

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI OLGULARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

DR. İHSAN AYHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞEHMUS ERTOP

ZONGULDAK

2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI OLGULARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. İhsan AYHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehmus ERTOP

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Miyelodisplastik Sendrom Tanılı Olgularda Ortalama Trombosit Hacmi ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Prognosa Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İhsan AYHAN

Tez Savunma Tarihi : 02/12/2019

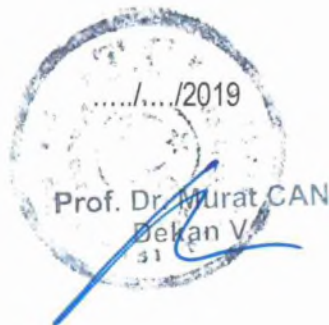
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şehmus ERTOP

Prof.Dr. Şehmus ERTOP
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Muammer BİLİCİ
Üye

Doç.Dr. Cemil BİLİR
Üye

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, anlayışını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a, eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve gayretlerini benden esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygı ve sevgi duyduğum tezimin her aşamasında yanımda olan değerli meslektaşım Dr. Hande Oran'a,

Beni bugünlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, oğulları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Gülay AYHAN ve babam Dr. Oğuz AYHAN'a, desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım kardeşim İlhan AYHAN'a,

Hayatıma girdiği andan itibaren hiçbir zaman emeğini sabrını sevgisini yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Dr. Büşra AYHAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

12/ 2019

Dr. İhsan AYHAN

ÖZET

Ayhan İ., Miyelodisplastik Sendrom Tanılı Olgularda Ortalama Trombosit Hacmi ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Prognosa Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019

Amaç: Çalışmamızda miyelodisplastik sendrom tanılı olgularda ortalama trombosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliğinin hematolojik yanıt ve tedavilere yanıtta bağımsız halen yaşayan ve ex olan hastalar ile arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji polikliniğine 2011-2018 yılları arasında başvurmuş miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılı 158 olgu dahil edildi. Olguların demografik, klinik, genetik, biyokimyasal ve International Prognostic Scoring System (IPSS)'e göre skor bulguları tanımlandı. Çalışmada hastaların başlangıç, 6. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay kontrollerindeki tam kan sayımları [Hemoglobin (hgb), platelet (plt), nötrofil (ANS), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW)], kemik iliği yapılmış olgularda blast oranı ve karyotipik analizleri incelendi. MDS tanılı olguların bu verileri hematolojik yanıt durumu, halen yaşayan ve ex olan hasta gruplarına göre ayrılarak SPSS 19.0 programı ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada MDS nedenli takip edilen olguların çoğunu kadın cinsiyet (%56,3) oluşturmaktaydı. Bu grubun yaş ortalaması $71,53 \pm 12,6$ yıl olarak saptandı. Olguların %22,2'si düşük risk, %57,4'ü orta risk seviye 1, %13'ü orta risk seviye 2 ve %7,5'u yüksek risk grubundaydı. Takiplerinde olguların %47,5'unda hematolojik yanıt alınmış, %52,5 hastada yanıt gözlenmemişti. Yaşam durumu incelendiğinde hastaların %55,1'inin halen yaşadığı, %44,9'unun vefat ettiği saptandı. IPSS skoru ile hematolojik yanıt karşılaştırıldığında $p < 0,05$ ile aralarında anlamlı farklılık saptandı. Hastaların iki yıllık takiplerindeki MPV değerleri hematolojik yanıt ile karşılaştırıldığında hematolojik yanıt alınan hastaların MPV değerlerinde anlamlı farklılık izlenmezken, hematolojik yanıt alınmayan hastalarda $p < 0,05$ ile anlamlı farklılık izlenmiştir. Hastaların 2 yıllık takiplerindeki RDW değerleri ile tedavilere yanıtta bağımsız halen yaşayan ve ex olan hastalarla karşılaştırıldığında ex olan

hastalarda ileri derecede anlamlı sonuç ($p < 0,001$) elde edilmiştir. MPV ve RDW'deki yüzdelik değişimler değerlendirilerek hematolojik yanıt ile karşılaştırıldığında hematolojik yanıt alınan hastalarda %2,2 artış , alınamayan hastalarda %6,9'luk artış saptanmış olup aralarında anlamlı farklılık ($p < 0,05$) gözlenmiştir. RDW'deki yüzdelik değişim tedavilere yanıtta bağımsız halen yaşayan ve ex olan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Miyelodisplastik sendrom ilişkili olgularda MPV ve RDW değerlerinin prognoza olan etkisini araştırdığımız bu çalışmada MPV ile hematolojik yanıt değerlendirildiğinde $p < 0,05$ ile anlamlı farklılık bulundu. Yaşam durumu ile MPV arasında ilişki kurulamazken RDW değeri ile ex olan hastalar arasında $p=0,006$ ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur. Araştırmamızda MPV değeri günlük kullanımda MDS hastalarının takiplerinde kullanılabilecek basit, ucuz bir hemogram parametresi olup prognoz açısından umut vaat eden bir belirteçdir. Hastalarda kemik iliği incelemesi gibi invaziv işlemler olmaksızın takiplerinde sadece rutin kan tetkiklerine bakılarak MPV değerinde artış söz konusu olduğunda kötü prognoz açısından dikkate alınabilir. Sonucun daha iyi değerlendirilmesi için çalışmanın zayıf yönlerini de ortadan kaldıran büyük ölçekli kohort grup çalışmalarına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: *Miyelodisplastik sendrom, MPV, RDW, MDS, IPSS, IPSS-R, Prognoz*

ABSTRACT

Ayhan İ. The Effect of Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width on Prognosis in Patients with Myelodysplastic Syndrome, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Zonguldak, 2019.

Background and aim: In this study, we aimed to investigate the relationship between mean platelet volume and erythrocyte distribution width in patients with myelodysplastic syndrome and those who died and still alive independently of treatments and hematological response.

Materials and methods: 158 patients with myelodysplastic syndrome (MDS) admitted to the Hematology outpatient clinic of Zonguldak Bulent Ecevit University Health Application and Research Center, Department of Internal Medicine between 2011-2018 were included. Demographic, clinical, genetic, biochemical and International Prognostic Scoring System (IPSS) scores were defined. In the study, complete blood counts of the patients at baseline, 6th month, 12th month, 18th month and 24th month controls [Hemoglobin (hgb), platelet (plt), neutrophil (ANS), mean platelet volume (MPV), mean erythrocyte distribution width (RDW)], blast rate and karyotypic analysis were performed in patients with bone marrow examination . These data of MDS patients were compared according to SPSS 19.0 program.

Results: Most of the cases followed in MDS were female gender (56.3%). The mean age of this group was 71.53 ± 12.6 years. 22.2% of the cases were in low risk, 57.4% were in medium risk level 1, 13% were in medium risk level 2 and 7.5% were in high risk group. In the follow-up, 47.5% of the cases had a hematological response and 52.5% had no response. When the state of life was examined, it was found that 55.1% of the patients were still alive and 44.9% had died. When the IPSS score and hematological response were compared, a significant difference was found ($p < 0.05$). When the MPV values were compared with the hematological response in the two-year follow-up of the patients, no significant difference was observed in the MPV values of the patients with hematological response, but a significant difference was observed with $p < 0.05$ in the patients without hematological response. RDW values at 2-year follow-up of patients were compared with those who died and were still alive independent of response to treatment. When MPV and RDW percentages were

evaluated and compared with hematological response, 2.2% increase in hematological response and 6.9% increase in non-response patients were found and significant difference was observed ($p < 0.05$). The percentage change in RDW was found to be significant when compared with patients who were still alive and dead independent of treatment response ($p < 0.05$). The percentage change in RDW was found to be significant in comparison with patients who died and were still alive independent of response to treatments ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, we investigated the effect of MPV and RDW on prognosis in patients with myelodysplastic syndrome. When hematological response values were evaluated with MPV, a significant difference was found with $p < 0.05$. While there was no correlation between life status and MPV, there was an extremely significant correlation between RDW value and patients who died. In our study, MPV value is a simple, inexpensive hemogram parameter that can be used in the follow-up of MDS patients in daily use and is a promising marker for prognosis. In patients without an invasive procedure such as bone marrow examination, routine blood tests can be used for follow-up. Large-scale cohort group studies, which eliminate the weaknesses of the study, are needed to better evaluate the outcome.

Key Words: *Myelodysplastic syndrome, MPV, RDW, MDS, IPSS, IPSS-R, Prognosis*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. İnsidans	3
2.3. Etyoloji	3
2.4. Biyoloji	4
2.4.1. İnefektif hematopoez	4
2.4.2. Anormal Apoptoz	4
2.4.3. İmmün Disregülasyon	5
2.4.4. Genetik Mutasyonlar	5
2.4.5. Karyotipik Anormallikler	6
2.4.6. MDS hastalığında Mikroçevre	7
2.4.7. Akut Lösemiye Dönüşüm	7
2.5. Klinik Özellikler	8
2.5.1. Ayırıcı Tanı	8
2.5.2. Belirtiler ve Semptomlar	9
2.5.3. Cilt Belirtileri	10
2.5.4. Otoimmün Belirtiler	10
2.5.5. Periferik Kan Değerlendirilmesi	11
2.5.6. Eritrositer Seri	11
2.5.7. Miyeloid Seri	12
2.5.8. Megakaryositik Seri	12
2.5.9. Lenfoid Seri	13
2.5.10. Diğer Objektif Belirteçler	13

2.6. Sınıflandırma	13
2.6.1. IPSS ve IPSS-R	13
2.6.2. Diğer Klasifikasyon Sistemleri	16
2.7. Klinik Sendromlar	16
2.7.1. 5q Sendromu	16
2.7.2. Hiposelüler Sendromlar	16
2.7.3. Fibrozis ile Seyreden Miyelodisplastik Sendrom	17
2.7.4. Tedavi İlişkili Miyelodisplastik Sendrom	17
2.7.5. Ring Sideroblastlı ve Trombositozlu Refrakter Anemi	18
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Düşük Riskli Hastalarda Tedavi	18
2.8.2. Anemi Yönetimi	19
2.8.3. Nötropeni ve Enfeksiyon Yönetimi	19
2.8.4. Trombositopeni ve Kanama Yönetimi	20
2.8.5. Aşırı Demir Yükü yönetimi	21
2.8.6. Düşük Riskli Hastalar için Diğer Tedaviler	21
2.8.7. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi	22
2.9. Ortalama Trombosit Hacmi	24
2.10. Ortalama Eritrosit Genişliği	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	26
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	26
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	26
3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	27
3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı	27
3.6. Verilerin Analizi	27
3.7. Araştırma İnsan Gücü Ve Bütçesi	28
3.8. Araştırma Ön Denemesi	28
3.9. Etik Kurul Ve Kurum İzinleri	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43

7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER	65
EK-1: Etik Kurul Onayı	65



KISALTMALAR VE SİMGELER

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
AML	Akut myeloid lösemi
ANS	Mutlak nötrofil sayısı
ATG	Anti-timosit antiglobulin
EPO	Eritropoetin uyarıcı ajan
FISH	Flöresan in-situ hibridizasyon
fL	femtolitire
G-CSF	Koloni stimülan faktör
GM-CSF	Granülosit makrifaj uyarıcı faktör
HGB	Hemoglobin
HSCT	Allojenik kök hücre transplantasyonu
Ig	immünglobulin
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revized International Prognostic Scoring System
ITP	İdiyopatik trombositopenik purpura
IV	İntravenöz
LR-PSS	Lower Risk Prognostic Scoring System
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MPC	Ortalama trombosit bileşeni
MPN	Miyeloproliferatif neoplazm
MPV	Ortalama trombosit hacmi
NEU	Nötrofil
PG	Piyoderma gangrenozum
PLT	Platelet
PNH	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
RA	Refrakter anemi
RAEB	Refrakter anemi ve artmış blast
RARS	Ring sideroblastlı refrakter anemi
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
TLR	Toll benzeri reseptör

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WPSS	WHO Prognostic Scoring System
ZBEÜ	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi



TABLO DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Miyelodisplastik sendrom 2016 WHO sınıflaması	15
2	Miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların tanımlayıcı özellikleri	30
3	Miyelodisplastik sendromlu hastaların yaşlara göre dağılımları	30
4	Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların aylara göre wbc değerleri	31
5	Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların aylara göre hgb değerleri	32
6	Hematolojik yanıt ve vefat durumuna göre hastaların aylara göre platelet değerleri	33
7	IPSS değerlerinin hematolojik yanıt ile karşılaştırılması	33
8	MPV ve RDW değerlerinin hematolojik cevap ile karşılaştırılması	35
9	MPV ve RDW değerlerinin halen yaşayan ve ex olan hastalar ile karşılaştırılması	36
10	Hematolojik yanıt alınan ve alınmayan hastaların MPV'deki yüzdellik değişimlerinin karşılaştırılması	37

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Miyelodisplastik sendrom tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı	29
2	Miyelodisplastik sendrom tanılı olguların IPSS skorlarına göre dağılımı	29
3	Hematolojik yanıt durumuna göre IPSS skorlarına göre dağılım	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) periferel kanda bir ya da daha fazla sitopeni ve hematopoetik serileri morfolojik displazi ile karakterize heterojen bir miyeloid malignite olarak tanımlanmıştır. Karyotipik ve genotipik değişikliklere de sahip bu hastalığın akut miyeloid lösemiye dönme riski mevcut olup tanısı için bir sitopeni ile birlikte tanısıl parametrelerden bir ya da daha fazlasının olması gereklidir (1).

Yapılan araştırmalarda MDS için yıllık insidans 100.000 kişide 4 vaka, prevalansı 100.000 kişide 7 vaka olarak belirtilse de 70 yaşın üzerinde hastalığın görölme sıklığı artmaktadır (2). Etyolojide konjenital hastalıklar (3) bulunsa da, iyonize radyasyon, daha önce uygulanmış kemoterapi rejimleri ve benzen maruziyeti gibi kimyasallar da risk faktörleri arasındadır (4).

MDS patogenezinin temelinde inefektif hematopoez yatmakta olup kemik iliği hiperselüler olmasına rağmen klonal miyeloid progenitör hücreler yüzünden sitopenilere sebep olmakta, klonal bu hücrelerin apoptoza yatkınlığına proliferasyon eklenmesi ile akut lösemilere dönüşüm gözlenebilmektedir (5, 6). Aşırı blast mevcudiyeti ve klonal işaretleyiciler olmaksızın, MDS hastalığı sitopenilere ve miyelodisplastik morfolojiye sebep olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi sonucu tanı konabilen bir hastalıktır (7). Bu araştırma esnasında hem kemik iliği kaynaklı patolojileri ekarte etmek hem de gereğinde hastaları klasifiye etmek için kemik iliği yapılması önerilmektedir.

MDS hastalığında belirgin bir belirti olmazken sıklıkla halsizlik gibi prodromal semptomlar gözlenir (8). Nadir olarak hastalarda artralji gözlenebilir ve romatolojik hastalıklarla karışabilir. Az sayıda hastada da nötropeni ve immün bozukluklara yol açmasına sekonder oluşan enfeksiyonlara sebep olabilir (9). Platelet fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak oluşan kanamalar ve kolay morarmalar da hastaların kliniğe başvurmasına neden olabilir (10).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından oluşturulan klasifikasyon MDS hastalığının tanısı için kabul görse de prognostik olarak ipucu vermemektedir. Bu yüzden prognostik bilgi sağlayan sistemler ihtiyaç doğmuş ve zaman içinde

oluşturulan bu sistemler güncelleştirilmektedir. International Prognostic Scoring System (IPSS) ve daha güncel hali olan Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) ile ilk olarak 1997 yılında 800 hasta ile oluşturulmuş 2012 yılında revize edilmiştir (11). Klinik olarak bu skorlamalarda eksiklikler mevcut olsa da zaman içerisinde bunların yerine geçecek kabul gören bir sistem oluşturulamamıştır (12). Ayrıca düşük riskli hastaları skorlama için Lower Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) geliştirilmiş (13), prognostik skorlamayı geliştirmek amaçlı WHO skorlaması ve IPSS birleştirilmiş ve WHO Prognostic Scoring System (WPSS) olarak adlandırılmıştır (14).

Tedavide lenalidomid gibi talidomid türevi olan bileşikler, kortikosteroidler, düşük doz sitarabin ve bir anti-CD52 antikoru olan alemtuzumab kullanılabilir. Ayrıca düşük riskli hastalarda kullanılan bu tedavilerle birlikte anemi yönetimi için transfüzyon ve eritropoetin uyarıcı ajanlar (EPO), nötropeni yönetimi için koloni stimulan faktörler (G-CSF/GM-CSF) ve trombositopeni yönetimi için transfüzyon uygulanabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda özellikle hipometile edici ajanlardan azasitidin ve desitabin gibi ajanlar kullanılsa da halen tek küratif yöntem allojenik kök hücre transplantasyonudur (HSCT) (15).

Ortalama eritrosit genişliği (RDW), eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımının heterojenitesini ölçen bir birim olmakla birlikte morbidite ve mortalitesi mevcut birçok hastalıkta RDW'nin arttığı ispatlanmıştır (16). Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise periferik kanda bulunan plateletlerin volüm durumunu gösteren bir belirteçtir. Güncel gelişmiş teknolojiler ile plateletlerin volüm durumunun saptanması kolaylaşmış ve çeşitli hastalıklarda prognoz açısından bize ipucu vermektedir (17).

Çalışmamızda prognostik skorlama sistemleri ile elde edilemeyen, MDS hastalarında güncel pratikte kullanılacak non-invaziv, kolay ve hızlı prognostik belirteçleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Miyelodisplastik sendrom (MDS), heterojen bir miyeloid neoplazm ihtiva eden, periferel kanda bir ya da daha fazla sitopeni ve hematopoetik serilerde bir ya da daha fazla morfolojik displazi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalık genetik instabiliteye sahip olup akut miyeloid lösemiye (AML) transforme olma riski taşımaktadır. MDS tanısı için 1 sitopeni ile birlikte belirtilen tanısal parametrelerden bir ya da birkaçının birlikte olması gerekir: en az bir hematopoetik seride yüzde 10'dan fazla displazi, blast oranında artış ve/veya MDS tanımlayıcı sitogenetik anomali. Modern tanımı 1982'de Fransız-Amerikan-İngiliz kooperatif grubu tarafından oluşturulmuş ayrıca bu grup tarafından ilk defa morfolojik displazinin tanımı da ifade edilmiştir (1). Daha sonra bu tanım Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2001 yılında tekrar tanımlanmış, tanıya spesifik displazi, tanı kriterleri ve MDS alt tipleri betimlenmiştir (18).

2.2. İnsidans

MDS için yapılan araştırmalarda ortaya konan sonuçlarda yıllık insidans her 100.000 kişide 4 vaka ve prevalansı her 100.000 kişide 7 vakadır. Yapılan çalışmalarda MDS'nin insidans ve prevalansı kadınlara göre erkeklerde yüksek bulunmuş olup ilerleyen yaş ile birlikte görülme sıklığı artmakta olup 70 yaşın üzerindeki popülasyonda hastalığın görülme sıklığı 100.000 kişide 40-50 vakaya kadar artış göstermektedir (2).

2.3. Etyoloji

MDS etyolojisinde Fankoni anemisi gibi bazı konjenital hastalıkların MDS riskinde artış yapabildiği bilinmektedir (3). Buna ek olarak iyonize radyasyon, başka maligniteler için kullanılan kemoterapötik ajanlar ve benzen maruziyeti de MDS risk faktörleri arasındadır (4). Kanser tedavi öyküsü mevcut MDS tanılı hastalar "sekonder" veya "tedavi ilişkili" MDS olarak adlandırılmış ve daha kötü prognozla seyretmeye meyillidir. Dünya Sağlık Örgütü bu tür vakaların MDS gruplarında "Diğer" kısmından ziyade AML ile birlikte gruplandırılmasını önermektedir (19).

Genel popülasyonda en yüksek benzen maruziyetinin kaynağının sigara kullanımı olduğu düşünülmektedir (20). Şu anda MDS ile ilişkili çevresel faktörler arasında sigara kullanımı (21-23), solvent maruziyeti (mesleki maruziyet ve boya kullanımı gibi) (23-25) ve pestisit (23-25) bulunmaktadır; fakat bulgular tutarlı değildir. Alkol tüketimi ile MDS ilişkisi çeşitli araştırmalarda incelenmiş fakat çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Alkol kullanımının MDS hastalığı için bir risk faktörü olmadığı ortaya sunan çalışmalar olmasına rağmen (26-28) Ido ve arkadaşları alkol kullanımı ile MDS arasında ilişki tanımlamış ve bu ilişkinin doz ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (29). Bunların da aksine yeni yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında Strom ve arkadaşları orta düzeyde şarap tüketiminin MDS riskini ciddi düzeyde düşürdüğünü ortaya koymuşlardır (23).

2.4. Biyoloji

2.4.1. İnefektif hematopoez

MDS hastalığında klonal miyeloid progenitor hücreler kemik iliği hiperselüler olmasına rağmen apoptoza karşı artmış duyarlılıkları sebebiyle sitopeni gözlenmekte ve bu durum inefektif hematopoez olarak adlandırılmaktadır (6). Klonal bu hücrelerin apoptoza duyarlı olmasıyla birlikte proliferasyon artışının da eklenmesi sonucu akut lösemilere dönüşüm gözlenebilir (5, 30). Bu miyeloid progenitör hücrelerde oluşan apoptozun BCL-2 ilişkili proteinler gibi bazı intrinsik faktörler tarafından tetiklenebilir (31).

2.4.2. Anormal Apoptoz

MDS hastalığında iki ana apoptoz yolağı mevcuttur. Ölüm reseptör yolu, ayrıca eksternal yolak olarak bilinmekle birlikte, TNF üyelerinin ligasyonu sonucu apoptozu tetikleyerek hücre yüzeyindeki kaspazları uyarması sonucu oluşur (32). Bu yolağın MDS hastalığına örnek olarak gösterilmesindeki en ana noktalardan birisi de tüm MDS alt tiplerinde TNF- α düzeyinin artmış olarak bulunmasıdır (33). Ayrıca TNF- α ile birlikte IL-8, transforming growth factor β , interferon- γ ve Fas ligand düzeylerinin de arttığı bildirilmektedir (34). Bir diğer ana apoptotik yolak ise BCL-2 olarak bilinen intrinsik yolaktır. Bu yolak proapoptotik olarak bilinen moleküllerle

(BAX, BAK, BAD, PUMA, ve diğeri gibi), anti-apoptotik moleküllerin (BCL-2, BCL-XL, MCL-1, ve diğeri gibi) arasında kompleks bir denge ile bulunmakta ve MDS hastalarında patolojik olarak gösterilmektedir (35). Örnek olarak proapoptotik olan BAX/BAD moleküllerinin anti-apoptotik olan BCL-2/BCL-XL moleküllerine oranı düşük riskli MDS hastalarında artmış olarak bulunmaktadır (RA ve RARS). Fakat bu oran RAEB ve sekonder AML hastalarında BCL-2 ekspresyonundan dolayı tersine dönmektedir (31).

2.4.3. İmmün Disregülasyon

Normal insan dokusunda, malignite potansiyeli olan ve kansere dönüşebilecek klonların erken aşamalarını tanıyabilen, izole edebilen ve öldüren doğuştan ve kazanılan immün sistem önemli bir rol oynar. Bu bağışıklık tepkisinin bozulması sonucu muhtemelen MDS hastalığında görülen bu tür klonal hücrelerin kalıcılığına ve çoğalmasına izin vermektedir, fakat patolojik olarak önemi açık değildir (36).

MDS hastalarında doğuştan olan immünitede bazı anormallikler rapor edilmiştir (37). TLR4 içeren toll benzeri reseptörler (TLR) MDS progenitör hücrelerde aşırı eksprese edilmiş olduğu bulunmuş ve artmış TLR sinyalizasyonunun sonucu olarak sitopenilere sebep olan yüksek derecede apoptozis ile ilişkilendirilmiştir (38).

MDS hastalığında kazanılmış bağışıklık bozukları da özellikle hipoplastik variantlarda bulunmuş olup, aplastik anemi ile benzer hücreler ve genetik seviyelerde benzerlik içermekte ve her iki hastalık da immüsupresyona cevap verebilmektedir (39). Daha geniş ele alırsak, oligoklonal T hücre reseptör genlerinde MDS hastalığının tüm subtiplerinde değişmiş olarak bulunabilir (40), ve NK hücreleri, B ve T hücrelerinde klinik olarak farkedilecek anormallikler saptanabilir (41, 42).

2.4.4. Genetik Mutasyonlar

Diğer kanserlerde olduğu gibi, MDS patogenezinde de anormal şekilde artan bir MDS klonundan kaynaklandığı, bu klonun kazanılmış ve epigenetik anormalliklerin birikmesi sonucu sonunda malign hale geldiği hipotezi bulunmaktadır (43). MDS hastalığında bir kaç çeşit sınıfta genetik anormallik bulunur. İlk farkedilecek olan

hastaların yaklaşık yarısında bulunabilen standart karyotiplendirmede bulunan sitogenetik anormalliklerdir (44). İkinci kategoride FISH (flöresan in-situ hibridizasyon) yöntemi veya tek nükleotid polimorfizm array yöntemi ile bulunabilecek mikrolelesyonların, heterozigotluk kayıplarının bulunduğu kriptik kromozomal bozukluklar bulunmaktadır (45).

2.4.5. Karyotipik Anormallikler

Kromozom 5'in uzun kolundaki çapraz delesyon [del(5q)], MDS'de gözlenen en sık kromozomal anomalidir (46), ve WHO tarafından kabul edilen tek karyotipik olarak tanımlanmış alt tiptir (47).

Kromozom 7'nin bir kopyasının tümünün silinmesi (ör: monozomi 7) MDS için karakteristik olup kötü prognoz belirtisidir (48). Kromozom 7'deki anormalliklerin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte EZH2, MLL3 ve CUX1 gibi 7q üzerinde bulunan bazı genlerin mutasyonu sonucu MDS'ye sebep olduğu bilinmektedir (49-51). Ayrıca revize IPSS sisteminde (IPSS-R) del(7q)'nun orta derecede prognostik bozukluk kategorisinde kötü prognostik belirteç olarak kabul edildiği ve bununla monozomi 7'den ayrıldığı unutulmamalıdır (52).

Trizomi 8 MDS hastalarının %5'inde bulunmakla birlikte akut miyeloid lösemi, miyeloproliferatif kanserler ve aplastik anemi gibi bir çok hastalığın patogeneziinde yer almaktadır. MDS'de sıklıkla geç görülen subklonal bir olaydır (53). Trizomi 8'in MDS hastalığına katkısı tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın, akut myeloid lösemiye mutasyona uğramış oligoklonal CD4+ ve CD8+ T hücrelerini uyararak neoantijen olarak davranmasını sağlayacak onkogen olarak davranan WT1 gen miktarındaki artışa sebep olmaktadır (54). Bazı bulgular MDS hastalarında trisomi 8'in yaptığı bu katkı ile hematopoezde bozulmaya sebep olduğu (55) ve izole trizomi 8 eksikliği mevcut hastalarda anti-timosit antiglobulin (ATG) ile immün supresif yanıt verdiği yönündedir (54).

Kromozom 17 anormallikleri MDS hastalarında sıklıkla kompleks karyotiplerle ilişkili olarak gözlenir (56). MDS hastalarında 17p kaybı ile birlikte diğer kopyasında bulunan TP53 geninde inaktivasyona sebep olan bir mutasyona

uğrar, bu değişim ise tek başına ne haployetmezliğe ne de patogenezi ilerletmeye sebep olur. Ayrıca hastalar büyük kromozomal olaylarda hiç bir zaman 17p bölgesinin bütün kopyalarını kaybetmez ve diğer gen veya genler hematopoetik hücre yaşam döngüsünde önemli rol oynar. MDS hastalarında TP53 gen mutasyonları, 17p kaybı fazlasıyla kötü prognostik belirteç olmakla birlikte genellikle terapi ilişkili hastalıklarında gözlenir (57) ve tedaviye sekonder AML'nin gelişmesi ile sonuçlanır (58).

2.4.6. MDS hastalığında Mikroçevre

Miyelodisplastik sendromda hematopoetik progenitör hücrelerin malign transformasyonu izole bir şekilde değil, "hematopoetik niş" olarak bilinen kemik iliği stromasında zengin mikroçevre mevcut bir ortamda gelişir (59). Normal şartlar altında hematopoezis, non-hematopoetik mezenkimal hücrelerden salınan parakrin uyarılarla düzenlendiğine dair kanıtlar mevcuttur (60). Yeni veriler MDS hastalığında bu işlemlerin bozulduğuna dair veriler sunmaktadır. İkinci derece ipuçlarına göre ise MDS ve diğer hematolojik malignitelere kanda bulunan hematopoeze etkili anormal sitokinler (monosit koloni stimülan faktör, interlökin 1a, granülosit-monosit stimülan faktör) bulunmakta (61), bir diğer çalışmaya göre bu hastalıklı hematopoetik hücreler sağlıklı hücrelere göre bu sitokinlere karşı anormal yanıt vermektedir (62).

2.4.7. Akut Lösemiye Dönüşüm

MDS ve AML'den sıklıkla birlikte bahsedilse de, ikisi de hastalık sürecinin benzer iki kolunda kavramlaştırılmış hastalıklardır. Bu görüş hastalıkların kompleksliğini ve heterojenitesini görmezden gelen en basit görüştür (63). MDS sıklıkla sekonder AML'ye dönüşebilse de, yeni tanı AML biyolojik olarak MDS'den ayrılmaktadır. Bunun tam tersi olarak bazı düşük riskli AML formları da biyolojik olarak sekonder AML'den ayrılmaktadır. Örnek olarak yapılan yeni çalışmalarda AML hastalarında bulunan sekiz genden (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, or STAG2) herhangi biri mevcutsa belirgin bir durağan MDS evresi olmadan klinik olarak MDS kökenli AML olduğu kanıtlanmıştır (64). Belirgin öncül MDS sürecinden sonra sekonder AML'ye dönüşen hastalarda de-novo AML hastalarına

göre daha kötü prognoz, düşük tam remisyon oranı ve kötü sağkalım olduğu saptanmıştır (65).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Ayırıcı Tanı

Aşırı blast sayısı ve klonal işaretleyiciler haricinde, MDS hastalığı dışlama tanısı olup sitopenilere ve miyelodisplastik morfolojiye sebep olabilecek olasılıklar değerlendirilerek dışlanmalıdır (7). Pratikte, MDS'den şüphelenilen tüm hastalara hem kemik iliğinde bulunabilecek patolojik bulgulara hem de tedaviye yön verecek risk klasifikasyonlar için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Bazı nütrisyonel eksiklikler sitopenilere ve MDS benzeri morfolojilere sebep olabilmektedir. Folat eksikliği, makrositoza ve bazı vakalarda kemik iliğinde megaloblastik morfolojiye sebep olmaktadır (66). Vitamin B12 (kobalamin) eksikliği, megaloblastik değişikliklerin daha klasik bir sebebi olmakla birlikte ciddi B12 eksikliklerinde anormal morfoloji, sıklıkla eritrolösemi gibi AML'ye dönüşüm ile karıştırılabilir (67). Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan hematolojik değişiklikler gözlenebildiğinden, B12 ve folat seviyeleri potansiyel tanımlar arasında MDS olan bütün hastalarda kontrol edilmeli, sınırda değerlerde metil-malonik asit ve homosistein düzeyi ölçülerek eksikliğin gerçekliği ortaya konmalıdır (68).

Bakır eksikliği B12/folat eksikliğinden daha az sıklıkta görülmekle birlikte MDS ile karıştırılabilir. Özellikle gastrektomili veya biliyopankreatik diversiyonlu gastrik by-pass cerrahisi uygulanmış hastalarda gelişebilir (69). Yüksek dozda çinko alan hastalarda da ince bağırsakta bakır emilimini bozacağından benzer klinik ortaya çıkabilir (70). Klinik olarak bakır eksikliğinde normositik veya makrositik anemiye sıklıkla rastlanır, hafif nötropeni izlenebilmekle birlikte ciddi trombositopeni nadirdir (71). Bu tür hastalar vitamin B12 eksikliğinde de görülebilecek periferik nöropati, miyelopati, demiyelinizasyon ve nadir olarak optik nörit gibi nörolojik manifestasyonlar gösterebilir (72).

Alkol hematolojik anormalliklerin sık bir sebebi olmakla birlikte, vitamin B12 ve folat eksikliği olmaksızın makrositik anemiye sebep olabilir (73). Kemik iliği incelemesi sıklıkla sideroblastik değişiklikler, bazen de megaloblastik morfoloji ortaya çıkarabilir fakat bu hastalarda apaçık bir displazi mevcut değildir (74).

Bazı ilaçlar ve toksinler de kemik iliğinde displastik değişiklikler ile ilişkili olabilir. Valproik asit (75), mikofenolat mofetil (76), gansiklovir (77), alemtuzumab (78), fludarabin ve sitarabin gibi nükleozid analogları (79), merkaptopürin ve metotreksat (80) gibi antimetabolitler makrositik anemiye, nötropeniye ve hatta trombositopeniye sebep olabilir.

Enfeksiyöz ajanlar arasında HIV enfeksiyonu spesifik olarak kemik iliğinde displastik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar tipik olarak hiperselüler kemik iliğine sahip olup en çok eritrositer seride olmak üzere üç seride displazi gösterebilir (81).

Diğer primer hematolojik bozukluklar da ayrıca ayırıcı tanıda mutlaka bulunması gerekir. Örnek olarak hipoplastik MDS hastalığı, karakteristik sitogenetik veya genetik anormallikler yoksunluğunda aplastik anemiden ayrılması zorlaşır (82). Benzer olarak bazı MDS hastalarında miyeloproliferatif hastalıklarla karışacak derecede ciddi fibrozis gözlenebilir, bu gibi durumlarda genetik analiz ayırımın daha iyi yapılmasını sağlar (83).

2.5.2. Belirtiler ve Semptomlar

MDS hastalığında belirtiler sıklıkla belirsizdir. Yine de bazı hastalarda asemptomatik olmasına karşın halsizlik ve genel vücut yorgunluğu sıklıkla gözlenir (8). Nadir olarak bazı hastalar yaygın artralji tarifleyebilir ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklardan şüpheye sebep olabilir.

Az sayıda hasta popülasyonunda sıklıkla nötropeni gibi immün bozukluklara yol açan sık ve ağır enfeksiyonlara neden olabilir (9). Kanamalara ve kolay morarmalara sebep olan trombositopeni ve kalitatif platelet bozukluklarına sebep olarak bazı MDS hastalarının kliniğe başvurmasına neden olur (10).

2.5.3. Cilt Belirtileri

MDS hastalığında dermatolojik manifestasyonlar sık görülmemekle birlikte bir kaç dikkat çekici nokta bulunmaktadır (84). Nötrofilik dermatozis (Sweet sendromu) yüz, boyun ve ekstremitelerde ağrılı plaklarla karakterize bir hastalık olup sıklıkla ateş ve diffüz artralji eşlik eder (85). Nötrofilik dermatozis MDS'nin herhangi bir alt tipinde gözlenebilse de sıklıkla AML'ye dönüşümün habercisidir. Steroid ve dapson terapisine iyi yanıt verir fakat steroid kesilmesini takiben tekrarlayabilir (86). Son zamanlarda MDS hastalarında görülen Sweet sendromu akdeniz ateşinde de görülen heterojen bir mutasyon olan MEFV geniyle ilişkilendirilmiştir (87).

Piyoderma gangrenozum (PG) sıklıkla ekstremitelerde gelişen ülseratif ve nekrotik lezyonlarla karakterizedir (88). Histolojik olarak bu durum da nötrofilik infiltratlarla ilişkili olup klinik olarak sıklıkla damaryolu gibi minör travmalara sekonder bölgelerde oluşur. Piyoderma gangrenozum MDS haricinde çok geniş yelpazede hastalıkta gözlenebilir. Cerrahi debridman kontraendike olmakla birlikte tedavisinde sistemik steroidler kullanılır.

MDS'de bir diğer dermatolojik olay ise sıklıkla kronik miyelomonositer lösemide gözlenen dişetlerinde ve mukozal alanlarda monositik infiltratlarla karakterize durumdur (89).

2.5.4. Otoimmün Belirtiler

MDS hastalarının belirli bir yüzdesinde hastalığın patogenezinde yatan immün disregülasyona bağlı olarak üst üste binen immünolojik ve romatolojik olaylar gözlenir (90). Bazı hastalarda bu gözle görülür biçimde olup seronegatif oligoartrit veya poliartrit atakları (91), kutanöz vaskülit (92), polimiyosit (93) veya otoimmün periferik nöropatiler şeklinde kendini gösterebilir. Bir diğer raporlanmış otoimmün fenomen ise kortikosteroid gibi immünsupresif ajanların başlanmasından sonra görülen mukokütanöz ülserasyonlar, iritis, polimiyozit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve eritroid aplazi gibi paraneoplastik sendromlardır (94).

Bazı raporlara göre hastaların MDS tanısı konmadan sadece bir kaç hafta ve ay önce tekrarlayan polikondrit (95), polimiyaljika romatika, temporal arterit (96),

raynaud fenomeni, sjögren sendromu veya otoimmün glomerulonefrit (97) gibi romatolojik bir hastalık tanısı aldığını raporlamıştır.

2.5.5. Periferik Kan Değerlendirilmesi

Şu anda DSÖ sitopeni tanımında hemoglobin değerinin <10 g/dl, platelet değerinin $<100 \times 10^9/l$ ve mutlak nötrofil sayısının $<1.8 \times 10^9/l$ şeklinde olması ile tanımlıyor. Fakat bu değerler her zaman tartışmalı olduğundan açıkça belirgin morfolojik ve genetik özelliklerin olduğu MDS vakalarında herhangi bir serideki sitopeni geçerli kabul edilmelidir (98). Sitopeninin derinliğinden daha önemli olan bir konu ise sitopeninin süresidir. Özellikle düşük riskli MDS formlarında ortada belirgin bir sitogenetik ve moleküler bulgu olmamasına rağmen 6 aydan daha uzun süren sitopenilerde MDS tanısı konabilir (99, 100). MDS hastalarında görülen en sık sitopeni makrositik veya normositik anemi şeklindedir. Buna sonradan nötropeni ve trombositopeni eşlik eder. Fakat del(5q) mutasyonlu MDS hastalarında veya ring sideroblast ve trombositozla seyreden MDS/MPN (eski adıyla ring sideroblastlı refrakter anemi - RARS) hastalarında artmış trombosit sayısı MDS tanısı ile korreledir (101).

2.5.6. Eritrositer Seri

MDS hastalarının büyük bir çoğunluğunda sıklıkla şikayet sebebi olan ciddi derecede halsizlik ve letarjiye sebebiyet veren anemi mevcuttur (102, 103). Anemi genellikle makrositik olup periferik incelemede oval makrositler, daha az olmakla birlikte dakrositler, eliptositler veya akantositler gibi anormal formlar izlenebilir. MDS'de oluşan aneminin sebebi inefektif hematopoz olup dolayısıyla eritropoietin (EPO) seviyeleri tipik olarak normal veya hafif artmıştır. Fakat yaşlı hastalarda aneminin derecesine göre EPO seviyeleri subklinik renal yetmezliğe sekonder yeterli seviyede düşük değildir (104).

Kemik iliğinde eritrositer serideki morfolojik değişiklikler hastadan hastaya değişebilir. Çoğu hastada megaloblastik eritroid öncüllerde birden çok çekirdek bulunur veya nükleus ve sitoplazmlarda asenkronize matürasyon izlenir. Bu asenkronizasyon ile birlikte normal çekirdek matürasyonu olmadan devam eden

membran sentezi sonucu çoğu hastada makrositoz izlenir. Ring sideroblast olarak adlandırılan demir birikimi mevcut mitokondrilere sahip eritrosit öncüllerine rastlanması ise bir diğer bulgudur (105).

2.5.7. Miyeloid Seri

MDS hastalarında hastaların yarısında tanı anında nütropeni saptanır (106). Çoğunda mutlak nötrofil sayısından bağımsız olarak nötrofil fonksiyon bozuklukları mevcut olup, enfeksiyonlara gerekli inflamatuvar yanıtı gösterememektedirler. Ayrıca çoğunda granülosit stimülan faktör (G-CSF) ve GM-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin seviyelerinde azalma gözlenir, bu nedenle sıklıkla nötrofillerin fagositik, kemotaktik veya bakterisidal kapasitelerinde azalma izlenir.

Periferik kan incelemesinde yoğunlaşmış kromatin ve iki loblu çekirdeğin oluşturduğu pseudo Pelger-Huët hücreleri olarak adlandırılan morfolojik anormallikler izlenebilir (107). Granülositler de vitamin B12 eksikliğini anımsatan hipersegmentasyon ve anormal yüzük şekilleri gibi çekirdeksel anomaliler gösterebilir. Kemik iliğinde mevcut hipogranülasyon periferik kanda da kendini göstermeye devam eder. Sola kayma MDS hastalıklı kemik iliğinde sık olmakla birlikte, her zaman izlenmeyebilir fakat bir dereceye kadar kanda mevcuttur.

2.5.8. Megakaryositik Seri

Trombositopeni MDS hastalarında tanı anında %25 ile %50 oranında gözlenir ve normal platelet sayısına sahip hastalarda da platelet fonksiyon bozuklukları gözlenebilir (103, 106). Laboratuvar bulguları arasında uzamış kanama zamanı, defektif granülasyon ve hipofonksiyone glikoprotein IIb/IIIa'nın katkıda bulunduğu Glanzmann-tip defekt olarak bilinen anormal platelet agregasyonu bulunur (108, 109).

Trombositoz bunların aksine MDS hastalarında MDS/MPN overlap sendromları, 5q sendromu ve RARS-T haricinde beklenen bir bulgu değildir (110). JAK2 gen mutasyonu trombositoz ile ilişkili olabilir.

Kemik iliğinde ise megakaryositler sıklıkla sayı olarak normal veya artmış olarak izlenir. Anormal derecede küçük formlarda (mikromegakaryosit), hipersegmentasyon ve çekirdeksel hipolobasyon gibi bir kaç morfolojik anormallik izlenebilir (111, 112).

2.5.9. Lenfoid Seri

MDS hastalarında lenfoid seride belirtilmiş bir kaç anormallik mevcuttur. Bazı hastalarda NK hücre sayısında genel olarak düşüş (42, 113), bazılarında B hücrelerinde reseptör lokalizasyonlarında eksiklik (114), bazılarında ise T hücrelerinde mitojenik uyarıya anormal yanıt (41) olarak karşımıza çıkar. Antikor bağımlı hücrel sitotoksinite gibi bazı immün fonksiyonlar ise korunmuştur (115).

2.5.10. Diğer Objektif Belirteçler

MDS mevcut hastalarda çeşitli bir çok laboratuvar anormalliği hastalığın bir sonucu olarak izlenebilir. İnefektif eritropoez sonucu oluşan anormal demir birikimine sekonder ferritin ve transferin saturasyonunda anormal yükseliş mevcuttur (116). Hücrel döngüye bağlı nonspesifik belirteçlerden laktat dehidrogenaz, ürik asit ve fosfat yüksek bulunabilir (117). İmmüne bozukluğun yansıması sonucu immünglobulinlerde (Ig), hipogammaglobulinemi, poliklonal hipergammaglobulinemi ve hatta monoklonal gammopatiler gibi anormallikler izlenebilir (118, 119).

2.6. Sınıflandırma

2.6.1. IPSS ve IPSS-R

WHO sınıflandırma sistemi (Ondan önceden de FAB sistemi) MDS tanısı için kabul görse de (Tablo 1) bu sistemler prognostik olarak ipucu vermemektedirler. Bu yüzden güncel prognostik bilgi sağlayan IPSS (120) ve daha güncel hali olan IPSS-R (11) kullanılmaktadır. Orjinal IPSS ilk olarak 1997 yılında 800 yeni tanı konmuş MDS hastaları bütün tanısal kategorilerle incelenerek oluşturulmuştur. Hastalar kemik iliğindeki blast oranı, spesifik genetik anomalilerin varlığı ve kanda bulunan sitopenilerin sayısı olarak üç kategoride skorlanmıştır. Daha sonra aldıkları skorlara

göre prognostik olarak dört düzeyde (düşük, orta, orta-2, yüksek) sınıflandırılmış ve AML'ye dönüşüm ve ortalama sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

Orjinal IPSS skorlamasının bazı sınırlamaları vardı. Bunlardan ilki, WHO klasifikasyon kriterleri tanımlanmadan 4 yıl önce formülize edilmişti ve bu kriterlerde değişiklikler mevcuttu (örnek olarak AML için sınır değerin %30 blast oranından %20 blast oranına çekilmesi gibi). Daha sonradan geniş popülasyonlarda bu kullanılmaya başlandığında bazı klinik açılara yetersiz ağırlık verdiği ve yalnızca yeni tanı hastalarda daha doğru bilgi verdiği anlaşıldı. Son dekatta bu açığı kapatmak için alternatif prognostik skorlama sistemleri önerildi, fakat hiç biri kabul görmedi (12, 13, 121).

IPSS-R ise 2012 yılında yayımlandı, revize edilmiş şekilde MDS blast sınır değerini %20 olarak belirledi ve her tanı anındaki sitopeni ve ağırlığına göre bir nokta belirledi. Ayrıca IPSS skorlamasındaki sitongenetik incelemeyi de içine aldı ve IPSS'deki dört kategori yerine beş kategoride sınıflandırdı. Böylece hem biyolojik olarak hem de prognostik olarak daha iyi bir skorlama sistemi olarak kabul görmüştür (122, 123). Fakat elbette bu sistemin de bazı limitasyonları mevcuttur. Laktat dehidrogenaz ve serum ferritin gibi bağımsız değişken olarak raporlanmış laboratuvar parametrelerini içermemektedir. Ayrıca hastalığın kinetikleri içerisinde bulunan hastalıkları ve komorbid durumları kapsamamaktadır.

Tablo 1: Miyelodisplastik sendrom 2016 WHO sınıflaması

İsim	Displastik Seri Sayısı / Sitopeniler	Kemik iliğinde % olarak ring sideroblast varlığı	Kemik iliği (Kİ) ve periferik kanda (PK) blast yüzdeleri	Konvensiyonal karyotip analizine göre sitogenetik
Tek seri displazili MDS (MDS-SLD)	1 / 1 veya 2	<15%/<5%	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	MDS'nin tüm kriterlerine sahip izole del(5q) hariç herhangi biri
Çoklu seri displazili MDS (MDS-MLD)	2 veya 3 / 1-3	<15%/<5%	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	MDS'nin tüm kriterlerine sahip izole del(5q) hariç herhangi biri
Ring sideroblastlı MDS (MDS-RS)				
Tek seri displazili MDS-RS (MDS-RS-SLD)	1 / 1 veya 2	≥15%/≥5%	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	MDS'nin tüm kriterlerine sahip izole del(5q) hariç herhangi biri
Çoklu seri displazili MDS-RS (MDS-RS-MLD)	2 veya 3 / 1-3	≥15%/≥5%	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	MDS'nin tüm kriterlerine sahip izole del(5q) hariç herhangi biri
İzole del(5q)'lu MDS	1-3 / 1-2	Yok ya da herhangi	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	Tek başına del(5q) veya -7/del(7q) hariç ek bir anomali
Blast artışı MDS (MDS-EB)				
MDS-EB-1	0-3 / 1-3	Yok ya da herhangi	Kİ 5%-9% veya Pk 2%-4%, Auer rod yok	Herhangi biri
MDS-EB-2	0-3 / 1-3	Yok ya da herhangi	Kİ 10%-19% veya PK 5%-19% veya Auer rod	Herhangi biri
MDS, sınıflandırılmaz (MDS-U)				
%1 periferik blastlı	1-3 / 1-3	Yok ya da herhangi	Kİ <5%, PK = 1%, Auer rod yok	Herhangi biri
tek seri displazi ve pansitopenili	1 / 3	Yok ya da herhangi	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	Herhangi biri
sitogenetik anormalliklere göre	0 / 1-3	<15%	Kİ <5%, PK <1%, Auer rod yok	MDS tanımlayıcı anormallik
Çocukluğun refrakter sitopenisi	1-3 / 1-3	Yok	Kİ <5%, PK <2%	Herhangi biri

2.6.2. Diğer Klasifikasyon Sistemleri

IPSS'nin yukarıda belirtilen bazı limitasyonlarından dolayı alternatif bazı skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Klinik uygulamalarda bu skorlamalar hız kazanmaya başlamış olup klinik araştırmalarda ve retrospektif çalışmalarda kendini göstermeye başlamıştır. Örnek olarak düşük riskli hastalarda gerekli daha iyi bir sınıflandırma ihtiyacından dolayı Lower Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) geliştirilmiştir (13). LR-PSS, IPSS'ye benzer kriterlere sahip olmakla birlikte puanlandırma için gerekli eşik değerler daha düşük tutulmuştur (Örnek olarak platelet sayısı $< 50 \times 10^9/L$ için 2 puan, kemik iliği blast oranı $\geq \%4$ için 1 puan). Yeni araştırmalarda LR-PSS'de yüksek riskli sınıflandırılan hastalarda AML'ye dönüşüm oranının daha yüksek ve ortalama sağ kalımın daha kötü olduğunu destekler niteliktedir (124). Prognostik skorlama geliştirmek adına ölçülebilen komorbiteler IPSS ile birleştirilmeye çalışılmış, ayrıca WHO sınıflandırma sistemi ile IPSS birleştirilmeye çalışılmış ve WPSS olarak adlandırılmıştır (14). Bu ikinci sistem IPSS-R yayınlanmadan önce yayınlanmış olsa da prognozu belirlemede WPSS ile IPSS-R arasında farklılık bulunamamıştır (125).

2.7. Klinik Sendromlar

2.7.1.5q Sendromu

5q Sendromu kromozom 5'in uzun kolunda izole kayıp ile ortaya çıkan bir sendromdur. Klinik olarak 5q sendromu belirgin anemi ile birlikte korunmuş ya da artmış platelet sayısı ile karakterizedir. Patolojik bulgu olarak kemik iliği biyopsi incelemesinde bulunan mononükleer mikromegakaryosit varlığı sayılabilir ve AML'ye progresyon %25'ten azdır (126, 127). Bilinmeyen nedenlerden dolayı kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Düşük riskli del5q MDS hastalarda anemiye karşı lenalidomide tedavisine karşı çok duyarlıdır (128).

2.7.2. Hiposelüler Sendromlar

MDS tanılı bir çok hastada hiposelüler ya da normoselüler kemik iliği mevcuttur. Hiposelüler kemik iliği ise hastaların %15'inden daha azında bulunur ve bu hastalar hipoplastik MDS kavramını betimler (39). Bu hasta grubu morfolojik ve klinik

olarak aplastik anemi (129), paroksizmal nokturnal hemoglobinuri (PNH) (130), ve T- hücreli LGL gibi diğer hipoplastik sendromlarla üst üste biner (131, 132). Aslında, bu sendromları birbirinden ayırt etmek güç olabilir çünkü MDS tanılı hastalarda sıklıkla PNH ve LGL klonları da flow sitometride saptanamabilir. Fakat bunlar sıklıkla küçük ve geçicidir.

2.7.3. Fibrozis ile Seyreden Miyelodisplastik Sendrom

Miyeloproliferatif komponentler olmadan belirgin fibrozis izlenmesi MDS hastalığı için nadirdir. Görüldüğünde ise miyeloproliferatif neoplazmlarla (MPN) ayrımı güçtür (133). Somatik mutasyon analizleri incelemede fayda sağlayabilir, JAK2, CALR veya MPL mutasyonları MDS'ye oranlar saf MPN'lerde daha sık gözlenir (134). Diğer tarafta ise displazi MDS hastalarında daha sık gözlenmekte ve SF3B1 ve diğer kompleks sitogenetik incelemeler de ayrıma fayda sağlayabilmektedir.

2.7.4. Tedavi İlişkili Miyelodisplastik Sendrom

Tedavi ilişkili MDS sendromu (t-MDS) iyi bilinen ve diğer kanserler için kullanılan sitotoksik kemoterapiler sonrası ortaya çıkması beklenen bir durumdur. Fakat ortalama olarak insidansı tahmin etmek zordur (135, 136). Bunun bir sebebi bu grup hastaların MDS tanısı alırken nedensellik açısından bağ kurulması zor olduğundan ayrı vakalar olarak raporlanmamasıdır. t-MDS en iyi meme kanseri (137-139), lenfoma (140, 141) ve miyelom (142) hastalarında incelenmiş ve ortalama insidans %1 civarında raporlanmıştır. Bunların haricinde gastrointestinal ve genitoüriner tümörlerin tedavisi gibi diğer tümörlerin tedavileri sonrasında t-MDS sendrom gelişmesi nadirdir. Bunun sebebi genel olarak farklı tümörler için farklı grup kemoterapötiklerin kullanımından kaynaklanmaktadır. Örnek olarak siklofosamid, ifosfamid, melfalan ve bulsufan gibi yüksek doz alkilleyici ajanlar ve yayın radyasyon tedavisi klasik t-MDS ile ilişkilendirilmiştir (143). Bir diğer iyi bilinen konu ise topoizomeras inhibitörlerle tedavi sonrası oluşan tedavi ilişkili miyeloid maligniteler olup bu grubun büyük çoğunluğunu belirgin bir MDS fazı olmadan AML oluşturmaktadır (144-146).

t-MDS'nin belirgin şekilde ayırıcı bir kliniği mevcuttur. Tipik olarak uzun yıllar sürebilen latent bir periyod olup özellikle 11q23 veya kromozom 5 ve 7 gibi geniş bir kromozomal anormalliklere sahiptir (147). Bu karyotipik anomaliler yeni tanı alan hastaların %10-15'inde gözlenirken t-MDS tanılı hastalarda bu oran %50-70'lere çıkmaktadır. Bu gen anomalilerine sahip hastalar yeni tanı alan hastalara oranlara daha kötü prognoz seyretme eğilimde olup akut lösemiye progrese oranları daha yüksektir. Ayrıca bu grup bütün sınıf tedavilere kötü yanıt vermekte olup allojenik kök hücre transplatasyonunda dahi relaps ihtimali daha yüksektir (148).

2.7.5. Ring Sideroblastlı ve Trombositozlu Refrakter Anemi

Trombositopeni MDS hastalarında en sık görülen platelet anormalliği olmasına rağmen, bazı hasta gruplarında belirgin trombositoz izlenebilir (110). Bu özellikli hastalar en çok RARS zemininde izlenir, yeniden oluşturulan WHO kriterlerinde ise RARS-T olarak sınıflandırılmıştır. Kemik iliği incelemesinde hem ring sideroblastlar gibi MDS parametreleri, hem de megakaryositik hiperplazi gibi miyeloproliferatif malignite parametreleri bulunabilir. Moleküler olarak SF3B1 mutasyonu ring sideroblast morfolojisine katkıda bulunur (149), JAK2 mutasyonu ise MDS'de sıklıkla karşılaştığımız trombositozu neden olmaktadır (150). RARS-T kriterlerini karşılayan az sayıda hasta mevcut olduğu için bu hastalarla ilişkili prognostik veriler sınırlıdır. Fakat küçük bir seri hasta grubunda yapılan incelemede RARS tanılı hastalara göre 5 yıllık sağkalım süresinin daha iyi olduğu gözlenmiş, sebebinin ise JAK2 geninin kan hücrelerini koruma özelliğiyle ilişkilendirilmiştir (151).

2.8. Tedavi

2.8.1. Düşük Riskli Hastalarda Tedavi

Düşük riskli MDS hastaların çoğunda altta yatan hastalık sürecinde herhangi bir aktif tedavi gerekmez, fakat bu hiç bir tedavi gerektirmediği anlamına gelmez. Aslında uygun destek tedaviyi üstlenmek destek tedaviler altındaki kanıtları iyi bilerek uygulamak kompleks ve zaman alıcı olabilir (152).

2.8.2. Anemi Yönetimi

Çoğu MDS hastası hastalığın bir noktasında anemik olduğundan dolayı anemi yönetimi kritik bir önem taşır (153). Anemi yönetimi temel olarak iki ana bileşene ayrılabilir; transfüzyon desteği ve eritropoietin uyarıcı ajanlar (EPO).

Hepsi olmasa da çoğu hasta hastalığın seyri sırasında bir noktada eritrosit süspansiyon desteğine ihtiyacı olabilir. Tekrarlı transfüzyonlarda oluşabilecek riskleri minimuma indirmek için hgb 8-9 mg/dL veya hastanın semptomları olması anemi ile tanımlanmıştır. Yatan ve yoğun bakım servislerinde yapılan çalışmalara göre sıkı transfüzyon ilkeleri genç hastalar için uygun olsa da (154), ciddi kardiyak komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda hgb 9-10 mg/dL gibi daha liberal stratejiler hedeflenmelidir (155). Hasta transplant adayı olmadığı takdirde (o durumda ışınlanmış eritrosit uygulanmalıdır) lökositleri yok etme ve ışınlama üzerine bir konsensus oluşmamıştır (156). Çoğu MDS hastasında sık transfüzyon uygulanacağı için, bu hastaların seyrinde demir yükünün takip edilmesi ve yüklenmenin önlenmesi önemlidir (157).

Transfüzyon bağımlılığı MDS hastalığının negatif prediktör bir sonucudur (158). Transfüzyon gereksinimi diğer prognostik belirteçlerin yakalayamadığı hematopoetik yetmezlik ve kötüye gidişte önemli bir belirteç olabilir. Kötüye gidiş tekrarlayan transfüzyonlara bağlı toksik demir ürünlerinin birikimi, immün modülasyon ve enfeksiyon riskinin bir yansıması olabilir (159).

2.8.3. Nötropeni ve Enfeksiyon Yönetimi

Daha önceki referanslarda belirttiğimiz gibi MDS hastaları sıklıkla nötropenik olabilmekte fakat mutlak nötrofil sayısından bağımsız olarak kaliteli immün defektlerde olabilir ve buna bağlı enfeksiyon MDS hastalarında en önemli ölüm sebebidir (160). Bunlara rağmen MDS hastalarında G-CSF veya GM-CSF desteği ile iyileşme tam olarak gösterilememiştir (161). Fakat yine de düşük riskli hastalarda mutlak nötrofil sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Yüksek riskli ve blast yüzdesi yüksek hastalarda kemoterapi verilmeksizin kullanımı lösemik klonların proliferasyonunu tetikleyeceğinden

önerilmemektedir (408). Ayrıca granülosit transfüzyonu ve sitokin uygulanması gibi diğer terapötik stratejilerin faydası gösterilememiştir (162).

MDS hastalarının bakımlarında uygun antibiyotik kullanımı önemli bir bileşendir. Ateşi 38.4°C üzerinde olan hastalar mutlaka gerekli incelemeler yapıldıktan sonra medikal destek sağlanmalı, bunlardan nötropenik olan hastalar mutlaka hospitalize edilerek altta yatan enfeksiyona uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Kullanılacak antibiyoterapi grubu Pseudomonas grubu dahil gram negatifleri kapsayan geniş spektrumlu bir antibiyotik olmalıdır (163). Profilaktik antibiyotik kullanımı rutin olarak başlanmasa da tekrarlayan enfeksiyonları olan seçili hastalarda uygun olabilir (164).

2.8.4. Trombositopeni ve Kanama Yönetimi

Orta derecede trombositopeni MDS'nin tüm alt tiplerinde sık görülmekle birlikte yüksek IPSS skoru mevcut ve hipometile edici ajan veya kemoterapi gibi aktif tedavi alan hastalarda yüksek derecede baskılanma gözlenebilmektedir. Genel olarak kanama MDS hastalarında en sık ikinci lösemik nedeni olmayan ölüm sebebidir (165). Konvansiyonal bilinen ve gözlemsel çalışmalara göre travmaya sekonder kanama riski platelet sayısı 50×10^9 hücre/L düzeylerinde başlar ve bu değer $10-20 \times 10^9$ hücre/L düzeylerinde indiğinde spontan kanama riski mevcuttur. Fakat bu sınır değerler direkt olarak baz alınmamalı, plateletlerde mevcut kaliteli fonksiyon bozuklukları nedeniyle daha erken kanama olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Yapılan bir kaç retrospektif çalışmaya göre trombositopeni varlığı kötü prognostik belirteç olarak belirtilmiş, kanama ve ayrıca AML'ye dönüşüm riskinin arttığı raporlanmıştır (120, 165-167).

Eritrositlerde olduğu gibi, trombositopenide de transfüzyon ve growth faktörler kullanılmaktadır. Çoğu enstitü standart eşik değer olarak 10×10^9 hücre/L değerini belirlemiştir (168). Fakat daha önce belirtildiği gibi kanama diyatezi belirten seçilmiş hastalarda daha dikkatli davranmak gerekir. Genel olarak hastalarda kanama görülmeden profilaktik olarak transfüzyon uygulanmalıdır. Yapılan yeni çalışmalarda 10×10^9 hücre/L sınır değeri ile profilaktik olarak transfüzyon yapılan

hastalarda, terapötik olarak transfüzyon planlanan hastalara göre daha az kanama gözleendiği tespit edilmiştir (169).

Trombopoetin analogları refraktör kronik idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) tedavisinde standart terapötik seçeneklerden olup MDS için kullanımı herhangi bir düzenleyici kurum tarafından kullanımı onaylanmamıştır (170). ITP tedavisinde kullanılan ajanlardan biri romiplostim adlı peptid ile antikor birleştirilmesi sonucu oluşan peptibadi yapıda 14 aminoasitli bir ilaçtır. İkinci olarak TPO reseptörüne bağlanıp aktive eden eltrombopagdır (171).

2.8.5. Aşırı Demir Yüğü yönetimi

MDS hastalarına sıklıkla tekrarlayan kan transfüzyonu yapıldığından aşırı demir yüğü oluşma ihtimali yüksektir (158). Demir yüğü ile ilişkili MDS pediatrik hastalıklardan farklı olarak şelasyon tedavisinden fayda gördüğü iyi anlaşılmış bir durumdur (172). Bunun haricinde MDS hastaları uç organlarda demir birikimi farkedilecek düzeye ulaşacak kadar yaşamamaktadırlar. Kayıtlara göre yüksek transfüzyon ihtiyacı mevcut hastalarda yüksek komplikasyon riski görüldüğü gözlenmiştir. Fakat bu veriler komplikasyonlara transfüzyonun mu sebep olduğu, yoksa altta yatan hastalığın ve komorbitelerin mi transfüzyon ihtiyacını arttığı bilgisini vermemektedir (173).

Şelasyon tedavisinde desferoksamin ve deferasiroks olarak iki formülasyon bulunmaktadır. Desferoksamin sürekli subkutan veya intravenöz (IV) infüzyon şeklinde uygulanır. Bu nedenle kullanım aralığı dar olan ilaca karşı deferasiroks oral formülasyon olarak kullandığından daha geniş kullanım aralığına sahiptir.

2.8.6. Düşük Riskli Hastalar için Diğer Tedaviler

Lenalidomid bir talidomid türevi bileşik olup özellikle izole del(5q) mevcut hastalarda gelişen ağır aneminin düzeltilmesinde etkilidir. Bu özelliğinin düşük de olsa immünomodülatör etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (174). Lenalidomid etkinliği ilk olarak MDS-001 çalışmasında gösterilmiş olup faz I çalışması olarak yapılan çalışmada eritrosit uyarıcı ajanlarla yanıt alınamayan 32 hastada kullanılmıştır. Takiplerde del(5q) mutasyonu mevcut 12 hastanın 10'u da

dahil olmak üzere 32 hastanın 20'sinde belli bir süre transfüzyon bağımlılığı ortadan kalkmıştır (175). Lenalidomid genel olarak talidomide göre iyi tolere edilen bir ilaç olup en sık yan etkileri özellikle tedavinin ilk bir ayında gözlenen nötropeni ve trombositopenidir (176). Myelom hastalarında kullanımda ciddi tromboembolizm olguları da izlenmiş olup deksametazon ile bu etkinin arttığı saptanmıştır (177).

Düşük doz sitarabin MDS de kullanımı 1980 yılına kadar dayanmakta olup bir pirimidin analogudur. Kullanımı bir çok hematolojik malignitede yaygın olup tipik olarak MDS hastalarında günde bir ya da iki kere subkutan enjeksiyon veya sürekli infüzyon şeklinde 5-20 mg/m² dozundadır (178).

Kortikosteroid terapi MDS hastalığının tedavisinde temel taşlardan biri olmasına rağmen cevap oranları %10 ile %20 arasındadır (179). Bu popülasyonda steroid kullanımının uzun vadeli komplikasyonları genelde faydasına karşı ağır basmaktadır. Fakat yine de efektif hematopezisin engellenmesine katkıda bulunan otoreaktif T-lenfosit varlığında kullanılması mantıklı olabilir. Aplastik anemiye benzer tabloda hipoplastik MDS hastalarında antitimüsit globülin (ATG) kullanımı fayda gösterebilir (180).

Bir anti-CD52 monoklonal antikoru olan alemtuzumab ise seçilmiş bir grup hastada kullanılabilmektedir. Özellikle yapılan küçük bir faz I/II çalışmasında IPSS orta dereceli olarak sınıflandırılmış bir hasta grubunda kullanıldığında ortalama %77 oranında yanıt alındığı görülmüştür. Yine de alemtuzumab çok ağır bir immünosupresif ajan olmakla birlikte yapılan çalışmada çok sınırlı bir hasta grubu seçilmiş ve benzer çalışmalar yapılmamıştır. Bu çalışmadaki yüksek yanıt oranının biyolojisi ise bilinmemektedir (181).

2.8.7. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi

MDS genomları sıklıkla normal hematopoetik hücrelere göre anormal metilasyon kalıpları göstermektedir. Bu gözlem ilk olarak 1990'lı yıllarda bazı supresör genlerde mevcut olduğu saptanmış. Daha sonra geniş genom çapında metilasyon profili çıkartılmasıyla MDS'de bunun global bir fenomen olduğu ve bu global metilasyonun kötü prognoz belirteci olduğu saptanmış (182).

Anormal metilasyon saptandıktan sonra hipometile edici ajanlar MDS ilacı olarak ilk adaylar olmuştur. Prototip olarak 5-azasitidin (azasitidin) 1960 yılında sentezlenmiş ve hipometile edici aktivitesi ilk olarak 1980 yılında tanımlanmıştır (183). Azasitidin ve onunla bağlantılı diğer molekül desitabin sıklıkla MDS ve AML'de kullanılmaktadır. Azasitidin standart kullanımını 7 gün boyunca günde bir kere subkutan enjeksiyon olarak 75 mg/m^2 dozunda ayda bir uygulanması şeklindedir (184). Benzer şekilde desitabin uygulanması için ilk klinik çalışmalarda 8 saatte bir 3 gün boyunca intravenöz olarak 15 mg/m^2 şeklinde olsa da (185) yeni çalışmalarla 20 mg/m^2 dozunda günde bir kere 5 gün boyunca tedavinin daha iyi hipometilasyonu ve ortalama yanıt oranını arttırdığını göstermiştir (186).

Allojenik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ise MDS için bilinen tek küratif terapi yöntemidir (15). MDS progenitör hücrelerin kök hücrelere dönüşerek dayanıklı ve çoğu kemoterapiye dirençli hale geldiği düşünüldüğünden ortaya çıkmış bir terapi yöntemidir. Allojenik HSCT diğer tarafta hem kemoterapinin etkisinin artmasına hem de hematopoetik sistemde geride kalan yapıları tamamen yok ederek avantaj sağlar. Bu temel olarak HSCT için en basit tanım olmakla birlikte gerçekte çoğu MDS hastası için durum daha karmaşıktır. Fakat yine de son zamanlarda çoğu merkez yaşlı ve tam uyumsuz donör nakillerinden dolayı bir çok tecrübe sahibi olup sağkalımı arttırmıştır (187). Genellikle HSCT planlanan hasta grubu 60 yaşından genç, genel sağlık durumu iyi ve uzun yaşam beklentisi olan grubu içermektedir. Yaşlı hastalarda ise sağlık durumu iyi olan hastalarda yoğunluğu azaltılmış kemoterapi rejimleri ile transplantasyon düşünülebilir. Resmi olarak transplantasyon için üst sınır bulunmasa da çoğu merkez 75 yaşının üzerine çekinceli olarak bakmaktadır (188). Hastalığın evresi de transplantasyon için önem taşır. Genellikle transplantasyon aşırı blast veya yüksek risk hastalık mevcudiyetine saklanır, fakat hastalık akut lösemiye dönmeden transplantasyon yapılması da büyük önem taşır. Diğer tarafta bazı merkezler düşük riskli genç hastalara hastalığın uzun bekleme periyodu olduğundan ilerleyebileceği hatta lösemiye döneceğinden erken aşamada yapmaktadır. Bu kararlar tekillik içermemekle birlikte bazı yayınlarda IPSS skoru düşük ve orta olan gruplarda uygulandığında daha iyi ortalama sağkalım elde edildiğini belirtmiştir (189).

Otolog kök hücre infüzyonu ise güncel pratikte nadir kullanılsa da, geçmişte primer olarak oligoblastik hastalıklarda kullanılmıştır (190). MDS'de sık kullanılmamasının sebeplerinden birisi otolog kök hücre infüzyonunda kemik iliğindeki orjinal malign klonlar yerine yeni popülasyonun yerleştirilmesi hedeflenmekte olup özellikle yüksek doz kemoterapi sonrası kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya çalışılmasıdır. Bunun için malign klonların kemoterapiye sensitif olması gerekirken MDS bu özelliğe sahip değildir. Ayrıca inefektif hematopoez yüzünden kemoterapi sonrası bu hastalarda iyileşme bu hastalarda sıklıkla kötüdür.

2.9. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi (MPV) periferik kanda dolaşımında bulunan plateletlerin femtolitre (fL) olarak volüm durumunu gösteren bir belirteçtir. MPV değeri empedans teknolojilerinde log-normal volüm verilerinin geometrik ortalamalara dönüştürülmesi ile elde edilebilir, veya ölçülen platelet volüm modu olan sistemlerde optik teknoloji kullanılarak ölçülebilir. Bu yüzden MPV değeri ölçülen metoda göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca hastanın gerçek platelet dağılımı log-normal dağılım ile uyumlayabilir ve bu yüzden üreticiler algoritmalarında farklı MPV aralıkları tanımlamış olabilirler. Bundan dolayı hasta popülasyonu ile spesifik hematolojik cihazlarla ölçüm yapılmış laboratuvarların referans aralığı dikkate alınmalıdır. Cihazdan cihaza değişikliğe örnek olarak yetişkin kişilerde normal MPV aralığı üzerine yapılan bir çalışmada empedans yöntemi ile normal aralık 6,0-13,2 fL olarak bulunurken, optik yöntemde normal referans aralık 5,6 ile 12,1 fL arasında saptanmaktadır (191).

Çoğu klinisyen ölçüm zorluklarından dolayı MPV değerini kullanmayı tercih etmez. Fakat en yeni modern teknoloji ile raporlanan MPV değerlerinin bazı hastalıklarda (kardiyovasküler risk, venöz tromboembolizm ve diyabet gibi) tanısal değeri olabileceğini belirten yayınlar literatürde mevcuttur (17).

2.10. Ortalama Eritrosit Genişliği

Ortalama eritrosit genişliği (RDW) eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımının heterojenitesini ölçen bir birimdir. Kırmızı kan hücrelerinin heterojenitesi periferik

yayma ile tarihte kaliteli gözlem sonucu tanımlanmıştır. Bu heterojenitenin normal olarak tarif edilenin üstündeki durum ise anizositoz olarak tanımlanır. Önceki araştırmalarda eritrositlerin çapları ölçülerek aralarındaki varyasyonların katsayıları hesaplanmıştır. Bu ölçümlerden ortalama parçacık hacmi (MCV) ve varyasyonların katsayıları (RDW'ye benzer) kullanılarak çan şeklinde dağıtılarak histogramlar elde edilmiştir. Daha sonra pernisiyöz anemi veya kanama gibi bazı hastalıklarda bu verilerin sayısal olarak değiştiği anlaşılmıştır. Maalesef kırmızı kan hücrelerin büyüklüğünü (MCV) ve anizositozu (RDW) periferik yaymada görmek kolay değildir. Fakat parçacık boyutlandırma teknolojileri sayesinde hızlı ve kesin bir şekilde kuantitatif olarak eritrositlerin heterojeniteleri ölçülebilmektedir (192).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran miyelodisplastik sendrom tanılı 158 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, başvuru anı, 6. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay kontrollerindeki değerleri çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında ZBEÜ Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran miyelodisplastik sendrom tanılı 158 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil etme kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 158 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamı analizlere dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma çözümleyici (analitik) tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2018 tarihleri arasındaki verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

- ✓ Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet)
- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Ferritin, Vitamin B12 düzeyleri

- ✓ Kemik iliği yapılan hastalarda blast oranı ve karyotipik analizi
- ✓ Almış oldukları tedavi ile yanıt
 - Başvuru, 6. Ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay kontrollerinde alınan kan değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda;

- ✓ Hemoglobün değeri > 10 gr/dL
- ✓ Platelet değeri > 100 x 10³/μL
- ✓ Mutlak nötrofil sayısının 1,6 x 10³/μL olması durumunda hematolojik yanıt aldığı kabul edilmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

- ✓ 1 Ocak 2011 - 31 Aralık 2018 tarihinde hematoloji polikliniğine başvuran miyelodisplastik sendrom tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiş,
 - Onkolojik tanısı mevcut
 - Polikliniğe bir kez başvurmuş hastalar dahil edilmemiştir.

3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Veri formunu oluşturan değişkenler ilgili izinler doğrultusunda hasta dosyalarına erişilerek doldurulmuştur. Oluşturulan veri formu sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilmiş ve en son da ".sav"(SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi

kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson, Yates ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırma İnsan Gücü Ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.8. Araştırma Ön Denemesi

Çalışma kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması açısından ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

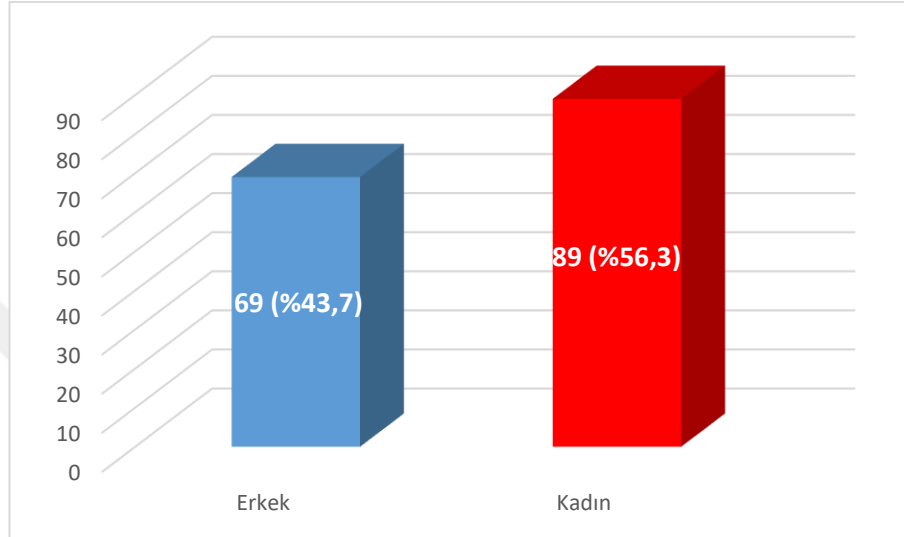
3.9. Etik Kurul Ve Kurum İzinleri

Çalışma için ZBEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır (08/01/2019 tarihli 33479383 sayılı etik kurul toplantı kararı).

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

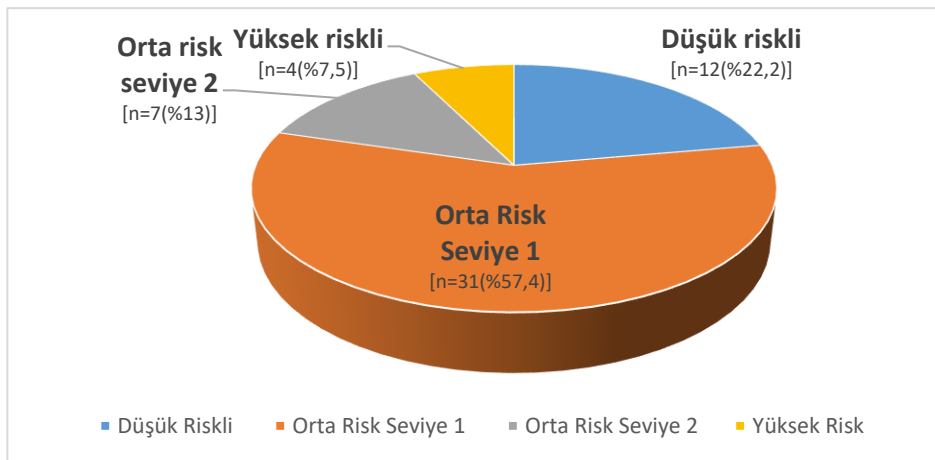
4. BULGULAR

Çalışmamızda 2011-2018 yılları arasında miyelodisplastik sendrom nedeni ile takip edilmiş 158 olgunun verileri analiz edildi. Olguların 89(%56,3)'u kadın ve 69(%43,7)'u erkekti. Bu grubun yaş ortalamaları 71,53±12,6 yıl ve grubun çoğunu kadın cinsiyet oluşturmaktaydı (Şekil 1).



Şekil 1: Miyelodisplastik sendrom tanılı olguların cinsiyete göre dağılımı

Miyelodisplastik sendrom tanılı olguların IPSS skorlarına göre sayı ve yüzdeleri ile dağılımı grafiktedir (Şekil 2). Çalışmamızda olguların çoğunu (%57,4) orta risk seviye 1 hastalardan oluşmaktaydı.



Şekil 2: Miyelodisplastik sendrom tanılı olguların IPSS skorlarına göre dağılımı

Tablo 2: Miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n=158)	Sayı[n(%)]	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	69	43,7
Kadın	89	56,3
Yaş (yıl)	Ort±SS: 71,53±12,6 ,	
Hematolojik Cevap		
Yanıt alınan	83	52,5
Yanıt alınamayan	75	47,5
Yaşam Durumu		
Sağ	87	55,1
Ölü	71	44,9
Tedavi Kullanımı		
Azasitidin	24	15,2
Desitabin	13	8,2
Diğer ilaçlar	16	10,1
Eritropoietin	80	50,6
G-CSF	58	36,7

Miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların takiplerinde 83 (%47,5) hastada hematolojik yanıt alınmış, 75 (%52,5) hastada yanıt alınamamıştır. MDS nedenli takipli hastaların verileri analiz edildiğinde 87 (%55,1) hastanın halen yaşadığı, 71 (%44,9) hastanın vefat ettiği saptanmıştır. Bu hastaların tedavilerinde 24 (%15,2)'ü azasitidin, 13 (%8,2)'ü desitabin ve 16 (%10,1)'sında diğer ilaç gruplarını oluşturmaktaydı. Ayrıca bu hastaların 80 (%50,6)'ine eritropoietin, 58 (%36,7)'ine de G-CSF desteği verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 3 : Miyelodisplastik sendromlu hastaların yaşlara göre dağılımları

	En az	En çok	Ort±SS	Ortanca
Hematolojik Cevap				
Yanıt alınan (n=83)	32	93	71,34±11,97	75,00
Yanıt alınamayan (n=75)	29	94	71,73±13,35	73,00
Yaşam Durumu				
Sağ (n=87)	32	94	68,70±12,63	71,00
Ölü (n=71)	29	93	74,99±11,76	78,00
Cinsiyet				
Erkek (n=69)	32	94	71,43±12,45	73,00
Kadın (n=89)	29	93	71,60±12,79	75,00

Hematolojik yanıt alınan hastaların yaş ortancası 75,00 (minimum 32, maksimum 93), yanıt alınamayan hastalarda yaş ortancası 73,00 (minimum 29, maksimum 94)'tür. Bu hastalardan halen sağ olanların yaş ortancası 71,00 (minimum 32, maksimum 94), ölü olanların yaş ortancası 78,00 (minimum 29, maksimum 93)'dir. Çalışmaya alınan hastalardan erkeklerin yaş ortancası 73,00 (minimum 32, maksimum 94) ve kadınların yaş ortancası 75,00 (minimum 29, maksimum 93)'ti (Tablo 3).

Tablo 4: Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların aylara göre wbc değerleri

WBC (ay)	Yanıt alınan			Yanıt alınmayan		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
WBC0	75	5,35±4,95	4 (4-38,8)	83	6,36±4,49	5,6 (0,7-35,7)
WBC6	73	5,34±3,92	4,3 (0,4-21)	83	6,49±3,21	5,8 (1,1-17,8)
WBC12	67	5,09±3,33	4 (0,7-14,9)	82	7,05±5,24	6,05 (1-44,7)
WBC18	64	5,26±4,72	4,15 (1,1-34,5)	80	6,83±5,08	6,05 (0,9-43,1)
WBC24	61	5,77±5,53	4,8 (0,3-35,1)	73	7,09±4,01	6,1 (1,4-21,1)
	Sağ			Ölü		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
WBC0	87	5,73±3,18	5,2 (0,7-17)	71	6,07±6,13	4,8 (1,3-38,8)
WBC6	85	6,13±3,19	5,6 (1,1-16,4)	71	5,75±4,05	5,2 (0,4-21)
WBC12	83	5,85±2,90	5,4 (1-14,2)	66	6,56±6,06	5,1 (0,7-44,7)
WBC18	82	5,89±2,99	5,3 (0,9-15,4)	62	6,45±6,77	4,5 (1,1-43,1)
WBC24	78	6,01±3,25	5,5 (1,7-17,1)	56	7,15±6,32	5,55 (0,3-35,1)

WBC: Beyaz küre sayısı

Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların beyaz küre değerlerinin 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki değerleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 5: Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların aylara göre hgb değerleri

HGB (ay)	Yanıt alınan			Yanıt alınmayan		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
HGB0	75	9,06±2,04	9,1 (5,2-13,2)	83	9,75±1,79	9,7 (6,4-15,2)
HGB6	73	9,11±1,76	9,1(5,3-13,7)	83	10,54±1,72	10,6 (6,5-14,6)
HGB12	67	8,84±1,94	8,8(4,4-13,2)	82	10,71±2,01	10,8 (6,8-16,3)
HGB18	64	9,00±1,74	8,9(4,9-13,3)	80	10,96±1,86	10,9 (6,2-18)
HGB24	61	9,08±1,74	9,1(5,3-13,7)	73	11,04±1,81	11,1 (6,7-15,7)
	Sağ			Ölü		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
HGB0	87	9,83±1,91	9,7 (5,4-15,2)	83	8,92±1,87	8,7 (5,2-13,6)
HGB6	85	10,32±1,72	10,3 (6,5-14,1)	83	9,34±1,92	9,4 (5,3-14,6)
HGB12	83	10,41±2,12	10,5 (4,4-16,3)	82	9,19±2,07	8,9 (4,9-15,8)
HGB18	82	10,58±2,10	10,5 (6,1-18)	80	9,44±1,80	9,65 (4,9-13)
HGB24	78	10,75±1,86	10,65 (7,5-15,7)	73	9,31±1,95	9,25 (5,3-13,3)

HGB: Hemoglobin

Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların hemoglobin değerlerinin 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki değerleri Tablo 5’te gösterilmektedir.

Tablo 6: Hematolojik yanıt ve vefat durumuna göre hastaların aylara göre platelet değerleri

PLT (ay)	Yanıt alınan			Yanıt alınmayan		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
PLT0	83	233,00±155,41	212,000	75	137,10±128,15	90,00(11-592)
PLT6	83	235,46±125,70	225,000	73	125,69±126,96	82,00(7-568)
PLT12	82	207,74±125,69	191,000	67	126,74±115,66	85,00(9-504)
PLT18	80	207,41±116,80	202,500	64	113,28±97,99	82(4-420)
PLT24	73	218,52±122,33	218,000	61	100,63±91,73	65(4-375)
	Sağ			Ölü		
	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)	n	Ort±SS	Ortanca (min-max)
PLT0	87	194,57±146,59	178,00(8-742)	71	178,78±155,84	123,00(5-708)
PLT6	85	199,14±136,56	188,00(11-657)	71	166,09±137,09	146,00(7-622)
PLT12	83	175,91±119,65	168,00(10-501)	66	165,54±137,37	139,50(9-689)
PLT18	82	176,02±116,48	165,00(7-469)	62	151,75±119,97	143,50(4-553)
PLT24	78	182,66±132,73	161,50(6-550)	56	140,05±106,88	121,50(4-471)

PLT: Platelet

Hematolojik yanıt ve yaşam durumuna göre hastaların platelet değerlerinin 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki değerleri Tablo 6’te gösterilmektedir.

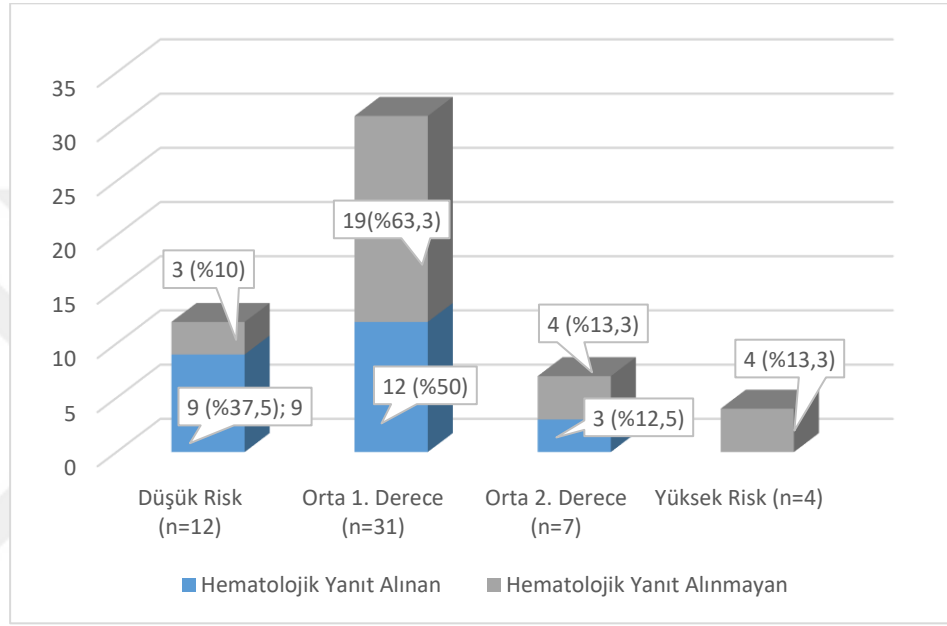
Tablo 7: IPSS değerlerinin hematolojik yanıt ile karşılaştırılması

IPSS skoru (n=54)	Hematolojik Yanıt Alınan		Hematolojik Yanıt Alınmayan		p
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Düşük Risk (n=12)	9	37,5	3	10	0,021
Orta 1. Derece (n=31)	12	50	19	63,3	
Orta 2. Derece (n=7)	3	12,5	4	13,3	
Yüksek Risk (n=4)	0	0	4	13,3	

IPSS: Uluslararası prognostik skorlama sistemi

Tablo 7’te IPSS skorlamasına göre hastalar hematolojik yanıt durumu ile karşılaştırıldığında düşük riskli hasta grubunda 9(%37,5)’unda hematolojik yanıt görüldüğü, 3(%10)’ünde yanıt görülmediği gözlenmiştir. Orta 1. Derece risk

grubunda hastalarda 12(%50)'sinde hematolojik yanıt görüldüğü, 19(%63,3)'unda yanıt görülmediği saptanmıştır. Orta 2. Derece risk grubunda 3(%12,5)'ünde yanıt görülmüş, 4(%13,3)'ünde yanıt gözlenmemiştir. Yüksek riskli hasta grubunda ise hematolojik yanıt alınan hasta olmayıp, 4(%13,3)'ünde hematolojik yanıt izlenmemiş olup aralarında istatistiki olarak anlamlı ($p=0,021$) fark saptanmıştır. Şekil 3'de risk skorları ile hematolojik yanıt durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 3: Hematolojik yanıt durumuna göre IPSS skorlarına göre dağılım

Tablo 8: MPV ve RDW değerlerinin hematolojik cevap ile karşılaştırılması

MPV(ay)	Hematolojik Yanıt Alınan				Hematolojik Yanıt Alınmayan			
	Sayı (n)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	p	Sayı (n)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	p
MPV(0)	83	8,43±1,15	8,40(6,4-10,6)	0,077	75	8,89±1,42	8,90(6,4-13,6)	0,000
MPV(6)	83	8,48±1,02	8,40(5,9-12,5)		73	8,96±1,44	8,70(6,4-13,3)	
MPV(12)	82	8,51±1,02	8,45(6,6-10,6)		67	9,01±1,44	8,90(5,4-13,7)	
MPV(18)	80	8,67±1,13	8,60(6,5-12,6)		64	9,15±1,55	8,70(5,6-13,0)	
MPV(24)	73	8,59±1,05	8,50(5,8-10,9)		61	9,43±1,40	9,10(6,5-13,1)	
RDW(ay)								
RDW(0)	83	16,81±2,94	16,10(12,6-27,8)	0,905	75	18,62±4,15	17,70(12,9-34,1)	0,146
RDW(6)	83	17,49±3,82	16,20(12,4-29,9)		73	19,4±5,16	17,80(13,6-35,1)	
RDW12	82	17,05±3,20	16,25(12,9-27,4)		67	19,47±4,56	18,20(13,6-32,2)	
RDW18	80	17,09±3,28	16,40(12,8-28,1)		64	19,82±4,78	18,25(13,6-31,1)	
RDW24	73	17,77±3,77	16,90(12,8-31,6)		61	19,70±4,23	18,90(13,1-31,3)	

MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Hematolojik yanıt alınan hastaların 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki MPV değerleri karşılaştırıldığında yanıt alınan hastalarda anlamlı farklılık ($p=0,077$) saptanmamış, yanıt alınmayan hastalarda yüksek derece anlamlı farklılık ($p < 0,05$) saptanmıştır. Hematolojik yanıt alınan hastaların 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki RDW değerleri karşılaştırıldığında yanıt alınan hastalarda anlamlı farklılık ($p=0,905$) saptanmamış, yanıt alınmayan hastalarda yüksek derece anlamlı farklılık ($p < 0,05$) saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9: MPV ve RDW değerlerinin halen yaşayan ve ex olan hastalar ile karşılaştırılması

MPV(ay)	Ölü				Sağ			
	Sayı (n)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	p	Sayı (n)	Ort±SS	Ortanca (min-max)	p
MPV0	71	8,51±1,26	8,50(6,4-13,6)	0,008	87	8,76±1,29	8,80(6,4-13,6)	0,025
MPV6	71	8,75±1,36	8,50(5,9-13,3)		85	8,67±1,28	8,50(6,5-13,3)	
MPV12	66	8,68±1,39	8,70(5,4-13,7)		83	8,77±1,14	8,90(6,4-11,7)	
MPV18	62	8,81±1,55	8,60(5,6-13,0)		82	8,94±1,19	8,80(6,7-13,0)	
MPV24	56	8,99±1,55	8,85(5,8-13,1)		78	8,95±1,07	8,90(7,0-12,3)	
RDW(ay)								
RDW0	71	17,99±3,55	17,70(13,1-31,9)	0,000	87	17,41±3,76	16,40(12,6-34,1)	0,798
RDW6	71	17,98±3,94	16,90(13,3-30,3)		85	18,73±5,06	17,50(12,4-35,1)	
RDW12	66	18,35±3,77	17,70(13,6-30,1)		83	17,97±4,26	16,50(12,9-32,2)	
RDW18	62	18,96±3,81	18,35(13,6-30,8)		82	17,81±4,47	16,30(12,8-31,1)	
RDW24	56	19,92±4,12	18,55(14,2-31,3)		78	17,73±3,84	16,70(12,8-31,6)	

MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Yaşam durumuna hastaların 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki MPV değerleri karşılaştırıldığında vefat eden hastalarda anlamlı farklılık ($p=0,008$) saptanmış, halen yaşayan hastalarda da farklılık ($p = 0,025$) saptanmıştır. Yaşam durumuna hastaların 0. – 6. – 12. – 18. – 24. aylardaki RDW değerleri karşılaştırıldığında vefat eden hastalarda yüksek derecede anlamlı farklılık ($p < 0,05$) saptanmamış, halen yaşayan hastalarda ise anlamlı farklılık ($p = 0,798$) saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 10: Hematolojik yanıt alınan ve alınmayan hastaların MPV'deki yüzdelik değişimlerinin karşılaştırılması

Hematolojik Yanıt (n=134)	Ort±SS	Ortanca (min - max)	p
Yanıt yok (n=61)	0,069±0,15	0,39(-0,039 – 0,85)	0,049
Yanıt var (n=73)	0,022±0,11	0,021(-0,22 – 0,28)	

Hematolojik yanıt alınan hastaların 0. Ve 24. aylarda MPV değerlerindeki yüzdelik değişim ortalama 0,022±0,11, yanıt alınmayan hastalarda yüzdelik değişim değerleri ortalama 0,069±0,15 olup aralarında anlamlı farklılık ($p < 0,05$) saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 11: Halen yaşayan ve ex olan hastaların MPV'lerindeki yüzdelik değişimlerinin karşılaştırılması

Yaşam Durumu (n=134)	Ort±SS	Ortanca (min - max)	p
Sağ (n=78)	0,023±0,11	0,01 (-0,33 – 0,31)	0,098
Ölü (n=56)	0,072±0,16	0,05 (-0,22 – 0,85)	

Vefat eden hastaların 0. Ve 24. aylarda MPV değerlerindeki yüzdelik değişim ortalama 0,072±0,16, halen yaşamakta olan hastalarda yüzdelik değişim değerleri ortalama 0,023±0,11 olup aralarında anlamlı farklılık ($p = 0,098$) saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 12: Hematolojik yanıt alınan ve alınmayan hastaların RDW'deki yüzdelerik değışimlerinin karşılaştırılması

Hematolojik Yanıt (n=134)	Ort±SS	Ortanca (min - max)	p
Yanıt var (n=73)	0,066±0,21	0,028(-0,30 – 0,95)	0,375
Yanıt yok (n=61)	0,078±0,23	0,09(-0,53 – 0,76)	

Hematolojik yanıt alınan hastaların 0. Ve 24. aylarda RDW değeriindeki yüzdelerik değışim ortalama 0,066±0,21, yanıt alınmayan hastalarda yüzdelerik değışim değeri ortalama 0,078±0,23 olup aralarında anlamlı farklılık (p=0,375) saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 13: Halen yaşayan ve ex olan hastaların RDW'lerindeki yüzdelerik değışimlerinin karşılaştırılması

Yaşam Durumu (n=134)	Ort±SS	Ortanca (min - max)	p
Sağ (n=78)	2,86±21,42	0,45(-53,37 – 94,89)	0,006
Ölü (n=56)	13,23±22,97	10,58(-43,73 – 75,66)	

Vefat eden hastaların 0. Ve 24. aylarda RDW değeriindeki yüzdelerik değışim ortalama 13,23±22,97, halen yaşamakta olan hastalarda yüzdelerik değışim değeri ortalama 2,86±21,42 olup aralarında yüksek derecede anlamlı farklılık (p =0,006) saptanmıştır (Tablo 13).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak 2011 – Aralık 2018 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık ve Uygulama Merkezi İç hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji Birimi'nde tanı alan miyelodisplastik sendrom hastaları değerlendirilmiş, ortalama trombosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliği ile prognoz arasında değerlendirme yapılmıştır.

Bu değerlendirilmeyi kısıtlayan iki majör faktör, bazı hastaların iki yıllık takip sürelerine uymaması ve sitogenetik verilerin görece olarak tüm hasta popülasyonuna oranla daha az [Sitogenetik analiz yapılabilen hasta grubu 54/158 (%34,1)] bulunabilirliği olmuştur .

Hematopoetik kök hücre kökenli klonal bir miyeloproliferatif hastalık olan MDS'de amaç bir çok malign hastalıkta olduğu gibi, kür sağlamak ve bu sağlanmış kürün devamlılığıdır. Ayrıca progresyon ve nüks olasılığı yüksek olan diğer malign hastalıklarda olduğu gibi tam kür sağlamak için sürekli ve yoğun tedavi rejimleri planlanabilir ve uygulanacak bu tedavilerin toksisitesine bağlı mortalite ve morbidite riskleri göze alınabilmektedir. Fakat son dönemlerde etkinliği gösterilmiş yeni ajanların MDS'de kullanılmasına rağmen halen MDS hastalığında tam kür şansı allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HSCT) olup diğer tedavi seçenekleri ile tam kür şansı yoktur (15, 193).

MDS hastalığında tanı için WHO ve FAB gibi sınıflandırma sistemleri kullanılsa da prognostik olarak bu sınıflandırma sistemleri ipucu vermemektedir. Güncel prognostik veri için IPSS ve IPSS-R gibi sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır (113). Bu sistemlere göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastaların %25 oranında AML'ye transformasyon süresi sırasıyla 10.8, 3.2 ve 1.4 yıldır. Ayrıca düşük, orta ve yüksek riskli MDS hastalarında ortalama beklenen yaşam süreleri sırasıyla 5.3, 3.0 ve 1.6 senedir. %25 oranında AML'ye transformasyon süresi ve ortalama beklenen yaşam süreleri göz önüne alındığında görece yüksek olarak düşük ve orta riskli MDS tanısı olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite riski mevcut yoğun kemoterapi ve allojenik kök hücre transplantasyonu gibi tedaviler ön planda düşünülmemektedir (120).

Bu nedenle çalışmamızda MDS hastalığında prognoz, tedavi modalitelerini değiştirdiği ve takibi kolaylaştırdığı için pratik olarak hematoloji kliniğinde kullanılabilecek prognostik belirteçleri ortaya çıkarmayı amaçladık. Bunun için hematolojik yanıt alan ve almayan hasta grubu ve yaşam durumu ile günlük pratikte baktığımız laboratuvar bulgularıyla karşılaştırdık.

Araştırmamıza toplam 158 olgu dahil edildi. MDS hastalığında yapılan önceki çalışmalarda insidans ve prevalans kadınlara göre erkeklerde yüksek bulunmuş olup çalışmamızda 69 (%43,7) erkek ve 89 (%56,3) kadın ile kadın hasta grubu fazla bulunmuştur. Bunun farklılığın tanı alan bazı hastaların takiplerine başka merkezlerde devam etmesi ve polikliniğe bir kez kontrole gelen hastaların araştırma dışı bırakılması sonucu kesitsel bir araştırma olmadığından insidans ve prevalans hakkında net bilgi oluşturamayacağı düşünülmektedir (2).

MDS hastalığının sıklığının önceki çalışmalarda yaş ile birlikte arttığı, 70 yaşın üzerindeki popülasyonda ise görülme sıklığının 100.000 kişide 40-50 vakaya kadar artış gösterdiği saptanmış olup çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama yaşları $71,53 \pm 12,6$ [ortanca 74,5 (minimum 29, maksimum 94)] olup önceki araştırmalar ile uyumlu saptanmıştır (2).

Yapılan bazı çalışmalarda ortalama hematolojik yanıt oranı %49 olarak bulunmuş olup çalışmamızda da hematolojik yanıt alınan olgu oranı %52,5'tu (194).

IPSS skorlarına göre hastaları değerlendirdiğimizde düşük riskli grupta 9 (%37,5) kişide hematolojik yanıt görülürken 3 (%10,0) yanıt görülemedi, yüksek riskli hasta grubuna bakıldığında hematolojik yanıt alınan hasta olmazken yanıt alınamayan 4 (%13,3) hasta mevcuttur. Hematolojik yanıt ile bu skorlar değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık ($p=0,021$) izlenmiş olup risk derecesi arttıkça alınan yanıt anlamlı şekilde azalmıştır. Benzer şekilde Greenberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemoglobin ve nötrofil sayısı gibi belirteçlerin prognozda öneme sahip olduğu ve risk sınıflaması arttıkça alınan yanıtın azaldığı ve ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (120).

Ortalama trombosit hacmi, plateletlerin büyüklüğünü ifade eder ve ITP, dissemine intravasküler koagülasyon, kongenital dev trombositopati ve MDS gibi hastalıklarda yüksek saptanabilir (195).

Masutani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit bileşenlerinin (platelet sayısı x MPV) miyelodisplastik sendromlu olgularda tarama amaçlı kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. MPV ve ortalama trombosit bileşenlerini (MPC) MDS, aplastik anemi, ITP, myeloproliferatif hastalarında ilk tanı anındaki değerleri referans değerler ile karşılaştırılmış, 1304 sağlıklı kişiden alınan örnekler incelendiğinde MPV ortalamalarının 8.1 ± 1.5 fL, aplastik anemili hastalarının ortalaması 8.9 ± 2.9 fL, ITP hastalarında 9.7 ± 4.4 fL, miyeloproliferatif malignite hastalarında 9.0 ± 2.7 fL olarak bulunurken MDS hastalarında 12.0 ± 5.0 fL ile görece yüksek ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hematolojik yanıt alan hastaların iki yıllık takiplerindeki MPV değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamış ($p=0,077$), hematolojik yanıt almayan hastaların MPV ortalamaları karşılaştırıldığında yüksek derecede anlamlılık ($p<0,001$) saptanmıştır. MPV ortalama değerleri tedaviden bağımsız ex olan ve halen yaşayan hastalarda karşılaştırıldığında ex olan grupta $p=0,008$, halen yaşayan grupta ise $p=0,025$ ile her iki grupta anlamlılık saptanmış olup bu durumun hastaların ileri yaş olması ve ölüm sebebinin MDS harici tüm nedenlere bağlı ölümü göstermesi olduğu düşünülmüştür. Hematolojik yanıt ile MPV ortalamalarında anlamlı fark saptanan hastalarda başlangıç ve 24. ay MPV değerlerindeki yüzdelik artış karşılaştırıldığında yanıt alınan hasta grubunda %2,2'lik bir artış, yanıt alınamayan grupta ise %6,9'luk artış saptanmış olup aralarında anlamlı farklılık ($p<0,05$) saptanmıştır. Bu da bize takiplerinde MPV değerlerinde artış gösteren hastaların daha yakından takip edilmesi ve belki de erken kök hücre nakli için hastaların hazırlanması için ipucu vermektedir. MPV değerlerindeki yüzdelik artışın tedaviden bağımsız halen yaşayan ve ex olan hastalar ile karşılaştırıldığında ise halen yaşayan hastalarda %2,3, ex olan hastalarda ise %7,2'lik bir artış saptanmış olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun yukarıda belirtilen nedenlere bağlı olduğu düşünülmüştür (196).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), ucuz ve kolay bir laboratuvar parametresi olmakla birlikte eritrosit volümündeki standart sapmanın eritrosit ortalama volümüne bölünmesiyle bulunan, anizositozu yansıtan basit bir denklemdir. Bulunan değer 100 ile çarpılarak yüzde olarak ifade edilir (16). Bir çok farklı yapılan araştırmalarda kanıtlandığı üzere RDW değerinde artış (tipik olarak %14,6 üzeri) morbidite ve mortalite için genel popülasyonda önemli bir belirteç olarak anılmaktadır (197). RDW demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi, immün hemolitik anemi, miyelodisplastik sendrom, karaciğer hastalıkları ve orak hücreli anemi gibi hastalıklarda yüksek bulunabilmektedir (16).

Baba ve arkadaşları yaptıkları çalışmada eritrosit dağılım genişliğinin MDS hastalarında klinik sonuçlarla ilişkilendirmiş olup artmış blastlı hastalarda RDW ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmazken, refrakter anemili MDS hastalarında artmış RDW ($\geq 15.0\%$) ile kötü prognoz arasında anlamlı ($p=0,0086$) ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda ise RDW değerleri hematolojik yanıt ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilememiş (yanıt alınanlarda $p=0,905$, alınamayanlarda $p=0,146$), tedaviden bağımsız halen yaşayan ve ex olan hastalar ile karşılaştırıldığında ise halen yaşayan olan grupta anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,798$), ex olan grupta yüksek derecede anlamlı ($p<0,001$) farklılık saptanmıştır. Bunun üzerine RDW değerindeki yüzdelerdeki değişim hematolojik yanıt ve vefat durumu ile karşılaştırılmış olup hematolojik yanıt ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuç elde edilemezken ($p=0,375$), vefat durumu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık ($p=0,006$) saptanmıştır. Belirtilen benzer çalışmalarda da MDS hastalarında RDW değerinin prognostik bir belirteç olarak potansiyeli olduğunu belirtmektedir (198).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Miyelodisplastik sendrom ilişkili olgularda MPV ve RDW değerlerinin prognoza olan etkisini araştırdık. MPV ile hematolojik yanıt değerlerlendirildiğinde $p < 0,05$ ile anlamlı farklılık bulundu. Vefat durumu ile MPV arasında ilişki kurulamazken RDW değeri ile vefat arasında $p=0,006$ ile ileri derecede anlamlı ilişki bulunan araştırmamızda MPV değeri günlük kullanımda MDS hastalarının takiplerinde kullanılabilcek basit, ucuz bir hemogram parametresi olup prognoz açısından umut vaat eden bir belirteçtir. Hastalarda kemik iliği incelemesi gibi invaziv işlemler olmaksızın takiplerinde sadece rutin kan tetkiklerine bakılarak MPV değerinde artış söz konusu olduğunda kötü prognoz açısından dikkate alınabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1982;51(2):189-99.
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research*. 2011;35(12):1591-6.
3. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
4. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2008;45(1):8-13.
5. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(12):849.
6. Raza A, Gezer S, Mundle S, Gao X-Z, Alvi S, Borok R, et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1995;86(1):268-76.
7. Steensma DP. Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Current hematologic malignancy reports*. 2012;7(4):310-20.
8. Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, Novotny PJ, Sloan JA, Camoriano JK, et al. Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. *Leukemia research*. 2008;32(5):691-8.
9. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice G. Infection in the myelodysplastic syndromes. 1991;90(3):338-44.
10. Raman B, Van Slyck EJ, Riddle J, Sawdyk MA, Abraham JP, Saeed S. Platelet function and structure in myeloproliferative disease, myelodysplastic syndrome, and secondary thrombocytosis. 1989;91(6):647-55.

11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
12. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40.
13. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(6):1351-61.
14. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(23):3503-10.
15. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, Deeg HJ, Engelhardt C, Heptinstall KV, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2009;15(2):137-72.
16. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry laboratory medicine*. 2012;50(4):635-41.
17. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
18. Jaffe E, Swerdlow SHCE, Campo E, Pileri S, Thiele J, Lee Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008.
19. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872-85.

20. Paustenbach DJ, Bass RD, Price P. Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for future regulation. *Environmental health perspectives*. 1993;101 Suppl 6:177-200.
21. Bjork J, Albin M, Mauritzson N, Stromberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2000;11(3):285-91.
22. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, Brillet JM, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol*. 2001;112(4):927-35.
23. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8.
24. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, Bardi A, Bigoni R, Piva N, et al. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case-control study and correlation with clinicobiological findings. *Br J Haematol*. 1998;103(1):189-97.
25. West RR, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res*. 1995;19(2):127-39.
26. Ma X, Lim U, Park Y, Mayne ST, Wang R, Hartge P, et al. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *American journal of epidemiology*. 2009;169(12):1492-9.
27. Wiernik P, M. Goldman J, Dutcher J, A. Kyle R. *Neoplastic Diseases of the Blood* 2013.
28. Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(7):603-8.
29. Ido M, Nagata C, Kawakami N, Shimizu H, Yoshida Y, Nomura T, et al. A case-control study of myelodysplastic syndromes among Japanese men and women. *Leuk Res*. 1996;20(9):727-31.

30. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JC, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(2):118.
31. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood*. 2000;96(12):3932-8.
32. Letai A. Restoring cancer's death sentence. *Cancer cell*. 2006;10(5):343-5.
33. Reza S, Shetty V, Dar S, Qawi H, Raza A. Tumor necrosis factor- α levels decrease with anticytokine therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of interferon cytokine research*. 1998;18(10):871-7.
34. Shetty V, Mundle S, Alvi S, Showel M, Broady-Robinson L, Dar S, et al. Measurement of apoptosis, proliferation and three cytokines in 46 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 1996;20(11-12):891-900.
35. Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(2):121.
36. Warlick ED, Miller JS. Myelodysplastic syndromes: the role of the immune system in pathogenesis. *Leukemia lymphoma*. 2011;52(11):2045-9.
37. Wei Y, Dimicoli S, Bueso-Ramos C, Chen R, Yang H, Neuberg D, et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2013;27(9):1832.
38. Maratheftis CI, Andreakos E, Moutsopoulos HM, Voulgarelis M. Toll-like receptor-4 is up-regulated in hematopoietic progenitor cells and contributes to increased apoptosis in myelodysplastic syndromes. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(4):1154-60.
39. Nand S, Godwin JE. Hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 1988;62(5):958-64.
40. Epperson DE, Nakamura R, Sauntharajah Y, Melenhorst J, Barrett AJ. Oligoclonal T cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. *Leukemia research*. 2001;25(12):1075-83.

41. Knox S, Greenberg B, Anderson R, Rosenblatt L. Studies of T-lymphocytes in preleukemic disorders and acute nonlymphocytic leukemia: in vitro radiosensitivity, mitogenic responsiveness, colony formation, and enumeration of lymphocytic subpopulations. *Blood*. 1983;61(3):449-55.
42. Anderson RW, Volsky DJ, Greenberg B, Knox SJ, Bechtold T, Kuszynski C, et al. Lymphocyte abnormalities in preleukemia—I. Decreased NK activity, anomalous immunoregulatory cell subsets and deficient EBV receptors. *Leukemia Research*. 1983;7(3):389-95.
43. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(5):504.
44. Jacobs RH, Cornbleet MA, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1986;67(6):1765-72.
45. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe CL, Sekeres MA, Theil KS, Maciejewski JP. Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. *Blood*. 2008;111(3):1534-42.
46. Komrokji RS, Padron E, Ebert BL, List AF. Deletion 5q MDS: molecular and therapeutic implications. *Best Practice Research Clinical Haematology*. 2013;26(4):365-75.
47. Swerdlow SH, JWCot. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008;22008:439.
48. Kere J, Ruutu T, de la Chapelle A. Monosomy 7 in granulocytes and monocytes in myelodysplastic syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(9):499-503.
49. Chen C, Liu Y, Rappaport AR, Kitzing T, Schultz N, Zhao Z, et al. MLL3 is a haploinsufficient 7q tumor suppressor in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2014;25(5):652-65.
50. Wang X, Dai H, Wang Q, Wang Q, Xu Y, Wang Y, et al. EZH2 mutations are related to low blast percentage in bone marrow and -7/del (7q) in de novo acute myeloid leukemia. 2013;8(4):e61341.

51. Wong CC, Martincorena I, Rust AG, Rashid M, Alifrangis C, Alexandrov LB, et al. Inactivating CUX1 mutations promote tumorigenesis. *Nature genetics*. 2014;46(1):33.
52. Cordoba I, González-Porras JR, Nomdedeu B, Luño E, de Paz R, Such E, et al. Better prognosis for patients with del (7q) than for patients with monosomy 7 in myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2012;118(1):127-33.
53. Saumell S, Florensa L, Luño E, Sanzo C, Cañizo C, Hernández JM, et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2012;159(3):311-21.
54. Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, Ramkissoon S, Risitano AM, Keyvanafar K, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2005;106(3):841-51.
55. Nilsson L, Åstrand-Grundström I, Anderson K, Arvidsson I, Hokland P, Bryder D, et al. Involvement and functional impairment of the CD34⁺ CD38⁻ Thy-1⁺ hematopoietic stem cell pool in myelodysplastic syndromes with trisomy 8. *Blood*. 2002;100(1):259-67.
56. Kaneko H, Misawa S, Horiike S, Nakai H, Kashima K. TP53 mutations emerge at early phase of myelodysplastic syndrome and are associated with complex chromosomal abnormalities. *Blood*. 1995;85(8):2189-93.
57. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(5):1405-13.
58. Jary L, Mossafa H, Fourcade C, Genet P, Pulik M, Flandrin G. The 17p-syndrome: a distinct myelodysplastic syndrome entity? *Leukemia lymphoma*. 1997;25(1-2):163-8.

59. Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(17):2621-9.
60. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell stem cell*. 2015;16(3):239-53.
61. Verhoef G, De PS, Ceuppens J, Van JD, Goossens W, Boogaerts M. Measurement of serum cytokine levels in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1992;6(12):1268-72.
62. Schipperus MR, Sonneveld P, Lindemans J, Vink N, Vlastuin M, Hagemeyer A, et al. The combined effects of Il-3, GM-CSF and G-CSF on the in vitro growth of myelodysplastic myeloid progenitor cells. *Leukemia research*. 1990;14(11-12):1019-25.
63. Lindsley RC, Ebert BL. The biology and clinical impact of genetic lesions in myeloid malignancies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(23):3741-8.
64. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-76.
65. Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Tosti M, Falcucci P, Fazi P, et al. Secondary acute myeloid leukaemia: results of conventional treatments. Experience of GIMEMA trials. *Annals of oncology*. 2005;16(2):228-33.
66. Chanarin I. Megaloblastic anaemia, cobalamin, and folate. *Journal of clinical pathology*. 1987;40(9):978-84.
67. Aitelli C, Wasson L, Page R. Pernicious anemia: presentations mimicking acute leukemia. *Southern medical journal*. 2004;97(3):295-8.
68. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-60.

69. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Gómez-Martín JM, Peromingo R, Arrieta F, Santiuste C, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*. 2011;21(6):744-50.
70. Fiske DN, McCoy III HE, Kitchens CS. Zinc-induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature, and description of the hematologic syndrome. *American journal of hematology*. 1994;46(2):147-50.
71. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyllyk RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *European journal of haematology*. 2008;80(6):523-31.
72. Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, Tanaka T. Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency: clinical diagnostic review. *Internal Medicine*. 2008;47(23):2063-5.
73. Chanarin I. Alcohol And Haemopoiesis. 1969;17(6):515-6.
74. Scott J, Weir D. Drug-induced megaloblastic change. *Clinics in haematology*. 1980;9(3):587-606.
75. Hongeng S, May W, Crist WM. Transient myeloid dysplasia due to valproic acid. *Clinical pediatrics*. 1997;36(6):361-4.
76. Kennedy GA, Kay TD, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, et al. Neutrophil dysplasia characterised by a pseudo-Pelger-Huet anomaly occurring with the use of mycophenolate mofetil and ganciclovir following renal transplantation: a report of five cases. *Pathology*. 2002;34(3):263-6.
77. Taegtmeier AB, Halil O, Bell AD, Carby M, Cummins D, Banner NR. Neutrophil dysplasia (acquired pseudo-pelger anomaly) caused by ganciclovir. *Transplantation*. 2005;80(1):127-30.
78. Gibbs SD, Westerman DA, McCormack C, Seymour JF, Miles Prince H. Severe and prolonged myeloid haematopoietic toxicity with myelodysplastic features following alemtuzumab therapy in patients with peripheral T-cell lymphoproliferative disorders. *British journal of haematology*. 2005;130(1):87-91.

79. Frewin R, Provan D, Smith A. Myelodysplasia occurring after fludarabine treatment for chronic lymphocytic leukaemia. *Clinical Laboratory Haematology*. 1997;19(2):151-2.
80. Buchbinder R, Hall S, Ryan P, Littlejohn G, Harkness A. Severe bone marrow failure due to low dose oral methotrexate. *Journal of Rheumatology*. 1988;15(10):1586-8.
81. Karcher DS, Frost AR. The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease: morphology and clinical correlation. *American journal of clinical pathology*. 1991;95(1):63-71.
82. Kasahara S, Hara T, Itoh H, Ando K, Tsurumi H, Sawada M, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anaemia by bone marrow stem cell expression of the tumour necrosis factor receptor. *British journal of haematology*. 2002;118(1):181-8.
83. Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *ASH Education Program Book*. 2014;2014(1):287-96.
84. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leukemia research*. 1999;23(4):323-30.
85. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(4):557-64.
86. Ten Oever J, Kuijper P, Kuijpers A, Dercksen M, Vreugdenhil G. Complete remission of MDS RAEB following immunosuppressive treatment in a patient with Sweet's syndrome. 2009;67(8):347-50.
87. Jo T, Horio K, Migita K. Sweet's syndrome in patients with MDS and MEFV mutations. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):686-8.
88. Srivastava M, Rencic A, Nousari HC. A Rapidly Expanding Ulcer—Quiz Case. *Archives of dermatology*. 2003;139(4):531-6.

89. Duguid J, Mackie M, McVerry B. Skin infiltration associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 1983;53(2):257-64.
90. Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia lymphoma*. 1997;24(5-6):483-9.
91. George SW, Newman ED, editors. Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1992: Elsevier.
92. Green A, Shuttleworth D, Bowen D, Bentley D. Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia. *British journal of haematology*. 1990;74(3):364-5.
93. Tsuji G, Maekawa S, Saigo K, Nobuhara Y, Nakamura T, Kawano S, et al. Dermatomyositis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis responding to methotrexate therapy. *American journal of hematology*. 2003;74(3):175-8.
94. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *British journal of haematology*. 1995;91(2):403-8.
95. Heo S-W, Cho K-H, Ryu J-I, Chung S-H, Kim C-G, Kim S-G, et al. A case of relapsing polychondritis associated with myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia/aplasia. *The Korean journal of internal medicine*. 2003;18(4):251.
96. Steurer M, Fritsche G, Tzankov A, Gotwald T, Sturm W, Konwalinka G, et al. Large-vessel arteritis and myelodysplastic syndrome: report of two cases. *European journal of haematology*. 2004;73(2):128-33.
97. Saitoh T, Murakami H, Uchiumi H, Moridaira K, Maehara T, Matsushima T, et al. Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *American journal of hematology*. 1999;60(3):200-4.
98. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-7.

99. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *European journal of clinical investigation*. 2009;39(7):548-53.
100. Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leukemia research*. 2007;31(6):727-36.
101. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *American journal of hematology*. 2019;94(4):475-88.
102. Noël P, Solberg Jr LA. Myelodysplastic syndromes: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1992;12(3):193-215.
103. Linman JW, Bagby Jr GC. The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Cancer*. 1978;42(S2):854-64.
104. Bowen D, Jacobs A, Cotes PM, Lewis T. Serum erythropoietin and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *European journal of haematology*. 1990;44(1):30-2.
105. Hast R. Sideroblasts in myelodysplasia: their nature and clinical significance. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1986;36(S45):53-5.
106. Hematologique GFdM. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982–1983 and classified according to FAB criteria. *Cancer*. 1987;60(6):1385-94.
107. Shetty VT, Mundle SD, Raza A. Pseudo Pelger-Huët anomaly in myelodysplastic syndrome: hyposegmented or apoptotic neutrophil? *Blood*. 2001;98(4):1273-5.
108. Zeidman A, Sokolover N, Fradin Z, Cohen A, Redlich O, Mittelman M. Platelet function and its clinical significance in the myelodysplastic syndromes. *The hematology journal*. 2004;5(3):234-8.

109. Girtovitis FI, Ntaios G, Papadopoulos A, Ioannidis G, Makris PE. Defective platelet aggregation in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2007;118(2):117-22.
110. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, Aboudola S, Hsi ED, Theil KS, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood*. 2006;108(7):2173-81.
111. Queisser W, Queisser U, Ansmann M, Brunner G, Hoelzer D, Heimpel H. Megakaryocyte polyploidization in acute leukaemia and preleukaemia. *British journal of haematology*. 1974;28(2):261-70.
112. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, Glonnai I, Ichimaru M. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*. 1986;63(4):665-9.
113. Takagi S, Kitagawa S, Takeda A, Minato N, Takaku F, Miura Y. Natural killer-interferon system in patients with preleukaemic states. *British journal of haematology*. 1984;58(1):71-81.
114. Volsky DJ, Anderson RW. Deficiency in Epstein-Barr virus receptors on B-lymphocytes of preleukemia patients. *Cancer research*. 1983;43(8):3923-6.
115. Kerndrup G, Meyer K, Ellegaard J, Hokland P. Natural killer (NK)-cell activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in primary preleukemic syndrome. *Leukemia research*. 1984;8(2):239-47.
116. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leukemia research*. 2008;32(9):1338-53.
117. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Meidlinger P, Fonatsch C, Jordan J-H, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 2001;25(4):287-94.
118. Mufti G, Figs A, Hamblin T, Oscier D, Copplestoni J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *British journal of haematology*. 1986;63(1):143-7.

119. Economopoulos T, Economidou J, Giannopoulos G, Terzoglou C, Papageorgiou E, Dervenoulas J, et al. Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical pathology*. 1985;38(8):908-11.
120. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
121. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43.
122. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lübbert M, Martino S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leukemia research*. 2014;38(1):57-64.
123. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *Clinical Oncology*. 2013;31(21):2671-7.
124. Komrokji RS, Corrales-Yopez M, Al Ali N, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Fields T, et al. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2012;118(10):2659-64.
125. Della Porta M, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13.
126. Sokal G, Michaux J, Van Den Berghe Ha, Cordier A, Rodhain J, Ferrant A, et al. A new hematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5 q--chromosome. *Blood*. 1975;46(4):519-33.

127. Van Den Berghe H, Cassiman J-J, David G, Fryns J-P, Michaux J-L, Sokal G. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*. 1974;251(5474):437-8.
128. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1456-65.
129. Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, Mohamedali AM, Mian S, Gandhi S, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124(17):2698-704.
130. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1998;102(2):465-74.
131. Sokol L, Loughran TP. Large granular lymphocyte leukemia. *The Oncologist*. 2006;11(3):263-73.
132. Sauntharajah Y, Molldrem JJ, Rivera M, Williams A, Stetler-Stevenson M, Sorbara L, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. *British journal of haematology*. 2001;112(1):195-200.
133. Ohyashiki K, Sasao I, Ohyashiki JH, Murakami T, Iwabuchi A, Tauchi T, et al. Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes developing myelofibrosis. *Cancer*. 1991;68(1):178-83.
134. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, Martínez-Trillos A, Casetti I, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062-9.
135. Kantarjian HM, Keating M, Walters RS, Smith T, Cork A, McCredie K, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(12):1748-57.
136. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84(10):937-45.

137. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, et al. Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(7):1557-63.
138. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1195-204.
139. Curtis RE, Boice Jr JD, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(26):1745-51.
140. Friedberg JW, Neuberg D, Stone RM, Alyea E, Jallow H, LaCasce A, et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3128-35.
141. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2527-34.
142. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *The lancet oncology*. 2014;15(3):333-42.
143. Andersen MK, Christiansen DH, Pedersen-Bjergaard J. Centromeric breakage and highly rearranged chromosome derivatives associated with mutations of TP53 are common in therapy-related MDS and AML after therapy with alkylating agents: An M-FISH study. *Genes, Chromosomes Cancer*. 2005;42(4):358-71.

144. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, Mason A, Reiter A, Cassinat B, et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1529-38.
145. Super H, McCabe NR, Thirman MJ, Larson RA, Le Beau MM, Pedersen-Bjergaard J, et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1993;82(12):3705-11.
146. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1991;78(4):1147-8.
147. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52.
148. Fukumoto JS, Greenberg PL. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;56(2):179-92.
149. Broséus J, Alpermann T, Wulfert M, Brichs LF, Jeromin S, Lippert E, et al. Age, JAK2 V617F and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1826.
150. Ceesay M, Lea N, Ingram W, Westwood N, Gäken J, Mohamedali A, et al. The JAK2 V617F mutation is rare in RARS but common in RARS-T. *Leukemia*. 2006;20(11):2060.
151. Remacha AF, Nomdedeu JF, Puget G, Estivill C, Sarda M, Canals C, et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the WHO provisional entity: myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable-refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2006;91(5):719-20.

152. Hellström-Lindberg E, Malcovati L, editors. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Seminars in hematology*; 2008: Elsevier.
153. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):536-8.
154. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):409-17.
155. Fakhry SM, Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Critical Care*. 2004;8(2):S11.
156. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(5):315-21.
157. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, Hamblin TJ, Wonke B, Levy T, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *British journal of haematology*. 2007;138(5):587-93.
158. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 2007;31:S2-S6.
159. Chee CE, Steensma DP, Wu W, Hanson CA, Tefferi A. Neither serum ferritin nor the number of red blood cell transfusions affect overall survival in refractory anemia with ringed sideroblasts. *American journal of hematology*. 2008;83(8):611-3.
160. Musto P, Matera R, Minervini MM, Checchia-de Ambrosio C, Bodenizza C, Falcone A, et al. Low serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 beta in myelodysplastic syndromes responsive to recombinant erythropoietin. *Haematologica*. 1994;79(3):265-8.
161. Ganser A, Volkers B, Greher J, Ottmann O, Walther F, Becher R, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes--a phase I/II trial. *Blood*. 1989;73(1):31-7.

162. Engelfriet C, Reesink H, Klein H, Murphy M, Pamphilon D, Devereux S, et al. International forum: granulocyte transfusions. *Vox sanguinis*. 2000;79(1):59.
163. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
164. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-59.
165. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007;109(9):1705-14.
166. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117(24):5529-37.
167. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Haas R, et al. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *European journal of haematology*. 2009;83(5):477-82.
168. Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(26):1870-5.
169. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *The Lancet*. 2012;380(9850):1309-16.
170. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(22):2237-47.

171. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(10):3457-69.
172. Giardina PJ, Grady RW, editors. Chelation therapy in β -thalassemia: an optimistic update. *Seminars in hematology*; 2001: Elsevier.
173. Lyons RM, Marek BJ, Paley C, Esposito J, Garbo L, DiBella N, et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leukemia research*. 2014;38(2):149-54.
174. List AF. New approaches to the treatment of myelodysplasia. *The Oncologist*. 2002;7(Supplement 1):39-49.
175. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):549-57.
176. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, Wride K, Knight R, Raza A, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(36):5943.
177. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, Berenson J, Singhal S, Irwin D, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(4):772-8.
178. Wisch JS, Griffin JD, Kufe DW. Response of preleukemic syndromes to continuous infusion of low-dose cytarabine. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(26):1599-602.
179. Biesma DH, van den Tweel JG, Verdonck LF. Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 1997;79(8):1548-51.
180. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Annals of internal medicine*. 2002;137(3):156-63.

181. Sloan EM, Olnes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K, et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5166.
182. Shen L, Kantarjian H, Guo Y, Lin E, Shan J, Huang X, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):605.
183. Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*. 1980;20(1):85-93.
184. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1850-6.
185. Kantarjian H, Issa JPJ, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(8):1794-803.
186. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(1):52-7.
187. Hahn T, McCarthy Jr PL, Hasebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2437.
188. Brunner AM, Kim HT, Coughlin E, Alyea III EP, Armand P, Ballen KK, et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2013;19(9):1374-80.

189. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
190. De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, Labopin M, Runde V, Or R, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood*. 1997;90(10):3853-7.
191. Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis research*. 2012;129(4):534-5.
192. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine*. 1991;9:71-4.
193. Shadman M, Deeg HJ. Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients with MDS. *Mediterranean journal of hematology infectious diseases*. 2014;6(1).
194. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(5):956-.
195. Fiore M, Pillois X, Lorrain S, Bernard M-A, Moore N, Sié P, et al. A diagnostic approach that may help to discriminate inherited thrombocytopenia from chronic immune thrombocytopenia in adult patients. *Platelets*. 2016;27(6):555-62.
196. Masutani R, Ikemoto T, Maki A, Tanada H, Iwatani Y, Watanabe M, et al. Mean platelet component and mean platelet volume as useful screening markers for myelodysplastic syndrome. *Health science reports*. 2018;1(5):e50.
197. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*. 2009;65(3):258-65.
198. Baba Y, Saito B, Shimada S, Sasaki Y, Murai S, Abe M, et al. Association of red cell distribution width with clinical outcomes in myelodysplastic syndrome. *Leukemia research*. 2018;67:56-9.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 03/01/2018
TOPLANTI NO : 2018/01

KARARLAR :

- 6- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-05-03/01 Protokol no'lu "Miyelodisplastik "Sendrom Tanılı Olgularda Ortalama Trombosit Hacmi ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Prognoza Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBARIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı