hafif zincir birikimi gözlenmiş, 14'ünde hafif zincir birikimi gözlenmemiştir. Böbrek immüno floresan incelemesinde her iki hafif zincirin birlikte tespit edildiği 7 hastanın serum ve idrar İFE incelemesi ve kemik iliği biyopsisi ile monoklonal paraprotein tespit edilmiştir (kappa hafif zincir n:4, lambda hafif zincir n:3). İzole monoklonal hafif zincir birikimi saptanan 3 hastanın 1'inde kappa hafif zincir birikimi ve 2 hastada lambda hafif zincir birikimi saptanmıştır.

III. Genel Laboratuvar ve Klinik Veriler

Tablo-6'da çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri verilmiştir.

Tablo-6: Paraproteinle ilişkili böbrek hastalığı saptanan hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri

Yaş	K/E	Kreatinin (mg/dL)	Proteinüri (g/gün)	M protein	K.I. plazma (%)	Serum Ca (mg/dL)	Hgb (g/dL)	Başvuru Kliniği	Böbrek biyopsi	Tanı
48	K	6,6	2,4	κ	59	10,4	10,1	BFB	Kast nefropati	MM
51	K	10,8	1,5	IgG κ	90	9,9	8,6	BFB	Kast nefropati	MM
66	K	2,1	3,2	κ	40	9,3	10,5	BFB	PGNMID	MM
37	E	10,4	1,4	κ	80	9,9	9,2	BFB	Kast nefropati	MM
62	E	0,7	6	IgG λ	12	9,8	14,8	İzole P.	Ig ilişkili AL	MM
58	E	1,9	8,2	IgA κ	40	9,8	10,7	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
43	E	1,8	-	λ	90	9,3	11,4	BFB	Kast nefropati	MM
56	E	7,5	6,5	IgD λ	95	9,8	7,9	Nefrotik S.	Kast nefropati	MM
61	K	5,2	3,2	κ	2	8	9,6	BFB	HZ tübülopati	MGRS
64	E	5,1	4,3	IgG κ	18	9,3	11,5	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
62	E	0,7	5,1	IgG λ	20	9,2	11	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
67	E	0,9	3,8	IgA λ	20	9,4	10,8	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
51	E	1,6	0,1	λ	1	8,8	11,7	Nefrotik S.	HZ tübülopati	MGRS
49	E	0,7	9	λ	5	9	16,2	Nefrotik S.	TMA	MGRS
59	K	1,4	-	IgA κ	10	9,7	9,7	BFB	TMA	MM
66	K	0,8	5,4	κ	8	9,9	12,4	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MGRS
60	E	0,8	7,1	κ	10	9,7	15,3	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MGRS
47	E	0,5	6	κ	30	9,7	14,4	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
54	K	6,2	3,7	IgD λ	90	7,9	8,7	BFB	Kast nefropati	MM
61	E	4,7	4,3	λ	60	9,3	8,9	BFB	Kast nefropati	MM
47	E	0,8	4	IgM λ	5	8,8	9,1	Nefrotik S.	Kriyoglobuline mik GN	MGRS
62	E	2	1,8	λ	20	9,3	10,3	BFB	Ig ilişkili AL	MM
66	E	1,1	7,7	IgG λ	25	9,9	12,5	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
60	E	4,1	11	λ	11	9,1	10	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
62	E	1,9	10	λ	20	9,6	9,9	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
65	E	0,6	18	IgA λ	20	9,8	14,3	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
68	K	1	17	λ	20	9,6	12,4	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
51	E	5,9	1,9	κ	20	9,2	10	BFB	Kast nefropati	MM
64	E	2,4	5,7	κ	7	9,1	11,5	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MGRS
59	K	1,9	12,5	IgG λ	10	9,4	12	Nefrotik S.	Ig ilişkili AL	MM
61	K	5,6	10,8	κ	95	9,4	6,9	BFB	Kast nefropati	MM

K: Kadın, E: Erkek, BFB: Böbrek Fonksiyon Bozukluğu, P: proteinüri, S: Sendrom, GN: Glomerülonefrit, HZ: Hafif zincir

Klinik başvuru durumu incelendiğinde hastaların %54,8'de (n=17) nefrotik sendrom, %38,7'de (n=12) böbrek fonksiyon bozukluğu, %3,2'de (n=1) ise nefrotik düzeyde proteinüri ve %3,2'de (n=1) nefritik sendrom mevcuttur. Tablo-7'de MM ve MGRS hastalarının klinik başvuru durumuna göre incelenmesi yer almaktadır.

Tablo-7: MM ve MGRS hastalarının klinik başvuru durumu

Klinik başvuru	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Nefrotik Sendrom	12 (%50)	5 (%71,4)	17 (%54,8)
Böbrek Fonksiyon bozukluğu	11 (%45,8)	1 (%14,3)	12 (%38,8)
İzole Proteinüri	1 (%4,2)	-	1 (%3,2)
Nefritik Sendrom	-	1 (%14,3)	1 (%3,2)

Çalışmaya dahil edilen hastalar tam idrar tahliline (TİT) yönelik özellikler bakımından incelenmiştir. Hastaların %90,3'ünde (n=28) TİT'de protein saptanmıştır. Tam idrar analizinde dipstick testi ile protein saptanmayan 3 hastanın 2 tanesinde 24 saatlik idrarda protein analizi sonucuna göre proteinüri saptanmıştır. Tam idrar analizinin mikroskopik incelemesinde her bir büyük büyütme alanında 2-3 eritrositten daha fazlasının görülmesi mikroskopik hematüri olarak kabul edilmiş olup hastaların %32,30'unda (n=10) mikroskopik hematüri saptanmıştır. %9,7'sinde (n=3) TİT'de glukozüri saptanmıştır. MM tanısı alan hastalarda TİT'de proteinüri saptanan %91,6 (n=22) hasta, hematüri saptanan %33,3 (n=8) hasta, glukozüri saptanan %8,3 (n=2) hasta vardır. MGRS hastaları incelendiğinde TİT'de proteinüri saptanan %85,7 (n=6) hasta, hematüri saptanan %28,5 (n=2) hasta, glukozüri saptanan %14,2 (n=1) hasta vardır.

Tablo-8'de MM ve MGRS hastalarının TİT özellikleri açısından incelenmesi yer almaktadır.

Tablo-8: Hastaların TİT özellikleri

TİT özellik	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Proteinüri	22 (%91,6)	6 (%85,7)	28 (%90,3)
Hematüri	8 (%33,3)	2 (%28,5)	10 (%32,2)
Glukozüri	2 (%8,3)	1 (%14,2)	3 (%9,6)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 29 tanesinde 24 saatlik idrarda protein atılımı incelenmiş, 2 hastanın 24 saatlik idrarda protein atılımı sonucuna ulaşamamıştır. Medyan proteinüri ölçüm düzeyi 5,40 (0,10-18) g/gün olarak belirlenmiştir. Çalışma gruplarına göre incelendiğinde ise MM grubunda medyan proteinüri ölçüm düzeyi 5,55 (1,40-18) g/gün ve MGRS grubunda ise 5,40 (0,10-9) g/gün düzeyinde olduğu saptanmış ve iki grup arasında 24 saatlik proteinüri ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,566). Hastaların başvuru anında %67,7'sinde (n=21) nefrotik düzeyde proteinüri saptanırken %25,8'inde (n=8) nonnefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır. MM hastalarının %66,6'sında (n=16) ve MGRS hastalarının %71,4'ünde (n=5) nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilmiştir. 24 saatlik idrarda protein atılımı özellikleri Tablo-9'da MM ve MGRS hastalarının proteinüriye göre sınıflandırılması yapılmıştır.

Tablo-9: MM ve MGRS hastalarının proteinüriye göre sınıflandırılması

Proteinüri	MM (n=20)	MGRS (n=7)	Toplam (n=29)
Nefrotik düzeyde n (%)	16 (%66,6)	5 (%71,4)	21 (%67,7)
Nonnefrotik düzeyde n (%)	4 (%20)	2 (%28,5)	8 (%25,8)
Proteinüri (g/24 saat)	5,5 (1,4-18)	5,4 (0,1-9)	5,4 (0,1-18)

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir

IV. Paraproteineminin Değerlendirilmesi

Paraproteineminin varlığını araştırmak için başvuru anında SPE çalışılmış ve %45,2 (n=14) hastada M piki saptanmamıştır. Bu hastalardan %41,6'sı (n=10) MM, %57,1'si (n=4) MGRS grubundandır. SPE'de M piki saptanmayan 2 hastanın serum İFE'de, 7 hastanın idrar İFE'de ve 1 hastanın ise serum ve idrar İFE'de monoklonal band tespit edilmiş, 2 hastanın serum ve idrar İFE sonucuna ulaşılammış ve 2 hastada ise serum ve idrar İFE sonucunda monoklonal band tespit edilememiştir. Serum ve İdrar İFE'de monoklonal band tespit edilemeyen 2 hastanın 1 tanesinde SHZ oranı normalden yüksek saptanmış ve diğer hastada ise SHZ normal olmasına rağmen bozulmuş böbrek fonksiyonu nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmış ve kast nefropati tanısı konmuştur. SPE incelemesinde M piki gözlenen %54,8 (n=17) hasta mevcuttur. Monoklonal proteinin lokalizasyonuna göre yapılan sınıflaması tablo 10'da verilmiştir.

Tablo-10: MM ve MGRS hastalarının serum protein elektroforezinde M pikinin lokalizasyonu

Serum Protein Elektroforezde Pik	MM (n=14)	MGRS (n=3)	Toplam (n=17)
γ	7 (%50)	1 (%33,3)	8 (%47)
α2	5 (%35,7)	2 (%66,7)	7 (%41,3)
β	2 (%14,2)	-	2 (%11,7)

Hastalar paraprotein alt tipine göre incelendiğinde %32,2'si (n=10) kappa hafif zincir ve %25,8'i (n=8) lambda hafif zinciri olmak üzere %58'inde hafif zincir alt tipinin ağırlıkta olduğu bulunmuştur. MM tanılı hastalardan %50'sinde (n=12) ve 7 MGRS hastasının %85,7'sinde (n=6) hafif zincir paraproteinemisi saptanmıştır.

Tablo 11’de paraproteinle ilişkili böbrek hastalığı saptanan hastaların tanı anı Ig ve SHZ seviyeleri yer almaktadır.

Tablo-11: Tanı anı Ig seviyeleri ve SHZ seviyeleri

Ig alt tipi	Hasta sayısı	Medyan Değer	Dağılım
Ig G (g/L)	31	7,49	2,12- 34,9
Ig A (g/L)	31	1,49	0,24- 22,8
Ig M (g/L)	31	0,6	0,16- 14
Serum kappa hafif zincir (g/L)	28	1,82	0,52-6,73
Serum lambda hafif zincir (g/L)	28	1,18	0,24-7,14

Tablo-12’de MM ve MGRS hastalarının Ig ve SHZ seviyeleri incelenmiştir.

Tablo-12: MM ve MGRS hastalarının tanı anı Ig ve SHZ seviyeleri

	n	MM	n	MGRS	p-değeri
Ig G (g/L)	24	7,36(2,12:34,9)	7	7,49(4,63:13,6)	0,982 ^a
Ig A (g/L)	24	1,37(0,24:22,8)	7	1,57(0,73:7,38)	0,595 ^a
Ig M (g/L)	24	0,44(0,16:8,65)	7	1,74(0,25:14)	0,104 ^a
SHZ(κ) (g/L)	21	1,23(0,52:6,73)	7	1,90(0,72:3,55)	0,876 ^a
SHZ(λ) (g/L)	21	1,35(0,24:7,14)	7	0,95(0,67:2,52)	0,717 ^a
SHZ(κ/λ)	21	1,26(0,16:27,60)	7	1,66(0,74:2,91)	0,499 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U Testi

Tüm hastalara bakıldığında SHZ oranı normal (1,35- 2,65) olan hastalar %19,3 (n=6) iken anormal SHZ oranı (<1,35- >2,65) olan hastalar ise %71 (n=22)’dir. Sırası ile anormal SHZ oranı olan %58 (n=18) MM ve %57 (n=4) MGRS tanılı hasta saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 28 tanesinin serum immünelektroforez testi incelenmiş, 3 tanesinin sonucuna ulaşılamamıştır. İncelenen sonuçlara göre %46,4'ünde (n=13) bir paraprotein bandı oluşmuş, %53,6'sında (n=15) ise herhangi bir paraprotein bandı oluşmamıştır. Serum immünelektroforez sonuçları tablo 13'te verilmiştir. Serum İFE'de paraprotein bandı tespit edilemeyen 15 hastanın 9 tanesinde (8 MM ve 1 MGRS) idrar İFE'de monoklonal band tespit edilmiştir. Diğer 6 hastaya (6 MM ve 2 MGRS) ise kemik iliği biyopsisinde monoklonal plazma hücre artışı ile tanı konmuştur.

Tablo-13: Serum immünelektroforez sonuçlarının değerlendirilmesi

Serum immünelektroforez Sonucu	MM (n=22)	MGRS (n=6)	Toplam (n=28)
Ig G lambda	4	1	5 (%17,9)
Ig G kappa	2	-	2 (%7,1)
Ig A kappa	2	-	2 (%7,1)
Ig A lambda	1	-	1 (%3,6)
Ig M lambda	-	1	1 (%3,6)
Ig D lambda	2	-	2 (%7,1)
Herhangi bir band oluşmamış	11	4	15 (%53,6)

İdrar immünelektroforezi sonuçları incelendiğinde 27 hastanın sonucuna ulaşılabilmiş, 4 hastanın sonucuna ulaşılamamıştır. Sonuçları incelenen hastalardan %63'ünde (n=17) kappa veya lambda hafif zincir bandı oluşmuştur. Tablo 14'te idrar immünelektroforez sonuçları verilmiştir.

Tablo-14: İdrar immünelektroforez sonuçlarının değerlendirilmesi

İdrar immünelektroforez Sonucu	MM (n=21)	MGRS (n=6)	Toplam (n=27)
Lambda hafif zincir bandı	9	2	11 (%40,7)
Kappa hafif zincir bandı	5	1	6 (%22,2)
Kappa ve lambda hafif zincir bandı	7	2	9 (%33,3)
Band yok	-	1	1 (%3,7)

V. Kemik Tutulumunun Değerlendirilmesi

Hastaların kemik tutulumu açısından 25 hastaya iskelet survey incelemesi yapılmıştır. Radyolojik bulgular iskelet surveyde litik lezyon varlığına göre değerlendirilmiş olup 20 hastada (%64,5) litik lezyon gözlemediği, 5 (%16,1) hastada litik lezyon gözlenmediği, 6 (%19,4) hastada iskelet surveyi çekilmediği saptanmıştır. İskelet surveyi çekilmeyen hastalardan 4 MM ve 2 MGRS hastasıdır. Tablo 15'te iskelet survey sonuçlarına göre MM ve MGRS hastalarının sınıflandırılmasına yer verilmiştir.

Tablo-15: İskelet Survey'ine göre MM ve MGRS hastalarının sınıflandırılması

İskelet Survey Sonucu	MM (n=20)	MGRS (n=5)	Toplam (n=25)
Litik lezyon var n(%)	20 (%100)	-	20 (%64,5)
Litik lezyon yok n(%)	-	5 (%100)	5 (%16,1)

VI. Komorbiditenin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların 22 tanesinde (%71) ek hastalık eşlik etmektedir. Hipertansiyon oranı %54,8 (n=17), diyabet oranı %9,7 (n=3), kardiyovasküler hastalık oranı %9,7 (n=3) ve malignite gözlenme oranı ise %3,2 (n=1) olarak belirlenmiştir. Tablo-16'da MM ve MGRS hastaları ek hastalık açısından incelenmiştir.

Tablo-16: MM ve MGRS hastalarında ek hastalık varlığı

Ek hastalık	MM (n)	MGRS (n)	Toplam (n=22)
Hipertansiyon	12	5	17 (%54,8)
DM	2	1	3 (%9,7)
KVH	2	1	3 (%9,7)
Malignite	1	-	1 (%3,2)

VII. Tanı Anı ve Takip Sonrası Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Tablo-17'de MM ve MGRS hastalarının tanı anı ve takip sonrası biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması verilmiştir. Takip sonu değerleri hastaların son poliklinik başvurusunda ulaşılan değerleridir.

Tablo-17: Tedavi öncesi ve sonrası MM ve MGRS hastalarının biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Laboratuvar	Tüm Grup	n	MM	n	MGRS	p-değeri
Kreatinin (mg/dL)						
Tanı Anı	1,94(0,54:10,80)	24	1,98(0,54:10,80)	7	0,88(0,76:5,20)	0,167 ^a
Takip Sonu	3,06(0,53:7,70)	20	3,29(0,53:7,70)	6	2,28(0,80:4,94)	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↑5,95(↓84,52:↑616,67)	6	↑8,73(↓42,31:↑298,86)	0,656 ^a
tGFH (ml/dk)						
Tanı Anı	36(3,70:126)	24	31,35(3,70:126)	7	69(7:107)	0,182 ^a
Takip Sonu	20(5:126)	20	19,50(5:126)	5	50(13:108)	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↓12,92(↓91,07:↑920)	5	↓0,93(↓81,16:↑124,29)	0,717 ^a
Total Protein (g/dL)						
Tanı Anı	5,66±1,30	24	5,79±1,36	7	5,21±1,08	0,315 ^c
Takip Sonu	5,67±1,38	20	5,72±1,45	5	5,60±1,17	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↓2,47(↓36,73:↑38)	5	↑3,70(↓23,08:↑42,50)	0,818 ^a
Albumin (g/dL)						
Tanı Anı	3,07±1,01	24	3,05±1,02	7	2,91±0,90	0,753 ^c
Takip Sonu	3,21±0,84	20	3,30±0,86	5	3,50±0,82	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↑5,37(↓37,71:↑47,37)	5	↑13,15(↓20,51:↑105,56)	0,668 ^a
Kalsiyum (mg/dL)						
Tanı Anı	9,43±0,54	24	8,76±0,94	7	8,16±0,68	0,127 ^c
Takip Sonu	8,97±0,84	20	8,40±0,88	5	8,72±0,57	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↓4,99(↓24,49:↑40,85)	5	↑4,65(↓2,47:↑13,92)	0,009 ^a
Hemoglobin (g/dL)						
Tanı Anı	11,05±2,22	20	10,69±1,99	6	12,26±2,68	0,101 ^c
Takip Sonu	10,29±1,69	20	9,90±1,39	6	11,68±1,98	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↓4,72(↓38,71:↑21,65)	6	↓12,98(↓19,75:↑13,75)	0,533 ^a
Hct (%)						
Tanı Anı	32,96±6,68	24	31,85 ±6,30	7	36,76±7	0,101 ^c
Takip Sonu	31,11±5,12	20	30,05±4,35	6	34,63±6,31	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		20	↓3,77(↓34,04:↑36,25)	6	↓11,72(↓21,47:↑11,76)	0,614 ^a
ESH (mm/s)						
Tanı Anı	39(2:120)	24	38,50(2:120)	7	40(14:92)	>0,99 ^a
Takip Sonu	34,50(5:108)	19	33(5:108)	5	43(51:70)	-
% Δ _{Takip Sonu→Tanı Anı}		19	↓35,48(↓94,78:↑2400)	5	↓27,17(↓47,50:↑118,75)	0,406 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

% Δ _{Takip sonu→Tanı Anı}: İlgili değışkene ait takip sonu ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan yüzde değışim değeri

a: Mann Whitney U Testi, c: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi

Tablo-17 incelendiğinde tanı anındaki kreatinin ölçümüne göre gruplar arasında farklılık olmadığı görülmektedir (1,98 mg/dL vs. 0,88 mg/dL; $p=0,167$). Takip sonu ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,656$). MM grubunda takip sonundaki ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre %5,95 düzeyinde artış ve MGRS grubunda da tanı anı ölçümüne göre takip sonundaki ölçüm değerinde %8,73 düzeyinde artış gözlemlendiği belirlenmiştir.

Tanı anı tGFH değerinin gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (31,35 ml/dk vs. 69 ml/dk; $p=0,182$). Takip sonundaki ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,717$). MM grubunda takip sonu dönemde ölçülen değer tanı anındaki ölçüme göre %12,92 düzeyinde azalma gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı anı dönemdeki ölçüm düzeyine göre takip sonu dönemde gözlenen ölçümün %0,93 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anı total protein sonucunun gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (5,79 g/dL vs. 5,21 g/dL; $p=0,315$). Takip sonundaki değer tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,818$). MM grubunda takip sonundaki değer tanı anındaki sonuca göre %2,47 düzeyinde azalma gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı anındaki ölçüm düzeyine göre takip sonundaki sonucun %3,70 düzeyinde artış gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anında ölçülen albümin sonucunun gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (3,05 g/dL vs. 2,91 g/dL; $p=0,753$). Takip sonunda elde edilen sonucun tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,668$). MM grubunda takip sonunda elde edilen sonucun tanı anındaki ölçüme göre %5,37 düzeyinde artış gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı

anında ölçülen düzeyine göre takip sonundaki değerin %13,15 düzeyinde artış gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anındaki kalsiyum ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (8,76 mg/dL vs. 8,16 mg/dL; p=0,127). Ancak takip sonu bakılan değerin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,009). MM grubunda takip sonu dönemde elde edilen sonucun tanı anındaki değerine göre %4,99 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenirken, MGRS grubunda ise takip sonundaki değerin tanı anındaki dönemde gözlenen değere göre %4,65 düzeyinde artış gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anında elde edilen hemoglobin ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (10,69 g/dL vs. 12,26 g/dL; p=0,101). Takip sonunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,533). MM grubunda takip sonu dönemde elde edilen ölçümün tanı anındaki ölçüme göre %4,72 düzeyinde azalma gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı anı dönemdeki ölçüm düzeyine göre ise takip sonu dönemde gözlenen ölçümün yine %12,98 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anında elde edilen hematokrit (hct) ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (%31,85 vs. %36,76; p=0,101). Takip sonunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,614). MM grubunda takip sonu dönemde elde edilen ölçümün tanı anındaki ölçüme göre %3,77 düzeyinde azalma gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı anı dönemdeki ölçüm düzeyine göre ise takip sonu dönemde gözlenen ölçümün yine %11,72 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı anında elde edilen ESH ölçümünün gruplar arasında farklılık göstermediği görülmektedir (38,50 mm/s vs. 40 mm/s; p>0,99). Takip sonunda

elde edilen ölçüm değerinin tanı anı ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının ($\% \Delta_{\text{Takip sonu} \rightarrow \text{Tanı Anı}}$) da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,406$). MM grubunda takip sonu dönemde elde edilen ölçümün tanı anındaki ölçüme göre %35,48 düzeyinde azalma gösterdiği ve MGRS grubunda ise tanı anı dönemdeki ölçüm düzeyine göre ise takip sonu dönemde gözlenen ölçümün yine %27,17 düzeyinde azalma gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların $n=28$ tanesinde $\beta 2$ - mikroglobulin sonucuna ulaşılmış olup $n=3$ tanesinde sonuca ulaşılamamıştır. Medyan $\beta 2$ - mikroglobulin düzeyi 8,3 mg/L (minimum: 2,5-maksimum: 50) olarak bulunmuştur. C3 ve C4 düzeyi çalışılan $n=29$ hastanın sonucuna ulaşılmış olup $n=2$ hastanın sonucuna ulaşılamamıştır. Medyan serum C3 düzeyi 1,15 g/L (minimum: 0,55-maksimum: 8,68) ve C4 düzeyi ise 0,42 g/L (minimum: 6,4 – maksimum: 414) olarak belirlenmiştir. MM ve MGRS grupları arasında serum $\beta 2$ -mikroglobulin, serum C3 ve C4 seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Tablo-18'de MM ve MGRS hastalarının sonuçları verilmiştir.

Tablo-18: MM ve MGRS hastaları için $\beta 2$ -mikroglobulin, serum C3 ve C4 değerinin incelenmesi

	n	MM	n	MGRS	p-değeri
$\beta 2$ -mikroglobulin	23	8840(2511:50000)	5	6530(2569:14096)	0,348 ^a
Serum C3	23	115(0:868)	6	121,50(55:159)	>0,99 ^a
Serum C4	23	44(0:414)	6	40,50(32:206)	0,733 ^a

Veriler medyan(minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U Testi

VIII. Tedavinin Değerlendirilmesi

Hematolojik tedavi açısından yapılan incelemede %90,3 (n=28) hastanın tedavi aldığı gözlemlenmiştir. 24 MM tanısı olan hastadan 23 tanesi tedavi almış ve 7 MGRS hastasından 5 tanesi tedavi almıştır. MM tanısı olan hastalardan 22 tanesi bortezomib bazlı tedavi almış, 1 tanesi VAD kemoterapisi almıştır. 7 MGRS hastasından 5 tanesine de bortezomib bazlı tedavi rejimi uygulanmıştır. Hematolojik tedavi almayan 3 hastanın 2 tanesi MGRS tanısı olan hastalardır. Diğer 1 hasta da MM tanısı alıp hematolojik tedavi başlanmasına kadar yaşamını yitirmiştir. Ek olarak 10 MM hastasına ve 1 MGRS hastasına OKİT yapılmıştır. Tablo-19'da MM ve MGRS tanılı hastaların hematolojik tedavi açısından incelenmesi verilmiştir.

Tablo-19: MM ve MGRS hastalarının aldıkları hematolojik tedavilerin incelenmesi

Hematolojik tedavi	MM (n=23)	MGRS (n=5)	Toplam (n=28)
Bortezomib bazlı	22 (%95,7)	5 (%100)	27 (%96,5)
VAD	1 (%4,3)	-	1 (%3,5)

Hastalar ortalama $71,98 \pm 13,56$ ay kadar takip edilmiştir. Takip sonu olarak değerlendirdiğimiz son poliklinik kontrolünde ölçülen değerler ile yapılan hematolojik tedavi cevabının değerlendirilmesinde 17 MM hastasına ve 4 MGRS hastasının sonuçlarına ulaşılabilmektedir. MM tanılı 2 hasta tam yanıtli iken MGRS tanılı 1 hasta tam yanıtli kabul edilmiştir. 6 Multip Myelom hastası ve 2 MGRS hastası çok iyi kısmi yanıtli kabul edilmiştir. 3 MM ve 1 MGRS hastası kısmi yanıtli kabul edilmiştir. 6 MM hastası kısmi yanıtli bile alınamadığı gruba dahil edilmiştir. Hematolojik tedavi verilen toplam 28 hastadan 21 tanesinin tedavi sonu verileri değerlendirilmiştir. 8 hastanın tedavi sonrası verileri çeşitli nedenlerle değerlendirilememiştir. 5 MM hastası tedavinin başlandığı ilk 6 ayda hayatını kaybetmiştir. 1 MM hastasının tedavi sonrası değerlerine ulaşamadığı için, 1 MM hastası ve 1 MGRS hastası da tedaviye başka bir merkezde devam ettiği için tedavi cevabı değerlendirilememiştir. Tablo-20'de MM ve MGRS grupları için tedavi cevabı incelenmiştir.

Tablo-20: MM ve MGRS gruplarında hematolojik tedavi cevabının incelenmesi

Hematolojik tedaviye yanıt	MM (n=17)	MGRS (n=4)	Toplam (n=21)
Tam yanıtli	2 (%11,8)	1 (%25)	3 (%14,3)
Çok iyi kısmi yanıtli	6 (%35,3)	2 (%50)	8 (%38,1)
Kısmi yanıtli	3 (%17,6)	1 (%25)	4 (%19)
<Kısmi yanıtli	6 (%35,3)	-	6 (%28,6)

Paraproteinle ilişkili böbrek tutulumu saptanan 31 hastadan 6 tanesine hematolojik olarak tanı konmadan önce kortikosteroid ve/veya immunsupresif tedavi başlanmış ancak yanıt alınamamıştır. İmmunsupresif tedavi verilen hastalardan 2 tanesinde kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu <%10 olduğu için MM düşünülmemiştir, hastalardan 1 tanesi 2 yıl içindeki takiplerinde MM'a dönüştüğü için diğeri de immunsupresif tedaviye cevapsız proteinürinin devam etmesi ve aynı zamanda serumda ve idrarda M proteinin tespit edilmesi nedeni ile bortezomib bazlı tedaviye geçilmiştir. Diğer 4 hastada ise kemik iliği biyopsi sonucu MM tanısı konulmuş ve bortezomib bazlı tedaviye geçilmiştir. Tablo-21'de immunsupresif tedavi alan MM ve MGRS tanılı hastalar incelenmiştir.

Tablo-21: İmmunsupresif tedavi alan hastaların incelenmesi

İmmunsupresif tedavi	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Alan	4 (%16,7)	2 (%28,6)	6 (%19,3)
Almayan	20 (%83,3)	5 (%71,4)	25 (%80,7)

IX. Böbrek Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalar tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde %25,8 (n=8) hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Tablo 22'de tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı açısından MM ve MGRS hastalarının değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo-22: Hastaların tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirilmesi

Tanı anı hemodiyaliz ihtiyacı	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Var	7 (%29,1)	1 (%14,3)	8 (%25,8)
Yok	17 (%70,1)	6 (%85,7)	23 (%74,2)

Hastaların takip sonunda %64,5'inin (n=20) hemodiyaliz ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bu hastalardan 16 tanesi MM tanılı ve 4 tanesi MGRS tanılıdır. Tablo-23'te MM ve MGRS hastalarının takip sonu hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo-23: Hastaların takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacı açısından değerlendirilmesi

Takip sonu hemodiyaliz ihtiyacı	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
Var	16	4	20 (%64,5)
Yok	8	3	11 (%35,5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sonu değerlendirilmesinde %64,5 (n=20)'i hemodiyalize devam ederken %25,8'inin (n=8) kronik böbrek hastası olarak yaşamına devam ettiği ve %9,7'sinin (n=3) böbrek fonksiyonlarının korunduğu gözlenmiştir. Tablo-24'te çalışmaya katılan hastaların takip sonu böbrek fonksiyonları açısından incelenmesi verilmiştir.

Tablo-24: MM ve MGRS hastalarının takip sonu böbrek fonksiyonları açısından incelenmesi

Takip sonu böbrek hastalığı	MM (n=24)	MGRS (n=7)	Toplam (n=31)
HD devam	16	4	20 (%64,5)
Kronik böbrek hastalığı	7	1	8 (%25,8)
Normal böbrek fonksiyonu	1	2	3 (%9,7)

Takip sonu hemodiyaliz ihtiyacı olan ve olmayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-25'te verilmiştir.

Tablo-25: Hemodiyalize devam eden ve devam etmeyen hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

	n	HD İhtiyacı Var	n	HD İhtiyacı Yok	p-değeri
Tanı yaşı (yıl)	20	59(43:68)	11	62(37:67)	0,497 ^a
Albümin (g/dL)	20	3,01±0,93	11	3,05±1,11	0,915 ^c
Total Protein (g/dL)	20	5,64±1,36	11	5,69±1,26	0,919 ^c
Kreatinin (mg/dL)	20	2,28(0,54:10,80)	11	0,90(0,64:10,80)	0,036 ^a
tGFH (ml/dk)	20	25,45(3,70:126)	11	88(5:115)	0,028 ^a
Üre	20	73,50(27:137)	11	52(26:187)	0,022 ^c
Proteinüri (g/24 saat)	18	4,85(1,50:17)	11	6(0,10:18)	0,485 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U Testi, c: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi

Takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacı olan ve hemodiyaliz ihtiyacı olmayan hasta grupları arasında tanı yaşına göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (59 yıl vs. 62 yıl; p=0,497). Bununla birlikte gruplar arasında tanı anındaki ortalama albümin değerleri de farklılık göstermemektedir (3,01 vs. 3,05; p=0,915). Tanı anındaki total protein ölçümleri de gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,919). Tanı anındaki kreatinin ölçümlerine göre ise gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiş olup, medyan kreatinin ölçümünün hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (2,28 vs. 0,90; p=0,036). Tanı anındaki tGFH ölçümlerine göre de gruplar arasında farklılık belirlenmiş olup hemodiyaliz ihtiyacı olmayan hasta grubunda medyan tGFH ölçümünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir (25,45 vs. 88; p=0,028). Ek olarak hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta grubunda tanı anındaki üre ölçümünün hemodiyaliz ihtiyacı olmayan gruptan daha yüksek olduğu belirlenirken (73,50 vs. 52; p=0,022), 24 saat proteinüri ölçümlerinin ise hemodiyaliz ihtiyacı olan ve hemodiyaliz ihtiyacı olmayan hastalar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (4,85 vs. 6; p=0,485).

Hastaların hemodiyaliz ihtiyacının olması üzerinde etkili olduğu düşünölen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tablo-22'de yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analizler sonucunda $p < 0,25$ kriterini sağlayan tanı anındaki kreatin, tGFH ve üre değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Analizin son adımında lojistik regresyon modelinin anlamlı olduğu ($p = 0,010$) belirlenmiş olup tanı anındaki tGFH düzeyinde gözlenecek olan bir birimlik artışın hastanın takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacının olması riskini %2,6 oranında azalttığı belirlenmiştir (OR[95%GA] : 0,974[0,953 – 0,996],; $p = 0,018$).

X. Genel Sağkalımın Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait ortalama takip süresi $71,98 \pm 13,56$ ay olarak belirlenmiştir. Hastaların %74,2'sinin (n=23) yaşamını yitirdiği görülmektedir. Hayatını kaybedenler arasında en sık ölüm nedeni %47,8'lik (n=11) oranla enfeksiyonlardır. Tablo-26'da mortalite oranları verilmiştir. Mortalite gözlenme oranlarına göre farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p > 0,05$).

Tablo-26: MM ve MGRS gruplarında mortalitenin değerlendirilmesi

Mortalite	MM (n=24)	MGRS (n=7)	p-değeri
Yaşıyor	5 (%20,8)	3 (%42,9)	
Yaşamıyor (Exitus)	19 (%79,2)	4 (%57,1)	0,335 ^b

b: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-27'de verilmiştir.

Tablo-27: Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	n	Mortalite Var	n	Mortalite Yok	p-değeri
Tanı yaşı (yıl)	8	60(49:66)	23	61(37:68)	0,740 ^a
Albümin (g/dL)	8	3,39±1,23	23	2,89±0,87	0,223 ^c
Total Protein (g/dL)	8	5,98±1,70	23	5,54±1,17	0,435 ^c
Kreatinin (mg/dL)	8	1,36(0,70:5,98)	23	1,95(0,54:10,80)	0,411 ^a
tGFH (ml/dk)	8	59(7:115)	23	34,70(3,70:126)	0,317 ^a
Üre	8	59,60±31,32	23	81,26±42,38	0,197 ^c
Proteinüri(g/24 saat)	8	7,40(0,10:11)	21	4,30(1,40:8)	0,374 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

a: Mann Whitney U, Testi c: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi

Tablo-27 incelendiğinde mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında tanı yaşı, tanı anındaki albümin, tanı anındaki total protein, tanı anındaki kreatinin, tanı anındaki tGFH, tanı anındaki üre ve 24 saatlik proteinüri ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tablo-27'de yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analizler sonucunda $p<0,25$ kriterini sağlayan tanı anındaki üre ve albümin ölçümleri değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda regresyon modelinin anlamlı bulunmaması nedeni ile ($p=0,059$) analiz sonuçlarına yer verilmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yayınlarda monoklonal gammopatinin böbrek tutulumu ve buna neden olan M proteinin patojenik rolüne büyük önem verilmiştir. Monoklonal gammopati değerlendirilirken neden olduğu maligniteler dışında M-proteininin nefrotoksisitesi de göz önünde bulundurulmalıdır. M-proteini, tümör yükü düşük bir klon tarafından salgılansa bile böbrek parankimine zararlı olabilir. M-proteinin nefrotoksisitesi çoğunlukla salgılanan paraproteinin kendine özgü özelliklerine bağlıdır.

Çalışmamızda 2014-2020 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan hastalarda monoklonal gammopatinin saptanma oranı %5,8'dir (%77,4 MM, %22,6 MGRS). İtalya'da yapılan ve 2000-2017 yılları arasındaki böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada 1334 böbrek biyopsisi incelenmiş ve monoklonal gammopati saptanma oranı %13 olarak bulunmuştur. Bunlardan MM hastalarının oranı %25,2 olarak saptanmıştır (101). Mayo Klinikte yapılan ve 2013-2018 yılları arasında monoklonal gammopati saptanan ve böbrek biyopsisi yapılan 160 hastanın incelenmesinde %40'ında MGRS ile ilişkili bir lezyon saptanmıştır (11). Benzer bir çalışma Pekin Üniversitesinde yapılmış ve 1997 ile 2017 yılları arasındaki böbrek biyopsileri incelendiğinde tüm böbrek biyopsilerinin içinden %0,7'sinde MGRS ile ilişkili lezyon saptanmıştır (43). Bizim çalışmamızda MGRS oranı %1,3'tür. Sonuçların bu kadar farklı olmasının iki sebebi olabilir. Birinci neden klinik başvurunun çok değişken olduğu paraproteinemi ile ilişkili böbrek hastalıklarında tanı koymak için laboratuvar parametrelerinin tek başına kullanılması yetersizdir. Diğer neden ise hastaların büyük çoğunluğunda MGRS ile ilişkili böbrek lezyonundan şüphelenilmemesi ve başka endikasyonlar için böbrek biyopsisi yapıldığında MGRS tanısının konulması ile açıklanabilir. MGRS teşhisi koyabilmek için hematologlar ve nefrologlar bu yeni tanımın farkında olmalı ve böbrek yetmezliği, proteinüri ile başvuran hastalarda MGRS'den kuşkulayıp birlikte hareket etmelidirler.

1027 MM tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada medyan yaş 66 (dağılım, 20-92) yıldır ve hastaların %59'u erkektir (5). 187 MGRS hastasının incelendiği başka bir çalışmada yaş ortalaması 58 ± 11 'dir ve hastaların %60'ı erkektir (43). Başka bir çalışmada MGRS hastalarının yaş ortalaması $65\pm 12,1$ 'dir ve hastaların %75'i erkektir. Bizim çalışmamızda da MM için %62,5 ve MGRS hastaları için %71,4 oranı ile erkek cinsiyet ağırlıktadır. Ülkemizde MM ile ilgili yapılmış geniş çaplı yaş çalışmasına rastlanamıştır. 108 yeni tanı almış MM hastasını inceleyen bir tez çalışmasında hastaların yaş ortalaması $65,47\pm 10,03$ yıldır (102). Çalışmamıza dahil edilen MM'lu hastalarda medyan yaş 60,5 yıl, MGRS'li hastalarda medyan yaş 60 yıldır. Bu sonuç yaşlı hastalarda komorbiditeler ve komplikasyon olasılığı nedeni ile böbrek biyopsilerinin daha az yapılmasından kaynaklanabilir. MGRS'nin insidansının da MGUS'lu hastalardaki gibi yaş arttıkça artacağı düşünüldüğünde yaşlı hastalarda da Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati araştırma grubunun önerisi ile kronik böbrek hastalığına neden olan bir hastalığı (diyabet, hipertansiyon) olsa bile atipik bir klinik gösteren ve böbrek biyopsisi için kontrendikasyonu olmayan her hastaya yaşı ne olursa olsun böbrek biyopsisi önerilmektedir (3).

Paraproteinemi ile ilişkili böbrek lezyonları incelendiğinde çalışmaya alınan hastaların %51,6 sında Ig ilişkili amiloidoz saptanmıştır. MM tanılı hastalarda saptadığımız Ig ile ilişkili AL amiloidoz oranı %54,1 iken kast nefropati oranı %37,5'tir. MM tanısı olan 190 hastanın böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada kast nefropati oranı %33, MIDD oranı %22 ve AL amiloidoz oranı da %21'dir (103). Yine bir başka çalışmada 118 MM tanılı hastanın böbrek biyopsileri incelenmiş ve kast nefropati oranı %41, AL amiloidoz oranı %30 bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda kast nefropati oranının daha düşük saptanmasının nedeni dahil ettiğimiz hasta grubunun nefroloji polikliniğine/ kliniğine başvuran ve öncelikle başka bir nedenle açıklanamayan proteinüri ve/ veya böbrek yetmezliği nedeni ile böbrek biyopsi endikasyonu olan hastaların oluşturmasıdır. Bir başka neden ise MM tanısı

konan hastalarda böbrek yetmezliğinin myelom tanımlayıcı olay olarak kabul edilmesi ve böbrek biyopsisine ihtiyaç duyulmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda MGRS tanısı alan hastaların %42,8'inde Ig ile ilişkili AL amiloidoz, %28,6'sında hafif zincir tübülopati saptanmıştır. MGRS lezyonlarının incelendiği 64 MGRS hastasının dahil edildiği bir çalışmada da Ig ile ilişkili AL amiloidoz %43,8, PGNMID %18,8, hafif zincir proksimal tübülopati %9,4 saptanmıştır (11). Benzer başka bir çalışmada da MGRS hastalarının böbrek biyopsisinde AL amiloidoz görülme oranı %77 saptanmıştır (43). 24 MGRS hastasının böbrek biyopsilerinin incelendiği diğer bir çalışmada AL amiloidoz oranı %54,1, LCDD oranı %37,5 saptanmıştır (105). Başka bir çalışmada da en sık görülen MGRS lezyonunun LCDD olduğu gösterilmiştir (106). MGRS'nin böbrek tutulumu incelendiğinde çok geniş bir patolojik yelpazesinin mevcut olduğunu görmekteyiz. MGRS'de saptanan patojenik M proteinin kendine özgü özellikleri böbrek tutulumunun ana belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.

Monoklonal gammopatilerde klinik bulgular tutulan organlara göre değişmekle birlikte böbrek tutulumunda da M proteinin yerleşim yerine göre klinik farklılıklar mevcuttur. MM'da böbrek fonksiyon bozukluğunun etyolojisinde rol oynayan ana etken aşırı üretilen M proteini iken MGRS'de ise M- proteinin miktarından çok birikim yeri, kompleman aktivasyonu gibi patojenik özellikleri gibi etkenlerdir. Çalışmamızda hastaların %54,8'de klinik başvuru nedeni nefrotik sendrom ve %38,8'de ise böbrek fonksiyon bozukluğudur. MM tanılı hastalarda nefrotik sendrom nedeni ile başvuru %50 ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeni ile başvuru %45,8 iken MGRS tanılı hastalarda nefrotik sendrom nedeni ile başvuru nedeni %71,4'tür. Latin Amerika'da 27 MGRS tanılı hasta üzerine yapılan çok merkezli bir çalışmada da benzer şekilde ana klinik başvuru nedenini %52'lik bir oranla nefrotik sendrom oluşturmaktadır (42). Nefrotik sendrom hem yapılan diğer çalışmalarda hemde bizim çalışmamızda en önemli klinik başvuru şeklidir. Bizde MGRS hastalarındaki oranın daha yüksek olmasının nedeni hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Paraproteinemi ile ilişkili böbrek tutulumu tespit edilen hastalarda proteinüri önemli bir laboratuvar bulgusudur. Kyle'ın 869 MM tanılı hasta grubu ile yaptığı bir çalışmada tanı anında böbrek yetmezliği insidansı %22 ve proteinüri insidansı %50 olarak saptanmıştır (7). M proteininin glomerüllerde birikme özelliği gösterdiği AL amiloidoz, MIDD gibi hastalıklarda ana başvuru nedeni proteinürüdür. Bizim çalışmamızda da MM tanısı alan hastaların %66,6'sında ve MGRS tanısı alan hastaların da %71,4'ünde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmış olup hastaların %90,3'ünde proteinüriye rastlanmıştır.

24 MGRS hastasının incelendiği bir çalışmada ortalama proteinüri ölçüm düzeyi $5,7 \pm 2,9$ g/gün olarak ölçülmüştür (105). 187 MGRS hastasının incelendiği diğer bir çalışmada da medyan proteinüri değeri 5,2 g/gün'dür (43). Bizim çalışmamızda benzer şekilde MM hastalarında medyan proteinüri değeri 5,5 g/gün ve MGRS hastalarında medyan proteinüri değeri 5,4 g/gün'dür.

MM'da kreatinin >2 mg/dl olması tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilse de tanı anında böbrek yetmezliğinin saptanması tedavi cevabını etkilemesinden ve mortaliteye neden olmasından dolayı önemli bir bulgudur (107). Bir çok çalışmada MM tanılı hastaların yaklaşık yarısında böbrek yetmezliği saptanmış ve %19-25'inde kreatinin >2 mg/dl bulunmuştur (5,7,108). Bizim çalışmamızda MM tanılı hastalardan %50'sinde tanı anı kreatinin >2 mg/dl saptanmıştır. Bizdeki oranın yüksek çıkmasının sebebi çalışmaya alınan hasta grubunun böbrek bulguları ile prezente olması nedeni ile böbrek biyopsi endikasyonu olan hastalardan oluşması olabilir.

Çalışmaya dahil edilen MGRS hastalarının medyan kreatinin değeri 0,8 mg/ dl ve medyan tGFH değeri 69 ml/dk/1,73m²'dir. MGRS hastalarının incelendiği başka bir çalışmada da medyan kreatinin değeri 1,05 mg/ dl ve ortalama tGFH değeri 71,98 ml/dk/1,73m²'dir (43).

MM hastalarının incelendiği başka bir çalışmada hastaların %27,2'sinde tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı vardır (101). MGRS hastalarının incelendiği 41 hastalık bir çalışmada da tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı %9,8 olarak hesaplanmıştır (109). Latin Amerikada'ki çalışmada tanı anında

hastaların %30'unda hemodiyaliz ihtiyacı vardır (42). Bizim çalışmamızda da tanı anında hemodiyaliz ihtiyacı MM hastaları için %29,1 ve MGRS hastaları için %14,3 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalara serumda ve idrarda paraprotein tespit edilmesi için yapılan testler incelendiğinde SPE'de 31 hastanın %45,2'sinde M pikinin saptanmadığı görülmüştür. MM tanısı alan hastalarda SPE verilerinin değerlendirilmesi yapıldığında %54,8 hastada M piki gözlenmiş ve bunların %47'sinde gamma bandında pik gözlenmiştir. MM tanılı hastaların serum ve idrar İFE sonuçları değerlendirildiğinde monoklonal bant saptanma oranı %86,3 olarak bulunmuş ve serum İFE'de IgG Lambda tipi %18,1'lik oranla en sık alt tip olarak görülmüştür. Kyle ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise %82 hastada monoklonal pik saptanmış ve hastaların %54'ünde M pikinin gamma bandında yer aldığı görülmüştür. Serum İFE sonuçları değerlendirildiğinde Kyle ve ark.'nın yaptıkları çalışmada %34 ile IgG Kappa tipi en sık tip ve onu takiben %18 ile IgG Lambda tipinin olduğu görülmüştür (5). Başka bir çalışmada da MM hastalarının %87,6'sında M proteini saptanmıştır (45). Bizim çalışmamızda SHZ oranı normalden farklı olan hastaların oranı %71'dir. SPE tek başına kullanıldığında monoklonal proteini tespit etmede duyarlılığı düşük bir testtir. Ancak İFE ve serum SHZ testlerinin SPE ile birlikte kullanılması durumunda duyarlılık artmaktadır. Katzman ve Kyle'nin yaptığı çalışmada monoklonal gammopatinin tanınması için en hassas testler SPE, serum İFE ve SHZ ölçümleridir, ancak idrar testlerini de M proteinin düşük seviyede olduğu özel durumlarda seçilmesini önermektedirler (45). Bizim çalışmamızda da serum İFE'de monoklonal band oluşmayan 15 hastanın 9 tanesinin idrar İFE'de monoklonal band saptanmıştır.

Paraproteinlerin kanda ve idrarda tespit edilmesi önemlidir. Ancak saptanmaması durumunda da özellikle MGRS tanısını dışlamaz. Paraproteinlerin saptanması daha çok tedavi yanıtını izlemek ve değerlendirmek için belirleyicidir. Monoklonal proteinin yol açtığı böbrek hasarını göstermenin en iyi yolu böbrek biyopsisi ile M proteinin varlığının ispatlanmasıdır. Tanıda böbrek biyopsi örneğinin elektron mikroskopik

incelemesi hem tanı hem de MGRS sınıflaması için en değerli inceleme yöntemidir. İdrar testlerinde paraprotein saptanması klinik şüphe varlığında MGRS tanısı için yol gösterici olabilir. Bu yüzden MGRS tanısı için monoklonal gammopatinin tespit edilmesinde idrar testlerinin önemi göz ardı edilmemelidir. Birleşik Krallıkta yapılan çok merkezli bir çalışmada 41 MGRS hastası incelenmiş ve serum İFE ile %39 hastada monoklonal gammopati tespit edilebilmiştir (109). Çalışmamızda ise MGRS hastaları için yapılan incelemede SPE'de monoklonal pik %28,5 hastada saptanmıştır ancak idrar ve serum İFE ile monoklonal gammopati tespit edilme oranı %57,1'dir.

MM'da kemik tutulumu önemli bir bulgudur ve bizim çalışmamızda da kemik tutulumunu tespit etmek için yapılan incelemeler sonucunda MM tanısı alan ve iskelet surveyi çekilen hastaların %100'ünde litik lezyon saptanmıştır. MGRS'de beklenildiği üzere iskelet surveyi çekilen 5 MGRS hastasının hiçbirinde litik lezyon saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların %54,8'inde hipertansiyon ve %9,7'sinde DM saptanmıştır. Genel popülasyona baktığımızda diyabet görülme sıklığı oldukça yüksek olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu hastalığın görülme sıklığı oldukça düşüktür. Bunun sebebi DM tanısı olan hastalarda proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığında ilk akla gelen diyabetin komplikasyonları olmasıdır. Ancak DM tanısı olan hastalarda da monoklonal gammopati ile ilişkilendirilen böbrek tutulumu olasıdır. Bu nedenle DM hastalarının izleminde detaylı klinik gözlem çok önemlidir.

Hastaların son poliklinik takiplerinde yapılan tetkik sonuçları ile tanı anı değerlerini karşılaştırdığımızda MM grubunu oluşturan hastalarda takip sonu elde edilen kalsiyum ölçümünün tanı anındaki değerine göre %4,99 düzeyinde olan istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç MM tanısı alan ve hiperkalsemi saptanan hastalara verilen bifosfonat tedavisi ile ilişkili olabilir.

Hematolojik tedavi MM hastaları için olduğu kadar MGRS hastaları için de önemlidir. MM hematolojik olarak malign bir hastalık olduğu için tanı konur

konmaz acil olarak tedavisi başlanmaktadır. MGUS tanısı alan hastalar organ tutulumu olmadığı için yıllarca takip edilirken bozulmuş böbrek fonksiyonunu açıklamak için yapılan böbrek biyopsisinde MGRS tanısı konan hastalara tedavi başlanmalıdır. MGRS düşük klonal yüklü malign olmayan bir paraproteinemi olmasına rağmen geri dönüşü olmayan böbrek hasarına neden olduğundan böbrek fonksiyonlarını korumak için toksik monoklonal proteinin azaltılması hedeflenmeli ve klona yönelik tedavi amaçlanmalıdır. Olgun B lenfosit klonunu içeren hastalarda tedavi rituximab olmalıdır. Plazma hücre klonu içerenler için proteazom inhibitörleri veya immunmodülatörler tercih edilmelidir (84). Bizim çalışmamızda da MM hastalarından %95,7'sine ve MGRS hastalarının tamamına bortezomib bazlı tedavi verilmiştir. Tedaviye başlama zamanı da doğru tedavi kadar önemlidir. Çalışmamızda immunsupresif tedavi ile devam edilen ve klona yönelik tedavi başlanmayan 1 MGRS hastasında 2 yıl içinde MM gelişmiştir. Hematolojik tedavi alan MM hastalarından %73,9'unun tedavi yanıtı değerlendirilmiş ve %45,1'i tam yanıtli ve çok iyi kısmi yanıtli olarak değerlendirilmiştir. Hematolojik tedavi alan MGRS hastalarından %75'i tam yanıtli ve çok iyi kısmi yanıtli olarak değerlendirilmiştir. Ancak hasta sayımız az olduğu için bu sonuçlar genellemek zordur.

MM tanısı olan ve akut böbrek yetmezliği olan hastaların incelendiği bir çalışmada böbrek fonksiyonları düzelen hastalarda medyan sağkalım süresi 28 ay iken böbrek yetmezliği devam eden hastalarda 4 ay olarak hesaplanmıştır, serum kreatinin düzeyi ve kemoterapiye yanıt sağkalımla korele olarak bulunmuştur (107). Chauvet ve ark. MGRS'de elde edilen hematolojik yanıtta başarılarının böbrek sağkalımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Monoklonal gammopati ile ilişkisi olan C3 glomerülonefritli 50 hastayı incelemişler ve tam hematolojik yanıtli veya çok iyi kısmi yanıtli olan hastalarda böbrek sağ kalım oranını daha yüksek bulmuşlardır (83). Hematolojik tedavinin böbrek cevabını izlemek için kullanılan yöntemler açısından bakıldığında MGRS'li hastalarda uluslararası bir görüş birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla böbrek yanıtını değerlendirmek için

glomerülo nefritlerin tedavi takibinde kullanılan KDIGO kılavuzunu kullanmaktadır (110). Bizim çalışmamızda da böbrek yanıtını değerlendirmek isterdik ancak bu konuda bir görüş birliğinin olmaması nedeni ile böbrek cevabı değerlendirilememiştir.

Çalışmaya alınan hastaların böbrek sonuçları takip sonunda hemodiyaliz ihtiyacı olan ve olmayan hastalar olarak gruplanmıştır. Buna göre tanı anındaki medyan kreatinin ve tGFH ölçümünün takip sonu hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,036$, $p=0,028$ sırası ile). Tanı anındaki tGFH düzeyi ile takip sonundaki hemodiyaliz ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P=0,018$). MM hastalarında böbrek sonuçlarını inceleyen başka bir çalışmada da başlangıçtaki düşük tGFH diyaliz bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (92). Hematolojik tedavi alan MGRS hastalarını inceleyen bir çalışmada da başlangıçtaki tGFH böbrek sonucunu öngörmede en önemli etken olarak bulunmuştur (43).

Yapılan çalışmalar MGRS hastalarının uzun süreli renal replasman tedavisi ile hayatta kaldıklarını göstermektedir, ölümlerin %50'den azı hastalıkla ilişkilidir (109). Bu durum MM'a kıyasla MGRS'deki tümör yükünün daha düşük olması ile açıklanabilir. Ancak uzun süreli renal replasman tedavisi ile artan enfeksiyon sıklığı ve azalan yaşam kalitesi de önemli sosyal ve sağlık sorunlarını ortaya çıkarabilmektedir. Bizim çalışmamızda MM ve MGRS hastaları arasında genel sağkalımda farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi MGRS grubundaki hasta sayısının düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sonunda %74,2'sinin yaşamını yitirdiği görülmektedir. MM malign bir hastalık olup yüksek mortalite ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. MGRS de malign bir hastalık olmamasına rağmen böbrek tutulumunun geri dönüşsüz olması ve bu sonucun da genel sağ kalımı etkilediği söylenebilir.

Çalışmaya katılan hastaların tamamında incelediğimiz ve genel sağkalımı etkileyebilecek nedenler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamış

olsa bile yapılan çalışmalarda iyi bir hematolojik yanıtın iyi bir böbrek yanıtı ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bu sonucun da genel sağkalımla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Ölüm nedenine bakıldığında %47,8'lik bir oranla en sık enfeksiyonlardır. Bu nedende MM ve özellikle MGRS hastaları için tedavi seçiminde ve tedavi izleminde çok dikkatli olmak gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda elektron mikroskopunun kullanılmaması özellikle MGRS lezyonlarının tanınmasında engelleyici olmuştur. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı çıkması beklenen sonuçlar anlamsız çıkmıştır veya istatistiksel değerlendirilmeye alınamamıştır. Özellikle MGRS hastalarının az olması nedeni ile nadir görülen lezyonlara rastlanamamıştır.

Sonuç olarak paraproteinemi ile ilişkili böbrek hastalığının klinik başvuru şekli ve laboratuvarı çok heterojen olmakla birlikte neden olduğu sonuçlar incelendiğinde tedavi edilmezse son dönem böbrek hasarına gidiş ve ona bağlı genel sağkalımı etkileyen yüksek mortalite oranı kaçınılmazdır. Klinik ve pratik yaklaşımda proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran bir hastada başka nedenlerle açıklayamadığımız bir durumda monoklonal proteinlerin yapmış olduğu hastalıklar aklımıza gelmelidir. M proteinin serumda veya idrarda saptanması durumunda malign olabilecek durumları ekarte etmek için gerekli testleri isteyerek hızlıca tedaviye başlamalıyız. Düşük klonal yükü olan, serumda veya idrarda saptanamayan M proteinin de böbrekte hasar yapabileceğini unutmamalı ve endikasyon olması durumunda böbrek biyopsisini ertelememeliyiz. Böbrek biyopsisi ile M proteinin saptanması durumunda böbrekte gelişebilecek geri dönüşümsüz hasarı engellemek için tedavi konusunda ısrarcı olmalıyız.

MGRS'nin tanı konmasında, tedavi seçiminde ve izleminde nefrolog ve hematologların her zaman birlikte karar vermesi gerekmektedir. Hematolojik hastalıklar için nadir olan ve bir hastalık olan MGRS'nin uzun dönemde MM'a dönüşme riski MGUS'tan daha sıktır (%18 ve %3) (10).

MGRS tedavisinde kullanılacak bir kılavuz olmamasına rağmen tedavi uzman bir görüş birliği ile yapılmaktadır (3). Klona yönelik tedavi seğıimleri ve özellikle proteazom inhibitörü olan bortezomib böbrek yetmezliğinde de doz ayarlamasına gerek kalmadan kullanılabilđiđi için tercih edilmektedir. Bortezomib bazlı tedaviyi diğer proteazom inhibitörü ve immünmodülatörler ile karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi etkisini izlemek için en azından renal replasman tedavisine olan ilerlemeyi durdurmak için klona yönelik tedavinin etkinliğinin gözlemlenmesi gerekmektedir. MGRS'de böbrekler monoklonal proteinden etkilenen öncelikli organdır ve MGRS'de tedavi yanıtı öncelikle böbrek yanıtı olmalıdır. Böbrek yanıtını izlemede araştırmacılar AL amiloidoz böbrek yanıt kriterlerini (100), MM kast nefropatisi yanıt kriterlerini (2), glomerülofritleri için tanımlanan KDIGO kılavuzunu (110), veya Kourelis ve ark. kullandığı hemodiyalizden kurtulma gibi yanıt kriterleri kullanmaktadır (88). Bu nedenle MGRS'ye özgü yanıt kriterlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Hematolojik yanıt için de aynı şekilde MGRS'ye özgü yanıt kriterlerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

MGRS tanımının yeni anlaşılır bir kavram olmasından dolayı bu hasta grubunu karakterize etmek, klinik başvurularını anlamak, tümör yükünü ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc of Nephrol* 2018;29:1810-23.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-48.
3. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International kidney and monoclonal gammopathy research group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:45-59.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
6. LM Knudsen, E Hippe, M Hjorth, E Holmberg, J Westin. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma- a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207-12.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
8. Kyle RA, Therneau Terry M, Rajkumar S Vincent et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
9. Shaik M, Janadi A-AI. Long Term Survival of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS): An Analysis of Nhanes III. *Blood* 2014;124:4849.
10. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Onkotarget* 2018;9:2344-56
11. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and predictors of finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2400-11.
12. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis- an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1608-18.
13. Porter RR. Structural studies of immunoglobulins. *Science*

1973;180:713-6.

14. Katzmann J A, Clark R, Wiegert E et al. Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 1997;18:1775-80.
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001;75:476-87.
16. Bird J, Behrens J, Westin J et al. Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J of Haematol* 2009;147:22-42
17. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1721-8.
18. Kyle RA, Child JA, Anderson K et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
19. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011;79:1289-301
20. Davenport A, Merlini G. Myeloma kidney: advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3713-8.
21. Dreisbach AW, Batuman V. Low-molecular-weight protein competition for binding sites on renal brush border membranes. *Ren Physiol Biochem* 1994;17:287-93.
22. Katzmann JA, Raynell JC, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-44.
23. Henry Bence Jones. Some Account of a New Animal Substance Occurring in the Urine of a Patient Labouring under Mollities Ossium. *Edinb Med Surg J* 1850; 74:357-68
24. Grabar P, Williams CA. Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum. *Biochim Biophys Acta* 1953;10:193-4.
25. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones

- proteins. *N Engl J Med* 1991;324:1845-51.
26. Solomon A, Weiss DT, Pepys MB. Induction in Mice of Human Light-chain-associated Amyloidosis. *Am J Pathol* 1992;140:629-37
 27. Luciani A, Sirac C, Terryn S et al. Impaired Lysosomal Function Underlies Monoclonal Light Chain-Associated Renal Fanconi Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2049–61.
 28. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest* 2004;84:1322-38.
 29. Vidal R, Goñi F, Stevens F et al. Somatic mutations of the L12a gene in V-kappa(1) light chain deposition disease: potential effects on aberrant protein conformation and deposition. *Am J Pathol* 1999;155:2009-17
 30. Ying WZ, Wang PX, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117:1301-7.
 31. Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Pivotal role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in monoclonal free light chain-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 2012;180:41-7.
 32. T Messiaen, S Deret, Mougnot B. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine* 2000;79:135-54.
 33. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright JR, Humphrey RL et al. Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine* 1978;57:151-66.
 34. Batuman V, Guan S, O'Donovan R, Puschett JB . Effect of myeloma light chains on phosphate and glucose transport in renal proximal tubule cells. *Ren Physiol Biochem* 1994;17:294-300.
 35. Fletcher AP, Neuberger A, Ratcliffe WA. Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. The subunit structure. *Biochem J* 1970;120:425-32.
 36. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990;85:570-6.
 37. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005;115:468-75
 38. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med* 2021;384:1931-41.
 39. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-

- 25.
40. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-84.
 41. Smolens P, Barnes JL, Kreisberg R. Hypercalcemia can potentiate the nephrotoxicity of Bence Jones proteins. *J Lab Clin Med* 1987;110:460–5.
 42. Peña C, Schutz NP, Riva E et al. Epidemiological and clinical characteristics and outcome of monoclonal gammopathy of renal significance-related lesions in Latin America. *Nephrology* 2020;25:442-9.
 43. Yu XJ, Zhang X, Li DY et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: a large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology* 2020;25:202-11.
 44. Yadav P, Leung N, Sanders PW, Cockwell P. The use of immunoglobulin light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:692-7.
 45. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517-22.
 46. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *Am J Clin Pathol* 2013;140:890-7.
 47. Leung N, Gertz M, Kyle RA et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1964-8.
 48. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:328-46.
 49. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325-32.
 50. Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (mgrs) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019;77:243-54.
 51. Molina-Andújar A, Robles P, Cibeira MT et al. The renal range of the κ/λ sFLC ratio: best strategy to evaluate multiple myeloma in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2020;21:111.
 52. Sicard A, Karras A, Goujon JM et al. Light chain deposition disease

without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1894-902.

53. Ciocchini M, Arbelbide J, Carlos GM. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017;49:2171–5.
54. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-71.
55. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94:199-205.
56. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1977-80.
57. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957-9.
58. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775-84.
59. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Reports* 2017;3:56-64.
60. Ojemakinde K, Turbat-Herrera EA, Zeng X, Gu X, Herrera GA. The many faces of cryoglobulinemic nephropathy: a clinico-pathologic study of 47 cases with emphasis on the value of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2014;38:367-76.
61. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4137-46.
62. Déret S, Denoroy L, Lamarine M et al. Kappa light chain-associated Fanconi's syndrome: molecular analysis of monoclonal immunoglobulin light chains from patients with and without intracellular crystals. *Protein Eng* 1999;12:363-9.
63. Larsen CP, Bell JM, Harris AA et al. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Mod Pathol* 2011; 24:1462-9
64. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L et al. Light chain proximal tubulopathy: clinical and pathologic characteristics in the modern treatment era. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1555-65.
65. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD.

- Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006;70:2148-51.
66. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43-51
 67. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, LM Striker. Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987;10:208-21.
 68. Walther C, Podoll AS, Finkel KW. Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol* 2014;82:1-6.
 69. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:36-47.
 70. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-36.
 71. Sirohi B, Powles R, Kulkarni S et al. 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;85:325-32.
 72. Sarközi R, Perco P, Hochegger K et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:645-56.
 73. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkatzamanidou M et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:423-9.
 74. Mahindra A, Hari P, Fraser R et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1616-22.
 75. Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007;47:511-4.
 76. Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84
 77. Leung N. Plasma exchange in multipl myelom. *Ann Intern Med* 2006;144:455.
 78. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008;73:1282-8.
 79. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma

- with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365-6.
80. Hutchison CA, Heyne N, Airia P et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823-8.
 81. Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2099-110.
 82. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:217-28.
 83. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129:1437-47.
 84. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583-90.
 85. Sanders PW, Herrera GA, Chen A, Booker BB, Galla JH. Differential nephrotoxicity of low molecular weight proteins including bence jones proteins in the perfused rat nephron in vivo. *J Clin Invest* 1988;82:2086-96.
 86. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:881-6.
 87. Said SM, Cosio FG, Valeri AM et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int* 2018;94:159-69.
 88. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91:1123-8.
 89. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int* 2017;92:1476-83.
 90. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-83.
 91. Eleftherakis-Papapiakovou E, Kastritis E, Roussou M et al. Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens.

Leuk Lymphoma 2011;52:2299-303.

92. Royal V, Leung N, Troyanov S et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood* 2020;135:1833-46.
93. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:34-41.
94. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2055-64.
95. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3132-7.
96. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-7.
97. Leung N, Lager DJ, Gertz MA et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:147-53.
98. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55:622-7.
99. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100:753-79.
100. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-9.
101. Alfano G, Delrio A, Fontana F et al. Clinical presentation, renal histopathological findings, and outcome in patients with monoclonal gammopathy and kidney disease. *Int J Nephrol* 2021;2021:1-9.
102. Yılmaz T. Yeni tanı multipl myelom hastalarında demografik özellikler, tedavi farklılıkları ve moleküler prognostik belirteçler arasında sağ kalım etkisi (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2021.
103. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59:786-94.
104. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A et al. Long-term outcome

according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1438-45.

105. Menè P, De Alexandris L, Moioli A, Raffa S, Stoppacciaro A. Monoclonal gammopathies of renal significance: renal biopsy and beyond. *Cancers* 2020;12:1741.
106. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015;126:2805-10.
107. 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;158:1889-93.
108. Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematol J* 2001;2:272-8.
109. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2019;186:706-16.
110. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-56.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkıları olan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin hazırlanma aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgemedi bana yol gösteren, mesleki duruşu ile her zaman örnek olan çok değerli tez danışmanın Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşegül Oruç'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasına yardım eden Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na, tez sürecimde bana destek olan Uzm. Dr. Vildan Gürsoy'a, Uzm.Dr. İbrahim Ethem Pınar'a ve bilgi işlem sorumlusu Nermin Okur'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr. İrem Kök, Dr. Müge Karacakayalılar, Dr. Fatma Doğan, Dr. Elif Yiğit, Dr. Fatma Banu Demir olmak üzere tüm iç hastalıkları ana bilim dalı çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim anne, babama ve kardeşime, sevgi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan sevgili eşime, hayatımdaki en büyük şanslarım olan canım kızım ve canım oğluma,

Teşekkürlerimle...

Dr. Vijdan Erdem

Bursa-2022

ÖZGEÇMİŞ

19 Mayıs 1982'de Bulgaristan'da doğdum. 1996-2000 yılları arasında İstanbul Pertevniyal Lisesi'nden mezun oldum. 2001 yılında Edirne Tıp Fakültesi'nde başladığım lisans eğitimimi 2007 yılında tamamlayarak mezun oldum. İstanbul'un Bayrampaşa ilçesinde mecburi hizmetimi tamamladım. 2015 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım ve halen görevime devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Vijdan Erdem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2022