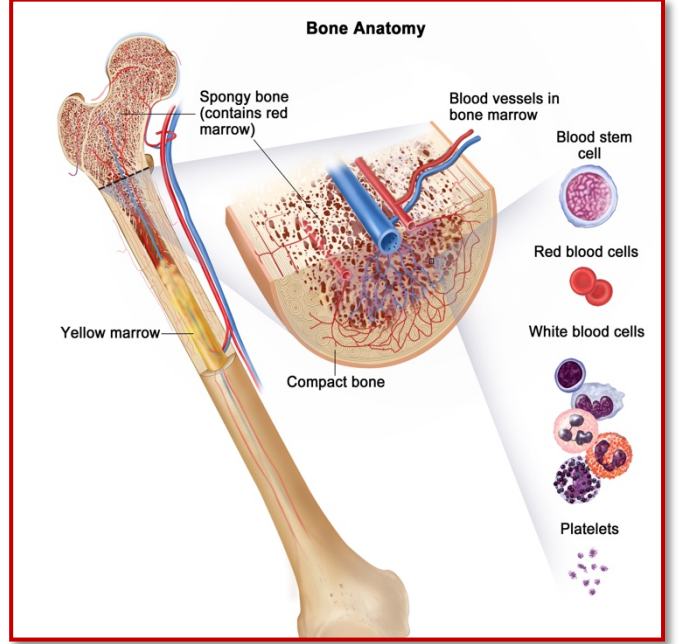


A'DAN Z'YE MİYELODİSPLASTİK SENDROM



Miyelodisplastik Sendrom (MDS) Nedir?

Miyelodisplastik sendrom, kemik iliği yetersizliği ve buna bağlı yeteri miktarda sağlıklı olgun kan hücresi üretilmemesi sonucu oluşan bir hastalıktır. MDS kazanılmış kemik iliği yetmezliğinin en sık nedenidir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 87.000 kişi MDS tanısı almaktadır.

Kemik iliği alyuvar (oksijen taşıyan kırmızı kan hücresi), akyuvar (enfeksiyonlara karşı koruyan beyaz kan hücresi) ve trombosit (pıhtılaşmayı sağlayan hücreler)'lerin üretiminden sorumlu kan fabrikası olarak tanımlanmaktadır.

MDS'li hastalarda ise kemik iliğinde yeterli ve sağlıklı miktarda üretim yapılamamakta ve kan sayımlarında düşüklük (sitopeni) görülmektedir. Etkilenen kan hücresi tipine bağlı olarak hastalarda şikayetler görülmektedir.

Sınırlı sayıda üretilen kan hücreleri de normal işlevlerini yerine getirememekte ve durum semptomların şiddetini arttırmaktadır.

Kemik iliğinde olgunlaşmamış lösemi hücresi olarak da adlandırılan "blast" hücreler görülebilmektedir. Kemik iliğinde blast hücre varlığının yüzde 20'ye ulaşması durumunda hastalık Akut Myeloid Lösemi (AML) olarak kabul edilir.

MDS lösemi öncüsü kan hastalığı olarak tanımlanmaktadır ve MDS hastalarının %30'unda lösemiye ilerleme görülmektedir.

MDS kimlerde görülür?

MDS bir ileri yaş hastalığıdır. İleri yaş, MDS için en büyük risk faktörüdür. MDS hastalarının ortalama tanı yaşı 76 olup, hastaların %86'sı 60 yaş ve üzeri popülasyondan oluşmaktadır.

MDS hastalarının %80'inde hastalığın nedeni belirlenememektedir. Bu MDS türüne **primer (birincil) MDS** adı verilmektedir.

İlerleyen yıllarda, toplumların ortalama yaşam süresi uzadıkça MDS görülme sıklığında belirgin bir artış beklenmektedir.



Kimler MDS gelişimi için risk altında?

Daha önce kanser tedavisi (kemoterapi veya radyoterapi) almış onkoloji hastalarında, bu tedavilerden itibaren 10 yıllık zaman diliminde MDS görülme riski artmaktadır. Bu MDS türü **tedaviye bağlı "sekonder (ikincil) MDS"** olarak adlandırılmaktadır. Sekonder MDS'lerde tedavi başarı oranları daha düşük ve lösemiye ilerleme riski daha yüksektir.

Uzun dönem ve yüksek miktarlarda benzen, kurşun gibi ağır metaller veya böcek ilaçlarına (pestisit) maruziyet, MDS riskinde artışa neden olmaktadır. Sigara ve tütün ürünü kullanımı da içeriğindeki benzen nedeniyle MDS riskini arttırmaktadır.

Erkeklerde MDS görülme sıklığı kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Erkeklerde aynı zamanda hastalığın seyri daha şiddetlidir.

MDS'in kalıtsal türleri oldukça nadir görülmekte olup, bu MDS türü daha çok çocukluk çağında teşhis edilmektedir.

MDS bulaşıcı bir hastalık değildir. Çalışmalarda, virüs veya bakteri gibi mikroorganizmalar ile MDS gelişimi arasında bir bağlantı gösterilememiştir.

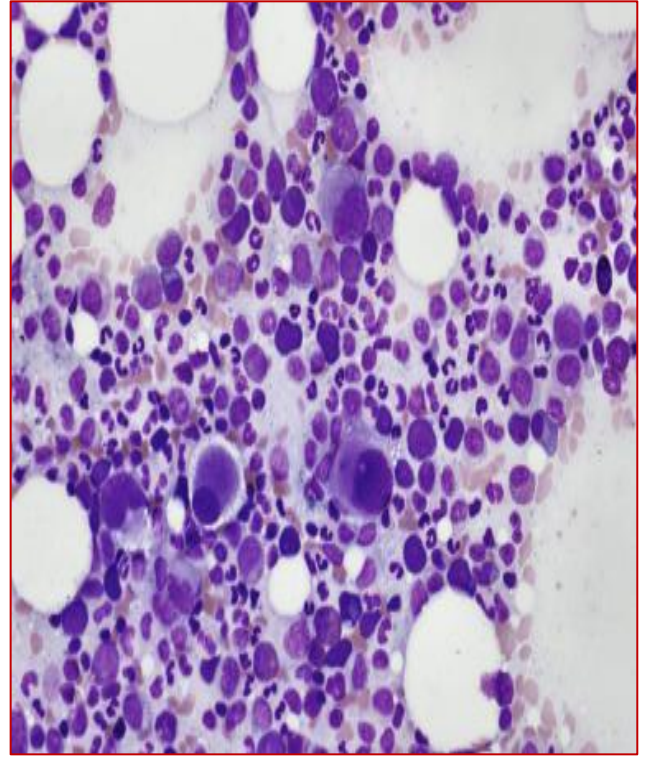
Hastaya MDS Tanısı Nasıl Konulur?

MDS'in erken evrelerinde kan sayımlarındaki düşüklük tek bulgu olabilmektedir. Kan sayımlarındaki düşüklüğün sebebi hekim tarafından detaylı olarak incelenmelidir.

MDS hem benzer klinik semptomlar hem de benzer laboratuvar sonuçları ile birçok farklı hastalık ile karışabilmektedir. MDS tanısında en önemli nokta, MDS hastalığını taklit edebilecek diğer durumların dışlanmasıdır. Bu durumların başında vitamin B12 ve B9 (folik asit) eksikliği, bakır eksikliği, viral hastalıklar (HIV, Hepatit B vb.), ilaç kullanımı ve diğer kan hastalıkları gelmektedir.

Hastalarda genellikle tam kan sayımı, VitB12 ve VitB9 düzeyleri, demir parametreleri (serum ferritin, transferin vb.), viral serolojik belirteçler (HIV, HBV ve HCV vb.) ve kan hücre yıkımını gösteren parametreler (LDH, haptoglobulin, retikülosit) kontrol edilir.

MDS'de en önemli ve değerli tanı yöntemi ise kemik iliği aspirasyon/biyopsidir. Alınan kemik iliği örneği uzman patoloğ tarafından, kan hücrelerinin morfolojisi (görünüm) ve sayıları açısından değerlendirilir.



Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi Nasıl Yapılır?

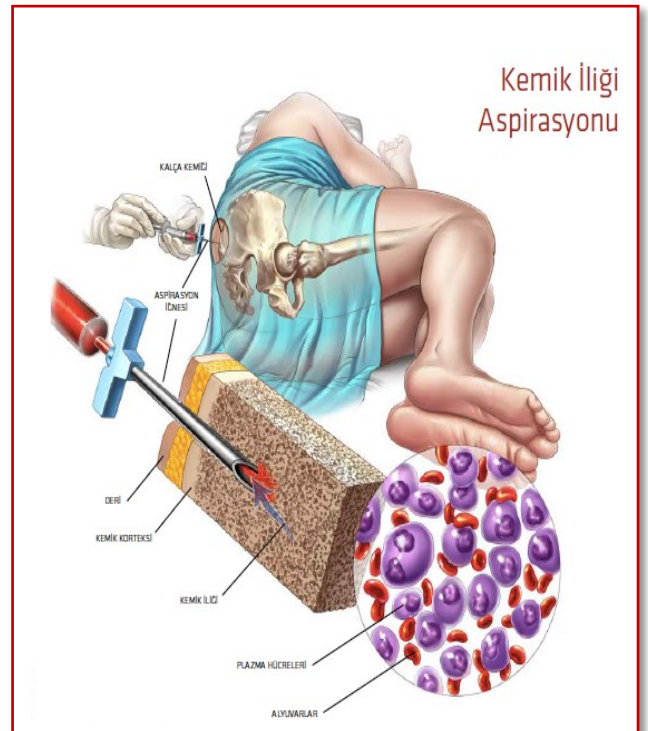
Kemik iliği tetkiki, kemik iliği hücrelerinin morfolojik (görünüm) incelenmesine ve genetik analizlerin yapılmasına (kromozomal anomali) olanak sağlar.

Kemik iliği aspirasyonu, özel bir teknik ile kemik iliğinden sıvı (kan) alınması, kemik iliği biyopsisi ise yine benzer teknik ile doku örneği alınması anlamına gelir.

Kemik iliği tetkiki yaklaşık 20 dakika süren ve oldukça güvenilir bir işlemdir. İşlem leğen kemiğinden yapılır.

İşlem, lokal anestezi veya hasta tercihinin göre hafif sedasyon (genel anestezi) altında gerçekleştirilebilir.

Hasta yan veya karnının üzerine yatırılır. İşlem yapılacak alan temizlenip steril hale getirildikten sonra lokal anestezi uygulanır. Doktor kemik iliği iğnesi ile bölgeye girdikten sonra, kemik iliği sıvısını (kan) enjektöre çekerek aspirasyonu tamamlar. Yine aynı iğne ile, kemik iliği dokusundan örnek alınarak (biyopsi) işlem tamamlanır.



Hastalarda Hangi Şikayetler Görülür?

Hastalar günümüzde genellikle rutin kan sayımlarında fark edilen düşüklük ile hastalığın erken evrelerinde MDS tanısı almaktadır. Hastalarda erken evrelerde genellikle semptom görülmemektedir.

İlerleyen evrelerde, sitopeninin şiddetine ve etkilenen kan hücre tipine bağlı olarak, hastalarda şikayetler gözlemlenir.

Anemi (düşük kırmızı kan hücre sayısı) her 10 MDS hastasının 8'inde karşılaşılan en sık bulgudur. Hastalar genellikle yorgunluk ve halsizlikten şikâyet ederler. Aneminin şiddeti arttıkça, hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı ve soluk deri rengi görülür. Özellikle yaşlı ve kalp problemleri bulunan hastalarda anemi hekim tarafından dikkatli tedavi edilmelidir.

Lökopeni (düşük beyaz kan hücre sayısı) ve özellikle nötropeni bulunan hastalarda, ateş ve uzun süren, inatçı veya sık tekrarlayan enfeksiyonlar (idrar yolu, solunum yolu enfeksiyonu) ile karşılaşılar.

Yaklaşık her 4 MDS hastasından 1'inde ise trombositopeni (düşük trombosit sayısı) görülmektedir. Trombositopeni varlığında kolay kanama (burun ve diş eti kanamaları) ve deride kızarıklık/ morarma (peteşi, purpura) görülmektedir. Ciddi trombositopeni varlığında ise hayatı tehdit edebilen spontan iç organ kanamaları oluşabilmektedir.



MDS Nasıl Sınıflandırılır ve Hastalığın Şiddeti Nasıl Belirlenir?

MDS kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır. Bu gruplandırma kemik iliği aspirasyon/biyopsi sonucu ve genetik analizlere göre yapılmaktadır.

Hastaların risk sınıflandırmasında ise günümüzde en yaygın olarak Düzeltilmiş Uluslararası Prognostik Skorum Sistemi (IPSS-R) kullanılmaktadır. Sitogenetik özellikler (kromozom anomalisi...), sitopeni sayı ve şiddeti ve kemik iliği blast yüzdesi gibi parametreler dikkate alınarak hastaların risk skorları belirlenmektedir.

IPSS-R'a göre 5 risk grubu bulunmaktadır: Çok düşük, Düşük, Orta, Yüksek ve Çok Yüksek

Bu sınıflandırmalar, hastalığın seyri, ortalama sağ kalım süresi ve tedavi seçiminde oldukça belirleyici olmaktadır. Risk gruplarına göre hastaların ortalama yaşam süresi ve hastalığın lösemiye ilerleme riski büyük farklılık göstermektedir.

MDS tanısından sonraki süreç nedir ve tedaviye nasıl karar verilir?

MDS tanısı alan hastalar, hastalığın seyri ve tedavi seçenekleri için mutlaka hematoloji uzmanına danışmalıdır. Bireysel özellikler ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak her hastaya özel tedavi kararı verilmelidir.

Tedavi seçiminde aşağıda belirtilen faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır:

- Hastanın yaşı, diğer ek hastalıklar (kalp, karaciğer gibi kronik hastalıklar vb.), kullanılan mevcut ilaçlar,
- MDS hastalığı için IPSS-R Risk Skoru, MDS'e bağlı görülen semptomlar ve şiddeti
- Hastanın fiziksel özellikleri ve günlük yaşamını bağımsız gerçekleştirme kapasiteleri
- Kemik iliği nakline uygunluk
- Hastanın tedaviden beklentisi ve tedaviye başlayıp başlamama kararı

Hastaların IPSS-R risk grubuna göre tedavi seçenekleri ve tedavi hedefi değişiklik göstermektedir.

Düşük risk MDS hastalarında, genellikle hastaların yakın takibi ve destek tedavisi (kan trasfüzyonu, kan yapımını artırıcı hormonlar vb.) tercih edilmektedir.

Yüksek risk MDS hastalarında ise hastalığın kısa sürede lösemiye ilerleme riski göz önüne alınarak, tedaviye vakit kaybedilmeden ve daha etkili yöntemlerle başlanmaktadır.

MDS Hastaları İçin Tedavi Seçenekleri Nelerdir?

MDS tedavisi başlıca 4 ana gruba ayrılmaktadır: Kemik iliği nakli, gözlem, hastalığı modifiye edici tedaviler ve Destek Tedavisi.

1. Kemik İliği Nakli

Kemik iliği nakli, MDS hastaları için günümüzde tek küratif (hastalığı iyileştirici) tedavi yöntemidir. Özellikle yüksek risk MDS hastalarında kemik iliği nakli uygun hastalarda tedavide ilk seçenek olarak kabul edilmektedir.

Kemik iliği nakli, yüksek doz kemoterapi veya radyasyon uygulanarak hastanın kemik iliği hücrelerinin yok edilmesi ve sağlıklı kök hücrelerin nakli ile gerçekleştirilen bir yöntemdir. MDS hastaları için en uygun yöntem allojenik kök hücre naklidir. Bu nakil türünde, sağlıklı kök hücreler kardeşlerden veya uyumlu donörlerden (vericilerden) alınmaktadır.

Kemik iliği nakli 65 yaş altı ve ek hastalıkları bulunmayan hastalara önerilmektedir. MDS hastalarının tanı yaşı ortalaması 76 olduğu göz önünde bulundurulduğunda, kök hücre nakli oldukça sınırlı sayıda MDS hastasına uygulanabilmektedir.

4. Gözlem

Gözlem, hastaların düzenli aralıklarla kan sayımlarının ve semptomların yakın takibi olarak tanımlanabilir. Gözlem, genellikle düşük riskli MDS hastalarında tercih edilmektedir. Gözlem sırasında fark edilen değişiklikler (kan değerlerinin düşmesi, semptomların şiddetlenmesi veya yeni bulguların ortaya çıkması) hastalığın ilerlemesi olarak değerlendirilerek, kemik iliği aspirasyon/biyopsi tekrarı ve aktif tedavi kararı verilebilmektedir.

2. Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler

Hastalığı modifiye edici tedaviler, hastalığı tamamen iyileştirmeyen, hastalığın doğal seyrini değiştirerek kan sayımlarında iyileşme, lösemiye ilerleme hızını yavaşlatma ve yaşam süresini uzatma sağlayabilmektedir. MDS tedavisine yönelik FDA onaylı üç ilaç bulunmaktadır: Azacitidine, Decitabine ve Lenalidomide.

Azacitidine (Vidaza) ve Decitabine (Dacogen) hipometile edici ajanlar (HMA) grubunda yer almaktadır. Ciltaltı veya damardan uygulama formları bulunup, orta ve yüksek riskli MDS hastalarında tercih edilmektedir.

Lenalidomide (Revlimid) ise düşük /orta riskli MDS hastalarında ve özellikle **del(5q) genetik anomalisi** bulunan transfüzyon bağımlı hastalarda tercih edilmektedir. Bu özel hasta grubunda Lenalidomide ile yüksek başarı oranları sağlanabilmektedir.

3. Destek Tedavisi

Destek tedavisinde, hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve semptomların şiddetinin azaltılması hedeflenmektedir. Genellikle destek tedavilerin etkileri geçici olup, hastalığın seyrini etkilememektedir. Başlıca 3 tür destek tedavisi bulunmaktadır: kan transfüzyonu, büyüme faktörleri ve demir bağlama tedavisi.

Kan transfüzyonları: Kırmızı kan hücresi ve trombosit olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Alyuvar transfüzyonu anemiye bağlı semptomların (yorgunluk, nefes darlığı, kalp çarpıntısı vb.) giderilmesi için verilmektedir. Hemogloblin değerlerine ve semptomların şiddetine göre hekim tarafından transfüzyon miktar ve sıklığına karar verilir.

Trombosit transfüzyonu ise daha nadir olup, artan kanama riski durumlarında tercih edilir.

Büyüme faktörleri: Kemik iliğinde alyuvar, granülosit (beyaz kan hücre alt tipi) ve trombosit üretimini uyarıcı sentetik hormonlardır. Alyuvar büyüme faktörü Eritropeitin (Aranesp) ve Darbopoietin (Procrit), alyuvar üretimini artırarak anemiye bağlı semptomların azalmasını sağlamaktadır. Filgrastim (Neupogen) granülosit büyüme faktörü ise nötrofil üretimini artırarak enfeksiyon riskini azaltmaktadır.

Demir bağlama tedavisi: Anemi tedavisinde sıkça tercih edilen kan transfüzyonları, yüksek demir içeriği nedeni ile uzun dönemde vücutta demir birikimine yol açmaktadır. Genellikle 20 ünite kan transfüzyonu sonrası vücutta aşırı demir yükü bulunduğu kabul edilmektedir. Demir yükü serum ferritin düzeyleri ile takip edilmektedir. Demir birikiminin hastalığın seyrini ve sağ kalımı olumsuz etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda demir birikimi başta kalp ve karaciğer olmak üzere iç organ fonksiyonlarına zarar vermektedir. Demir bağlayıcı ilaçlar ile demirin vücuttan atılımını arttırılmaktadır. Cilt altı, suda eriyen tablet ve film kaplı tablet olmak üzere üç farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır.

