



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**MİYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA
KEMİK SAĞLIĞI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper YAŞAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhlis Cem AR

İSTANBUL – 2019

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Muhlis Cem AR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığı yapmış değerli hocalarım Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve Prof. Dr. Teoman Soysal'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloj poliklinik çalışanlarına,

Her zaman bana destek olan değerli aileme

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alper Yaşar

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
III.GEREÇ VE YÖNTEM	14
IV.BULGULAR	17
V.TARTIŞMA	22
VI. SONUÇ	25
VII.TÜRKÇE ÖZET	26
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	28
IX.KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR

MDS	: Miyelodisplastik sendrom
FAB	: French American British
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
KMMoL	: Kronik miyelomonositer lösemi
IPSS	: Uluslararası prognoz skorlama sistemi
RA	: Refrakter anemi
RAEB	: Artmış blastlı refrakter anemi
EUI	: Eritropoezi uyaran ilaç
Epo	: Eritropoietin
RARS	: Halkalı sideroblastlı refrakter anemi
DA	: Darbopoietin
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
RCMD	: Çoklu dizide displazi ile giden refrakter sitopenili displazi
AA	: Aplastik anemi
CsA	: Siklosporin A
ATG	: Antitimosit globulin
Allo-HKHN	: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
DXA	Dexa (dual enerji x – ray absorpsiyometri)
KKT	Kantitatif kompüterize tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : MDS sınıflama (FAB)

Tablo 2: MDS sınıflama(WHO-2016)

Tablo 3: Uluslararası prognoz skorlama sistemi

Tablo 4: Toplam sağkalım ve lösemiye dönüşüm riski (IPSS temelli)

Tablo 5: MDS Risk grupları

Tablo 6: Revize IPSS

Tablo 7: Olgü Rapor Formu

Tablo 8: Bağını analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Yaş dağılımı

Şekil 2: R-IPSS dağılımı

Şekil 3: Lomber kemik yoğunluğu değerlerinin dağılımı

Şekil 4: Femur kemik yoğunluğu değerlerinin dağılımı



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelodisplastik sendrom (MDS), heterojen klinik gidişli, çevresel kanda sitopenilere eşlik eden çoğunlukla hipersellüler ya da normosellüler kemik iliğinde displazi ve akut miyeloblastik lösemiye dönüşüm riski ile karakterize, hematopoietik kök hücrenin klonal, kazanılmış bozukluklarını içeren klinik tablolara verilmiş ortak ad olarak tanımlanabilir. MDS, hematolojik maligniteler arasında en sık görülenidir. MDS'nin prognozu değişkendir; hastaların yaşam beklentisi tamamen normal olabileceği gibi agresif gidişli MDS türleri hızla ölüme neden olabilir. Hastaların yaklaşık %30'u AML'ye dönüşmektedir. MDS klinik seyir ve prognozları farklı birden çok alt tipe ayrılmaktadır . Bu alt tiplerin ötesinde MDS'de sağkalım ve prognozu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bugüne kadar bilinen prognostik skorlama veya sınıflama sistemleri daha çok morfoloji, genetik ve sitopeniler üzerine kurulmuştur . Söz konusu sistemler transfüzyon sıklığı, komorbid durumlar veya yaşam kalitesi gibi hastaların sağkalımında önemli rol oynayabilecek parametreleri içermediğinden prognoz hakkında yeterli bilgi verememektedir .

MDS hastalarının yaklaşık %80'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu ve genel popülasyonun %45'inde, 65 yaş ve üzerindeki popülasyonun ise %88'inde en az bir komorbid durumun var olduğu düşünülürse eşlik eden hastalıkların MDS seyrinde önemli bir etkisinin olacağı açıktır . MDS tanısı alan hastaların genellikle yaşlı popülasyonda yer alması nedeniyle osteopeni veya osteoporoz ile birliktelik göstermesi beklenebilir. Ancak MDS hastalarında bu durumun sıklığı konusunda net bir bilgi yoktur.

Bu çalışmamızda MDS tanılı hastalarda osteoporoz/osteopeni sıklığını retrospektif olarak araştırmayı hedefledik. Ayrıca osteoporoz/osteopeni saptanan hastalarda tedavi ve transfüzyon gereksinimi açısından bir fark olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyelodisplastik Sendrom

2.1.1 Epidemiyoloji

MDS, inefektif eritropoiez ve sitopenilerin varlığı ile ortaya çıkan heterojen ve klonal bir kök hücre hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre toplumdaki sıklığı 3-5/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu sıklık artan yaşla birlikte 65 yaş üzerinde 75-100/100.000'e çıkmaktadır. Ülkemizdeki insidans ve prevalans verileri bilinmemektedir.

2.1.2 Etyopatogenez

MDS'e yol açan risk faktörleri arasında ilk sırada radyasyon ve benzen gibi çevresel etkenler yer almaktadır. İkincil MDS kanser tedavisinin geç toksisitesi olarak görülebilir ve genellikle ışın tedavisi veya busulfan, prokarbazin gibi alkilleyici ilaçların kullanımından ortalama 5-10 yıl sonra veya DNA topoizomerez inhibitörleri ile tedaviyi takiben ortalama 2 yıllık latent dönem sonrası ortaya çıkar (1,2). İmmunosupresif tedaviyi izleyen dönemde edinsel aplastik anemi ya da Fanconi anemisi MDS'ye dönüşebilir.

2.1.3 Sınıflama

Sık kullanılan Fransız-Amerikan ve İngiliz sınıflamasına göre (Tablo 1) MDS 5 alt grupta toplanmıştır. WHO sınıflaması günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. FAB sınıflamasında temel ölçüt kemik iliğindeki blastik hücrelerin yüzdesidir; normalde kemik iliğindeki blastlar %5'ten azdır.

Türk Hematoloji Derneği MDS alt komitesi hastada WHO (2016) sınıflamasının kullanılmasını önermektedir (Tablo 2) Söz konusu WHO sınıflamasında çevresel kan ve kemik iliği bulgularına göre MDS alt tiplere ayrılmaktadır.

Tablo 1. MDS sınıflaması (FAB)

Tip	<u>Görülme sıklığı (%)</u>	<u>KI'de blast oranı (%)</u>	<u>Halka sideroblast oranı (%)</u>	<u>Monositoz (>1000/mm³)</u>	<u>AML'ye dönüşüm riski (%)</u>
RA	15-30	< 5	< 15	nadir	10
RARS	10-15	< 5	> 15	nadir	5
RAEB	25-30	5-20	değişken	nadir	45
RAEB-T	20-29	20-30	değişken	değişken	60
KMML	10-20	<20	değişken	artmış	15

2.1.4. Klinik Belirtiler

Anemi erken dönem hastalıkta sıklıkla görülür. Çoğu hasta ani başlangıçlı halsizlik, zayıflama, dispne ve solukluktan yakınır. Ancak hastaların en az yarısında semptomatik anemi görülmez ve MDS ancak rutin kan sayımlarında rastlantısal olarak saptanır.

Daha önce kemoterapi ve radyasyona maruz kalmış olmak önemli bir bulgudur. Ateş ve kilo kaybı miyelodisplastik sendromda pek görülmez daha çok, miyeloproliferatif durumlarda görülen artmış katabolik süreci işaret eder. Aile öyküsü sideroblastik aneminin herediter tipini, Fanconi anemisini veya telomeraz bozukluklarını düşündürmelidir.

Anemi bulguları fizik muayenede ön plandadır. Tanı anında hastaların yaklaşık % 20'sinde splenomegali vardır. Artrit ve cilt lezyonları (örn: Sweet sendromu) miyelodisplastik sendroma eşlik edebilir. Otoimmün sendromların birlikteliği nadir değildir. Hastalığın ileri evrelerinde veya agresif gidişli hastalarda diğer sitopenilere bağlı kanama bulguları ve/veya nötropeni ya da nötrofil azlığına bağlı enfeksiyonlar görülebilir.

Tablo 2. MDS sınıflaması (WHO-2016)

Alt tip	Çevresel kan	Kemik iliği
Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeniler (RCUD) Refrakter anemi (RA) Refrakter nötropeni (RN) Refrakter trombositopeni (RT)	Tek veya iki dizide sitopeni ¹ Blast nadir veya yok (<%1)	Tek dizide displazi; Etkilenen dizide \geq %10 displazi Blast<%5 Halka sideroblast<%15
Halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS)	Anemi var Blast yok	Sadece eritroid displazi Halka sideroblast \geq %15
Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni (RCMD)	Sitopeni (ler) Blast<%12 Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	\geq 2 miyeloid dizide (nötrofil ve/veya eritroid öncül ve/veya megakaryosit) \geq %10 Displazi; Blast<%5; Auer cisimciği yok \pm %15 halka sideroblast
Artmış blastlı refrakter anemi-I (RAEB-I)	Sitopeni (ler) Blast<%5 Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi %5-9 blast ² Auer cisimciği yok
Artmış blastlı refrakter anemi-II(RAEB-II)	Sitopeni (ler) Blast<%5-19 Auer cisimciği \pm ³ Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi %10-19 blast Auer cisimciği \pm
Sınıflanmamış MDS (MDSU)	Sitopeniler Blast \leq %1 ²	Bir veya daha fazla miyeloid hücre dizisinde <%10 displazi Blast<%5 ²
İzole del 5q	Anemi Normal/artmış trombosit sayısı Blast<%1	Hipolobule nükleuslu normal veya artmış megakaryosit; Blast<%5 Sitogenetik olarak izole del5q Auer cisimciği yok

¹Bazen bisitopeni görülebilir. Pansitopeni durumları MDS-U olarak sınıflandırılmalıdır; ²Çevresel kanda %2-4 miyeloblast var iken, kemik iliğinde <%5 ise tanısal sınıflandırma RAEB-I olmalıdır. Eğer çevresel kanda miyeloblast %1 ve kemik iliğinde <%5 ise MDS-U olarak sınıflandırılmalıdır; ³Auer cisimcikli olgular ve çevresel kanda <%5 ve kemik iliğinde <%10 miyeloblastın olduğu olgular RAEB-II olarak sınıflandırılmalıdır.

2.1.5. Labaratuvar

Anemi sıklıkla görülmekle birlikte bisitopeni ya da pansitopeni nadir değildir, ancak tek başına nötropeni ve trombositopeni daha seyrek görülür. Çevresel kan yaymasında sıklıkla makrositoz vardır. Trombositler büyük ve az granüllüdür; fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak trombositopeni olmayan hastalarda da kanama semptomları gelişebilmektedir. Hiposegmente, halkalı ya da hipersegmente nötrofillere rastlanır; hipogranule nötrofiller disfonksiyonel olabilir. Çevresel kan yaymasındaki miyeloblast görülebilir bu durum sınıflandırma ve prognoz açısından önemlidir. Kronik miyelomonositik lösemi (KMMoL) dışında toplam lökosit sayısı genellikle normal ya da düşüktür.

Kemik iliği sıklıkla normo/hipersellülerdir. Hastaların beşte birinde kemik iliği hiposellülerdir. Kemik iliğinde eritroid dizi diseritropoietiktir; halkalı sideroblastlar, granülositik prekürsörlerde hipogranülasyon ve hipsegmentasyon ile birlikte artmış miyeloblastlar görülür. Prognoz kemik iliğindeki blast oranı ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bir diğer prognostik etken sitogenetik anomalilerdir.

2.1.6. Prognoz

MDS, heterojen yapısı gereği farklı seyir ve prognoz tabloları sergiler. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla çeşitli prognoz saptama sistemleri geliştirilmiştir (3).

MDS'de en yaygın kullanılan prognoz belirleme sistemi Uluslararası Prognoz Skorlama Sistemi'dir (IPSS= International Prognostic Scoring System) (Tablo 3 ve 4) (4).

Tablo 3. Uluslararası prognoz skorlama sistemi

Prognostik değişken	Puan değeri			
	0	0,5	1	1-1,5
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10	-	11-20
Karyotip ¹	İyi	Orta	Kötü	
Sitopeniler ²	0/1	2/3		

¹İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q); **Kötü**: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; **Orta**: Diğer anomaliler; ²Hemoglobin <10 g/dl, Mutlak nötrofil sayısı: <1,8x10⁹/l, Trombosit<100x10⁹/l

Tablo 4. Toplam sağkalım ve lösemiye dönüşüm riski (IPSS temelli)

Risk grubu	Puan	Ortanca yaşam (yıl)
Düşük risk	0	5,7
Orta-1	0,5-1,0	3,5
Orta-2	1,5-2,0	1,2
Yüksek Risk	$\geq 2,5$	0,4

2.1.7. Riske Göre MDS Sınıflaması

Yeni tanı MDS basitçe düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 5).

Tablo 5. Risk Grupları

Düşük Risk Grubu	Yüksek Risk Grubu
<ul style="list-style-type: none"> • IPSS'e göre düşük risk • IPSS'e göre orta I risk 	<ul style="list-style-type: none"> • IPSS'e göre orta II risk • IPSS'e göre yüksek risk • IPSS'e göre orta I risk olup beraberinde kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS'si, ağır sitopenisi olan veya standart tedaviye yanıt vermeyen olgular.

2.1.8. Revize IPSS

Revize IPSS özellikle sitogenetik anomalilerin ve sitopenilerin net olarak tanımlanmış olması ile IPSS'ten ayrılır. (Tablo 6)

Tablo 6. Revize IPSS

Değişken	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Sitogenetik	çok iyi		iyi		orta	kötü	Çok kötü
Kİ blast %	≤ 2		$>2 - <5$		5-10%	$>10\%$	
Hemoglobin	≥ 10		8- <10	<8			
Trombosit	≥ 100	50- <100	<50				
Mutlak nötrofil sayısı	≥ 0.8	<0.8					

Risk Düzeyi	Risk skoru
Çok düşük	≤ 1.5
Düşük	$>1.5 - 3$
Orta	$>3 - 4.5$
Yüksek	$>4.5 - 6$
Çok yüksek	>6

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Düşük riskli hastalar

Anemi ön planda tedavi gerektiren durumdur. Genellikle hemoglobin düzeyine ve hastanın ek hastalık durumuna, performansına ve yaşına göre transfüzyon planlanır. Eritropoietin (Epo) transfüzyon yapılamayan veya sık transfüzyon gereksinimi olan hastalarda ilk sıra tedavi seçeneğidir. Eritropoiezi uyaran ilaçlar (EUI) ile tedaviye başlarken serum Epo düzeyi ve aylık transfüzyon gereksinimine göre karar verilir. (5) Hemoglobin düzeyi ≥ 10 g/dl olduğunda Epo tedavisine başlanmaz veya devam eden Epo tedavisine ≥ 11 g/dl hemoglobin düzeylerinde ara verilir. Bu düzeylerde Epo düzeyleri artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili bulunmuştur.

Tedavide hedef hemoglobin 11 g/dl'dir. Genel olarak, RARS dışında tedaviye Epo veya darbepoietin (DA) ile başlanır ilk değerlendirme 8 hafta sonunda yapılır. Kısmi yanıt veya üzerindeki durumlarda sonraki 8 hafta G-CSF ilavesi ile devam edilir (6,7). Düzenli transfüzyon gereksinimi olan RARS olgularında EPO/DA+G-CSF birlikte başlanılır. Yanıt değerlendirmesi 4 ay sonunda yapılır.

Yanıt olmaması durumunda tedavi sonlandırılır. Epo dozu 60.000 ünite/haftadır. Bölünmüş dozlarda verilebilir. DA dozu haftada bir 150 µg veya 14 günde bir 300 µg'dır. G-CSF haftalık 300 µg doz 1-3 doza bölünerek veya haftada 1-3 kez 1-2 µg/kg sc olarak uygulanır (6).

Transfüzyona bağımlı anemi, trombositopeni veya infeksiyon eğilimine yol açan nötropeninin eşlik ettiği refrakter anemili (RA) ve çoklu dizide displazi ile giden refrakter sitopenili (RCMD) hastalarda tedavi immunosupresif tedavi veya hipometilleyici ilaçlar kullanılabilir (6-8). İmmunosupresif tedavi ön planda hiposellüler MDS/aplastik anemi (AA) tanılı hastalarda işe yaramaktadır. Bu hastalarda antitimosit Globulin (ATG) ve Siklosporin A (CsA) kullanılır (7). Ayrıca, talidomid ve lenalidomid gibi immunomodülatör ilaçların da etkili olabileceği bildirilmiştir.

2.1.9.2. Yüksek riskli hastalar

Yüksek riskli hastalarda yaşam beklentisi düşük olduğundan HLA uyumlu verici bulunması ve hastanın nakil açısından uygun olması durumunda mümkün olan en kısa sürede allojeneik hematopoetik kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir. Miyeloablatif hazırlık rejimlerine uygun olmayan hastalarda düşük yoğunluklu veya miyeloablatif olmayan allojeneik kök hücre nakli iyi bir seçenek oluşturabilir (9,10). Vericisi olmayan veya nakil açısından sakıncalı bulunan hastalar AML gibi tedavi edilmelidir.

Hipometilleyici ilaçlar, düşük doz sitozin arabinozid, destek tedaviler, standart doz kemoterapi için uygun olmayan hastalarda kullanılacak seçeneklerdir.

Allo-HKHN özellikle yüksek riskli hastalarda kür sağlama potansiyeli olan tek tedavi seçeneğidir. IPSS göre orta-2 veya yüksek riskli olan veya IPSS yanı sıra diğer risk faktörleri bulunan hastalar mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır (9,10).

2.1.10. Destek Tedavi

Destek tedaviler MDS seyrinde palyatif amaçlı uygulanan ve sağkalımdan çok yaşam kalitesine katkısı olan tedavi seçenekleridir. Transfüzyon, şelasyon tedavisi, anti enfektif profilaksi ve kanamalara karşı trombosit transfüzyonu, traneksamik asit vb sıkça kullanılan destek tedaviler arasındadır.

Semptomatik anemi tedavisinde eritrosit suspansiyonu ile transfüzyon ilk seçenektir. Eritrosit transfüzyonu için bir eşik hemoglobin değeri yoktur. Hastanın yaşı, genel durumu, performansı, eşlik eden hastalıklarının olup olmadığı gibi etkenler belirleyici rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalık varlığında hemoglobinin 10g/dl ve üzerinde olması hedeflenirken, daha genç ve performans durumu iyi hastalarda 8 g/dl givi daha düşük hedefler yeterli olabilmektedir. Semptomatik anemide lökositleri azaltılmış ve ışınlanmış ürünler tercih edilmelidir (6,7). Kanama yokluğunda trombosit transfüzyonu için $< 10000/mm^3$ değerler tercih edilir.

Demir şelasyonu en az 1 yıl yaşam beklentisi olan transfüzyona bağımlı MDS hastalarına (özellikle RA, RARS ve 5q del olan hastalar) eğer yaşları çok ileri değilse veya eşlik eden ağır hastalık yoksa önerilmektedir. Serum ferritin >1000 mcg/l olanlarda veya verilen eritrosit transfüzyon sayısı toplamda 20 veya 25 üniteyi aştığında başlanmalıdır. Kullanılabilecek ilaçlar deferroksamin, deferasiroks ve deferipron'dur.

2.2 Osteoporoz

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Osteoporoz, kemik kütlelerinin düşüklüğü, kemiğin mikromimarisinin bozulması ve kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır. (11) Artan yaşlı nüfus ile birlikte osteoporozun da önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıktığı görülmektedir (12).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan FRAKTURK çalışmasına göre 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni, %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu

oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12,9 ve erkeklerde % 7,5'dur. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam yılda 24.000 olduğu ve bunların %73'unun kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu bildirilmiştir (13).

Osteoporoz hastalığında oluşabilecek en önemli komplikasyon kemik kırıklarıdır, kırıklar birçok sağlık problemi oluşturmakta, hatta ölümcül olabilmektedir. Osteoporoz hastaları kırık oluşuncaya kadar sessiz gidebilen bir hastalıktır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşabilmekte, özellikle bu durum yaşlılarda sık görülmekte ve daha ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Femoral kırıkların olduğu hastaların %15-20'si bir yıl içinde ölümlerine yarısı da tek başlarına yaşayamaz hale gelirler.

Osteoporozun en önemli komplikasyonu kalça kırıklarıdır. (13,14). Mortalite oranları erkeklerde daha fazladır (11). Yaşayan hastaların yarısı yardımsız yaşayamazlar ve hastaların çoğu bakıma muhtaç kalırlar (15).

2.2.2. Sınıflama

Osteoporoz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır: (11). Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 2'ye 3 gibidir. Primer Osteoporoz da 2 grupta incelenir:

1. Tip I Osteoporoz: Bu tipte ön planda trabeküler kemik kaybı görülür ve bu kayıp ön planda endojen estrojen eksikliğine bağlıdır. Bu tip osteoporoz postmenopozal osteoporoz da denir.

2. Tip II Osteoporoz: Tip II'de hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı görülür. Kayıplar yaşa bağlı geliştiğinden bu tipe senilosteoporoz da denilir.

Sekonder osteoporoz çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan osteoporozdur. Erkekler daha siktir. Sigara, immobilizasyon, düşük kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği, sık düşmeler, aşırı zayıflık, alkol kullanımı gibi dış etkenlerin yanında kistik fibrozis, Ehler danlos hastalığı, hemakromatozis, Marfan sendromu, hipofosfatazya gibi genetik hastalıklar, androjen yanıtınlığı, hiperprolaktinemi, panhipoparatiroidizm, erken menopo, anoreksiya nervosa gibi hipogonadizme yol açan bozukluklar, Çölyak hastalığı, gastrointestinal cerrahi,

inflatuvar barsak hastalığı, malabsorpsiyon, pankreatik hastalık, primer biliyer siroz, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus ve diğer otoimmün hastalıklar gibi birçok klinik durumun osteoporoz nedeni olduğu bilinmektedir. Ayrıca aromataz inhibitörleri, antikonvulziyonlar, kemoterapotikler, GnRH agonistleri, glukokortikoidler (>5 mg/gun prednizon veya eşdeğeri >3 ay), barbutiratlar, antikoagulanlar, lityum, siklosporin A ve tacrolimus, metotrexate, parenteral beslenme, proton pompa inhibitörleri, tiazolidion, troid hormonu gibi birçok ilaç da osteoporoza yol açmaktadır (11).

Hematolojik hastalıklardan hemofili, lösemi ve lenfoma, multiple miyeloma, orak hücreli anemi, talasemide osteoporoz sıklığının arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. MDS için bir veri yoktur.

2.2.3. Kırıklar

Osteoporoz genelde kırık oluşuncaya kadar semptom vermeyen daha çok sessiz giden bir hastalıktır. Osteoporoza bağlı frajilite kırığı başlıca vertebral kolon, kalca, önkol ve omuzlar da görülür. Vertebral kompresyon kırıkları bir düşme olmadan da olabilir. Osteoporozlu bir kişide görülen vertebra kırığının yarattığı ilk şikayet boy kısalması olabilir. Bu durumun sebebi vertebralardaki yükseklik azalmalarıdır.

2.2.4. Osteoporozda tarama

Osteoporoz açısından 65 yaş üstü kadınları ve 70 yaş üstü bireylerin taranması önerilmektedir. Bunun dışında kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde osteoporoz açısından taranmalıdır. Kırık riskini artıran durumlar: 3 aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı, artmış alkol tüketimi, frajilite kırığı , düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da majör kilo kaybı, sigara, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı şeklinde sayılabilir (12).

Elli yaş altındaki kadın ve erkeklerde frajilite kırığı, en az 3 ay ≥ 5 mg/gun prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı, hipogonadizm ya da erken menopoz, düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da ciddi kilo kaybı, romatoid artrit,

osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, sigara, artmış alkol tüketimi, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı ve sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı durumunda osteoporoz açısından taranmalıdır (16).

2.2.5. Osteoporozda tanı

2.2.5.1. DEXA(DXA)

Günümüzde osteoporoz tanısında kullanılan standart yöntem DXA'dır. Tanı dışında DXA tedavi başlanması ve takibinde de değerlidir. Bunların haricinde vertebra ve kalçada yaş ilerledikçe ortaya çıkan osteofit, kırık, osteoartroz, skolyoz, kifoz, aortadaki kalsifikasyonlar, protez, safra kesesi taşları varlığında kemik yoğunluğu daha yüksek çıkabilir. Bu durumların kantitatif kompüterize tomografi ile değerlendirilmesi daha uygun olur (17). DXA'nın başlıca dezavantajı hastaların radyasyona maruz kalması (18).

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısında T skoru kullanılmaktadır. T skoru -1 ve üzeri ise normal, -1 ile -2.5 arası ise osteopeni, -2.5 ya da daha düşük ise osteoporoz, -2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık var ise ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz şeklinde yorumlanır. Premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde ise Z skoru kullanılması önerilmektedir (16). Z skoru -2 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi" söz konusudur.(16) DXA ile genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri yapılır. (16).

2.2.5.2. Kantitatif kompüterize tomografi (KKT)

Kalça ve omurganın volumetrik kemik dansitesini ölçmesi, kortikal ve trabekuler kemiği ayrı ayrı ölçmesi nedeniyle KKT, DXA'dan farklıdır (18). Kadınlarda kullanımına yönelik veriler mevcut iken erkeklerde veriler yetersizdir. Kırık riskinin belirlenememesi, yüksek radyasyon ve pahalı olması nedeni ile osteoporoz tanısında tercih edilmemektedir(18) .

2.2.5.3. Kantitatif ultrason

Kantitatif ultrason kemik kırıklarının öngörmede kullanılabilen iyi bir araçtır, ancak sonuçları DXA kadar güvenilir değildir (19).

2.2.5.4. Biokimyasal belirteçler

Kemiğin yıkım ve yapımı sırasında, kanda ve idrarda bazı maddeler açığa çıkar. Bu maddelere kemik döngü belirteçleri denir. Bu belirteçler osteoporoz tanısında değil takibinde ya da sürecin kontrolünde kullanılabilir.(15,16). Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları(s-CTX), idrar N telopeptidi (NTX) kemik yıkımı gösteren belirteçlerdir. Kemik yapım belirteçleri arasında serum kemik spesifik alkalen fosfatazı (BSAP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip I N propeptidi (s-PINP). Ayrıca tedavi planı yaparken Kalsiyum metabolizması ile ilgili hormaon ve biyokimyasal belirteçlere (kalsiyum, fosfor, D vitamini, parathormon, v.b.) bakılması gereklidir.

2.2.6. Osteoporozda kırık riskinin belirlenmesi

Osteoporoz hastalarında kırık riskinin belirlenmesi tedavi açısından yardımcı olabilir. 2008 yılında WHO çalışma grubu tedavi almayan hastalarda 10 yıllık kalça kırık riski ya da majör osteoporotik kırık riskini gösteren, (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) FRAX'ın kullanılmasını önermiştir (14,20,21,22). Yalnızca FRAX kullanımı ile tedavi kararı alınmaz, farmakolojik tedavi kararını vermek için hastanın klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi gereklidir. (16)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD Polikliniğinde miyelodisplastik sendrom tanısı ile izlenen ve kemik sağlığına yönelik tetkikleri yapılmış tüm hastalar geriye dönük olarak dahil edildi.

3.1.1. Hasta dahil etme ölçütleri

- a. Yaşı >18 yıl olmak
- b. MDS tanısı patolojik olarak kanıtlanmış olmak (tüm MDS tipleri kabul edilmiştir)
- c. Rutin takip sırasında kemik sağlığı ile ilişkili tetkikleri bulunmak (Vitamin D, kalsiyum, Fosfor, DXA)

3.2. Çalışma tasarımı ve veri toplama

Çalışma, geriye dönük olarak planlanmış bir dosya taramasıdır. Hasta verileri Tablo 6'da sunulan "Olgu Bildirim Formu" kullanılarak Cerrahpaşa Erişkin Hematoloji Polikliniği dosyaları ve hastane bilgi işlem kayıtlarından elde edilmiştir.

R-IPSS skoru dosyada bulunmadığı takdirde, tanı anındaki veriler kullanılarak (www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator) adresindeki online hesaplayıcı yardımı ile saptanmıştır.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Veriler IBM - SPSS Statistics® 2018 yazılımı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde hasta sayısının az olması ve tüm verilerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile sonuçlar ortanca değer olarak verildi.

Kemik sağlığı ile ilişkili parametreler (DXA femur/lomber skorları, vitamin D düzeyleri) ile transfüzyon ve diğer demografik veriler arasındaki ilişkiye Pearson bağıntı analizi yapılarak bakıldı. Grupların ortalamaları karşılaştırılırken T testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 7. Olgu Rapor Formu

Adı, Soyadı:	Tanı tarihi:
Doğum Tarihi:	Çalışmaya alınma tarihi:
TC #	İzlem süresi:
Protokol #	Boy:
Telefon:	Kilo:
	BMI:

MDS İLE İLİŞKİLİ ÖYKÜ/BULGU

MDS-FAB:	Şu ana dek takılan ES miktarı:
MDS-WHO:	Şu ana dek takılan trombosit miktarı:
Sitogenetik anomali:	Splenomegali: Tanıda <input type="checkbox"/> (.....cm) İzlemde <input type="checkbox"/> (.....cm)
FISH:	Hepatomegali: Tanıda <input type="checkbox"/> (.....cm) İzlemde <input type="checkbox"/> (.....cm)
Tanıda Kİ fibroz düzeyi:	
Tanıda Kİ blast oranı:	Ciltte döküntü: Eklem bulgusu:

EK HASTALIK

Hipertansiyon(süre):	Diğer:
DM (tip/süre):	
İKH (süre):	
KBY (süre):	
Kr. Karaciğer Has.(süre):	
Kanser (tanı/süre)	İlaç:
Sigara (paket/yıl): Alkol:	

PROGNOZ (tanı anında hesaplanan)

IPSS-R:	IPSS-RA:	IPSS:
IPSS-R [açıklamalar için bkz. Ek-1] (http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/ adresinden hesaplanabilir)	IPSS (http://www.qxmd.com/calculate-online/hematolog/v/myelodysplastic-syndrome-prognosis-ipss adresinden hesaplanabilir)	
Hemoglobin (g/dl):	Kemik iliğindeki blast oranı:	
Mutlak nötrofil sayısı ($\times 10^9/l$):	Karyotip:	
Trombosit sayısı ($\times 10^9/l$):	Sitopenilerin sayısı:	
Kemik iliğindeki blast oranı (%):		
Sitogenetik kategori:		
YAŞA UYARLANMIŞ IPSS-R (IPSS-RA)		
		KARYTOPE defined as Good : Normal, -Y, del(5q), del(20q); Poor : chromosome 7 anomalies, complex (3 or more abnormalities); and Intermediate : all others. CYTOPENIAS defined as Hb <100g/L, ANC < 1,800/uL, and platelets < 100,000/mm ³ .

TEDAVİ

Bugüne kadar kullanılan tedaviler
Epo (süre/doz/sonuç):
Epo+G-CSF (süre/doz/sonuç):
Thalidomid (süre/doz/sonuç):
Lenalidomid (süre/doz/sonuç):
Azasitidin (süre/doz/sonuç):
Desitabin (süre/doz/sonuç):
Sitarabin (süre/doz/sonuç):
Hidroksiüre (süre/doz/sonuç):
Diğer:
Demir şelatörü (preparat/süre/doz/sonuç):

TANIDA LABORATUAR

Hemoglobin:	Kan şekeri:
Hematokrit:	Üre:
Lökosit:	Kreatinin:
Trombosit:	ALT:
CRP:	AST:
HBsAg:	GGT (N:.....)
Anti-Hbs:	ALP:
Anti-HbcIgG:	Ca:
Anti-HCV:	Fosfor:
Anti-HAVIgG:	T. Prot:
Anti-HIV:	Alb:
Ferritin:	LDH: (N:.....)
Demir:	Diğer:
DBK:	

GÜNCEL LABORATUAR

Hemoglobin:	Kan şekeri:
Hematokrit:	Üre:
Lökosit:	Kreatinin:
Trombosit:	ALT:
CRP:	AST:
Ferritin:	GGT (N:.....)
Demir:	ALP:
DBK:	Ca:
T. Prot:	Fosfor:
Alb:	Vit. D
LDH: (N:.....)	

DEKSA

--

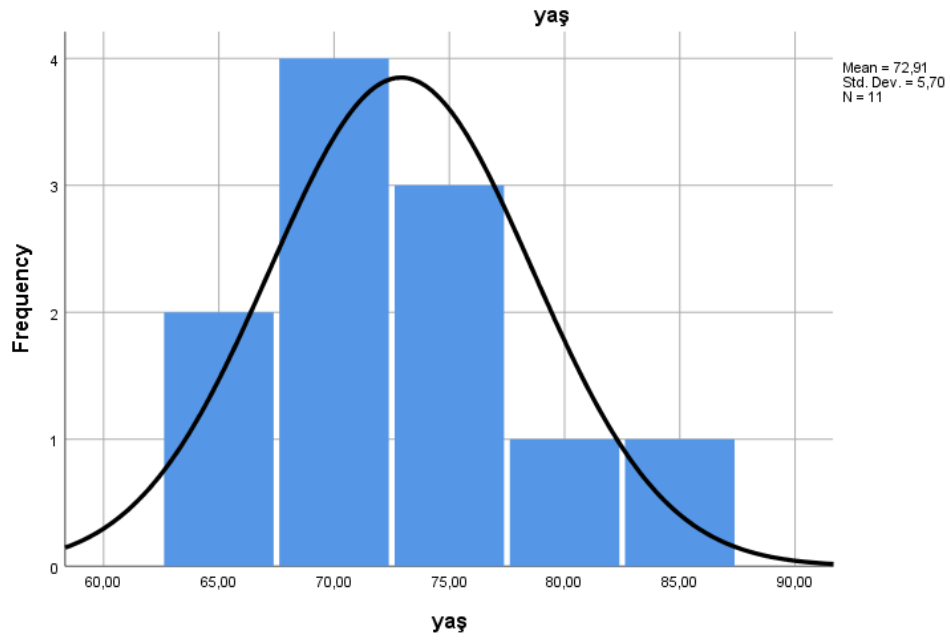
IV. BULGULAR

Çalışmaya kemik yoğunluğu ölçümü ve vitamin D düzeyleri bulunan toplam 11 MDS hastası dahil edilebilmiştir. Hastaların klinik ve özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir (Şekil 1-4).

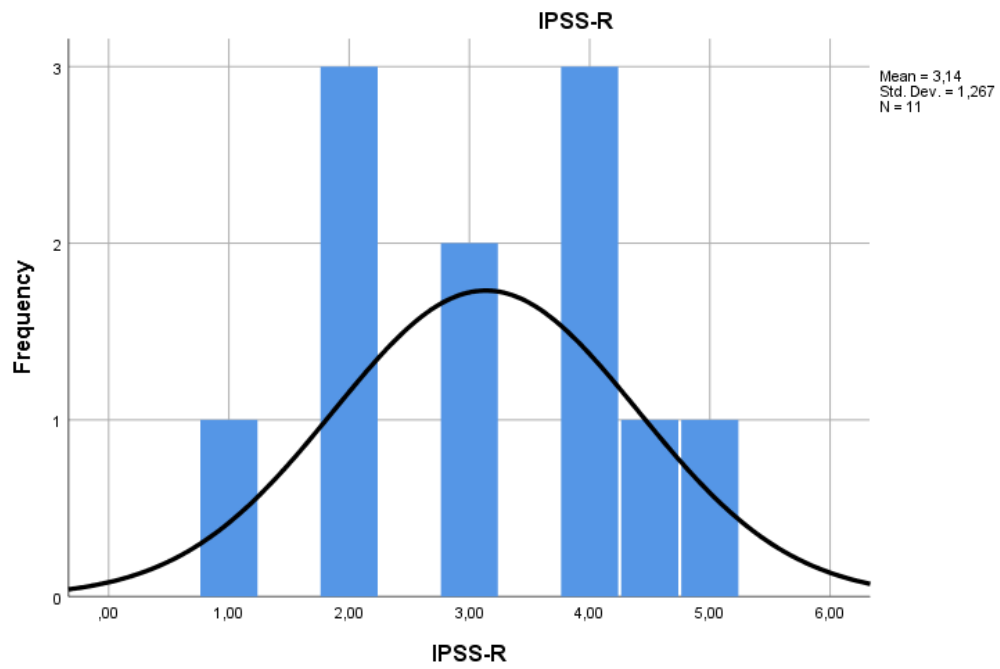
Tablo 7. Hasta özellikleri

Yaş (yıl, ortanca [aralık])	72 [65-84]
Cinsiyet (K/E)	5/6
Tanıda yaş (yıl, ortanca [aralık])	71 [63-78]
İzlem süresi (ay, ortanca [aralık])	24 [12-78]
<ul style="list-style-type: none">● RARS● RA-U● RCUD● RAEB-I● RAEB-II	 1 1 5 1 3
<ul style="list-style-type: none">● DM● Hipertansiyon● BPH● RA● Kronik böbrek yetersizliği● Tubuler adenom	 4 7 1 1 1 1
R-IPSS (ortanca [aralık])	3 [1-5]
Eritrosit transfüzyonu (ortanca [aralık])	3 [0-37]
İzlem yılı başına transfüzyon (ortanca [aralık])	1,25 [0-15]
D vitamini (ng/ml, ortanca [aralık])	18 [5-37,5]
DXA lomber (ortanca [aralık])	-1,3 [-3,4-2,3]
DXA femur (ortanca [aralık])	-1,9 [-2,2-1,1]
Kemik yoğunluğu <ul style="list-style-type: none">● Normal● Osteopeni● Osteoporoz	 2 7 2

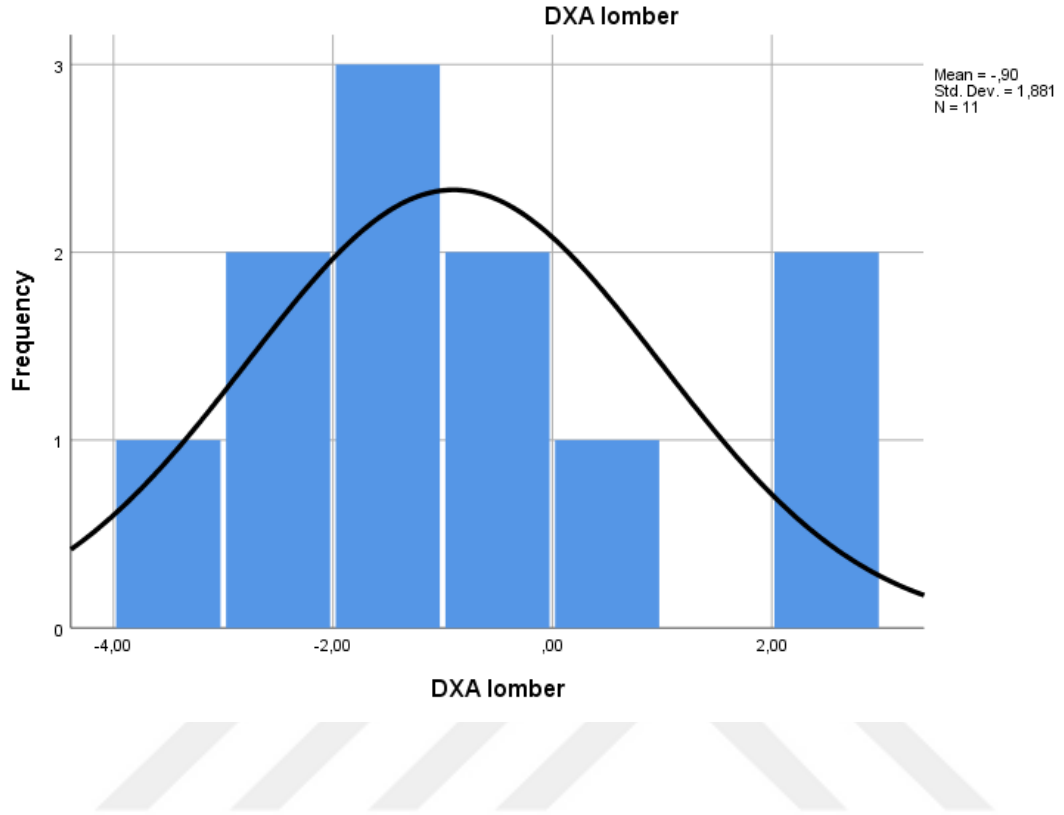
Şekil 1. Yaş dağılımı



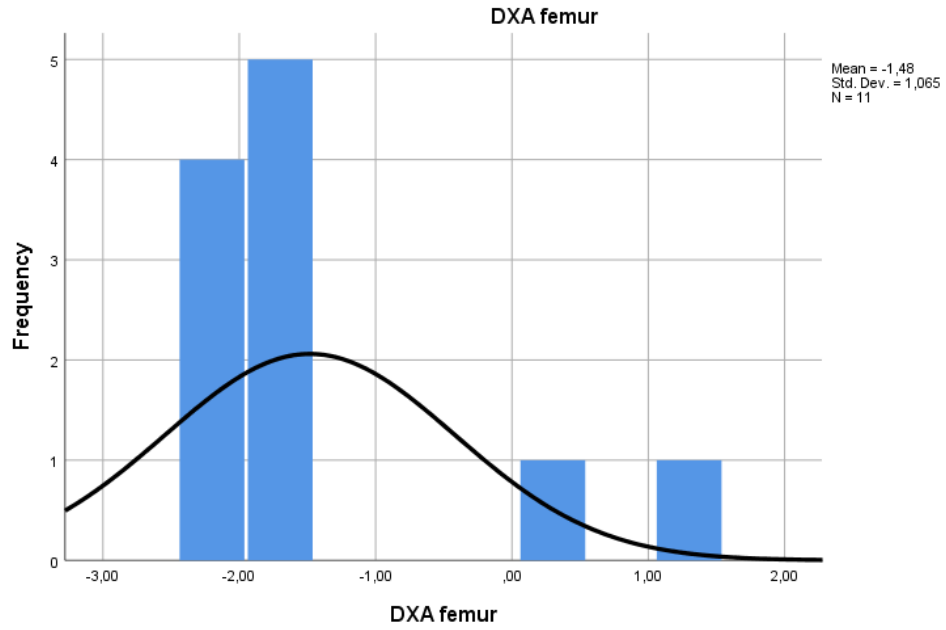
Şekil 2. R-IPSS dağılımı



Şekil 3. Lomber kemik yoğunluğu değerlerinin dağılımı



Şekil 4. Femur kemik yoğunluğu değerlerinin dağılımı



İki hasta dışında DXA yapılan hastaların tamamında osteopeni veya osteoporoz düzeyinde kemik yoğunluğunda azalma saptandı. DXA tetkiki normal olarak saptanan hastalardan biri 69 diğeri 72 yaşında idi. Altmışdokuz yaşındaki hastanın D vitamini düzeyi 14,9 ng/ml iken 72 yaşındaki hastanın D vitamini 37,5 ng/dl seviyesinde bulundu. Son hasta D vitamini replasmanı altında idi. Her iki hasta da erkekti. D vitamin düzeyi düşük olan hasta R-IPSS'e göre yüksek riskli olup yaklaşık 2,5 yıldır MDS tanısı ile toplam 21 ünite eritrosit süspansiyonu kullanmıştı. Söz konusu hasta RAEB-II endikasyonu ile başlanan azasitidinden fayda görmekteydi (20.kür). D vitamin düzeyi >30 ng/ml olan hasta ise azasitidine refrakterdi. Hastanın R-IPSS skoru orta dereceliydi, ön planda trombositopeni ile seyrediyordu. Hematoloji polikliniğinden izlenmekte olduğu son bir yıl içinde 26 ünite havuzlanmış trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştı. Eritrosit transfüzyon gereksinimi yoktu.

Osteopeni veya osteoporoz saptanan 9 hastanın verileri DXA tetkikinde normal kemik yoğunluğu gözlenen 2 hasta ile karşılaştırıldığında yaş ve izlem süreleri açısından bir fark gözlenmedi. Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı. R-IPSS ortanca değerlerinin osteoporozu olmayan 2 hastada olan 9 hastaya nazaran daha yüksek olduğu görüldü (4,5'e karşılık 3). Nitekim bu hastalarda eritrosit transfüzyon gereksinimi daha fazla idi: Osteoporoz veya osteopenisi olanlarda yıl başına 1,25 ünite iken kemik yoğunluğu normal olan 2 hastada yıllık transfüzyon gereksinimi 4,2 ünite olarak bulundu. Yine kemik yoğunluğu normal olanlarda D vitamini düzeyi osteoporoz veya osteopenisi olanlara nazaran daha yüksekti (26ng/ml'ye karşılık 18ng/ml).

Osteoporoz/penisi olan hastalarla normal kemik yoğunluğu bulunan hastalar transfüzyon gereksinimi, vitamin D düzeyleri, R-IPSS skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, bu değerlendirmede hasta sayısının az oluşu göz önüne alınmalıdır.

DXA değerlerinin dolayısı ile kemik yoğunluğunun transfüzyon, yaş, vitamin D düzeyleri, R-IPSS ile bir bağıntısı olup olmadığı araştırıldığında beklenildiği üzere osteoporoz varlığı ile DXA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanırken sadece R-IPSS ile lomber DXA değeri arasında sınırdan anlamlı bir doğrusal bağıntı gösterilebilmiştir ($r=0,619$; $p=0,04$). Diğer parametreler birbiri ile ilişkili görünmemektedir. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir (Tablo 8).

Tablo 8. Bağntı analizi

		yaş	IPSS-R	ES	yıllık transfüzyon	D vitamini	DXA lomber	DXA femur	osteoporoz
yaş	Pearson Correlation	1	-,150	-,461	-,457	-,235	,063	-,062	-,250
	Sig. (2-tailed)		,659	,154	,157	,486	,853	,856	,459
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
IPSS-R	Pearson Correlation	-,150	1	-,443	-,411	,039	,619*	,491	-,499
	Sig. (2-tailed)	,659		,172	,209	,909	,042	,125	,118
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
ES	Pearson Correlation	-,461	-,443	1	,969**	-,222	-,208	-,126	,187
	Sig. (2-tailed)	,154	,172		,000	,512	,539	,711	,582
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
yıllık transfüzyon	Pearson Correlation	-,457	-,411	,969**	1	-,174	-,149	-,122	,108
	Sig. (2-tailed)	,157	,209	,000		,609	,662	,721	,751
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
D vitamini	Pearson Correlation	-,235	,039	-,222	-,174	1	,387	,454	-,332
	Sig. (2-tailed)	,486	,909	,512	,609		,240	,161	,319
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
DXA lomber	Pearson Correlation	,063	,619*	-,208	-,149	,387	1	,796**	-,899**
	Sig. (2-tailed)	,853	,042	,539	,662	,240		,003	,000
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
DXA femur	Pearson Correlation	-,062	,491	-,126	-,122	,454	,796**	1	-,832**
	Sig. (2-tailed)	,856	,125	,711	,721	,161	,003		,002
	N	11	11	11	11	11	11	11	11
osteoporoz	Pearson Correlation	-,250	-,499	,187	,108	-,332	-,899**	-,832**	1
	Sig. (2-tailed)	,459	,118	,582	,751	,319	,000	,002	
	N	11	11	11	11	11	11	11	11

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

V. TARTIŞMA

Miyelodisplastik sendrom, ön planda çevresel kanda sitopeni ve hiper/normosellüler kemik iliğinde displazi ile seyreden, akut miyeloid lösemiye dönüşüm riski bulunan heterojen bir grup hastalığın ortak adıdır.

MDS'nin prognozu değişkendir; hastaların yaşam beklentisi normal/normale yakın olabileceği gibi agresif gidişli MDS türleri hızla ölüme neden olabilir. Hastaların yaklaşık %30'u AML'ye dönüşmektedir. MDS klinik seyir ve prognozları farklı birden çok alt tipe ayrılmaktadır . Bu alt tiplerin ötesinde MDS'de sağkalım ve prognozu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bugüne kadar bilinen prognostik skorlama veya sınıflama sistemleri daha çok morfoloji, genetik ve sitopeniler üzerine kurulmuştur . Söz konusu sistemler transfüzyon sıklığı, komorbid durumlar veya yaşam kalitesi gibi hastaların sağkalımında önemli rol oynayabilecek parametreleri içermediğinden prognoz hakkında yeterli bilgi verememektedir .

MDS hastalarının yaklaşık %80'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu ve genel popülasyonun %45'inde, 65 yaş ve üzerindeki popülasyonun ise %88'inde en az bir eşlik eden hastalığın var olduğu düşünülürse eşlik eden hastalıkların MDS seyirinde önemli bir etkisinin olacağı açıktır (23, 24). Nitekim eşlik eden hastalıkların prognoz veya klinik seyir ile ilişkisi bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (23, 24).

MDS tanısı alan hastaların genellikle ileri yaş grubunda yer alması nedeniyle bu hastalarda osteopeni veya osteoporoz görülmesi beklenmektedir. Ancak, literatürde MDS hastalarında osteoporoz veya kemik yoğunluğu ile ilgili yapılmış nitelikli çalışma bulunmamaktadır. MDS tanılı hastaların bir kısmında prognozun kötü seyretmesi ve agresif gidiş nedeniyle osteoporoz gibi yan hastalık sayılabilecek hayati olmayan klinik durumlara yeterince önem verilmemesi bunun nedeni olabilir. Ayrıca, MDS'in kendi komplikasyonları dışında ileri yaşa bağlı DM, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi ek hastalıkların azalmış kemik yoğunluğundan daha ön planda bulgu vermesi nedeniyle osteoporoz bu hasta grubunda dikkat çeken bir hastalık olmamıştır.

Buradan yola çıkarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD Polikliniğinde takipli MDS hastalarından osteoporoz açısından tetkik edilmiş

olanları geriye dönük taramayı amaçladık. Dosyasına ulaşılabilen 105 MDS tanılı hastanın sadece 11'inde ön planda kemik ağrısı ve iskelet sistemine ait yakınmalar nedeniyle kemik sağlığına yönelik tetkik yapılmış olduğunu gözlemledik. Söz konusu 11 hastadaki kemik yoğunluğu ölçümleri, vitamin D düzeyleri ile transfüzyon, prognostik skor ve yaş arasında bir ilişki olup olmadığına baktık.

MDS ve osteoporoz ile ilişkili literatürde veri son derece sınırlıdır. Datzmann ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan ve Almanya'nın Saksonya Eyaletindeki sağlık sigorta kayıtlarının incelenmesine dayanan bir çalışmada toplam 2 milyonu bulan hastadan 60 yaş ve üzerindeki 800.000'i aşkın kişide osteoporoz, MDS ve AML sıklığı sırasıyla, %2,62, %0,14 ve % 0,10 düzeyinde saptanmıştır. Bu verilerden yola çıkarak araştırmacılar cinsiyet ve yaşa göre düzeltilmiş bir model yardımıyla MDS hastalarında osteoporoz gelişme riskinin 1,87 kat fazla; bunun yanında osteoporoz hastalarında MDS görülme riskinin de yaklaşık 1,5 kat artmış olduğunu hesaplamışlardır. AML ile osteoporoz arasında bir ilişki gösterilememiştir (25).

Datzmann ve arkadaşlarının çalışmasında yazarlar sözkonusu MDS-osteoporoz birlikteliğini osteohematopoietik alanda bozulmuş mikroçevre koşulları ile açıklamaya çalışmışlardır. Ancak bu durum mevcut verilerle bir spekülasyondan öteye gidememiştir. Bu çalışma osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların MDS'ye yol açıp açmadığı konusuna yanıt verebilecek şekilde tasarlanmadığından bu konuda bir çıkarım yapmak mümkün olmasa da, önceden bilinen MDS tanılı hastalarda daha sonradan osteoporoz geliştiğinin gözlenmiş olması osteoporoz ilaçlarına bağlı MDS ortaya çıkması olasılığını kısmi de olsa reddetmek için yeterli olabilir (25).

Çalışmamız ileriye dönük tasarlanmış bir araştırma olmadığından MDS'te osteoporozun sıklığı konusunda bir çıkarım yapmamız mümkün olmamıştır. Bunun için yeterli sayıda hasta ve kontrol içeren cinsiyet ve yaş uyumlu grupların karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamız sadece yüksek R-IPSS'li hastalarda lomber kemik yoğunluğunun da arttığını düzündür. Sınırdan anlamlı bir sonuç elde ettik; ancak hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonucun anlamlılığını değerlendirmek güçtür. Dolaylı olarak değerlendirilirse osteoporozun daha çok düşük riskli MDS hastalarında görüldüğü yorumu yapılabilir. Bu durum düşük riskli MDS hastalarında hastalığın daha yavaş seryetmesine bağlı

izlem süresinin uzun olması ile açıklanabilirse de kendi çalışmamızda yer alan düşük ve orta riskli 2 grup arasında izlem süresi açısından fark tespit edilmemiştir.

MDS'te görülen osteoporozun bir diğer açıklaması da transfüzyon ile ilişkisinden kaynaklanabilir. Ancak bu konu ile ilişkili literatürde veri yoktur. Bir diğer hematolojik hastalık olan hemofilide topluma nazaran daha erken yaşta ve artmış oranda osteoporoz bildirilmiştir (26). Bu durum eklem kısıtlılığına bağlı hareketsizlik, sedanter, eve bağımlı yaşam, azalmış güneşe maruziyet, dolayısıyla D vitamini eksikliği gibi etkenlere bağlanmıştır. MDS hastalarında da anemi, enfeksiyon riski ve kanama endişesine bağlı olarak benzeri hareket kısıtlamaları ve izole, gün ışığından uzak yaşam söz konusu olabilir ancak unutmamak gerekir ki, MDS hastaları hemofili hastalarına nazaran daha ileri yaş grubunda yer alır ve yaşa bağlı osteoporoz riski ile karı karşıyadır. Nitekim, ülkemizde 2010 yılında yapılan FRAKTURK çalışmasına göre 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni, %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12,9 ve erkeklerde % 7,5'dur. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam yılda 24.000 olduğu ve bunların %73'unun kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu bildirilmiştir (13).

Yaşa bağlı artmış osteoporoz riski MDS hastalarında yukarıda bahsedilen ek risk faktörleri nedeniyle daha yüksek oranlarda kendini gösterebilir. Ancak artmış osteoporoz riskinin MDS'de sağkalım üzerine etkisi bilinmemektedir. Bizim az sayıda hasta içeren çalışmamızda kemik sağlığı ile ilgili verileri olanlardan izlem süresinde kaybedilen olmamıştır. Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri, Ohio Eyaletinde tek merkezden bildirilen bir çalışmada 2001-2012 yılları arasında izlenen 187 yüksek riskli MDS/AML hastasında osteoporoz/osteopeni varlığının toplam sağkalım üzerine etkisi geriye dönük olarak araştırılmıştır (27). Söz konusu kohortta 8'i osteoporoz ve 23'ü osteopenik olan toplam 31 hastanın kemik yoğunluğu normal diğer MDS/AML hastaları ile sağkalım açısından yapılan karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak, MDS gerek bir ileri yaş hastalığı olması sebebiyle, gerekse hastalık yüküne bağlı hareket kısıtlılığı, sedanter yaşam, beslenme bozukluğu, enfeksiyon sıklığı gibi kemik sağlığını dolaylı veya doğrudan ilgilendiren durumların etkisinde osteoporoz açısından bir zemin oluşturmaktadır (26, 28). Literatürde bulunan az sayıdaki çalışma MDS - osteoporoz/osteopeni birlikteliği hakkında bir ipucu verse de hastalığın heterojen olması, çevresel faktörler, coğrafi değişkenler gibi birçok sebepten bu çalışmaları sağlıklı değerlendirmek mümkün olamamaktadır. Kendi çalışmamızın en büyük kısıtı hasta sayısının azlığıdır. Günümüzde prospektif çalışma yapmanın zorluklarına istinaden geriye dönük olarak tasarlanmış olan bu çalışmanın yine de literatürde son derece az incelenmiş bu konu hakkında bir farkındalık uyandırarak daha büyük prospektif çalışmalara önayak olacağını ümit etmekteyiz.

İleriye dönük çalışmalarda istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşabilmek amacıyla hasta gruplarının prognostik sınıf, yaş, cinsiyet gibi parametreler açısından homojen hale getirilmesi önem taşımaktadır.

VII. TÜRKÇE ÖZET

Miyelodisplastik sendrom tanısı alan hastaların genellikle ileri yaş grubunda yer alması nedeniyle bu hastalarda osteopeni veya osteoporoz görülmesi beklenmektedir. Ancak, literatürde MDS hastalarında osteoporoz veya kemik yoğunluğu ile ilgili yapılmış nitelikli çalışma bulunmamaktadır. MDS tanılı hastaların bir kısmında prognozun kötü seyretmesi ve agresif gidiş nedeniyle osteoporoz gibi yan hastalık sayılabilecek hayati olmayan klinik durumlara yeterince önem verilmemesi bunun nedeni olabilir. Ayrıca, MDS'nin kendi komplikasyonları dışında ileri yaşa bağlı DM, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi ek hastalıkların azalmış kemik yoğunluğundan daha ön planda bulgu vermesi nedeniyle osteoporoz bu hasta grubunda dikkat çeken bir hastalık olmamıştır.

Buradan yola çıkarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD Polikliniğinde takipli MDS hastalarından osteoporoz açısından tetkik edilmiş olanları geriye dönük taramayı amaçladık. Dosyasına ulaşılabilen 105 MDS tanılı hastanın sadece 11'inde ön planda kemik ağrısı ve iskelet sistemine ait yakınmalar nedeniyle kemik sağlığına yönelik tetkik yapılmış olduğu, söz konusu 11 hastadaki kemik yoğunluğu ölçümleri, vitamin D düzeyleri ile transfüzyon, prognostik skor ve yaş arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya alınan hastalardan 9'unda osteopeni veya osteoporoz düzeyinde kemik yoğunluğunda azalma saptandı. DXA tetkiki normal görülen 2 hastadan biri 69 diğeri 72 yaşında idi, bu iki hastanın D vitamin düzeyleri sırasıyla 14.9 ng/ml ve 37,5 ng/ml olarak görüldü. D vitamin düzeyi düşük olan hasta R-IPSS'e göre yüksek riskli olup yaklaşık 2,5 yıldır MDS tanısı ile toplam 21 ünite eritrosit süspansiyonu kullanmıştı. Söz konusu hasta RAEB-II endikasyonu ile başlanan azasitidinden fayda görmekteydi. D vitamin düzeyi >30 ng/ml olan hasta ise azasitidine refrakterdi. Hastanın R-IPSS skoru orta dereceliydi, ön planda transfüzyon gerektiren trombositopeni ile seyrediyordu. Osteopeni veya osteoporoz saptanan 9 hastanın verileri ile DXA tetkikinde normal kemik yoğunluğu gözlenen 2 hastanın verileri karşılaştırıldığında yaş ve izlem süreleri açısından bir fark gözlenmedi.

Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı. R-IPSS ortanca değerlerinin osteoporozu olmayan 2 hastada olan 9 hastaya nazaran daha yüksek

olduğu görüldü ve bu hastalarda eritrosit transfüzyon gereksinimi daha fazla idi. Osteoporoz veya osteopenisi olan hastalarla normal kemik yoğunluğu bulunan hastalar transfüzyon gereksinimi, vitamin D düzeyleri, R-IPSS skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, bu değerlendirmede hasta sayısının az oluşu göz önüne alınmalıdır.

DXA değerlerinin dolayısı ile kemik yoğunluğunun transfüzyon, yaş, vitamin D düzeyleri, R-IPSS ile bir bağlantısı olup olmadığı araştırıldığında beklenildiği üzere osteoporoz varlığı ile DXA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanırken sadece R-IPSS ile lomber DXA değeri arasında sınırda anlamlı bir doğrusal bağlantı gösterilebilmiştir.

Çalışmamız ileriye dönük tasarlanmış bir araştırma olmadığından MDS'de osteoporozun sıklığı konusunda bir çıkarım yapmamız mümkün olmamıştır. Bunun için yeterli sayıda hasta ve kontrol içeren cinsiyet ve yaş uyumlu grupların karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızda sadece yüksek R-IPSS'li hastalarda lomber kemik yoğunluğunun da arttığını düşündüren sınırda anlamlı bir sonuç elde ettik; ancak hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonucun anlamlılığını değerlendirmek güçtür. Dolaylı olarak değerlendirilirse osteoporozun daha çok düşük riskli MDS hastalarında görüldüğü yorumu yapılabilir. Bu durum düşük riskli MDS hastalarında hastalığın daha yavaş seyretmesine bağlı izlem süresinin uzun olması ile açıklanabilirse de kendi çalışmamızda yer alan düşük ve orta riskli 2 grup arasında izlem süresi açısından fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, MDS gerek ileri yaş hastalığı olması sebebiyle gerek kemik sağlığını dolaylı ilgilendiren durumların etkisiyle osteoporoz açısından bir zemin oluşturmaktadır. Literatürde bu konudaki az çalışma MDS- osteoporoz birlikteliği hakkında ipucu verse de hastalığın heterojen olması, çevresel faktörler, coğrafi değişkenler gibi birçok sebepten bu çalışmaları sağlıklı değerlendirmek mümkün olamamaktadır. Geriye dönük olarak tasarlanmış olan bu çalışmanın yine de literatürde son derece az incelenmiş bu konu hakkında bir farkındalık uyandırarak daha büyük prospektif çalışmalara önyak olacağını ümit etmekteyiz. İleriye dönük çalışmalarda istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşabilmek amacıyla hasta gruplarının prognostik sınıf, yaş, cinsiyet gibi parametreler açısından homojen hale getirilmesi önem taşımaktadır.

VIII. SUMMARY

Since the patients diagnosed with myelodysplastic syndrome are usually in the elderly group, osteopenia or osteoporosis is expected in these patients. However, there are no sufficient studies on osteoporosis or bone density in MDS patients. This may be due to the poor prognosis and aggressive course of some patients with MDS and the inadequate clinical conditions which may be considered as a side disease such as osteoporosis. Moreover, osteoporosis was not a remarkable disease in this patient group because of the fact that advanced age-related diseases were more prominent.

In this study, we aimed to examine MDS patients retrospectively, in terms of osteoporosis who were followed-up in Cerrahpasa Medical Faculty Internal Medicine Department, Department of Hematology. In only 11 of the 105 MDS patients which we had access to the data of bone health and bone disease were evaluated in the foreground due to complaints of bone pain and skeletal system.

In 11 patients included in this study, nine of them had decreased bone density at osteopenia or osteoporosis level. The 2 patients who had normal DXA examination were 69 and 72 years old. The vitamin D levels of these two patients were 14.9 ng/ml and 37.5 ng/ml, respectively. The patient with low vitamin D levels had a high risk compared to R-IPSS and had used 21 units of packed red blood cell transfusion with the diagnosis of MDS for 2.5 years. The patient benefited from azacitidin, which was initiated with the indication of RAEB-II. The patient with vitamin D > 30 ng / ml was refractory to azacitidine, the R-IPSS score was intermediate with thrombocytopenia requiring transfusion. No difference was observed in terms of age and follow-up times when the data compared of 9 patients with osteopenia or osteoporosis and the 2 patients DXA examination with normal bone density.

No statistical analysis was performed due to the small number of patients. The median values of R-IPSS were higher in 2 patients with normal bone density and the need for erythrocyte transfusion was higher in these patients. No statistically significant difference was found between patients with osteoporosis or osteopenia compared to patients with normal bone density in terms of transfusion requirement, vitamin D levels and R-IPSS scores. However, the low number of patients should be considered in this evaluation. When DXA values are investigated, whether bone density is correlated with

transfusion, age, vitamin D levels, R-IPSS ; as expected, a statistically significant correlation was found between the presence of osteoporosis and DXA values, but only a significant linear correlation was found between R-IPSS and lumbar DXA values.

Since our study was not prospectively designed, we could not make an inference about the frequency of osteoporosis in MDS. For this purpose, prospective studies are needed comparing sex and age-matched groups with sufficient number of patients and controls. In our study, we obtained a borderline significant result, suggesting that lumbar bone density increased in patients with high R-IPSS only; however, it is difficult to assess the significance of this result due to the small number of patients. If evaluated indirectly, osteoporosis can be interpreted as seen in patients with low-risk MDS. Although this may be explained by the longer follow-up period due to the slower course of the disease in low-risk MDS patients, there was no difference in the follow-up period between the low and medium-risk groups in our study.

As a result, MDS provides a basis for osteoporosis due to the fact that it is an advanced age disease and it is indirectly related to bone health. Although few clinical study has given a clue about the association of MDS-osteoporosis, it is not possible to evaluate these studies reliable for many reasons such as heterogeneity of the disease, environmental factors and geographic variables. We hope that this retrospective study will still lead to greater prospective studies by awakening an awareness on this subject, in order to reach statistically significant results in future studies, it is important to homogenize patient groups in terms of prognostic class, age and gender.

IX. KAYNAKLAR

1. Bhatia R, Deeg HJ. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:77–82.
2. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica.* 2012;97:206–212.
3. Ghulam J. Mufti, John M. Bennett. Diagnosis And Classification Of Myelodysplastic Syndrome: International Working Group On Morphology Of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) Consensus Proposals For The Definition And Enumeration Of Myeloblasts And Ring Sideroblasts. *Haematologica* 2008 ; 11 : 1712-1717.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 1997 ; 3 : 2079-2088.
5. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003 ;3 : 120(6):1037-46.
6. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010 (www.nccn.org)
7. NMDS group. MDS Guideline Programme. (www.nmds.org/ez4/index.php?/nmds/Nordic-Care-Programme)
8. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008 ; 5 : 20;26(15):2505-11.
9. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 ; 5 : 15(5):650.
10. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological

- diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010 ; 2 : 45(2):219-34.
11. Harold N Rosen MD, Marc K Drezner MD, Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women, up to date, 2016
 12. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis Int. 1992 Nov;2(6):285-9.
 13. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. Bone 2003; 32:468.
 14. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. Metaanalysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010; 152:380.
 15. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 2006; 17:1726–1733.
 16. TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2016.
 17. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. J Clin Densitom 2008; 11:75.
 18. Michael Kleerekoper, MD, Screening for osteoporosis, up to date (erişim Aralık 2018)
 19. DíezPérez A, Marín F, Vila J, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitom 2003; 6:237.
 20. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. J Bone Miner Res. 2009;24:975-979.
 21. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. J Clin Densitom. 2008;11:473-477.

22. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229-35.
23. Esther Zipperer, Nina Tanha, Corinna Strupp. The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. *Haematologica.* 2014 ; 99(3): e31–e32.
24. Wang R, Gross CP, Halene S. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009 ; 12 : 1594-8.
25. Datzmann T, Trautmann F, Tesch F, Mies A, Hofbauer LC, Platzbecker U, Schmitt J. Associations of myeloid hematological diseases of the elderly with osteoporosis: A longitudinal analysis of routine health care data. *Leuk Res* 2018; 69: 81-86.
26. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2015; 21(5): 568-77.
27. Anand A, Al-sharif H, Abdelfatah M, Haller N, Al-Ameri A. Outcome Of Patients With Acute Myeloid Leukemia/High Risk Myelodysplastic Syndrome Based On Bone Mineral Density: Data From a Single center 2000-2012. *Blood* 2013 122:5008.6 Jan;91(1):76-89. doi: 10.1002/ajh.242
28. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):76-89