



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ VE
PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem BATMACI

**Samsun
Ocak 2016**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ VE PROGNOSTİK
SKORLAMA SİSTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Meltem BATMACI

**Danışman
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ**

**Samsun
Ocak 2016**

TEŞEKKÜR

Gerek tıbbi eğitimim sürecinde, gerekse tez sürecinde engin bilgi ve hoşgörüsüyle desteğini esirgemeyen değerli hocam ***Doç.Dr. Engin Kelkitli'ye,***

Asistanlık dönemim boyunca ilgi ve bilgilerini esirgemeyen başta ***Prof.Dr. Levent Altuntop olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlara,***

Dört yıllık asistanlık dönemimde birlikte yürüdüğümüz ***asistan arkadaşlarıma***

Hayatımın her döneminde yanı başımda duran, her ihtiyaç duyduğumda ve her kafamı çevirdiğimde bakışlarını bulduğum, sevgilerini ve ilgilerini eksik etmeyen, bu gün bile hala beni küçük kızları olarak gören, onlara sahip olduğum için çok şanslı olduğumu her gün hissettiren sevgili ***annem Feride Özdemir*** ve ***babam Yakup Özdemir'e***

Kilometrelerce uzakta da olsa, sesimden her şeyimi anlayan, bana destek olmak için tüm imkanlarını seferber eden, imkansızı olduran, önümden yürüyüp yolları tüm taşlardan arındıran, varlığıyla içimi ferahlatan dostum, her şeyim, canım ***ablam Emel Özdemir'e,*** hayatımıza girdiği andan itibaren ailenin küçüğü ünvanını benden kapıp, kendini çok sevdiren, gülüşüne dünyaları değişmeyeceğim oğlum, canım ***yeğenim Deniz Altun'a***

Bana çalışmamda destek olan sevgili ***eşim C. Yücel Batmacı'ya***

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER TABLOSU	VI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Myelodisplastik Sendrom Tanımı	2
2.2 Myelodisplastik Sendrom Sınıflaması	2
2.2.1 FAB Sınıflaması.....	2
2.2.2 WHO Sınıflaması.....	4
2.2.3 FAB ve WHO sınıflaması arasındaki farklar	6
2.3 Epidemiyoloji.....	7
2.4 Etyoloji.....	8
2.5 Patogenez	10
2.6 Tanısal Değerlendirme	11
2.6.1 MDS Kliniği.....	12
2.6.2 Laboratuvar Bulguları	13
2.7 Ayırıcı Tanı	19
2.8 Prognoz	20
2.9 Tedavi.....	26
2.9.1 Tedavi Endikasyonları	26
2.9.2 Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	27
2.9.3 Destek Tedavisi.....	28
2.9.4 Düşük Yoğunluklu Tedaviler	29
2.9.5 Yoğun Tedaviler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	38
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- MDS FAB sınıflaması	3
Tablo 2- MDS WHO sınıflaması	4
Tablo 3- MDS predispozan faktörler	9
Tablo 4- Sitopeni için eşik sayısal değerler	11
Tablo 5- Bourhemouth skorklama sistemi	21
Tablo 6- MDS' de IPSS	23
Tablo 7-MDS' de IPSS skor-grup ilişkisi.....	23
Tablo 8- MDS Dünya Sağlık Örgütü prognostik skorklama sistemi (WPSS)	24
Tablo 9-WPSS'e göre genel sağkalım oranı.....	24
Tablo 10- MDS'de R-IPSS	25
Tablo 11- MDS' de R-IPSS skor-grup ilişkisi.....	25
Tablo 12- Hastaların Genel Bilgileri.....	31
Tablo 13- WHO' ya Göre Sınıflanan Hastaların AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları.....	34
Tablo 14- Hastaların IPSS' e Göre Sınıflandırılması, AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları	36
Tablo 15- Hastaların WPSS' e göre sınıflandırılması, AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları	37
Tablo 16- Hastaların R-IPSS' e Göre Sınıflandırılması, AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları	37

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1- Kemik İliğinde Ring Sideroblastlar (Courtesy of Stanley L. Schrier, MD.)	5
Şekil 2- Myelodisplazide nuklear loblarda azalma, Psödo Pelger Huet Anomalisi, RAEB’li hastanın Periferik Yayması	15
Şekil 3- Kemik iliği aspirasyonunda anormal megakaryosit maturasyonlu MDS	17
Şekil 4- Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	32
Şekil 5- Hastaların Başlangıç Anındaki Tam Kan Sayımı Değerleri	33
Şekil 6- Hastaların Tanı Anındaki Kİ Blast Yüzdeleri	34
Şekil 7- IPSS, R-IPSS ve WPSS Genetik Skorlamalarına Göre Hasta Dağılımı	35
Şekil 8- Hastaların Düzenli Transfüzyon İhtiyacına Göre Dağılımı	36
Şekil 9- Hastaların Kaplan Meier Sağkalım Analizi	40
Şekil 10- Hastaların Kaplan Meier Progresyonsuz Sağkalım Analizi	40

KISALTMALAR

MDS	: Myelodisplastik sendrom
FAB	: French – American - British
WHO	: World health organisation
IPSS	: International prognostic scoring system
R- IPSS	: Revised international prognostic scoring system
WPSS	: WHO - classification based prognostic scoring system
RA	: Refrakter anemi
RARS	: Refrakter anemi - ringed sideroblast
RAEB	: Refrakter anemi - excess blast
RAEB –t	: Refrakter anemi, transformasyonda blast
KMML	: Kronik myelomonositik lösemi
Kİ	: Kemik iliği
AML	: Akut myeloid lösemi
RCUD	: Refrakter sitopeni, unilineage displazi
RN	: Refrakter nötropeni
RT	: Refrakter trombositopeni
RCMD	: Refrakter sitopeni, multilineage displazi
MDS – U	: Myelodisplastik sendrom, unclassified
Del	: Delesyon
g/dL	: Gram/ desilitre
microL	: microlitre
ANC	: Absolute neutrophil count
RCMD - RS	: Refrakter sitopeni, multilineage displazi, ring sideroblast artışı
ES	: Eritrosit süspansiyonu

MPH	: Myeloproliferatif hastalık
Kİ	: Kemik iliği
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
Send	: Sendrom
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
PNH	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
RNA	: Ribonükleik asit
RARS – t	: Trombositozlu refrakter anemi ringed sideroblast
ATG	: Anti timosit globülin
RT	: Radyoterapi
HIV	: Human immun deficiancy virus
PY	: Periferik yayma
TKS	: Tam kan sayımı
MPO	: Myeloperoksidaz
ALP	: Alkalen fosfataz
NK	: Natural killer
Ig	: İmmunoglobülin
HM	: Hepatomegali
SM	: Splenomegali
LAP	: Lenfadenopati
KML	: Kronik myeloid lösemi
Hg	: Hemoglobin
MCV	: Mean cell volume
RBC	: Red blood cell, eritrosit
Rtc	: Retikülosit
RDW	: Retikülosit dağılım genişliği

MCHC	: Mean cell hemoglobin concentration
ITP	: İmmun trombositopenik purpura
PAS	: Periyodik asit schiff
vWf	: von Willebrand faktör
RT – PCR	: Reverse transcriptase polymerase chain reaction
FISH	: Flöresan in situ hibridizasyon
ANA	: Anti nükleer antikor
RF	: Romatoid faktör
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
FLAER	: Flöresan aerolizin
AA	: Aplastik anemi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
DEB	: Di - epoksi bütan
HCL	: Hairy cell lösemi
ICUS	: Idiopathic cytopenia of undetermined significance
IDUS	: Idiopathic dysplasia of undetermined significance
G – CSF	: Granülosit koloni stimulan faktör
İnv	: İversiyon
Tx	: Transfüzyon
HHT	: Hematopoetik hücre transplantasyonu
GM – CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
EPO	: Eritropoetin
HLA	: Human lökosit antijen
PDGFR beta	: Platelet derived growth factor receptor beta
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
PFS	: Progresyonsuz sağkalım

OS : Overall survival - total sağkalım

Plt : Platelet

ÖZET

Myelodisplastik sendrom, prognozu geniş bir yelpazede olan bir hastalıktır. Hastalık asemptomatik kalabileceği gibi, lösemiye de ilerleyebilir. Bu nedenle MDS konusunda bilgiler arttıkça, hastalığın prognozunu öngörebilecek skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur ve World Health Organisation classification-based Prognostic scoring system (WPSS), International Prognostic Scoring System (IPSS) ve Revised-International Prognostic Scoring System (R-IPSS) skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu çalışmada MDS hastalarının retrospektif analizi ve prognostik skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 2005-2015 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvurmuş, 18 yaş ve üstü MDS tanılı 83 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve MDS tanıları teyit edilmiştir. Seçilen tüm olguların tanı anında ve sonrasında düzenli kontrol tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, sitogenetik ve FISH analizleri incelendi. Her bir hasta, 2008 WHO sınıflamasına göre kategorize edildi. WPSS, IPSS ve R-IPSS skorlama sistemlerine göre hastaların risk grupları belirlendi. Bu risk gruplarına göre hastaların progresyonsuz ve total sağ kalımları karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın yaş ortalaması 72.5 ± 10.5 ti. (41 - 98) Hastaların 25'i kadındı. Hastaların ortalama sağkalım süresi 17.9 ± 4.6 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım 14.1 ± 3.7 ay idi.

Çalışmamızda, WPSS prognostik skorlama sistemine göre kategorize edilen hastaların OS ve PFS'da anlamlı bir fark bulunamadı. IPSS'e göre kategorize edildiklerinde, farklı gruplardaki hastaların OS'ları arasında anlamlı bir fark elde edildi, ($p=0.034$) ancak PFS'leri arasında anlamlı fark yoktu. R-IPSS'e göre kategorize edildiklerinde de OS ve PFS'leri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Anahtar kelimeler: myelodisplastik sendrom, WPSS, IPSS, R-IPSS

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome is a disease with a wide range of prognosis. While the disease can remain asymptomatic, it can also progress to leukemia. Thus, as information about MDS increased, scoring systems that can predict disease prognosis were required and World Health Organization classification-based Prognostic scoring system (WPSS), International Prognostic Scoring System (IPSS) and Revised-IPSS (R-IPSS) scoring systems were formed. The purpose of this study was to analyze MDS patients retrospectively and to assess prognostic scoring systems.

Our study included 83 cases, aged 18 and older with a diagnosis of MDS who were admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine department of Hematology between the years 2005 and 2015. The patients' files were analyzed retrospectively and their MDS diagnoses were confirmed. Total blood count, biochemical values, bone marrow aspiration and biopsy, cytogenetic and FISH examinations were investigated for each cases, at the time of diagnosis and later at regular controls. Each patient was categorized according to 2008 WHO classification. The patients' risk groups were determined according to WPSS, IPSS and R-IPSS. The patients' progression free and total survivals were compared based on these risk groups.

The average ages of the 83 patients included in the study was 72.5 ± 10.5 (41 - 98). 25 of the patients were women. The average survival time of the patients was 17.9 ± 4.6 while average progression free survival was 14.1 ± 3.7 months.

In our study, no significant difference was found in the OS and PFS of the patients categorized with WPSS. When the patients were categorized with IPSS, a significant difference was found between the OS of the patients in different groups ($p=0.034$), however, no difference was found between their PFS. When they were categorized with R-IPSS, no significant difference was found between their OS and PFS.

Key Words: Myelodysplastic syndrome, WPSS, IPSS, R-IPSS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myelodisplastik sendrom (MDS), periferik kanda sitopeniler ve kemik iliğinde anormal selüler proliferasyonla karakterize; bir veya daha fazla seride displazi ile giden heterojen klonal kök hücre hastalığıdır. Kemik iliğinde hücresellik artmış olabilir ancak periferik kanda inefektif eritropoez nedeniyle hücre sayısı azalmıştır. MDS, uzun yıllar asemptomatik kalabileceği gibi, lösemiye transforme de olabilir.

MDS; French-American-British (FAB) veya World Health Organisation (WHO) sınıflamalarına göre alt tiplere ayrılır. Günümüzde WHO sınıflama sistemi kullanılır. WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS), International prognostic scoring system (IPSS), Revised-IPSS (R-IPSS)' e göre de prognostik sınıflaması yapılır . Prognostik sınıflama için, sitogenetik incelemenin önemli bir yeri vardır; kimi sitogenetik değişiklikler MDS'nin belirli alt tipleri için neredeyse patognomonik olup, tedaviye yanıt açısından da yol göstericidir.

Bu çalışmada, MDS'yi WHO sınıflama sistemine göre sınıflandırıp, WPSS, IPSS, R-IPSS prognostik sınıflama sistemlerinin sağkalıma katkılarını tesbit edip, mevcut literatür ile uyumluluğunu göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Myelodisplastik Sendrom Tanımı

MDS, akut lösemiye transformasyon riski olan displastik ve inefektif kan hücresi üretimi ile karakterize, malign hematopoetik kök hücre hastalıklarının heterojen bir grubudur. Morfoloji ve matürasyon defektlerinin yaşandığı hipersellüler veya hiposellüler ilik(dismyelopoez) ve inefektif kan hücre üretiminin sonucu olarak periferik kanda sitopeniler ile karakterizedir. Bu hastalıklar de novo oluşabilir veya potansiyel mutajenlere(radyasyon, kemoterapi) maruziyetten yıllar sonra gelişebilir.

Eritrositik, megakaryositik ve granülositik serilerin her üçü de etkilenebilir.

2.2 Myelodisplastik Sendrom Sınıflaması

MDS; morfoloji, immün fenotipleme, genetik ve klinik belirtilere göre FAB Cooperative Grubunun kriterlerini belirlediği WHO klasifikasyon sistemine göre sınıflanır. (Vardiman et al. 2009; Bennett et al. 1982) Bu sınıflandırma sistemleri komplekstir ve tecrübeli bir hematoloğun morfolojik değerlendirmesini gerektirir. (Naqvi et al. 2011)

2.2.1 FAB Sınıflaması

İlk kez 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından sınıflama kriterleri belirlenmiştir. İlk kaydedilen yayında şimdi MDS olarak adlandırılan hastalık grubundan, dismyelopoetik sendromlar olarak bahsedilmiştir.

Bu ilk yayında hastalık 2 gruba ayrılmıştır.

- 1.Artmış blastlı refrakter anemi
- 2.Kronik myelomonositer lösemi.

Ancak 1982’de bu sınıflama yetersiz olması nedeniyle revize edilmiştir. MDS, periferik kan ve kemik iliğindeki blast sayısı, ring sideroblast sayısı, monosit sayısı, dishematopoez bulgularını baz alarak 5 gruba ayrılmıştır:

1. Refrakter anemi (RA)
2. Refrakter anemi ve ringed sideroblastlar (RARS)
3. Refrakter anemi ve excess (artmış) blastlar (RAEB)
4. Refrakter anemi ve transformasyonda blastlar (RAEB-t)
5. Kronik myelomonositik lösemi (KMML).

Bu sınıflama temelde kemik iliğindeki (Kİ) blast sayısına bağlıdır. MDS-akut lösemi için eşik blast değeri FAB sınıflamasında %30’dur. Kİ’nde %30 blast, akut lösemidir. Kİ’nde blast sayısı arttıkça, akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski de artmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1- MDS FAB sınıflaması

TİP	Görülme Sıklığı	Kİ’nde Blast %	Ringed Sideroblast %	Monositoz(>1000/mm³)	AML’ye Dönüşüm %
RA	15-30	<5	<15	Nadir	10
RARS	10-15	<5	>15	Nadir	5
RAEB	25-30	5-20	Değişken	Nadir	45
RAEB-t	20-29	21-30	Değişken	Değişken	60
KMML	10-20	<20	Değişken	Artmış	15

FAB sınıflaması 1996’ ya kadar tek başına kullanılmıştır. Ancak genetik faktörlerin prognoza etkisi, KMML’ nin myelodisplastik mi yoksa myeloproliferatif bir hastalık mı olduğu tartışması, RA ve RARS grubunun heterojen kliniği, RAEB-t ve AML ayırımındaki güçlükler ve sekonder MDS grubunun bu sınıflamadaki yetersizliği nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur.

FAB sınıflaması WHO tarafından genişletilmiş ve WHO sınıflaması oluşturulmuştur. (Tablo 2)

2.2.2 WHO Sınıflaması

Tablo 2- MDS WHO sınıflaması

HASTALIK	GÖRÜLME SIKLIĞI %	KEMİK İLİĞİ BULGULARI
Refrakter sitopeni, unilineage displazi (RCUD) Refrakter anemi (RA) Refrakter nötropeni (RN) Refrakter trombositopeni (RT)	5-10	Bir myeloid seride \geq %10 displazi <%5 blast <%15 ring sideroblast
Refrakter anemi-ring sideroblast (RARS)	10-12	\geq %15 ring sideroblast Sadece eritroid displazi <%5 blast
Refrakter sitopeni multilineage displazi (RCMD)	24	\geq 2 seride \geq %10 displazik hücre <%5 blast Auer rod yok <%15 ring sideroblast
Refrakter anemi excess blast-1 (RAEB-1)	40	Uni/multilineage displazi %5 - %9 blast Auer rod yok
Refrakter anemi excess blast-2 (RAEB-2)		Uni/multilineage displazi %10 - %19 blast \pm auer rod
Myelodisplastik sendrom- unclassified (MDS-U)	Bilinmiyor	MDS düşündüren sitogenetik anomaliye ek olarak bir veya daha fazla myeloid seride <%10 displazi <%5 blast
İzole delesyon 5q sendromu	Bilinmiyor	Hipolobüle nukleollü artmış veya normal megakaryosit <%5 blast İzole del (5q) sitogenetik anomali Auer rod yok

RCUD; Kemik iliğinde <%5 blast, periferik kanda ≤%1 blast görülür . Monositoz, ring sideroblast veya auer rodlar yoktur. Etkilenen seride >%10 displazi görülür.

RA' de; hemoglobin <10 g/dL ölçülür. RT' de trombosit <100.000/microL' dir. RN' de mutlak nötrofil sayısı (ANC) <1800/microL ölçülür.

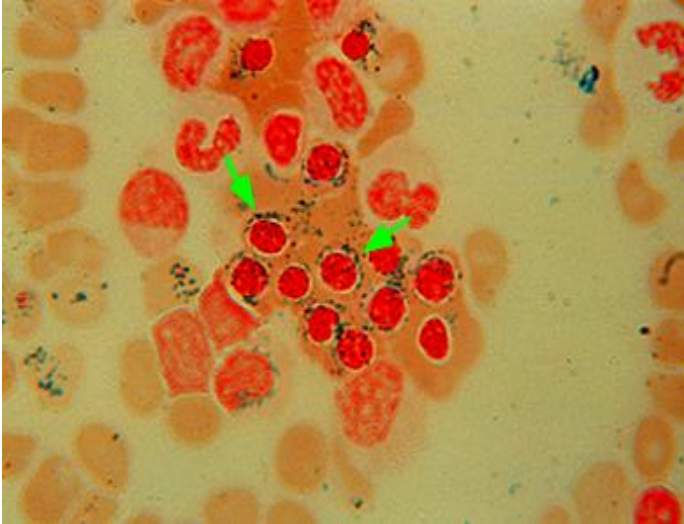
RARS; Refrakter anemi ve >%15 ring sideroblast vardır.

Ring sideroblastlar ve demir birikimi, herhangi bir MDS subtipinde görülebilir ancak özellikle RARS için karakteristiktir. RARS, genellikle iyi prognozludur.

Bu sınırların dışındaki değerler, eğer tanısal morfolojik kriterler ve sitogenetik mevcutsa, MDS'yi dışlamaz. Bisitopenili olup, tek seride displazisi olanlar da bu kategorinin içinde yer alırlar. Refrakter sitopenili, unilineage displazili hastalar ise bu kategoride değil, MDS-U kategorisinde ele alınırlar.

WHO, RAEB-t' yi AML' ye dönüşüm basmağı veya multilineage AML olarak sınıflamaktadır.

Tedavi ilişkili MDS (t-MDS): Kanser veya nonneoplastik tedavi amaçlı sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi öyküsü olup, yukarıdaki sınıflamalardan herhangi birinin periferik kan ve kemik iliği bulguları (sıklıkla multilineage displazi) bulunması ile tanı konur.



Kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması; eritroid prekürsörlerin çekirdekleri etrafında mitokondrilerinde mavi boyalı ferritin demir depozitleri. (okla gösterilmektedir)

Şekil 1- Kemik İliğinde Ring Sideroblastlar (Courtesy of Stanley L. Schrier, MD.)

RCMD' de Kİ' nde <%5 blast ve 2 veya daha fazla seride ağır displazi görülür. Bazı hastalarda sideroblastlarda artış vardır ki bunlara RCMD-RS da denmektedir.

RAEB' de Kİ' nde %5-19 blast görülür. RAEB-1: % 5-9 blast, RAEB-2: %10-19 blast olarak tanımlanır. WHO-RAEB kriterlerini karşılayan 558 hastayla yapılan bir çalışmada RAEB-1 ve RAEB-2 arasında klinik, morfolojik, hematolojik ve sitogenetik açıdan bakıldığında, blast sayısı dışında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (Germining et al. 2006). Bununla birlikte RAEB-2' nin median survival zamanı daha kısadır(RAEB-1, 9 ay ve RAEB-2, 16 ay) ve AML' ye dönüşüm riski daha yüksektir (%40' a %22 oranında). (Germining et al. 2006)

İzole del 5q sendromu; MDS hastalarının yaklaşık %5' idir. Ağır refrakter makrositik anemi görülür. Platelet sayısı korunmuştur veya yüksektir. Nötropeni yoktur. Kİ' nde monolobüle veya bilobüle çekirdekli mikromegakaryositler, <%5 blast, 5. kromozom uzun kolunda interstisyel delesyon mevcuttur. (Mathew et al. 1993; Nimer 2006; Patnaik et al. 2010). 5q- sendromu, yıllar süren görece iyi bir klinik antitedir. Akut lösemiye dönüşme insidansı düşüktür ve lenalidomid gibi ajanlarla tedaviye yanıt iyidir. (Patnaik et al. 2010; Nimer 2006; Boulwood, Lewis, and Wainscoat 1994). 5q- sendromu, özellikle yaşlı kadınlarda görülür. Tanıda median yaş 65-70 tir ve kadın:erkek oranı 7:3 dür (Nimer 2006; Patnaik et al. 2010; Boulwood, Lewis, and Wainscoat 1994) (diğer MDS formlarında popülasyon erkek ağırlıklıdır). Ciddi nötropeni ve trombositopeni olmadığı için enfeksiyon ve kanama riski çok azdır ancak sık eritrosit süspansiyonu(ES) replasmanı gerekebilir.

2.2.3 FAB ve WHO sınıflaması arasındaki farklar

1.FAB sınıflamasında yer alan RAEB-t, WHO sınıflamasında yer almamaktadır. Bu kategoriye giren olgular WHO sınıflamasında AML olarak adlandırılmaktadır.

2. Akut lösemi tanısı için blast oranı FAB' da %30, WHO' da %20 dir.

3. KMML, myelodisplazi grubundan çıkarılıp, myeloproliferatif hastalıklar (MPH) grubuna alınmıştır.

4. WHO sınıflamasında sitogenetik de kriterler arasına alınmıştır. Örneğin 5q- grubu eklenmiştir.

5. WHO sınıflamasında sitogenetik, blast sayısından daha önemlidir. Spesifik bazı genetik değişikliklerde, blast sayısı %20' nin altında bile olsa, hastalık AML olarak adlandırılır. Örneğin t (8;21), t (15;17), inv (16).

6. WHO' ya MDS-U grubu eklenmiştir. Tanımlanan hiçbir kategoriye uymayan myelodisplazi olguları bu gruptandır.

2.3 Epidemiyoloji

De novo MDS' nin kesin insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte kanser veritabanlarında yapılan hesaplamalara göre Birleşik Devletler' de yılda 10.000 vaka tanı almaktadır. (Ma et al. 2007; Aul, Gattermann, and Schneider 1992; Rollison et al. 2008). Bir seride yıllık insidansın kabaca 100.000 de 4.1 olduğu raporlanmıştır. (Aul, Gattermann, and Schneider 1992). Bu insidans yaşla birlikte artar ve 70 yaş üzerinde 20-30/100000, 80 yaş üzerinde ise 65-100/100000 gibi değerlere erişir. Birleşik Krallık ve İrlanda' da da benzer oranlar raporlanmıştır ancak buna karşın, Doğu Avrupa' da insidansı daha düşüktür; 100.000' de 0.27. (Sant et al. 2010; Smith et al. 2011) Ancak nonspesifik semptomlar nedeniyle erken aşamada tanı konulamaması ve tanısal prosedürün komorbiditelere bağlı gerçekleştirilemediği vakalar da göz önünde bulundurulduğunda gerçek insidansın daha yüksek olduğu varsayılmaktadır. (De Roos et al. 2010; Cogle et al. 2011; McQuilten et al. 2014)

Çocuklar dahil herhangi bir yaşta MDS gelişebilse de, primer olarak 65 yaş üzerindekiileri etkiler. (Ma et al. 2007; Smith et al. 2011; Kuriyama et al. 1986; Doll and List 1989; Foucar et al. 1985; Vallespi et al. 1985; Tricot et al. 1985; Greenberg 1983; Sekeres et al. 2008; Knapp, Dewald, and Pierre 1985; Jacobs et al. 1986) MDS gelişme riski yaşla artar, 50 yaşından genç hastalarda görüldüğünde tedaviye bağlı olduğu düşünülür. Nadiren de olsa daha küçük yaş gruplarında da, (median 6 yaş) MDS görülebilir. Tüm yaşlarda, erkeklerde daha sık görülür. (Ma et al. 2007)

2.4 Etyoloji

MDS vakalarının %80' inde altta yatan belirli bir maruziyet veya neden yoktur. Bu vakalar primer veya idiyopatik MDS olarak adlandırılır.

Sekonder MDS ise, kromozomal hasarlandırıcılara maruziyetten yıllar sonra gelişir. Alkilleyici ajanlarla sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiden 5-7 yıl sonrası, MDS veya sekonder AML gelişimi açısından yüksek risklidir. Bu ilaçlar kemik iliğinde del (5q), 5q-, -7, del (7q) ve kompleks karyotip gibi kromozomal anormalliklerle ilişkilidir. Antrasiklin ve etoposidler gibi topoisomerez 2 inhibitörleri ile tedaviden ise 1-3 yıl sonra MDS gelişir. Kromozomal anomali ise sıklıkla MLL genini (11q23) kapsar. Benzen gibi belirli genotoksik kimyasallara maruziyet, insektisidler, tarım ilaçları, viral enfeksiyonlar ve fungusidler, otolog KİT hazırlık aşamasında ağır ilaçlarla tedavi sonucunda da MDS gelişebilir (Goldberg et al. 1990). Genetik yatkınlıkla ilgili az sayıda destekleyici seri olmasına rağmen familyal vakalar da tanımlanmıştır. Bazı konjenital platelet kusurlarında, RUNX1 ve GATA2 mutasyonları da MDS' ye predispozan olabilir. Kronik immün stimülasyon da MDS gelişimi için tetikleyicidir. Altta yatan mekanizma ise genetik yatkınlık, enfeksiyon tedavisi veya otoimmün duruma bağlı olabilir (Kristinsson et al. 2011).

MDS'nin erken aşamasında sitopenilerin asıl nedeni, programlı hücre ölümüne bağlı apoptozda artmadır. Hastalık progrese oldukça, lösemik hücre proliferasyonu, Kİ' ni ele geçirir. (Nishino et al., Peetre et al. 1986)

Tablo 3- MDS predispozan faktörler

KALITSAL NEDENLER	KAZANILMIŞ NEDENLER
Yapısal genetik hastalıklar Down sendromu (trisomi 21) Trizomi 8 mozaisizmi Familyal monozomi 7	Yaşlılık
Nörofibromatozis tip 1	Aplastik anemi
Germ hücreli tümörler (embriyonel disgenezi)	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)
Konjenital nötropeni Kostmann sendromu (send.) Shwachman-Diamond Send.	Polisitemi vera
DNA tamir defektleri Fanconi anemisi Ataksi telenjektazi Bloom send. Xeroderma pigmentosum	Mutajen maruziyeti Genotoksik tedavi Alkilleyiciler Topoizomeraz 2 inhibitörleri Beta ışınları (örn. radyoaktif P-32) Hematopoetik kök hücre transplantasyonu Çevresel/mesleki (örn. Benzen) Tütün kullanımı
Mutajen detoksifikasyonu (GSTq1-null)	Obezite

Reproduced with permission from: 1999 Lippincott Williams & Wilkins.

2.5 Patogenez

Patogenezi henüz tam olarak anlayamamıştır. MDS, tek bir transforme hematopoetik progenitör hücreden gelişen klonal süreçtir. (Walter et al. 2012; Will et al. 2012) Araştırmalar göstermiştir ki, kök hücrede displazi ve inefektif hematopoezle sonuçlanan multipl mutasyonlar gelişmektedir.(Pang et al. 2013)

Çoğu vakada inisiasyon mutasyonu bilinmese de, bazı vakalarda ribonükleik asit (RNA) splicing mekanizması ile ilişkilendirilmiş rekürren gen mutasyonları tanımlanmıştır. (Yoshida et al. 2011; Graubert et al. 2012; Makishima et al. 2012; Damm et al. 2012; Papaemmanuil et al. 2013). Bununla birlikte, SF3B1 genindeki RNA splicing mekanizmasının komponentlerini kodlayan somatik mutasyonlar, MDS hastalarının %60-80' inde görülür. Bunlar; MDS subtiplerinden refrakter anemi-ringed sideroblast (RARS) ve trombositozlu RARS (RARS-T) hastalardır. (Yoshida et al. 2011; Visconte, Makishima, et al. 2012; Malcovati et al. 2011; Patnaik et al. 2012; Visconte, Rogers, et al. 2012; Cazzola, Rossi, and Malcovati 2013; Thol et al. 2012)

Ribozomal proteinlerin özellikle RPS14 haployetmezliği, 5. Kromozom uzun kolunda delesyon olan (5q-) MDS'lilerde görülen anemiyle ilişkilendirilmiştir (Payne et al. 2012). Telomer kesintisi (Gadji et al. 2012; Shih et al. 2012) ve mikroRNA türlerinin eksprese olmaması veya anormal eksprese olması; MDS patofizyolojisinde önemli olabilir (Rhyasen and Starczynowski 2012).

Stromal anormallikler (Aanei et al. 2012) ve T hücre disregülasyonu (Fozza and Longinotti 2012) gibi hematopoetik kök hücre mikroçevresi ile ilişkili faktörler, primer genetik lezyonların sebebi veya sonucu olarak oluşabilir. MDS' li hastalarda (özellikle daha düşük riskli ve HLA-DR15 olan daha genç hastalarda) immünsupresif ajanlarla (örn.siklosporin, anti timosit globülin-ATG) tedaviye yanıt olarak görülen immün sistem anormalliklerinin, myelosupresyon ve/veya kemik iliği hiposelülaritesinden sorumlu olabileceği, çalışmalarla gösterilmiştir (Sloand et al. 2008; Kordasti et al. 2009).

2.6 Tanısal Değerlendirme

Açıklanamayan sitopeni veya monositoz varlığında, ayırıcı tanıda MDS düşünülmelidir.

Beslenme bozukluğu, alkolizm, uyuşturucu kullanımı, toksik kimyasallara maruziyet, antineoplastiklerle tedavi veya radyoterapi (RT) öyküsü ve human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu için risk faktörleri açısından detaylı anamnez alınmalı. B12 vitamin ve folat eksikliği, çinko artışı, bakır eksikliği gibi MDS' yi taklit eden durumlar ekarte edilmelidir.

Periferik yayma (PY), Kİ aspirasyon ve biyopsisi MDS tanısında altın standarttır. Aynı zamanda hastalık sınıflandırması için de gerekmektedir ki, tedavi aşamasında sınıflandırmaya göre hareket edilecektir.

Aşağıdaki durumlarda MDS' den şüphelenilmelidir. (Swerdlow et al. 2008)

- Kan ve kemik iliği elemanlarından bir veya daha fazlasında açıklanamayan sayısal anomaliler. Sitopeni tanımlaması için gerekli sayısal değerlerden, tablo 4' de bahsedilmiştir.

Tablo 4- Sitopeni için eşik sayısal değerler

Hemoglobin	<10 g/dL
ANC	<1.8×10⁹ /L (<1800/microL)
Platelet	<100×10⁹ /L (<100.000/microL)

- Eğer kan veya Kİ' nde displazi varsa, bu değerlerin sağlanması şart değildir. Displazi yoksa açıklanamayan sitopenili hastalarda belirli genetik anomalilerin olması.
- PY ve Kİ aspirasyonunda <%20 blast saptanması. Ancak myeloid sarkom ya da t (8;21), inv. (16) veya t (15;17) gibi belirli genetik anomaliler varsa; blast sayısından bağımsız olarak, bu hastalar AML olarak kabul edilmelidir.

2.6.1 MDS Kliniği

MDS semptom ve bulguları nonspesifiktir. Çoğu hasta, tanı anında asemptomatiktir. Rutin tam kan sayımında (TKS) dikkati çeken anormalliklerle tanı alırlar: megaloblastik anemi ile açıklanamayan makrositer anemi, hafif trombositopeni veya nötropeni. Diğer grupta iste sitopeni nedenli klinik bulgularla (enfeksiyon, kanama vs.) tanı koyulur. Fizik muayenede de tipik bulgular olmayabilir. Ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar sık görülmez, ve genellikle hastalığın ileri aşamalarında komplikasyonlara bağlı olarak görülür.

En sık görülen sitopeni, anemidir. Halsizlik, egzersiz intoleransı, anjina, bilişsel işlevlerde yavaşlama ve nefes darlığı, aneminin sonucu olarak görülür. Altta yatan kardiyak bir hastalık da varsa, anemi şiddetine bağlı olarak kalp yetmezliği semptom ve bulguları da görülebilir. (Foucar et al. 1985; Jansen et al. 2003; Meyers, Albitar, and Estey 2005; Goldberg et al. 2010). Anemi nedenli, cilt ve mukozal membranlarda solukluk, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

Trombositopeni düşündüren peteşi ve ekimozlar, ağır trombositopenide burun ve diş eti kanamaları görülebilir. Hemoptizi, hematüri ve gaitada kan da görülebilir.

Nötropeni ve granülosit disfonksiyonuna (kemotaksis ve mikrobiyal öldürme) bağlı ateş ve pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar görülebilir. (Pomeroy et al. 1991; Boogaerts et al. 1983). Viral, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar görülebilirse de, ek immüsupresif ajan kullanımı olmadan nadirdir. Myeloid elemanlarda, myeloperoksidaz (MPO) ve alkale fosfataz (ALP) aktivitesi azalmıştır (Boogaerts et al. 1983; Linman and Bagby 1976). Bununla birlikte monosit spesifik esteraz artmış olabilir (Scott et al. 1983). Sonuç olarak granülositlerde disfonksiyon gelişir; fagositoz, bakterisidal aktivite, adezyon ve kemotaksis bozulur (Boogaerts et al. 1983), bakteriyel enfeksiyonlara direnç azalır. Natural killer hücrelerde (NK) kantitatif azalmalar görülür. MDS' li hastalarda adaptif immün sistemde anormallikler de görülür, vakaların büyük çoğunda malign klondan lenfositler gelişmez (Prchal et al. 1978). Büyük oranda CD4+ hücrelerde azalmaya bağlı gelişen lenfopeni, transfüzyon sayısıyla ters orantılıdır (Hokland et al. 1986; Bynoe et al. 1983). Bununla birlikte CD8+ hücreler normal veya artmıştır.(Anderson et al. 1983)

İmmunoglobülin (Ig) etkilenmesi çeşitli şekillerde olabilir; hipogamaglobülinemi, poliklonal hipergamaglobülinemi ve monoklonal gamapati görülebilir. (Mufti et al. 1986; Pardanani et al. 2012)

Hepatomegali (HM), splenomegali (SM), lenfadenopati (LAP) nadir görülür (Koeffler and Golde 1980). SM, MDS overlap lezyonu olarak, KMML' de görülebilir. KMML, kronik myeloid lösemiden (KML) ayırt edilmelidir. SM varlığında hastalarda spontan rüptür ve intra abdominal kanama görülebilir. Başlangıç bulgusu sweet sendromu (nötrofilik dermatoz) da olabilir.

Sıklıkla olmasa da kronik romatizmal kalp hastalığı (%7), romatoid artrit (%6), pernisyöz anemi (%6), psöriazis (%2), polimyaljia romatika (%2) gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. (Anderson et al. 2009). Sweet sendromu, perikardit, plevral effüzyon, cilt ülserasyonları, iritis, myozit, periferel nöropati ve pure red cell aplazisi de görülebilir.

Edinilmiş Alfa talasemi, MDS hastalarının %8 inde görülür. (Steensma, Gibbons, and Higgs 2005; Steensma, Higgs, et al. 2004; Steensma, Viprakasit, et al. 2004; Steensma et al. 2007) ve alfa talasemidekine benzer şekilde eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, hemoglobin (Hg) H içeriği görülür.

Kutanöz manifestasyonlar görülebilir. Sweet sendrom (akut febril nötrofilik dermatoz) eğer MDS' ye eşlik ediyorsa, akut lösemiye dönüşüm daha sıktır. (Soppi et al. 1989; Vignon-Pennamen et al. 2006; Cohen, Talpaz, and Kurzrock 1988; Reuss-Borst et al. 1993) Myeloid sarkom, (granülositik sarkom, kloroma) akut lösemiye dönüşümün göstergesidir. Kemik iliğinde AML olmayan kloromalı hastalara yaklaşım, AML' de olduğu gibidir. (da Silva et al. 1988; List et al. 1991; Lin et al. 1990; Tsimberidou et al. 2008)

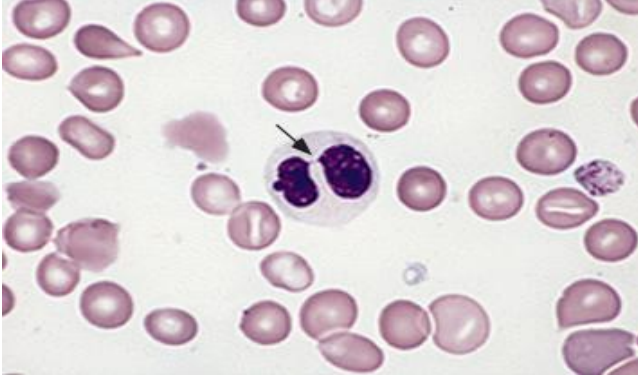
2.6.2 Laboratuvar Bulguları

MDS, anormal hücre morfolojisi (displazi) ve Kİ ve kanda kantitatif hücresel değişikliklerle karakterizedir.

MDS'de TKS ve PY' da değişiklikler görülür. İzole sitopeniler, bisitopeni veya pansitopeni, eritrositer ve granülositer hücre serilerinde displazi görülebilir. PY' da blast yüzdesine karar verebilmek için, 200 çekirdekli hücre sayılmalıdır.

Anemi, hafiften ağıra çeşitli seviyelerde görülebilir. Genellikle oval şekilli makrositer (mean cell volume-MCV>100 fL) anemi görülür (makroovalosit). Genellikle dimorfik (2 veya daha fazla popülasyon), normal veya hipokrom mikrositer popülasyon (RARS) ve makrositler vardır (Tulliez et al. 1982). Bazı vakalarda eliptositler, gözyaşı hücreleri, stomatositler ve akantositler görülebilir (Doll et al. 1989) Eritrositlerde (RBC) punktat bazofili, Howell Jolly cisimciği görülebilir. Retikülosit (rtc) yanıtı düşüktür. Retikülositoz varsa; otoimmün hemolitik anemi süperpoze olmuş, rtc matürasyonunun geciktiği psödoretikülositoz tablosu yerleşmiş olabilir (Sokol, Hewitt, and Booker 1989; Sher et al. 1994; Hertenstein et al. 1993). Farklı boyut ve şekildeki RBC yi işaret eden rtc dağılım genişliği (RDW) artmıştır, buna anizositoz denir. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) normaldir.

Lökopeni; hastaların yarısında görülür, çoğunlukla mutlak nötropeni şeklindedir (Groupe Francais de Morphologie Hematologique' 1987). Dolaşımda immatür nötrofiller (myelosit, promyelosit, myeloblast) vardır, blast sayısı %20 nin altındadır. Granülositlerde morfolojik anormallikler, displazi görülür. Boyut artışı, bilobe veya bölünmemiş nucleus (psödo pelger huet anomalisi) veya megaloblastik hastalıklardakine benzer şekilde sıklıkla nucleusda hipersegmentasyon (6-7 loblu) görülür. Granülasyon anomalileri vardır, granüller yoktur veya sitoplazma içinde anormal dağılımda olabilirler (döhle cisimcikleri).



Şekil 2- Myelodisplazide nuklear loblarda azalma, Psödo Pelger Huet Anomalisi, RAEB'li hastanın PY'sı: Bilobüle nukleuslu, hipogranüle nötrofil (Kaynak: Brunning, RD, McKenna, RW. Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology)

Trombosit sayıları azalmıştır ancak 5q- sendromu, 3q21q26 sendromu ve RARS-T gibi durumlarda nadiren artabilir. PY' da trombosit morfolojisi genellikle normaldir. Daha nadiren, daha büyük veya küçük olabilirler. Dev hipogranüler trombosit ve megakaryosit fragmanları görülebilir. Del 20q lu hastalarda displazisiz trombositopeni görülebilir, bu hastalar bazen immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı alırlar.

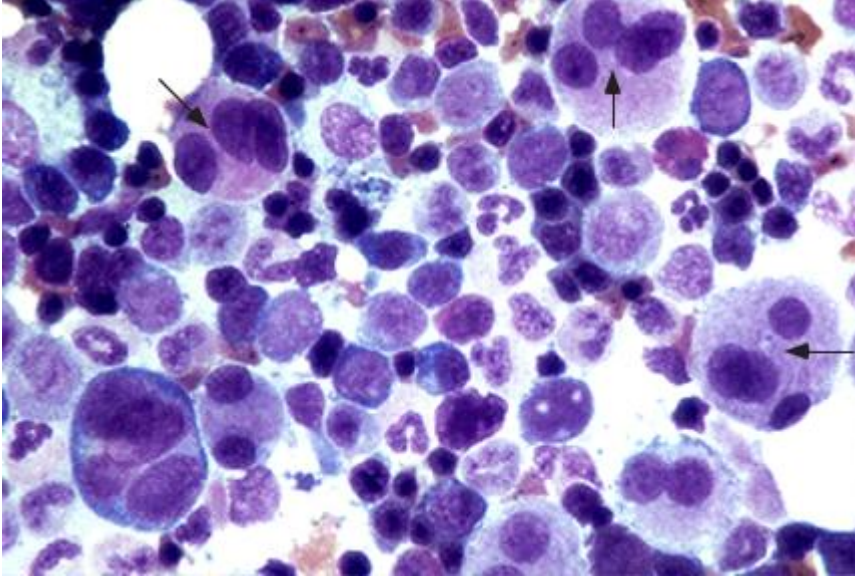
Kİ aspirasyon/biyopsisi için yetişkinlerde crista iliaca posterior superior tercih edilir. Sternum ise alternatif lokalizasyondur ancak sternumdan sadece aspirasyon yapılabilir. Bazen Kİ fibrotik olabilir ve aspirasyonla materyal gelmeyebilir, bu durum "dry tap" olarak adlandırılır. Bu gibi durumlarda biyopsi için alınan örneğin bir kısma saline koyulabilir, kültürü yapıp hücreler izole edilip flow çalıştırılabilir. Etkatif Kİ aspirasyonu için, 500 çekirdekli hücrede blast sayımı yapılmalıdır. Kİ' nde diferansiyel hücre sayımı yapıp, blast oranına karar verilebilir. Biyopside spesifik histolojik özellikler (örn.fibrozis) gözlemlenir, etkilenmenin derecesi saptanabilir, blast ve diğer hücrelerin detaylı sitolojik değerlendirmesi de yapılır. Hücre serilerinde maturasyonda duraksama hemen ayırt edilebilir. İmmatür hücreler, iliğin endosteal yüzünde değil, santralinde yerleşme eğilimindedirler (Tricot et al. 1984; Matsushima et al. 1993; Yunis et al. 1986; Verburgh et al. 2003) Buna, immatür prekürsörlerin anormal lokalizasyonu denir. Myeloid / eritroid seri oranı genellikle azalmıştır ancak artmış veya normal de olabilir. Prekürsörlerde artış vardır ancak ilikte blast oranı <20' dir. Diğer

nadir bulgular içinde reaktif lenfositöz, mastositöz, lenfoid agregatlar, fibrozis, histiyositlerde artış ve pseudo Gaucher histiyositleri vardır. Çoğu vakada Kİ' nde her 3 seride displastik değişikliklerle giden hipersellülarite görülür (Rios et al. 1990; Tricot et al. 1984; Bowen et al. 2003). Periferik kanda sitopenilere karşı Kİ' nin hipersellülaritesi, prematür hücrelerin intramedüller apoptozu nedeniyledir. (Raza et al. 1995; Shetty et al. 2000) Tedavi altındaki MDS' de, hipoplastik MDS' de veya aplastik anemi ile overlap durumunda, hiposellüler ilik de olabilir. (Michels et al. 1985) Diğer MPH' lardan ayrımı zorlaştıracak şekilde ilik fibrozisi artabilir. Eritrosit seride displastik değişiklik-diseritropoez bu ikisinin ayrımına yardımcı olabilir. Vitamin B12 veya folat eksikliğinde, ilikte megaloblastik anemilerde görülen, nucleo sitoplazmik disosiasyon görülür.

Eritroid hiperplazi, daha nadiren de red cell aplazisi/hipoplazisi görülebilir. Eritroid prekürsörlerinde boyut artışı, binüklearite, multinüklearite veya Prusya mavisi ile mitokondride demir birikimi olan ringed sideroblastlar görülebilir. FAB sınıflamasında, MDS alt gruplardan biri de RARS' dır. Eritroid prekürsörlerin sitoplazmasında vakuolizasyon, periyodik asit schiff (PAS)+ granüllerde artış vardır. (Matsushima et al. 1993; Matsushima et al. 2003)

Myeloid seride displastik değişiklikler, anormal büyüklük ve şekil, sitoplazma granülaritesinde artma-azalma, myeloid hiperplazi, myeloblast sayısında artış, myelosit ve metamyelosit popülasyonunda genişleme görülür. FAB sınıflamasında, Kİ' ndeki myeloblast oranına göre ayırım yapılır. RA <%5, RAEB %5-20, transformasyonda RAEB %20-30 ve AML >%30 oranında Kİ' nde myeloblast vardır. 2004' de WHO, AML blast yüzdesini %30' dan %20' ye çekmiştir, böylece t-RAEB, AML kabul edilmiştir.

Distrombopoez ise; mononüklear mikromegakaryosit (dwarf form) ve bunların sitoplazmalarından gelişen dev trombositleri kapsar. Megakaryositler normal, sayıca artmış veya küme formunda, sitoplazmaları hipogranüle olabilir. (Kuriyama et al. 1986; Wong and Chan 1991)



Şekil 3- Kemik iliği aspirasyonunda anormal megakaryosit maturasyonlu MDS (Courtesy of David S Rosenthal, MD)

%50' nin üzerinde MDS hastasında, %10-15 oranında myelofibrozis rapor edilmiştir. (Sultan et al. 1981; Ohyashiki et al. 1991; Pagliuca et al. 1989) MDS' nin tüm subtiplerinde myelofibrozis görülebilirse de, daha çok tedavi ilişkili MDS' de saptanır. (Michels et al. 1985)

Sitokimyasal çalışma ve immünofenotiplendirme ile myeloid maturasyon belirteçlerinde azalma veya kayıp, sağlıklı eksprese olmayan maturasyon belirteçleri saptanabilir. MPO ve ALP aktiviteleri azalmış, monosit spesifik esteraz ise artmış olabilir. (Boogaerts et al. 1983; Linman and Bagby 1976; Scott et al. 1983)

Gerekli sitokimyasal metodlar;

- Ring sideroblast ayırımı için demir boyama
- Diseritropoezi gösteren eritroblastlar için PAS boyama
- Myeloblastları göstermek için peroksidaz veya sudan black B boyama
- Anormal granülositik veya monositik formları göstermek için nonspesifik veya double esteraz boyama

İmmünohistokimya şu amaçlarla kullanılır;

- Lenfoid originli blastları dışlamak

- Glikoforin a reaktif antikor kullanarak eritroid prekürsörleri ayırmak
- Myeloid prekürsörleri ve blastları CD34, CD117, CD13, CD14 ve CD33 antikorları kullanarak ayırmak (Kristensen and Hokland 1990)
- Displastik veya immatür megakaryositleri von Willebrand faktör (vWf), faktör 8, CD41, HPI-ID' ye spesifik antikorlar kullanarak ayırt etmek (Thiele et al. 1987; Kawaguchi et al. 1990; Seo, Li, and Yam 1993)
- Serilerin anlamsız ekspresyonlarını belirlemek (nonmyeloid belirteç sekrete eden myeloid seri), ikili veya üçlü seri displazisini göstermek. (van de Loosdrecht et al. 2008; Stetler-Stevenson et al. 2001)

Periferik kan ve kemik iliğinin morfolojik analizi, displazi gösterir ve MDS tanısında çok önemlidir ancak subjektiftir. Flow sitometri; halen gelişmektedir ve hem tanısal hem prognostik değeri vardır. Flow sitometri çalışmaları, International Flow Cytometry Working Group of the European LeukemiaNet'in standart metodlarına uygun yapılmalıdır.

MDS tanısı; klinik bulguların, PY ve Kİ bulguları ile desteklenmesiyle konur. Bazı vakalarda MDS-AML ayırımında; MDS sınıflaması ve prognoz belirlenip gerekli tedaviye karar verilmesi için, revers transkriptaz-polimeraz chain reaction(RT-PCR) veya florasan in situ hibridizasyon (FISH) gibi rutin sitogenetik testlerle saptanan belirli kromozomal anomalilerden yararlanılır. (Greenberg et al. 2012)

Aşağıdaki sitogenetik anomaliler, blast yüzdesinden bağımsız, AML tanısı koydurur:

- t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (previously AML1-ETO)
- inv(16) (p13.1q22) veya t (16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11
- t (15;17) (q22;q21.1); PML-RARA

Aşağıdaki sitogenetik anomaliler, displazi görülmeyen refrakter sitopenilerde MDS tanısı koydurur:

- -7/del(7q)
- -5/del(5q)

- del(13q)
- del(11q)
- del(12p) or t(12p)
- del(9q)
- idic(X)(q13)
- t(17p) (unbalanced translocations) or i(17q) (örneğin, 17p delesyonu)
- t(11;16)(q23;p13.3)
- t(3;21)(q26.2;q22.1)
- t(1;3)(p36.3;q21)
- t(2;11)(p21;q23)
- inv(3)(q21q26.2)
- t(6;9)(p23;q34)

2.7 Ayırıcı Tanı

MDS'nin sitopeni veya displazi yapan diğer hastalıklardan ayırımı gereklidir.

Agranülositoz

Anemi

Aplastik anemi(AA)

Kemik iliği yetmezliği / Pansitopeni

Felty sendromu

Hairy cell lösemi

İdiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)

İdiopathic dysplasia of undetermined significance (IDUS)

İmmün trombositopeni (İTP)

Large granüler lenfositik lösemi

Megaloblastik / Pernisyöz anemi

Myelofitizik anemi

MDS / Myeloproliferatif neoplazi

HIV enfeksiyonu

Beslenme bozukluğu

İlaç kullanımı-toksik kemik iliği hasarı

Hipersplenizm

Akut myeloid lösemi; MDS' den ayırmda en önemli antite, blast yüzdesidir. WHO klasifikasyon sistemine göre, AML' de total selülaritenin %20' den fazlası blast olmalıdır.

Buna ek olarak, myeloid sarkom varlığında veya aşağıdaki genetik anomalilerden herhangi biri varlığında, blast sayısından bağımsız olarak, AML tanısı konur:

- AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (previously AML1-ETO)
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
- APL with t(15;17)(q24.1;q21.1); PML-RARA

RAEB ve erken faz AML ayırımı bazen mümkün olmayabilir. Bu ayırım güvenilir olarak en az 30 günlük gözlem ile yapılabilir. Çünkü AML' de kan ve kemik iliğindeki blast yüzdesi artmaya devam ederken, MDS' de stabil kalacaktır.

2.8 Prognoz

Başlangıçta TKS ve Kİ yaymasına dayanarak Bourhemouth skorlama sistemi geliştirilmiştir. (Tablo 5) Bu sistemde, sitopeni derecesi ve Kİ' nde blast sayımı baz alınmıştır. Bu sisteme göre sitopeni derecesi arttıkça, hem sitopeninin kendisine hem de düzeltilmesi için yapılan tüm tedavilere sekonder, ek klinik durumlar gelişeceği düşünülmüştür. Örneğin derin nötropenide enfeksiyonlara yatkınlık, anemi tedavisi için yapılan ES replasmanlarına sekonder hemokromatozis, her bir replasmanla artan enfeksiyon riski eklenecekti. Kemik iliğinde blast sayısı arttıkça da sitopeni derinleşecek, lösemiye dönüşüm riski artacaktı.

Tablo 5- Bourhemouth skorumlama sistemi

Hg < 10 g/dL	1 puan
Nötrofil < 2500/mm³	1 puan
Trombosit < 100000/mm³	1 puan
Kİ' nde blast > %5	1 puan
Skor 0 - 1 ortalama yaşam süresi 62 ay	
Skor 2 - 3 ortalama yaşam süresi 22 ay	
Skor 4 ortalama yaşam süresi 8.5 ay. Bu grupta, akut lösemi gelişme ihtimali kuvvetlidir.	

Kötü prognostik faktörler olarak da,

- HM
- Kİ' nde blast >%20
- Sekonder MDS
- Blastik transformasyon, akut lösemi gelişimi
- Ağır anemi
- Ağır trombositopeni
- Lökosit fonksiyon bozuklukları (bakterisidal, kemotaktik ve fagositer aktivitenin bozulup, enfeksiyonlara yatkınlık oluşması)
- Hemokromatozis gelişmesi
- Ek komorbid hastalıklar bulunması

Ancak bu belirtilen prognostik faktörler, sağkalım ve lösemiye dönüşüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan değerlendirmelerde, prognoz tayininde sitogenetiğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu fark edilmiştir. Prognostik ölçümlere sitogenetik yanında, Kİ' ndeki blast sayısı ve sitopeninin derecesi de eklenip, IPSS geliştirilmiştir.

IPSS' de her 3 değişken için 0-2 arasında skor verilir. 3 değer toplanır ve IPSS skoru saptanır. Örneğin, kemik iliğinde %6 blast (0.5 değer), kompleks kromozomal

değişiklik (1 değer), hg 12, nötrofil 1500, trombosit 92000(0.5 değer) olan bir hastanın toplam skoru 2 olup, intermediate-2 risk grubundadır.

Tablo 6- MDS' de IPSS

DEĞİŞKEN	SKOR				
	0	0.5	1	1.5	2
Kİ BLAST %	<5	5-10	-	11-20	21-30
KARYOTİP*	İyi	Orta	Kötü	-	-
SİTOPENİ**	0/1	2/3	-	-	-

Tablo 7-MDS' de IPSS skor-grup ilişkisi

RİSK GRUBU	İPSS SKORU	Ortalama yaşam(yıl)	AML'ye dönüşüme kadar geçen süre(%25 için, yıl)
DÜŞÜK	0	5.7	9.4
INTERMEDIATE-1	0.5-1	3.5	3.3
INTERMEDIATE-2	1.5-2	1.2	1.1
YÜKSEK	2.5-3.5	0.4	0.2

*karyotip tanımlaması;

İyi: normal; ya da yalnız -Y; del(5q); del(20q)

Orta: iyi ya da kötü karyotip özellikleri olmayan

Kötü: kompleks (≥ 3 anomali); anormal kromozom 7

**sitopeni tanımlaması;

Hg <10 g/dL (100 g/L)

ANC <1800/microL

Trombosit<100000/microL

Tablo 8- MDS Dünya Sağlık Örgütü prognostik skorlama sistemi (WPSS)

DEĞİŞKEN	0	1	2	3
WHO SINIFLAMASI	RA, RARS, izole 5q	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
KARYOTİP*	İyi	Orta	kötü	
TRANSFÜZYON İHTİYACI**	Yok	Düzenli		

*karyotip;

İyi: Normal, -Y, del(5q), del (20q).

Kötü: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri.

Orta: diğer anomaliler

**transfüzyon (Tx) ihtiyacı; 16 haftada, her 8 haftalık süreçte en az bir ES replasmanı

Tablo 9-WPSS'e göre genel sağkalım oranı

WPSS RİSK GRUBU	SKOR	ORTALAMA YAŞAM(AY)
ÇOK DÜŞÜK	0	103
DÜŞÜK	1	72
INTERMEDIATE	2	40
YÜKSEK	3-4	21
ÇOK YÜKSEK	5-6	12

İlerleyen dönemde, IPSS revize edilip, R-IPSS sistemi oluşturulmuştur. Değişkenler benzer olmakla birlikte, değişkenlerin referans aralıkları değiştirilmiş, sitogenetiğin değerlendirilme sistemi 5 alt gruba ayrılmıştır.

Tablo 10- MDS'de R-IPSS

DEĞİŞKEN	SKOR						
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
SİTOGENETİK*	ÇOK İYİ		İYİ		ORTA	KÖTÜ	ÇOK KÖTÜ
Kİ BLAST %	≤2		2.1-4.9		5-10	>10	
HEMOGLOBİN(g/dL)	≥10		8-9.9	<8			
TROMBOSİT (hücre/mikroL)	≥100	50-99	<50				
MUTLAK NÖTROFİL SAYISI (hücre/mikroL)	≥0.8	<0.8					

Tablo 11- MDS' de R-IPSS skor-grup ilişkisi

RİSK GRUBU	IPSS-R SKORU	MEDİAN OVERALL SURVİVAL(YIL)	%25 AML DÖNÜŞÜMÜNDE MEDİAN ZAMAN(YIL)
ÇOK DÜŞÜK	≤1.5	8.8	>14.5
DÜŞÜK	>1.5, ≤3.0	5.3	10.8
INTERMEDIATE	>3, ≤4.5	3.0	3.2
YÜKSEK	>4.5, ≤6	1.6	1.4
ÇOK YÜKSEK	>6	0.8	0.7

*Sitogenetik tanımlama

Çok iyi; -Y, del(11q)

İyi; normal, del(5q), del(12p), del(20q), çift del(5q)

Orta; del(7q), +8, +19, i(17q), diğeri herhangi bir tekli veya çiftli bağımsız klon
Kötü; -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), çiftli -7/del(7q), kompleks: 3 anomali
Çok kötü; kompleks >3 anormallik.

2.9 Tedavi

MDS, anormal hücre maturasyonunun eşlik ettiği kronik sitopenilerle karakterizedir. Bu sitopenilere bağlı olarak anemi, trombositopeni, lökopeni semptom ve bulgularıyla hastalık prezente olur. Zaman zaman da AML' ye progrese olur.

Düşük riskli çoğu MDS hastası AML' ye dönüşümden değil, Kİ yetmezliği nedeniyle kaybedilirler. MDS-AML ayrımı konusu da halen net değildir. %20-30 blast olması FAB kriterlerine göre MDS, WHO klasifikasyonuna göre AML olarak değerlendirilir.

Uzun yıllar boyunca tek tedavi seçeneği, replasman veya eritropoezi stimüle eden ajanlardı. Yakın geçmişte, kemoterapi ajanları geliştirildi ve halen tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. (örn. azasitidin, desitabin, lenalidomid) Yine de hastaların yaşı, hastalığın kronikliği ve eşlik eden morbiditeler göz önüne alındığında replasman şeklindeki destek tedavileri, daha dominant rol oynamaktadır. İhtiyaç durumunda trombosit replasmanı veya antibiyotik kullanımı da düşünülmelidir.

2.9.1 Tedavi Endikasyonları

Tüm hastaları acilen tedavi etmek gerekmez. Çünkü,

- Sadece destek tedavisiyle bir veya daha fazla dekat yaşayan hastalar vardır.
- Güncel tedavi seçenekleriyle dahi, allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HHT) olmadan hastalığın kür olması mümkün değildir. Ancak KİT de sınırlı rol oynamaktadır.
- Çoğu MDS hastasında tedavinin temel amacı, semptomları kontrol altına almak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu aynı zamanda tedavi toksisitesini de azaltır.
- Asemptomatik hastaları tedavinin, surveyi arttırdığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

- Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) kullanımının ise granülosit sayısını arttırdığı ancak enfeksiyon oranı veya surveye katkısının olmadığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Aşağıdaki durumlarda acil tedavi endikasyonu vardır:

- Semptomatik anemi
- Semptomatik trombositopeni
- Nötropeniye bağlı rekürren enfeksiyonlar.
- Blast sayısı arttığında veya hastalık AML' ye dönüştüğünde, sitotoksik kemoterapi endikedir. Genellikle sitarabin-antrasiklin kombinasyonu tercih edilir. Yanıt oranı %30-40' tır. Ancak yaşlı hastalarda komplikasyon ve morbidite riski daha yüksektir.

MDS hastaları kesinlikle bir hematoloğun gözetimi altında olmalıdır. Çünkü bu hastaların tedavileri standart değildir. Bazen optimal tedaviye karar verebilmek için hastaları deneysel tedavilere teşvik etmek gerekebilir.

2.9.2 Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tüm hastaların özgeçmişi (Tx sıklığını da barındıran)sorgulanmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirmesi; TKS, Tx öncesi eritropoetin (EPO) seviyesi ve rtc sayısı, RBC folatı, serum vitamin B12 düzeyi, serum ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, serum bakır düzeyi, HIV serolojisi, eğer KİT adayı ise veya human lökosit antijen (HLA) uyumlu trombosit replasmanı gerekiyorsa, HLA tiplemesini kapsamalıdır.

Tüm hastalara Kİ aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Patoloji örneğinde demir boyama, FİSH ve tedaviyi etkileyebilecek 5q minus, 7q minus, +8, MLL (11q23) rearrangements, 13q minus, 20q minus, ve inv(3)gibi sık görülen sitogenetik anormalliklere bakılmalıdır.

Multipar kadınlarda ve multipl Tx alanlarda lenfositotoksik (anti HLA) antikorlara bakılmalıdır.

KMML' den şüphelenilen hastalarda 5q31-33 translokasyonlarına ve /veya PDGFRbeta (platelet derived growth factor) gen rearanjmanlarına bakılmalıdır.

Trombositozu olanlarda JAK-2 mutasyon analizine bakılmalıdır.

Hipoplastik MDS hastalarında, PNH için periferik kanın flow sitometrisi yapılmalıdır.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veya Karnofsky performans skalalarına göre performans statusu belirlenmelidir.

Kİ blast yüzdesi, karyotip ve sitopenilerden yararlanarak IPSS ve R-IPSS skorlamaları yapılmalı.

Asemptomatik hastalar, hastalığın paternini gözlemleyebilmek için yakın takipte olmalıdırlar. Sitopeninin diğer nedenleri de değerlendirilmelidir. Ayrıca özellikle pnömokok, haemophilus influenza B, pertussis, ve influenza gibi respiratuvar patojenlere karşı aşılama da gündemde tutmak gerekir.

Asemptomatik hastaları, öncelikle aylık TKS ve PY ile takip etmek gerekir. Sitopeninin derinleşmediğini gözlemleyip, hastalığın temposu hakkında fikir sahibi olduğumuzda, bu kontrollerin arası uzatılabilir. Hasta ateş veya kanama durumunda hemen doktorunu bilgilendirmesi konusunda uyarılmalıdır. Replasman gereksinimi veya rekürren enfeksiyonlar geliştiğinde ise, artık tedaviyi düşünmenin vakti gelmiş demektir.

Semptomatik MDS tanılı hastalarda başlangıç tedavisinin seçimi konusunda, standart tedavi yaklaşımı açısından ortak görüş sağlanamamıştır. Ancak MDS hastaları eğer mümkünse deneysel çalışmalara yönlendirilmelidir. Hastanın performansı, risk skorlama sistemlerindeki aldığı puan-MDS risk kategorisi, tedavi ilişkili olup olmadığı ve diğer hastalık karakteristikleri; tedaviye yol göstericidir.

Tedavi ilişkili MDS hastaları, kötü prognoz grubunda olup, palyatif tedavi ile izlenebilir. Platelet derived growth faktör reseptör- β (PDGFR β) taşıyan KMML veya 5q delesyonu olan hastalar, lenalidomid veya imatinib tedavisine daha iyi yanıt verirler.

2.9.3 Destek Tedavisi

Replasman, antibiyoterapi ve demir şelasyon seçenekleridir. Düşük MDS risk gruplarında önerilir. Ancak, tüm risk gruplarındaki hastalara destek tedavisi gerekebilir. R-IPSS skoru 3 puana (çok düşük-düşük risk), IPSS skoru 1 puana (düşük, intermediate-1) kadar olan hastalar, destek tedavisi ile izlenebilir.

2.9.4 Düşük Yoğunluklu Tedaviler

Seçenekler; hematopoetik growth faktörler, DNA hipometilasyonu yapan azasitidin ve desitabin, immüsupresif tedavi ve 5q delesyonu olanlarda lenalidomid şeklindedir. Tedavi ilişkili morbidite ve mortaliteleri düşüktür. Özellikle lenalidomide dramatik yanıt vardır. Semptomları azaltıp yaşam kalitesini arttırabilir ancak küratif değildir.

2.9.5 Yoğun Tedaviler

Kombinasyon kemoterapileri ve allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunu içerir. Daha etkin tedavilerdir; küratif olabilir, ancak mortalite oranları daha yüksektir. Hastalar da, yaşları dolayısıyla bu ağır tedavileri tolere edemeyebilir. Bu nedenle hospitalizasyon gerektirir.

Yoğun tedaviler genelde intermediate-2 (IPSS skoru 1.5-2) veya yüksek riskli (IPSS skoru 2.5-3.5), kötü prognozlu hastalara verilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2005-2015 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜ TF) İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurup, WHO sınıflamasına göre MDS tanısı alan 150 hasta dahil edildi.

150 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. 83 hastanın düzenli poliklinik kontrollerine geldiği, 65 hastanın da prognostik sınıflama için gerekli sitogenetik sonuçları olduğu görüldü. Bu nedenle sitogenetik verilerin gerekli olduğu prognostik skorlama sistemlerinde istatistiksel hesaplamalar 65 hasta, MDS ile ilgili diğer hesaplamalar 83 hasta üzerinden yapıldı. Seçilen tüm olguların tanı anında ve sonrasında düzenli kontrol TKS, biyokimyasal değerleri, Kİ aspirasyon ve biyopsisi, sitogenetik ve FISH incelemeleri mevcuttu.

Her bir hasta, Kİ aspirasyon ve biyopsi incelemeleri değerlendirilerek 2008 WHO sınıflamalarına göre kategorize edildi. Anemi, lökopeni ve trombositopeni tanımlayıcı eşik değerleri için, IPSS sınıflamasında tanımlanan değerler esas alındı. MDS-AML sınırı için blast sayısı olarak, WHO'nun kabul ettiği değer olan %20 esas alındı.

Laboratuvar verileri OMÜ veritabanı "nucleus"dan elde edildi, sitogenetik ve FISH incelemesi genetik bilim dalında çalışıldı.

Prognoz değerlendirilmesi için IPSS, WPSS, R-IPSS olmak üzere 3 farklı skorlama sistemi kullanıldı. Progresyon olarak, Kİ yetmezliğinin derinleşmesi neticesinde izlemiden çıkıp spesifik bir tedaviye başlanması, lösemiye transformasyon veya stabil seyreden hastalarda herhangi bir nedenden ölüm kabul edildi. Hastaların MDS' ye bağlı veya MDS' den bağımsız ölüm zamanları kaydedildi. Tanıdan ilk gelişen olaya kadar (progresyon veya ölüm) olan süreye progresyonsuz sağkalım (PFS), tanıdan son duruma kadarki (ölüm ya da bizim taramamızı sonlandırdığımız 22.10.2015 tarihi) süreye ise overall survival (OS) denildi. Skorlama sistemlerinde hastaların aldıkları puana göre yerleştikleri risk grubu ile PFS ve OS ilişkisi belirlendi.

Saptanan veriler SPSS 15 (Statistical Package Social Science) for Windows istatistik programına girildi. İstatistiksel yöntem olarak Kaplan-Meier, korelasyon analizi, deskriptif analiz kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ sınırında değerlendirildi.

4. BULGULAR

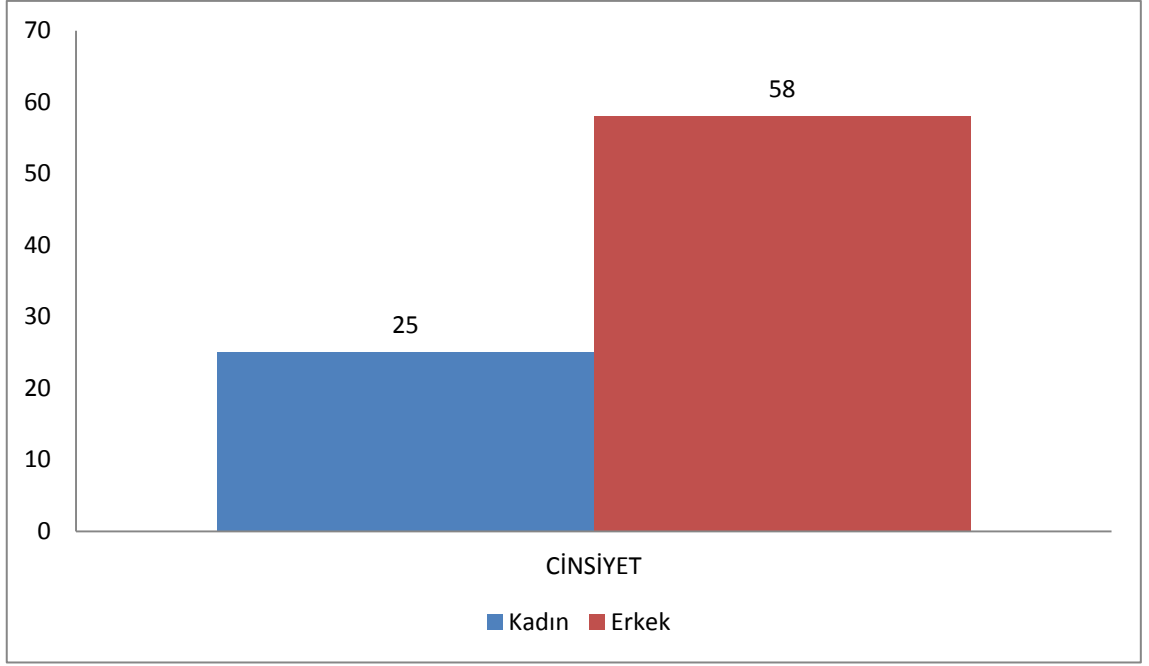
Çalışmaya 25'i kadın (%30), 58'i erkek (%69) toplam 83 hasta alındı. En genç hasta 41 yaşında, en yaşlı hasta 98 yaşında idi. Ortalama yaş 72.5 idi. Hastaların geldikleri illere göre dağılımı 44 hasta (%53) Samsun, 15 hasta (%18) Ordu, 8 hasta (%0.9) Amasya, 5 hasta (%0.6) Sinop, 4 hasta (%0.4) Tokat, 2 hasta (%0.2) Giresun, 1'er hasta da (%0.1) Kastamonu, Çorum, Gümüşhane, İzmir ve İstanbul şeklindeydi.

Hastaların ortanca overall survivalı (OS) 17.9 ay (min.8.8, max.26.9 ay, %95 CI), progresyonsuz sağkalımı (PFS) 14.1 ay (min.6.7, max.21.5, %95 CI), olarak hesaplandı.

Ocak 2005 ve Ekim 2015 tarihleri arasında izlenen 83 hastanın 61' i (%73.4) vefat etti, 21' i (%25) lösemiye transforme oldu, 9' unda (%10.8) kemik iliği yetmezliği gelişti. Lösemiye transforme olan 21 hastanın 19' u (%90), kemik iliği yetmezliği gelişen 9 hastanın da 6' sı (%66) vefat etti.

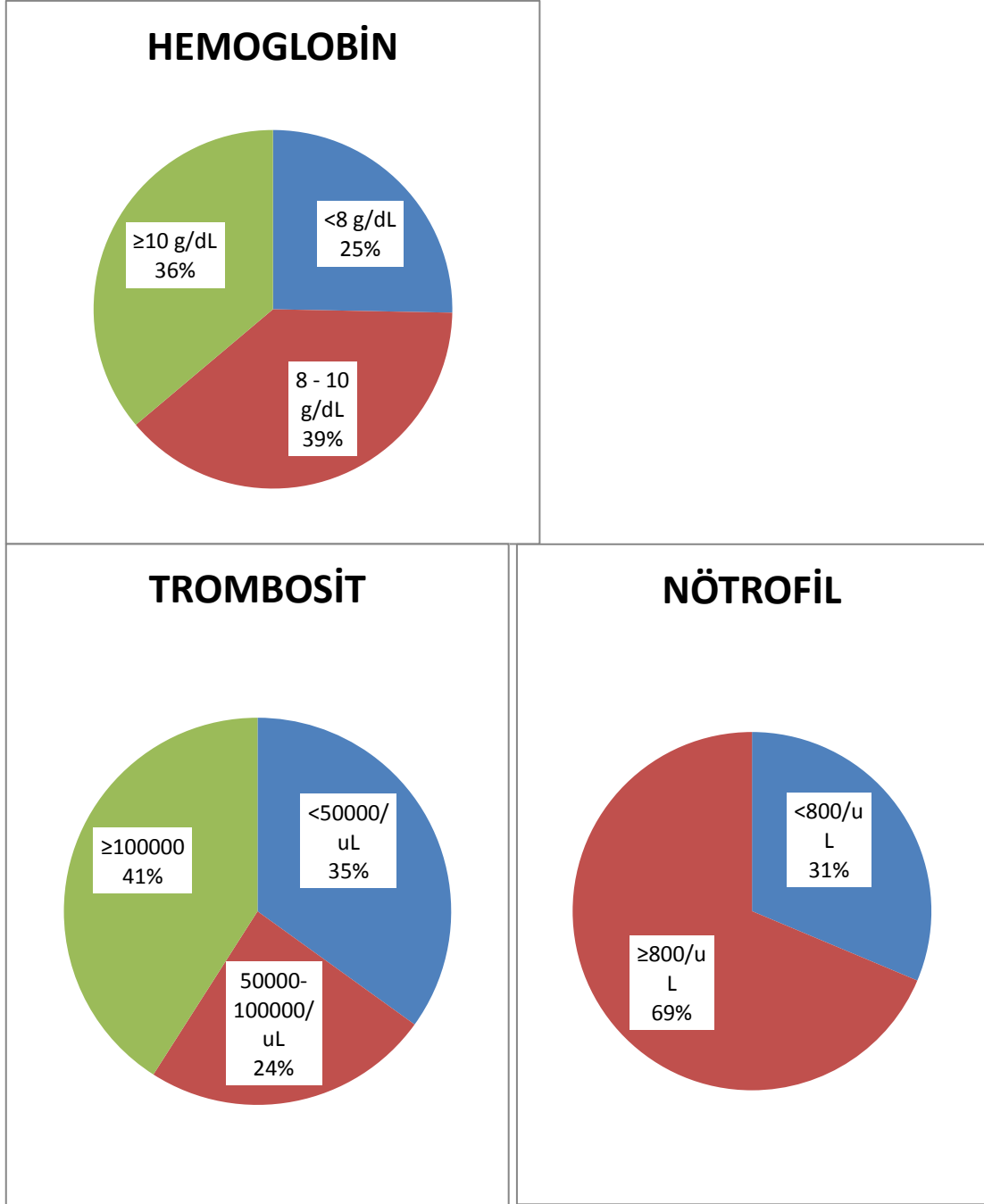
Tablo 12- Hastaların Genel Bilgileri

Yaş	72.58±10.558
Cinsiyet	25 Kadın, 58 Erkek
Lökosit (/uL)	4662±5450
Mutlak Nötrofil (/uL)	2539±4357
Hg (g/dL)	9.2±2.08
Plt (/uL)	114420±108802
Blast (%)	7.6±5.9
OS (ay)	17.9 (8.8-26.9)
PFS (ay)	14.1 (6.7-21.5)



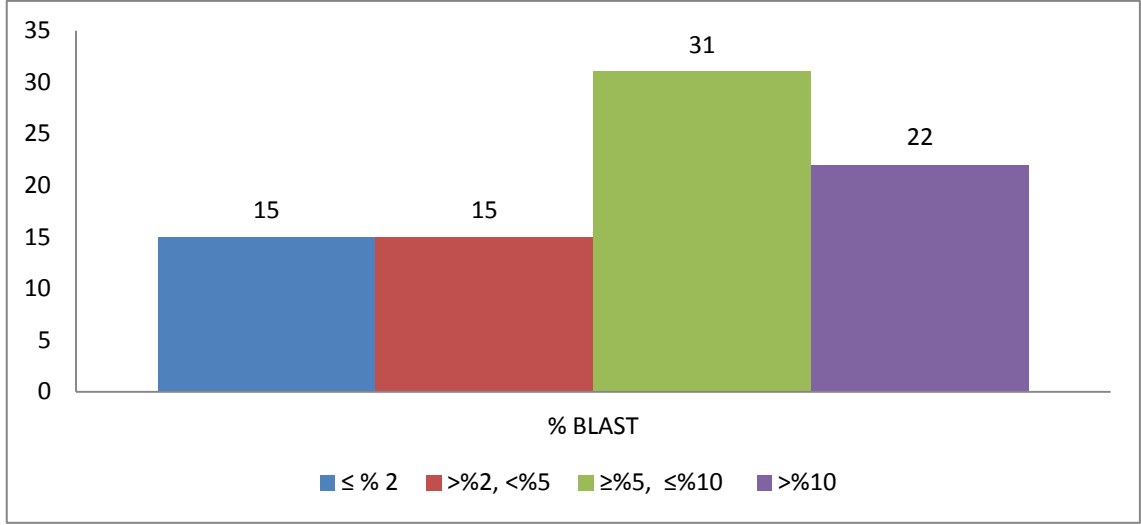
Şekil 4- Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Başvuru esnasında 30 hastanın (%36) hemoglobini (Hg) ≥ 10 g/dL, 32 hastanın (%38.5) Hg 8-10 g/dL, 21 hastanın (%25) < 8 g/dL; trombosit 34 hastada (%40.9) ≥ 100000 /uL, 20 hastada (%24) 50000-100000/uL, 29 hastada (%34.9) < 50000 /uL; nötrofil 57 hastada (%68) ≥ 800 /uL, 26 hastada (%31) < 800 /uL saptandı. (Şekil 5)



Şekil 5- Hastaların Başlangıç Anındaki Tam Kan Sayımı Değerleri

Kİ blast yüzdesi, ≤ 2 olan 15 hasta (%18), 2-5 olan 15 hasta (%18), ≥ 5 ve ≤ 10 olan 31 hasta (%37) ve > 10 olan 22 hasta (%26.5) vardı. (Şekil 6)



Şekil 6- Hastaların Tanı Anındaki Kİ Blast Yüzdeleri

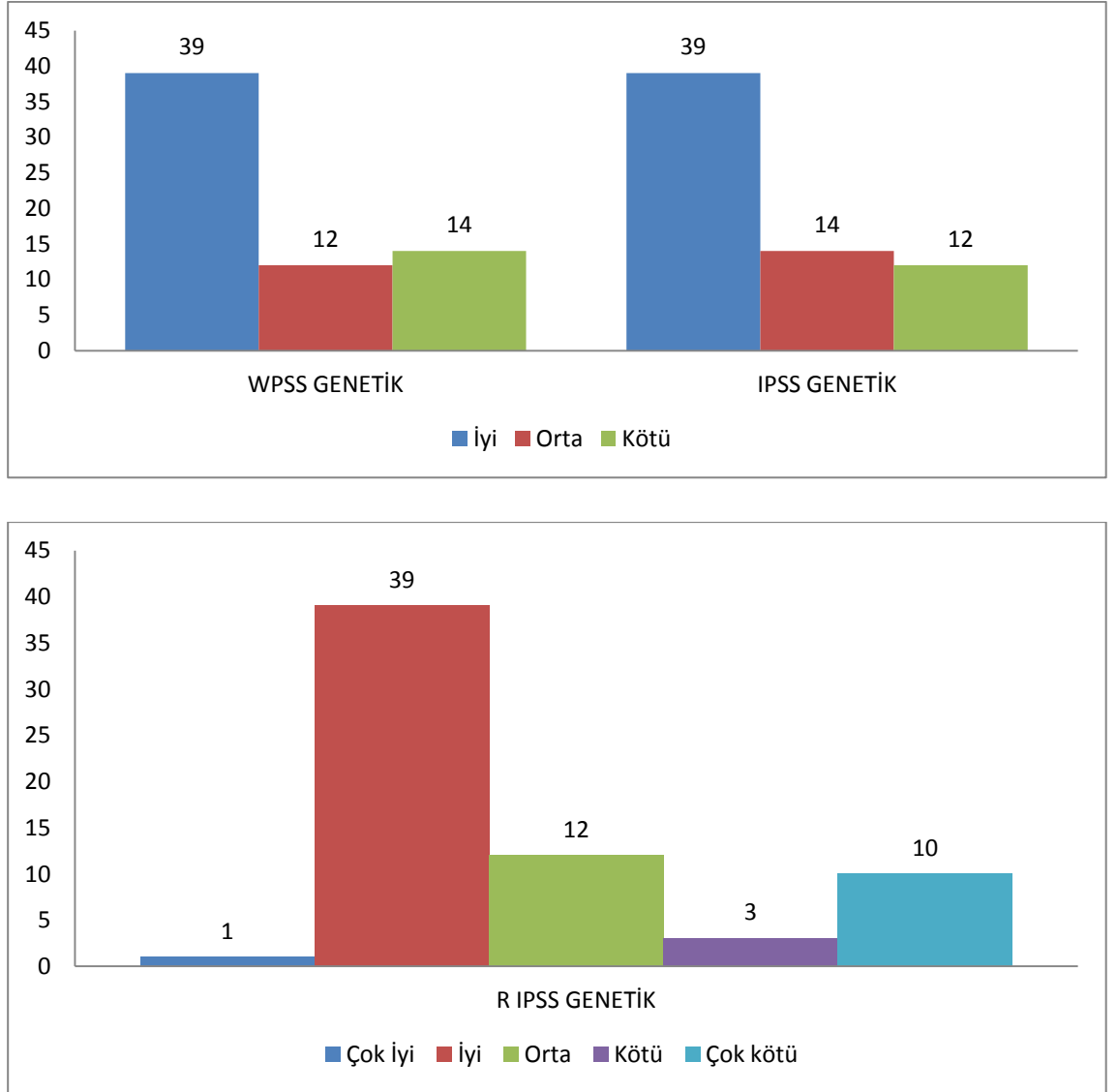
WHO' ya göre tüm MDS tanıli hastaları alt tiplere ayırdığımızda ise 15 hasta (%18) refrakter anemi, trombositopeni veya nütropenili, 15 hasta (%18) RCMD tanıli, 25 hasta (%30) RAEB-1, 28 hasta ise (%33.7) RAEB-2 kategorisindeydi. Tanı koyma esnasında patoloji laboratuvarında demir boyası ile boyanmadığı için ring sideroblast sayılmadı. RA ve RARS, RA adı altında sayıldı. Aynı nedenle RCMD ve RCMD-RS de RCMD adı altında sayıldı.

Hastalarımızın WHO' ya göre sınıflaması, AML' ye dönüşüm ve exitus durumları Tablo 13' de gösterilmiştir.

Tablo 13- WHO' ya Göre Sınıflanan Hastaların AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları

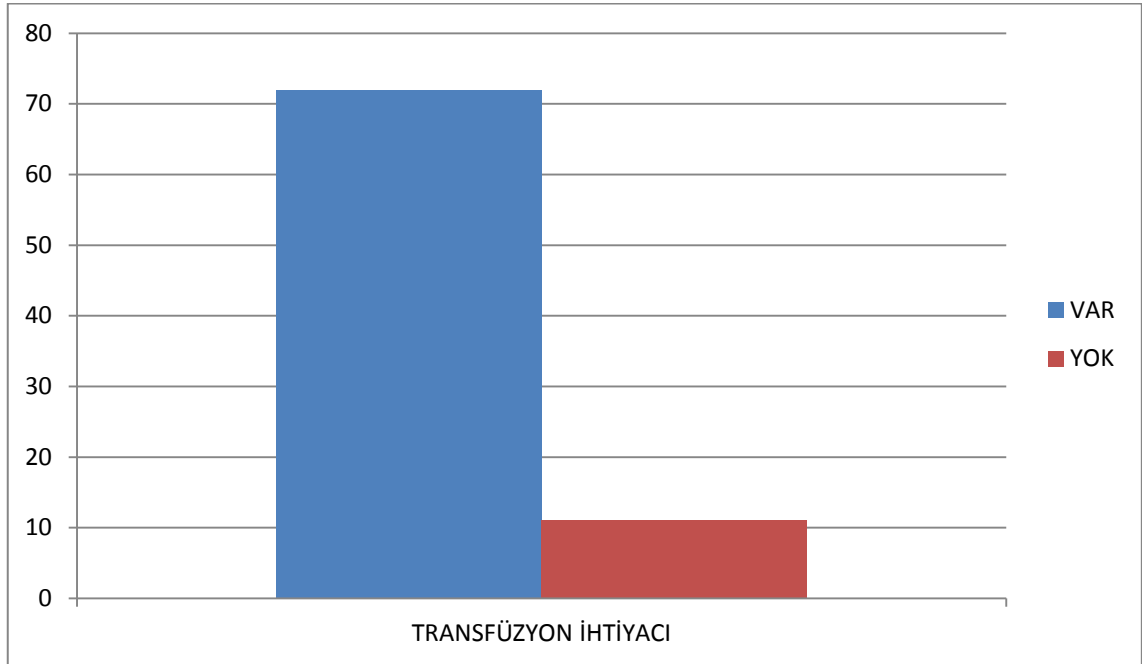
	Hasta Sayısı	AML' ye Dönüşüm	Exitus
RA/RN/RT	15	4	10
RCMD	15	2	8
RAEB-1	25	4	19
RAEB-2	28	11	24

Prognostik sınıflama-genetik ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, IPSS' e göre 39 hasta (%60) iyi, 14 hasta (%21) orta, 12 hasta (%18) kötü genetik sınıfındaydı. WPSS' ye göre genetik açıdan 3 kategori vardı. 39 hasta (%60) iyi, 12 hasta (%18) orta, 14 hasta (%21) de kötü genetik sınıfındaydı. R-IPSS' e baktığımızda ise 1 hasta (%1) çok iyi, 39 hasta (%60) iyi, 12 hasta (%18) orta, 3 hasta (%4) kötü, 10 hasta (%15) çok kötü genetik sınıfındaydı. (Şekil 7)



Şekil 7- IPSS, R-IPSS ve WPSS Genetik Skorlamalarına Göre Hasta Dağılımı

Hastaların düzenli Tx ihtiyacına göre dağılımı, şekil 8’ de gösterilmiştir.



Şekil 8- Hastaların Düzenli Transfüzyon İhtiyacına Göre Dağılımı

Prognostik risk gruplarına göre hasta dağılımlarına bakıldığında, Hastaların IPSS’ e göre sınıflandırılması, AML’ ye dönüşüm ve exitus durumları tablo 14’ de gösterilmektedir.

Tablo 14- Hastaların IPSS’ e Göre Sınıflandırılması, AML’ ye Dönüşüm ve Exitus Durumları

IPSS KATEGORİ	Hasta Sayısı	AML’ ye dönüşüm	Exitus
DUŞUK	4	2	2
INTERMEDIATE-1	34	10	27
INTERMEDIATE-2	16	3	15
YUKSEK	11	6	9
TOPLAM	65	21	53

Hastaların WPSS' e göre sınıflandırılması, AML' ye dönüşüm ve exitus durumları tablo 15' de gösterilmektedir.

Tablo 15- Hastaların WPSS' e göre sınıflandırılması, AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları

WPSS KATEGORİ	Hasta sayısı	AML' ye Dönüşüm	Exitus
ÇOK DÜŞÜK	5	1	2
DÜŞÜK	5	2	5
INTERMEDIATE	11	2	8
YÜKSEK	30	11	25
ÇOK YÜKSEK	14	5	13
TOPLAM	65	21	53

Hastaların R-IPSS' e göre sınıflandırılması, AML' ye dönüşüm ve exitus durumları tablo 16' da gösterilmektedir.

Tablo 16- Hastaların R-IPSS' e Göre Sınıflandırılması, AML' ye Dönüşüm ve Exitus Durumları

R-IPSS KATEGORİ	Hasta Sayısı	AML' dönüşüm	Exitus
ÇOK DÜŞÜK	3	1	2
DÜŞÜK	11	3	6
İNERMEDIATE	21	8	17
YÜKSEK	16	4	14
ÇOK YÜKSEK	14	5	14
TOPLAM	65	21	53

5. TARTIŞMA

MDS, periferik kanda sitopeniler ve Kİ' nde anormal selüler proliferasyonla karakterize ve bir veya daha fazla seride displazi ile giden heterojen klonal kök hücre hastalığıdır. Kİ' nde hücresellik artmış olabilir ancak periferik kanda inefektif eritropoez nedeniyle hücre sayısı azalmıştır. Uzun yıllar asemptomatik kalabilir ya da lösemiye ilerleyebilir. Eritrositik, megakaryositik ve granülositik her 3 seri de etkilenebilir. MDS'li hastalar anemi, trombositopeni ve nötropeni kliniğiyle prezente olurlar. Bu hastalar değerlendirilirken TKS, PY ve Kİ çalışmaları yapılması ve diğer sitopeni nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

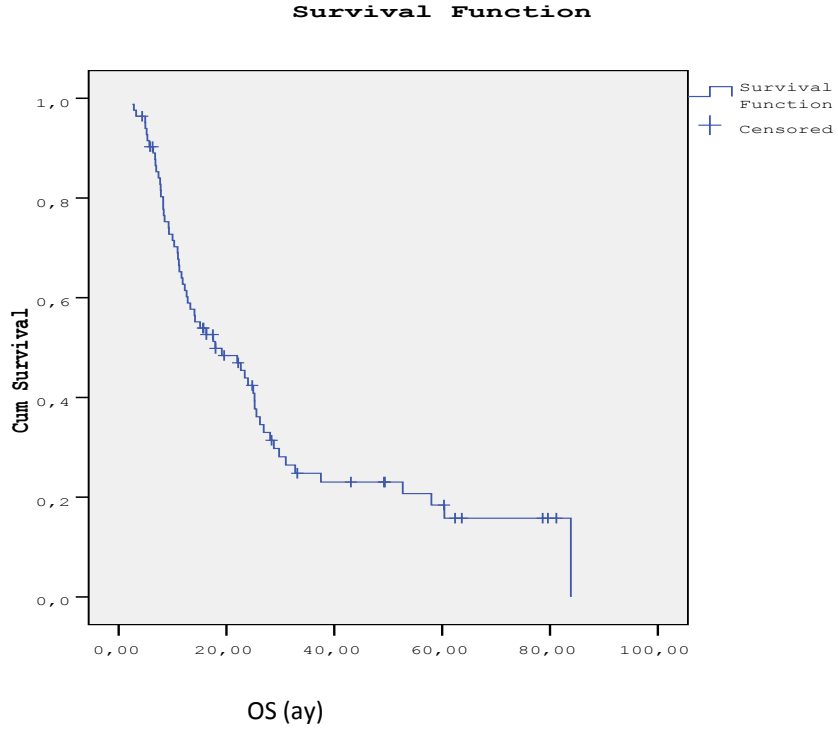
MDS'de prognozu öngörme amacıyla çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. IPSS, WPSS ve R-IPSS, bu skorlama sistemlerinden bazılarıdır. Bu çalışmada, MDS hastalarını retrospektif olarak tarayıp, prognostik skorlama sistemlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 25'si kadın (%30), 58'i erkek (%69) toplam 83 hasta alındı. Erkek/kadın oranı 2.32 idi. Van Spronsen ve arkadaşlarının yaptığı 222 hastalık bir çalışmada, %36 kadın ve %64 erkek taranmıştı. Erkek/kadın oranı 1.7 idi. Bizim çalışmamızla benzer şekilde erkeklerde MDS daha sık görülüyordu. (van Spronsen et al. 2014) Neukirchen ve arkadaşlarının 1314 hastalık çalışmasında ise %60 erkek, % 39.9 kadın vardı. Erkek/kadın oranı 1.5 idi. (Neukirchen et al. 2014)Yine çalışmamıza benzer şekilde erkek üstünlüğü mevcuttu. Sendi ve arkadaşlarının yaptığı 117 hastalık bir çalışmada ise erkek/kadın oranı 1.7 idi. (Sendi et al. 2002)Lin Li ve arkadaşlarının yaptığı 351 hastalık bir başka çalışmada ise erkek/kadın oranı 2 idi. Bizim çalışmamıza en yakın oran da bu idi. (Li et al. 2009)

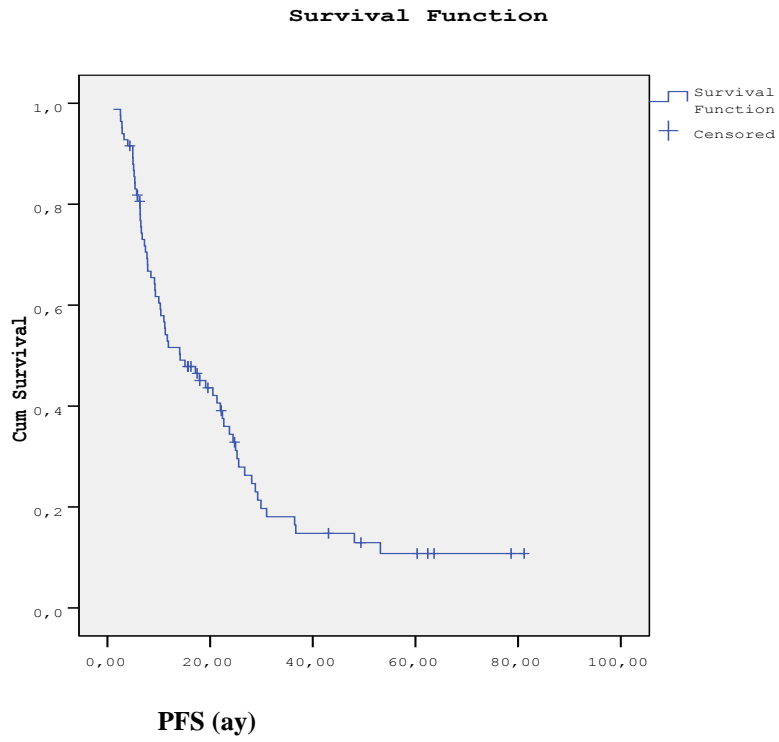
Tanı anında en genç hasta 41, en yaşlı hasta 98 yaşında, ortalama yaş 72.5 idi. 60 yaşından genç 14 (%16.8), 60 yaşın üzerinde 69 (%83.1) hasta vardı. Jonas ve arkadaşlarının 7012 hastayı kapsayan çalışmasında ortalama yaş 71 (Jonas and Greenberg 2015), 630 de novo MDS hastasını kapsayan Bernasconi ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama yaş 65.3 idi. (Bernasconi et al. 2013). Çalışmamız yaş konusunda literatürdeki çalışmalarla örtüşmektedir, hasta popülasyonunu ileri yaş grubu

oluşturmaktadır. Ancak Li ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş 45 tir. (Li et al. 2009)

60 yaş ve altı 14 hastanın 5' i (%35.7) çalışmamızı sonlandırdığımızda hayatta idi. Hastaların ortanca sağkalımı 26.9 ay (minimum 3.1, maksimum 50.6 ay, %95 confidence interval-Cİ) olarak hesaplandı . 60 yaş üstü 69 hastanın 17' si (%24.6) hayatta idi. Hastaların ortanca sağkalımı 17.5 ay (minimum 9.1, maksimum 25.9, %95 Cİ) idi. 60 yaş üstü ve altı hastaların OS' ları karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunamadı. (p = 0.316) Literatür verilerine bakıldığında, yaş ilerledikçe OS azalmaktadır ancak bu azalma, yaş ilerledikçe eşlik eden komorbid diğer hastalıkların gelişmesine bağlı olabilir. 60 yaş ve altı 14 hastanın 4' ü (%28.6) ve 60 yaş üstü 69 hastanın 14' ü (%20.3) ise progrese olmamıştır. 60 yaş ve altı hastaların ortanca progresyonsuz sağkalımı 11.8 ay, (minimum 1, maksimum 32.5 ay; %95 CI), 60 yaş üstü hastaların ortanca PFS' si 14.1 ay (minimum 6.5, maksimum 21.8, %95 CI) idi. 60 yaş altı ve üstü hastaların PFS' leri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunamadı (P = 0.557) Bizim araştırmamızda yaş-OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olmasının nedeni, az sayıda hastanın araştırmaya dahil edilebilmiş olması ve bu nedenle yaşı homojen dağılmaması olabilir.



Şekil 9- Hastaların Kaplan Meier Sağkalm Analizi



Şekil 10- Hastaların Kaplan Meier Progresyonsuz Sağkalm Analizi

Başvuru esnasında 63 hastanın (%74) hemoglobini(Hg) ≥ 8 g/ dL, 20 hastanın (%25) < 8 g/ dL ölçülmüştür. Hg ≥ 8 g/ dL 63 hastanın 17'sinde (%27), < 8 g/ dL olan 20 hastanın 1'inde (%5) progresyon gözlenmemiştir. Hg 8 ve üzeri hastaların ortanca PFS' si 17.9 aydır. (min.7.7, max.28.09, %95CI). Hg 8' in altı hastaların ortanca PFS' si 10 ay (min 5.8, max. 14.1 ay, %95 CI) Hg 8 üstü ve altı hastaların PFS' si karşılaştırıldığında, Hg 8 ve üzeri hastaların PFS' si daha uzun bulunmuştur (p=0.032) Hg 8 ve üzeri 63 hastanın 21'i (%33.3), Hg 8'in altı olan 20 hastanın 1'i (%5) hala hayattadır. Hg 8 ve üzeri hastaların OS' si 23.4 ay (min.12, max.34 %95 CI), 8' in altı olanların OS' si 11.1 ay (min.2.2, max.20 ay, %95 CI) dir. Hg 8' in üstü olan hastaların OS' si istatistiksel olarak daha uzundur. (p= 0.01) Bizim araştırmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, literatürdeki diğer araştırmalarla uyusmaktadır. Yang ve arkadaşlarının (2014) 555 Tayvan' lı hastayla yaptıkları çalışmada da, Hg değeri < 8 , 8 ve < 10 , ve 10 ve üzeri hastalarda OS ve lösemi free survival(LFS) bakılmış ve Hg değeri yükseldikçe OS artmıştır. (p= 0.002). Hg değeri ile LFS arasında anlamlı bir fark saptayamamışlardır.(p:0.496). Jonas ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da, Hg düzeyinin (bizim aldığımız cut off değerlerde) OS ve AML'ye transformasyonda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçları değerlendirdiğimizde, Hg düzeyinin OS ve PFS' de bağımsız bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Benzer şekilde düzenli ES replasmanı yapılan hastaların ortanca OS' i 15.1 ay (min. 9.1,max.21.0 %95 CI) ve yapılmayanların ortanca OS' si 28.1 aydır (min. 11.6, max.44.6 ay, %95 CI) . ES replasmanı yapılan ve yapılmayan hastaların OS' leri karşılaştırıldığında ES replasmanı gerektirmeyenlerin OS' i anlamlı bir farkla yüksek bulunmuştur. (p=0.01). ES replasmanı yapılanların PFS' si 11.2 ay (min. 7, max.15.5 %95 CI), yapılmayanların ortanca PFS' si 17.9aydır (min. 4.3, max. 78.6, %95 CI.) Es replasmanı yapılmayanların PFS' sinin daha iyi olduğu görülmüştür. (p=0.002)Yine elde ettiğimiz bu sonuç da literatürle uyusmaktadır. Voso ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, ES replasman bağımlılığının, Hg düzeyini gösteren başka bir parametre olabileceği ve ES replasman bağımlılığının, hastalık progresyonunda ferritinden daha değerli bir prediktör olduğundan bahsedilmiştir. Neukirchen ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise Tx bağımlılığında median yaşam süresinde azalma rapor edilmiştir. Hastaların Hg değerleri yükseldikçe, ES replasmanı gerekmeyip, PFS ve OS' lerinde iyileşme görülmesi, replasmanın yan etkilerinden

korunmaları, hg düşüklüğü nedenli kardiyak, respiratuvar vb. sorunlardan korunma neticesinde olabilir. Tüm bunlar, ES replasman gereksiniminin, Hg düşüklüğünü ve dolayısıyla Kİ yetmezliğinin derinleştiğini göstermesine de bağlı olabilir.

Trombosit 34 hastada (%40.9) $\geq 100000/uL$, 22 hastada (%26.5) 50000-100000/uL, 27 hastada (%32.5) $< 50000/uL$ bulunmuştur. Trombosit $\geq 100000/uL$ olan hastaların ortanca OS'ı 22.6 ay (min.6.6, max.38.6 %95 CI), 50.000-100000 aralığında ortanca OS 24 ay (min. 20.7, max. 27.2 %95 CI), < 50000 olanların ortanca OS 11.8 aydı (min.6.2, max. 17.4 %95 CI). Trombosit $\geq 100000/uL$ olan hastaların ortanca PFS'si 20.5 ay (min.5.7, max.35.2 %95 CI), 50.000-100000 aralığında ortanca PFS 10.4 ay (min. 2.1, max. 18.6 %95 CI), < 50000 olanların ortanca OS 11.8 aydı (min.6.2, max. 17.4 %95 CI). Trombosit sayısı ile PFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.836$ ve $p=0.637$) Trombosit sayısını kategorize etmeden doğrudan OS ve PFS değerlendirildiğinde yine benzer sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar literatür ile örtüşmemektedir. Neukirchen ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında trombosit değeri bizim çalışmamızla aynı cut off değerlerinde alınmıştır ancak onların çalışmasında trombosit değeri yükseldikçe median survival süresi (yıl bazında) artmaktaydı. Yang ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da trombosit için aynı cut off değerler alındığında OS için anlamlı, LFS için anlamsız bulundu. (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.317). Bu aykırılığın nedeni, bizim tek merkezli çalışmamızda yeterli sayıda hastaya ulaşamamız ve ulaşabildiğimiz hastaların gruplar arasında non homojen dağılımı olabilir.

Tamda nötrofil 57 hastada (%68) $\geq 800/uL$, 26 hastada (%31) $< 800/uL$ saptandı. Nötrofil $\geq 800/uL$ olan hastaların ortanca OS'ı 23.4 ay (min.15.3, max. 31.4, %95 CI), $< 800/uL$ olanların ise 13.3 ay (min. 8.7, max.17.8 %95 CI) saptandı. PFSleri ise sırasıyla 17.1 ay (min.7.2, max. 26.9 %95CI) ve 11.2 ay idi (min.5.1, max.17.3 %95 CI). Nötrofil sayısı arttıkça OS ve PFS azalıyordu. ($p= 0.608$, $p=0.303$) Bu bulguların literatürle örtüşmediği görüldü, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yang ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında nötrofilde aynı cut off değerler için, OS ve LFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p = 0.001$ ve 0.003) Neukirchen ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da nötrofil sayısı arttıkça median survival süresi artmaktadır.

Bunun sebebi, bizim çalışmamızda az sayıda hasta olması ve nötrofil $\geq 800/uL$ olanların, ağırlıklı olarak progrese olan veya vefat eden hastalardan oluşması olabilir.

İlk başvuru anında Blast yüzdesi, ≤ 2 olan 15 hasta (%18), 2-5 olan 15 hasta (%18), ≥ 5 ve ≤ 10 olan 31 hasta (%37) ve > 10 olan 22 hasta (%26.5) vardı. Blast yüzdesi ≤ 2 olanların ortanca OS' ı 29.7 ay (0-61 ay, %95 CI), 2-5 arası olanların 17.5 ay (0.7-34.3 ay, %95 CI), ≥ 5 ve ≤ 10 olanların 24.9 ay (20.4-29.4, %95 CI) ve > 10 olanların 12.2 ay (8.8-26.9, %95 CI) idi. Ortanca PFS' leri ise blast yüzdesi ≤ 2 olanların 20.5 ay (11.6-29.4 ay, %95 CI), 2-5 arası olanların 17.1 ay (0.3-33.9 ay, %95 CI), ≥ 5 ve ≤ 10 olanların 14.1 ay (2.5-25.7, %95 CI) ve > 10 olanların 7.8 ay (4.7-10.8 ay, %95 CI) idi. Beklenenin aksine blast sayısı arttıkça, OS' da azalma saptanmadı, dalgalanmalar olduğu görüldü. PFS düştüyse de anlamlı bir fark yaratmadı. Blast sayısı-OS ve PFS için p değerleri sırasıyla $p=0.161$ ve $p=0.148$ idi. Bu bulguların literatürle uyumsuz olduğu görüldü. Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında blast sayısı arttıkça OS ve PFS azalmaktaydı. (p değerleri 0.00001 ve 0.00001). Yang ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da blast sayısı arttıkça istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde OS ve LFS azalmaktaydı. ($p= 0.001$ ve 0.001) Bu farklılığın nedeni, yetersiz hasta sayısı, blastı olmayan örneğin sadece anemik hastaların hastaneye başvurmamaları, aile hekimlerince takip edilmeleri olabilir.

WHO'ya göre tüm MDS tanılı hastaları alt tiplere ayırdığımızda ise 15 hasta (%18) refrakter anemi/trombositopeni veya nötropenili, 15 hasta (%18) RCMD'li, 25 hasta (%30) RAEB-1, 28 hasta ise (%33) RAEB-2 kategorisindeydi. Tanı koyma esnasında patoloji laboratuvarında demir boyası ile boyanmadığı için ring sideroblast sayılmadı. RA ve RARS, RA adı altında sayıldı. Aynı durum RCMD ve RCMD-RS için de geçerliydi. WHO verileri ile bizim hasta popülasyonumuz karşılaştırmasında RAEB-1 ve RAEB-2 insidansı WHO verilerinde %40 iken, bizim popülasyonumuzda %60 olarak bulunmuştur. Diğer alt gruplarda da belirgin farkın var olması, vaka sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir. Bu farkın bir diğer nedeni de; sosyoekonomik nedenlerle hastaların erken dönemdeki belirtileri ciddiye almayıp, geç dönemde başvurması ve başvuru anında RAEB-1, RAEB 2 ve akut lösemi gibi geç dönem tanıları almaları olabilir. Yine benzer şekilde bu hastaların, erken dönemde dış merkezde takip edilip, geç dönemde merkezimize başvurmaları olabilir. RA/RT/RN'nin ortanca sağkalımı

17.9 ay (5.4-30.3, %95 CI), RCMD'nin OS'si 31 ay (0-69.5 %95 CI), RAEB-1'in OS'si 24 ay (18.8-29.1, %95 CI), RAEB-2nin OS'si ise 12.6 ay (7.6-17.5, %95 CI) idi. WHO sınıflamasına göre hastaların OS'leri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. (p=0.218) RA/RT/RN'nin ortanca progresyonsuz sağkalımı 17.9 ay (6.1-29.7, %95 CI), RCMD'nin PFS'si 23.7 ay (0-49.4 ay, %95 CI), RAEB-1'in PFS'si 21.3 ay (min.8.1, max.34.4., %95 CI), RAEB-2nin PFS'si ise 7.8 ay (3.1-12.5, %95 CI) idi. WHO sınıflamasına göre hastaların OS'leri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. (p=0.218) PFS'leri arasında da anlamlı bir fark yoktu. (p=0.092) Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında ise WHO sınıflamasında refrakter sitopeniden RAEB-2'ye ilerledikçe OS'ler ve PFS'ler açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü. (p= 0.00001 ve 0.00001). Ma ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada WHO sınıflama sistemi ile OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, (p= 0.16) ancak PFS için anlamlı bir fark elde edilmiştir (p= 0.03). Bu farklılığın nedeni, hasta popülasyonumuzun az sayıda olması nedeniyle hastaların homojen dağılmaması olabilir. Benzer şekilde nonspesifik semptomlar nedeniyle erken aşamada tanı konulamaması veya tanısal prosedürlerin komorbiditelere bağlı gerçekleştirilememesi de başka bir neden olabilir.

Hastaların prognostik sınıflamalarına göre genetik dağılımlarına baktığımızda, IPSS' e göre iyi genetik risk grubundaki 39 hastanın (%60) ortanca OS' ı 15.1 ay (0.7-29.4, %95 CI),; orta risk grubundaki 14 hastanın (%21) OS' ı 23.4 ay (7.5-39.2, %95 CI), kötü risk grubundaki 12 hastanın (%18) OS'ı 10.3 ay (min. 6.1 ay, max. 14.4 ay, %95 CI) olarak belirlendi. IPSS genetik risk gruplarına göre OS, anlamlı bir değişiklik göstermedi. (p= 0.160) Neukirchen ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise, bizimkiyle örtüşmeyecek şekilde iyi genetik gruptakilerin median survivalı 4.04 yıl, orta risk grubundakilerin 2.19 yıl, yüksek risklilerin de 1.14 yıl idi. Yaşam süresi, kötü genetik özellik gösteren gruba doğru kısalıyordu. Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında da IPSS genetik kategorisi kötüye gittikçe, OS azalıyordu.(p= 0.00001). IPSS genetik risk grubuna göre PFS değerlendirildiğinde ise, iyi risk grubundakilerin PFS' si 11.2 ay (6.4-16 ay, %95 CI), orta risk grubunun PFS' ı 17.1 ay (1-37.7 ay, %95 CI) , kötü risk grubunun PFS' ı 7.4 ay (1.29-13.5 ay, %95 CI) idi. IPSS' e göre genetik risk gruplarına ayrılan hastaların PFS' leri değerlendirildiğinde, risk grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. P değeri PFS için 0.282 bulundu. Bu sonuç, literatürle

kıyaslandığında, uyumsuzdu. Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında da IPSS genetik kategorisi kötüye gittikçe, PFS azalıyordu. ($p=0.00001$)

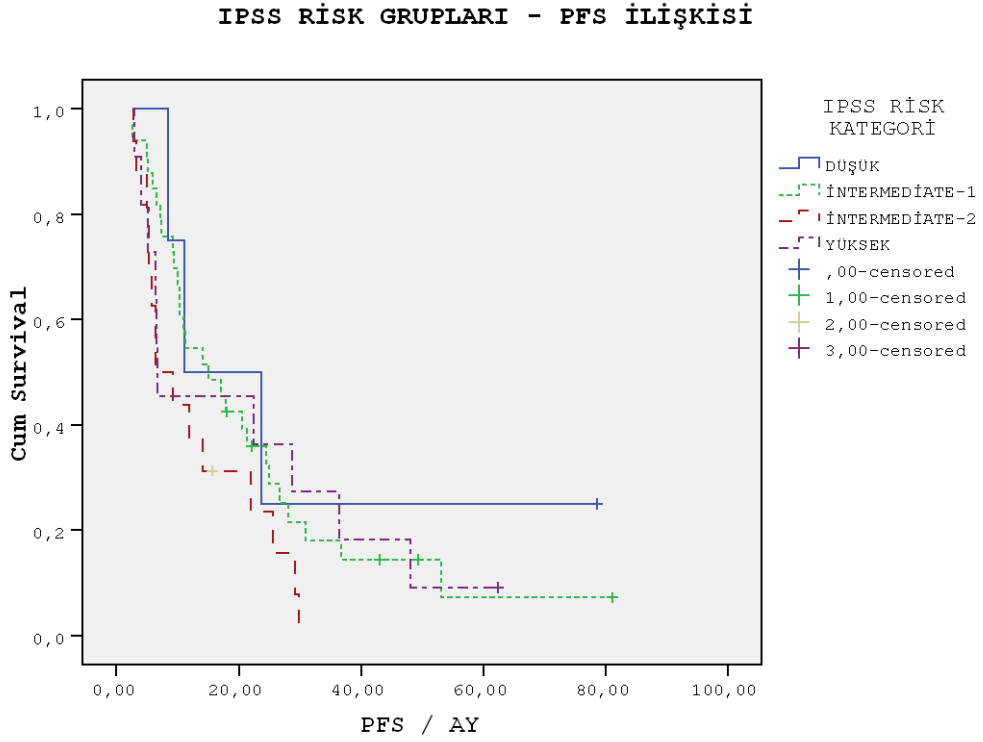
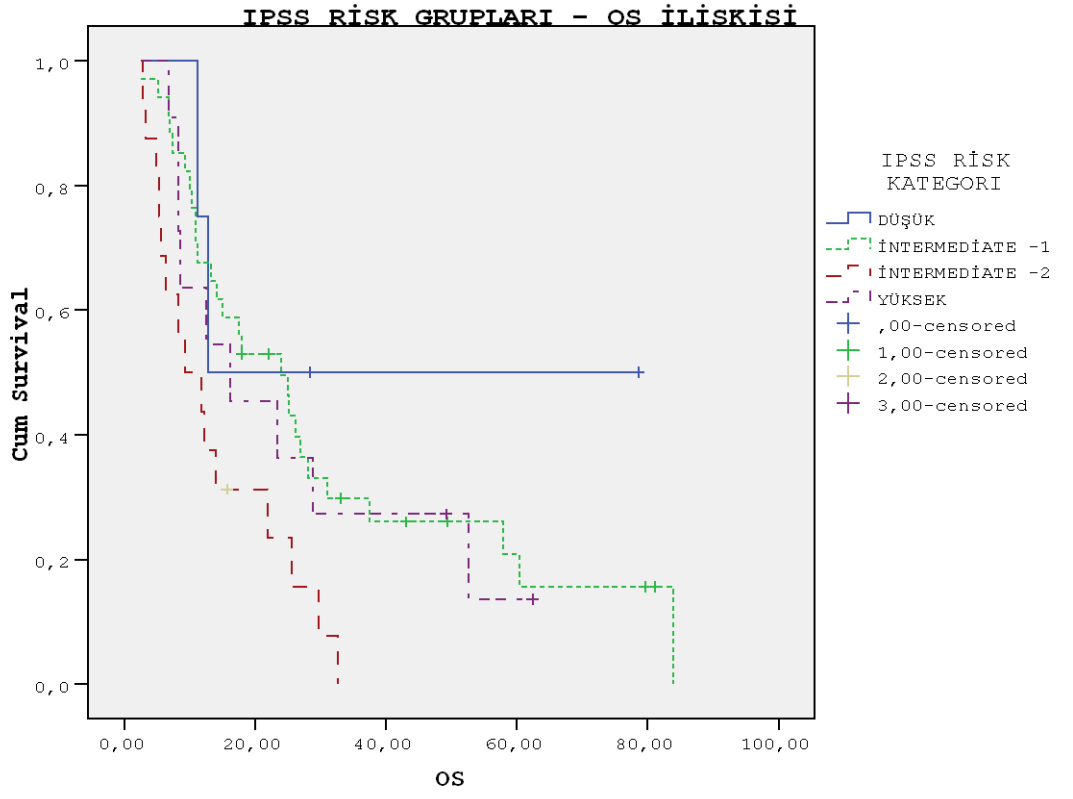
WPSS'ye göre 39 hasta (%60) iyi genetik risk sınıfındaydı. Bu hastaların ortanca OS' si 17.9 ay, (min.5.6, max.30.2, %95 CI), ortanca PFS' leri ise 14 ay (9-19 ay, %95 CI) idi. Orta risk grubundaki 12 hastanın (%18) OS' si 23.4 ay (2.1-44.6, %95 CI) ve PFS' si 20.5 ay (0-42.8) idi. Kötü genetik risk grubundaki 14 kişi (%21) nin OS' si ve PFS' si sırasıyla 10.3 ay (4.1-16.4, %95 CI) ve 6.3 ay (3.5-9.1 ay, %95 CI) bulundu. WPSS' e göre genetik risk grubu, OS ve PFS açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamadı. OS için $p=0.085$, PFS için p değeri 0.07 bulundu. Armand ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında, IPSS sitogenetik risk gruplarıyla WPSS genetik risk gruplarının hemen hemen benzer oldukları ve genetik risk arttıkça, OS ve PFS' nin azaldığı raporlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgular ise literatürle örtüşmemekteydi.

R-IPSS' e göre genetik risk gruplarına ayrıldığında, çok iyi risk grubunda 1 kişi vardı, OS' ı ve PFS' ı 5.3 aydı. İyi risk grubundaki 39 kişinin (%60) OS' ı 17.9 ay (min. 5.6, max. 30.2 %95 CI), PFS' ı 14 ay (9-19 ay, %95 CI); orta risk grubundaki 12 kişinin (%18) OS' ı 26.2 ay (17-35.3 ay), PFS' ı 20.5 ay (0-42.8 ay %95 CI); kötü risk grubundaki 3 kişinin (%0.4) OS' ı 12.6 ay(5.6-19.5), PFS' ı 6.36 ay (0.76-11.9 ay); çok kötü risk grubundaki 10 kişinin (%15) ise ortanca sağkalımı 8.53 ay (5.5-11.5 ay, %95 CI) ve PFS' ı 7.4 aydı. R-IPSS' e göre genetik risk grupları ve OS arasında anlamlı bir fark elde edildi. ($p=0.005$) ancak aynı durum PFS için geçerli olmadı ($p=0.068$). Yang ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında R-IPSS' e göre genetik risk arttıkça, OS ve PFS de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktaydı. (OS ve PFS için $p<0.001$). Koenecke ve arkadaşlarının (2014) hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HHT) yapılan MDS hastalarıyla yaptıkları çalışmada da, R-IPSS genetik riski arttıkça relaps free survival ($p<0.001$) ve OS ($p<0.001$) anlamlı bir şekilde azalmaktaydı.

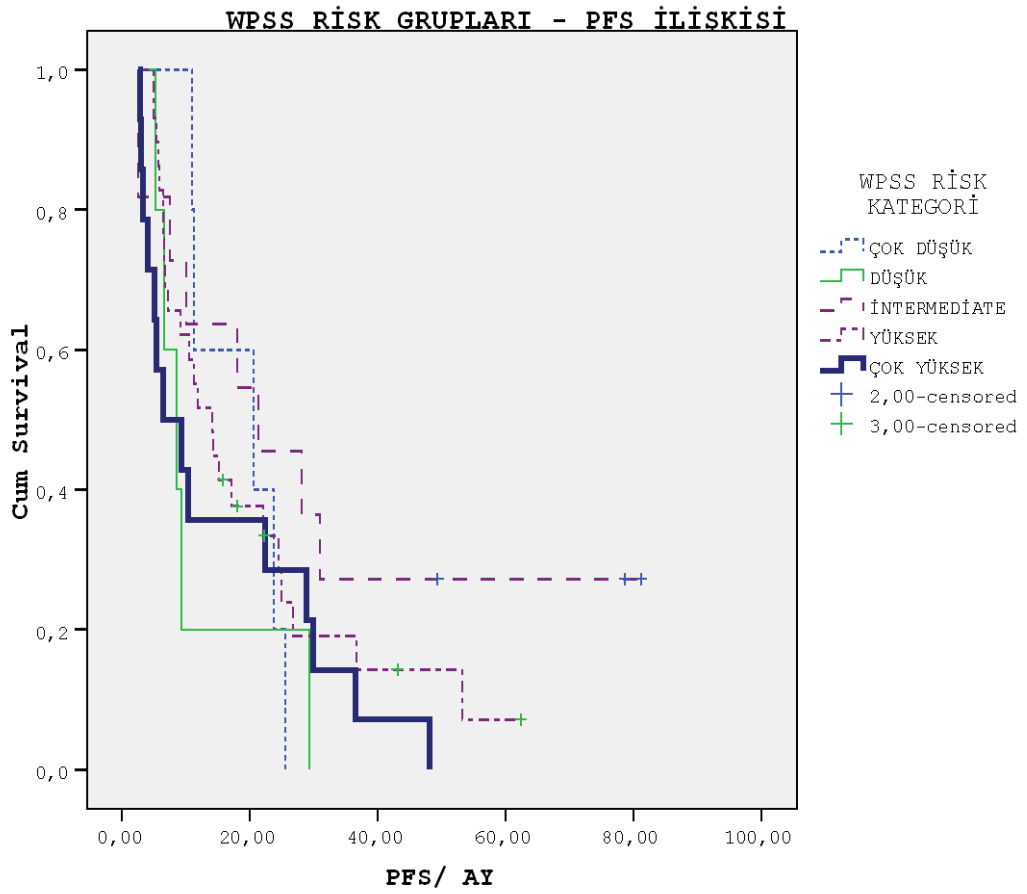
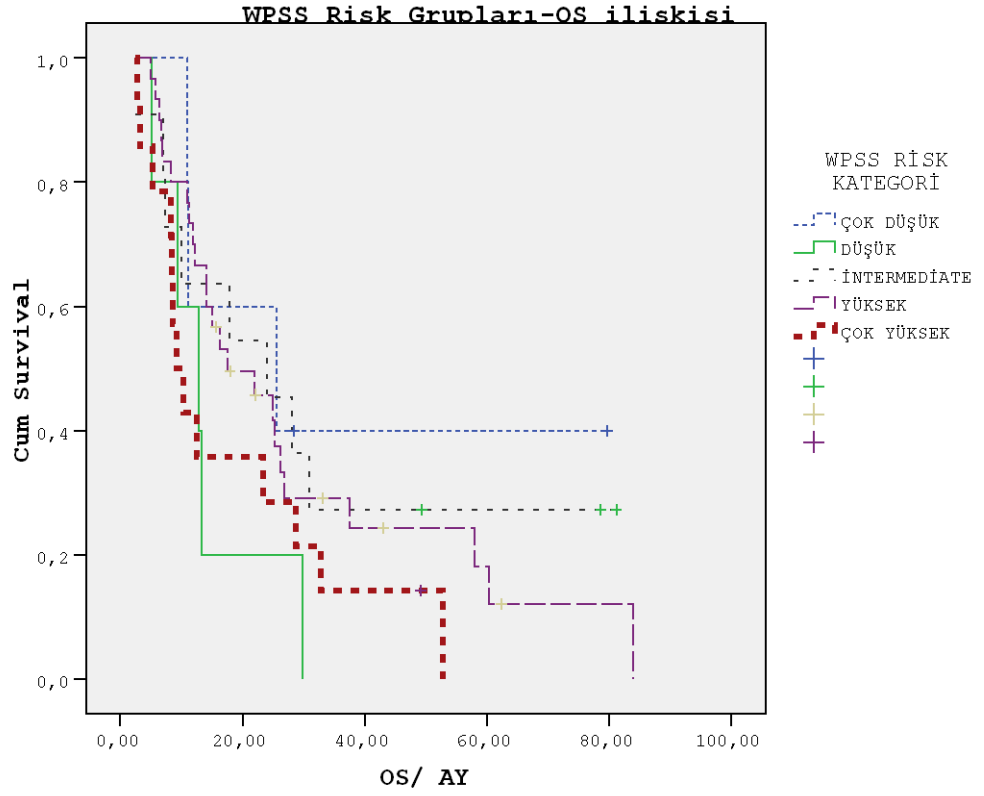
Skorlama sistemlerine göre genetik risk grupları ve OS-PFS ilişkisinin bu literatürle uyumsuz sonuçlarının sebebi, vaka sayımızın azlığı nedeniyle risk gruplarına non homojen dağılımı olabilir.

Hastaları prognostik skor sistemlerine göre kategorize ettiğimizde de aşağıdaki gibi hasta popülasyonu dağılımı ve OS ve PFS değerleri görülmektedir.

IPSS' in risk gruplarında; düşük risk grubunda 4 (%0.6), intermediate-1 risk grubunda 34 (%52), intermediate-2 risk grubunda 16 (%24.6) ve yüksek risk grubunda 11 hasta (%16.9) değerlendirilmiştir. Bu risk gruplarının sırasıyla ortanca OS' ı 12.8 ay, 24 ay (13.9-34), 9.2 ay (2.2-16.3), 16.26 ay (0.22-32.3 ay, %95 CI) şeklinde hesaplandı. IPSS risk gruplarının OS' ları arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0.034$), bizim aldığımız bu sonuç, literatür ile uyumlu idi. Voso ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında IPSS düşük risk grubunda ortanca OS'a ulaşamadı, intermediate-1 grubunun OS'ı 59.7 ay, intermediate-2 grubunun 27.1 ay ve yüksek risk grubunun OS' ı 16.5 ay idi. ($p<0.001$). Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında da risk skoru yükseldikçe OS azalmaktaydı. ($p<0.001$). Risk gruplarına göre hastaların PFS' ları sırasıyla 11.1 ay (0-26.1), 15.1 ay (7.2-22.9), 6.4 ay (0.65-12.1), 6.7 ay (0-24.0) olarak hesaplandı. IPSS risk grupları ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. ($p=0.292$) Bu durum, literatüre uyumsuzdu. Voso ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında IPSS düşük risk grubunda ortanca LFS' a ulaşamadı, intermediate-1 grubunun LFS' ı 57.4 ay, intermediate-2 grubunun 19.0 ay ve yüksek risk grubunun LFS' ı 8.9 ay idi. Bernasconi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında IPSS grubunun riski yükseldikçe, AML' ye progresyon süresi azalmaktaydı. İki çalışma da istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$).

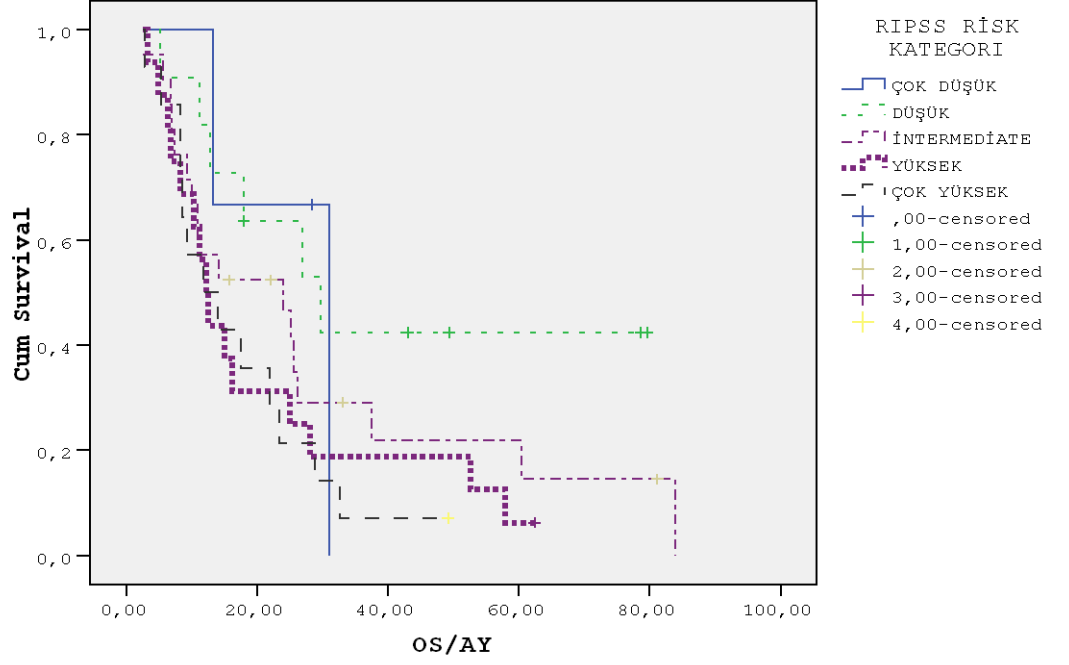


WPSS' ye göre 5 risk grubu vardır. Bu çalışmada, çok düşük risk grubunda 5 kişi (%0.7), düşük risk grubunda 5 kişi (%0.7), intermediate risk grubunda 11 kişi (%16.9), yüksek risk grubunda 30 kişi (%46), çok yüksek risk grubunda 14 kişi (%21) şeklinde bir dağılım olmuştur. Ortanca sağ kalımları ise sırasıyla 25.5 ay (min. 0, max. 56.4, %95 CI), 12.8 ay (5.3-20.2, %95 CI), 24 ay (4.4-43.5), 17.5 ay (5.7-29.3), 9.26 ay'dır (6.02-12.5). WPSS risk grubuna göre ortanca sağ kalımları açısından değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0.257$) Voso ve arkadaşları (2013) ise, WPSS grubunun riski arttıkça, OS'ın azaldığını gözlemlediler. ($p<0.001$). Ma ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında da benzer sonuç elde edildi. ($p= 0.007$). Risk gruplarının progresyonsuz sağ kalımları da sırasıyla 20.5 ay (0.4-40.6), 8.46 ay (4.2-12.6), 21.3 ay (1.8-40.8), 14.06 (8.9-19), 6.3 ay (0-13.5, %95 CI) olarak hesaplandı. Ma ve arkadaşlarının (2014), çalışmasında WPSS grubu riski yükseldikçe, PFS'da azalma saptandı. ($p= 0.002$) WPSS' ye göre risk grupları ile PFS' leri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0.312$)

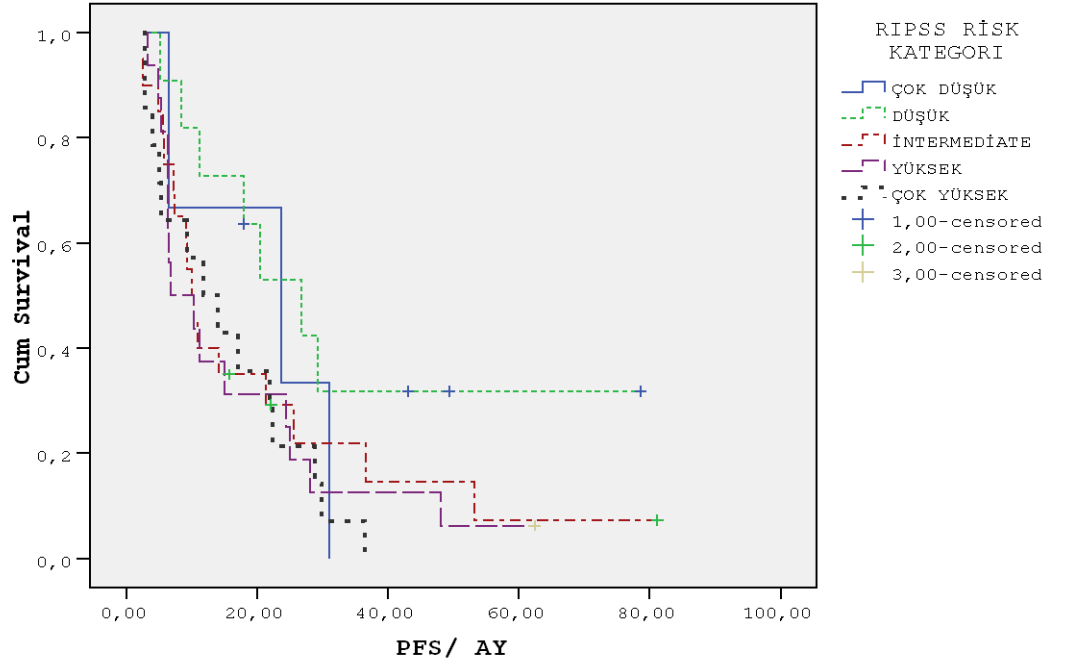


R-IPSS' e göre risk grubu-hasta sayısı dağılımı ise; çok düşük grupta 3 (%0.4), düşük grupta 11(%16.9), intermediate grupta 21 (%32), yüksek risk grubunda 16 (%24.6) ve çok yüksek risk grubunda 14 (%21) hasta şeklindedir. R-IPSS risk gruplarına göre OS' ları çok düşük risk grubunda 31 ay (min.13.6, max.65.8 ay, %95 CI), düşük risk grubunda 29.76 ay (min.12.7, max.46.8 ay, %95 CI), intermediate grupta 24 ay (5.1-42.8), yüksek riskli grupta 12.2 ay(9.6-14.8) ve çok yüksek risk grubunda 4.49 ay idi (3.06-20.6). (p= OS 0.155) Bu durum literatürle uyumsuzdu. Yang ve arkadaşları (2014) R-IPSS risk grubundaki hastaların OS' larını çok düşük grupta 102.8 ay, düşük risk grubunda 118.9 ay, intermediate grupta 56.1 ay, yüksek risklilerde 19.1 ay ve çok yüksek riskli grupta 8.4 ay olarak bulmuş ve anlamlı bir fark elde etmişlerdir. (p<0.001). Voso ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında ise OS' lar çok düşük risklilerde elde edilemedi, düşük risklilerde 75.1 ay, intermediate grupta 37.7 ay, yüksek risklilerde 18.4 ay ve çok yüksek grupta 14 ay idi, R-IPSS risk grupları, OS için anlamlı bir fark yaratıyordu (p<0.001). Bizim hastalarımızın PFS' ları çok düşük riskli grupta 23.7 ay (0-51.3), düşük riskli grupta 26.7 ay (14-39.4), intermediate risk grubunda 10 ay (7.6-12.3), yüksek risk grubunda 6.7 ay (0-14) ve çok yüksek risk grubunda 11.8 ay (3-20.6 ay) olarak saptandı. R-IPSS risk gruplarının PFS' leri arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu durum, literatürle örtüşmüyordu. (p= 0.292). Voso ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, LFS' ı düşük riskli gruptan çok yüksek riskli gruba doğru, 75.1 ay, 34.4 ay, 12.9 ay ve 14 ay olarak saptandı. (Çok düşük riskli grubun LFS' na ulaşamadı). Anlamlı bir fark elde edildiği görüldü. (p<0.001) Yang ve arkadaşları (2014) da LFS için anlamlı bir fark elde ettiler. Çok düşük risklilerde LFS 167.2, düşük risklilerde 201.3, intermediate grupta 62.7, yüksek risk grubunda 29.2 ve çok yüksek risk grubunda 13.1 olarak buldular. (p<0.001)

R-IPSS RİSK GRUPLARI - OS İLİŞKİSİ



R-IPSS RİSK GRUPLARI - PFS İLİŞKİSİ



Bizim hasta popülasyonumuza korelasyon analizi ile bakıldığında; hastaların IPSS, R-IPSS ve WPSS kategorilerine göre, OS ve PFS ile korelasyon saptanmadı. (p değerleri sırasıyla $p=0.497$, $p=0.171$, $p=0.519$).

Özetle;

1. Bizim popülasyonumuzda da, literatürdekine benzer şekilde erkek predominansı vardı ve ileri yaşta görülme sıklığı artıyordu.
2. Bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz olacak şekilde, 60 yaş altı ve üstü hastaların OS ve PFS' leri arasında anlamlı bir fark yoktu.
3. Hemoglobini 8 g/dL ve üzeri olan hastaların OS ve PFS' lerinin; Hg 8'den düşük hastalarinkinden daha iyi olduğu görüldü. Bu bulgumuz, literatürle uyusmaktadır. Yine düzenli ES replasmanı gerektirmeyen hastaların OS ve PFS' si, düzenli replasman gerektirenlere göre daha iyi olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Literatürle de uyumludur.
4. Trombosit sayısı ile PFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu bulgu, literatürle uyumsuzdur.
5. Nötrofil sayısı arttıkça OS ve PFS azalıyordu, ki bu bulgu literatüre tamamen aykırıdır.
6. Hastalarımızda, blast sayısı ile OS ve PFS için arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürle uyumsuzdu.
7. WHO sınıflamasına göre hastaların OS ve PFS' leri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürle uyumlu bir veri elde edilemedi.
8. IPSS, R-IPSS ve WPSS' e göre genetik risk grupları açısından değerlendirildiğinde, sadece R-IPSS' de ve sadece OS için, genetik gruplandırma anlamlı bir fark elde edildi. Bu veri, literatürle örtüşmekteydi.
9. Hasta popülasyonumuz, IPSS, R-IPSS ve WPSS' e göre, risk gruplarına kategorize edildi. Bu risk gruplarının OS ve PFS' lerine bakıldı. Ancak, sadece IPSS risk gruplarının OS' leri arasında anlamlı bir fark saptandı. Sadece bu bulgu, literatürle uyusmaktaydı.
10. Bizim hasta popülasyonumuz az sayıda idi ve hastalar sosyoekonomik nedenlerle genelde daha ileri dönemlerde hematoloji polikliniğine başvurmaktaydılar. Oysa literatürde benzer konuyla ilgili tüm çalışmalar çok merkezli yapılmıştır ve hasta sayısı bizim popülasyonumuza göre oldukça fazladır. Bunun yanı sıra hastalarımız, homojen dağılmamışlardı. Tüm bu nedenlerden dolayı, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemedik.

Sonuç olarak;

MDS hastalarında prognostik skorldama ile ilgili çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Mevcut tüm prognoz sistemleri içerisinde, prognozu en iyi tahmin edebilecek sistem halen oluşturulamamıştır. Bizim çalışmamız da, skorldama sistemlerinin birbirine üstün olduğunu göstermemiştir. Biz bu nedenle; klinisyen tanı esnasında hangi prognostik sistemi kullandıysa, tedavi ve takipte de o sistemle devam etmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aanei, C. M., et al. 2012. 'Intrinsic growth deficiencies of mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes', *Stem Cells Dev*, 21: 1604-15.
- Anderson, L. A. et al. 2009. 'Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions', *Br J Cancer*, 100: 822-8.
- Anderson, R. W. et al. 1983. 'Lymphocyte abnormalities in preleukemia--I. Decreased NK activity, anomalous immunoregulatory cell subsets and deficient EBV receptors', *Leuk Res*, 7: 389-95.
- Ando, K., A. et al. 2010. 'Idiopathic neutropenia with fewer than 5% dysplasia may be a distinct entity of idiopathic cytopenia of undetermined significance', *Ann Hematol*, 89: 733-5.
- Appelbaum, F. R. et al. 1987. 'Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia', *Exp Hematol*, 15: 1134-9.
- Armand, P. et al. (2010). Multicenter Validation Study of a Transplantation-Specific Cytogenetics Grouping Scheme for Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Bone Marrow Transplantation*, 45(5), 877–885. <http://doi.org/10.1038/bmt.2009.253>
- Aul, C., N. et al. 1992. 'Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 82: 358-67.
- Banerjee, R., et al. 2000. 'Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil', *Transplantation*, 70: 1608-10.
- Bennett, J. M. et al. 1982. 'Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 51: 189-99.
- Bernasconi, et al. 2013. 'Validation of the new comprehensive cytogenetic scoring system (NCCSS) on 630 consecutive de novo MDS patients from a single institution', *Am J Hematol*, 88: 120-29.
- Bodem, et al. 1983. 'Granulomatous bone marrow disease: a review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases', *Medicine*, 62: 372-83.
- Boogaerts, M. A. et al. 1983. 'Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 55: 217-27.
- Boulwood, J. et al. 1994. 'The 5q-syndrome', *Blood*, 84: 3253-60.
- Bowen, D. et al. 2003. 'Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 120: 187-200.

- Broghamer, WL, and Marie M Keeling. 1977. 'The bone marrow biopsy, osteoscan, and peripheral blood in non-hematopoietic cancer', *Cancer*, 40: 836-40.
- Bynoe, A. G. et al. 1983. 'Decreased T helper cells in the myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 54: 97-102.
- Cazzola, M. et al. 2013. 'Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms', *Blood*, 121: 260-9.
- Cogle, C. R. et al. 2011. 'Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries', *Blood*, 117: 7121-5.
- Cohen, P. R. et al. 1988. 'Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature', *J Clin Oncol*, 6: 1887-97.
- da Silva, M. A. et al. 1988. 'Extramedullary disease in myelodysplastic syndromes', *Am J Med*, 85: 589-90.
- Damm, F. et al. 2012. 'Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes', *Blood*, 119: 3211-8.
- De Roos, A. J. et al. 2010. 'Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington state, 2005-2006', *Am J Hematol*, 85: 765-70.
- Delsol, G et al. 1979. 'Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance', *Cancer*, 44: 1009-13.
- Doll, D. C., and A. F. List. 1989. 'Myelodysplastic syndromes', *West J Med*, 151: 161-7.
- Doll, D. C. et al. 1989. 'Acanthocytosis associated with myelodysplasia', *J Clin Oncol*, 7: 1569-72.
- Foucar, K. et al. 1985. 'Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases', *Cancer*, 56: 553-61.
- Fozza, C., and M. Longinotti. 2012. 'Are T-cell dysfunctions the other side of the moon in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes?', *Eur J Haematol*, 88: 380-7.
- '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. Groupe Francais de Morphologie Hematologique'. 1987. *Cancer*, 60: 1385-94.

- Gadji, M. et al. 2012. 'Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups', *Clin Cancer Res*, 18: 3293-304.
- Germing, U. et al. 2006. 'Refractory anaemia with excess of blasts (RAEB): analysis of reclassification according to the WHO proposals', *Br J Haematol*, 132: 162-7.
- Gibbs, S. D. et al. 2005. 'Severe and prolonged myeloid haematopoietic toxicity with myelodysplastic features following alemtuzumab therapy in patients with peripheral T-cell lymphoproliferative disorders', *Br J Haematol*, 130: 87-91.
- Goldberg et al. 1990. 'Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease', *Cancer research*, 50: 6876-81.
- Goldberg, S. L. et al. 2010. 'Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries', *J Clin Oncol*, 28: 2847-52.
- Graubert, T. A. et al. 2012. 'Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes', *Nat Genet*, 44: 53-7.
- Greenberg, P. L. 1983. 'The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features', *Blood*, 61: 1035-44.
- Greenberg, P. L. et al. 2012. 'Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes', *Blood*, 120: 2454-65.
- Hertenstein, B. et al. 1993. 'Pseudoreticulocytosis in a patient with myelodysplasia', *Ann Hematol*, 67: 127-8.
- Hokland, P. et al. 1986. 'Analysis of leukocyte differentiation antigens in blood and bone marrow from preleukemia (refractory anemia) patients using monoclonal antibodies', *Blood*, 67: 898-902.
- Jacobs, R. H. et al. 1986. 'Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes', *Blood*, 67: 1765-72.
- Jansen, A. J. et al. 2003. 'Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 121: 270-4.
- Jonas, et al. 2015. 'MDS prognostic scoring systems—Past, present, and future', *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 28: 3-13.
- Karcher, D. S., and A. R. Frost. 1991. 'The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease. Morphology and clinical correlation', *Am J Clin Pathol*, 95: 63-71.

- Kasahara, S. et al. 2002. 'Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anaemia by bone marrow stem cell expression of the tumour necrosis factor receptor', *Br J Haematol*, 118: 181-8.
- Kawaguchi, M. et al. 1990. 'Comparative study of immunocytochemical staining versus Giemsa stain for detecting dysmegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS)', *Eur J Haematol*, 44: 89-94.
- Kennedy, G. A. et al. 2002. '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*, 34: 263-6.
- Knapp, R. H. et al. 1985. 'Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemic or myelodysplastic syndromes', *Mayo Clin Proc*, 60: 507-16.
- Koeffler, H. P., and D. W. Golde. 1980. 'Human preleukemia', *Ann Intern Med*, 93: 347-53.
- Koenecke et al. 2015. 'Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation', *Haematologica*, 100: 400-08.
- Komrokji et al. 2013. 'Prognostic factors and risk models in myelodysplastic syndromes', *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 13: S295-S99.
- Kordasti, S. Y. et al. 2009. 'IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome', *Br J Haematol*, 145: 64-72.
- Kristensen, J. S., and P. Hokland. 1990. 'Monoclonal antibody ratios in malignant myeloid diseases: diagnostic and prognostic use in myelodysplastic syndromes', *Br J Haematol*, 74: 270-6.
- Kristinsson et al. 2011. 'Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes', *Journal of Clinical Oncology: JCO*. 2011.34. 8540.
- Kuriyama, K. et al. 1986. 'Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome', *Br J Haematol*, 63: 665-9.
- Li, Lin et al. 2009. 'Unique cytogenetic features of primary myelodysplastic syndromes in Chinese patients', *Leuk Res*, 33: 1194-98.

- Lin, C. et al. 1990. 'Myelodysplastic syndrome presenting with generalized cutaneous granulocytic sarcomas', *Acta Haematol*, 83: 89-93.
- Linman, J. W., and C. Bagby, Jr. 1976. 'The preleukemic syndrome: clinical and laboratory features, natural course, and management', *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells*, 17: 11-31.
- List, A. F. et al. 1991. 'Granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndromes: clinical marker of disease acceleration', *Am J Med*, 90: 274-6.
- Ma, Liyuan et al. 2015. 'WPSS is a strong prognostic indicator for clinical outcome of allogeneic transplant for myelodysplastic syndrome in Southeast Asian patients', *Ann Hematol*, 94: 761-69.
- Ma, X. et al. 2007. 'Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States', *Cancer*, 109: 1536-42.
- Makishima, H., V. et al. 2012. 'Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis', *Blood*, 119: 3203-10.
- Makoni, Stephen N, and Damian A Laber. 2004. 'Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients', *Am J Hematol*, 76: 92-93.
- Malcovati, L. et al. 2011. 'Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms', *Blood*, 118: 6239-46.
- Mathew, P. et al. 1993. 'The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients', *Blood*, 81: 1040-5.
- Matsushima, T. et al. 2003. 'Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia', *Blood*, 101: 3386-90.
- Matsushima, T. et al. 1993. 'Myelodysplastic syndrome with eosinophilia in bone marrow. Gunma Haematology Study Group', *Br J Haematol*, 84: 636-8.
- McQuilten, Z. K. et al. 2014. 'Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study', *Cancer*, 120: 1686-94.
- Meyers, C. A. et al. 2005. 'Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome', *Cancer*, 104: 788-93.
- Michels, S. D. et al. 1985. 'Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases', *Blood*, 65: 1364-72.

- Mishra, et al. 2013. 'Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes', *Am J Hematol*, 88: 566-70.
- Mufti, G. J. et al. 1986. 'Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I. Serum immunoglobulins and autoantibodies', *Br J Haematol*, 63: 143-7.
- Naqvi, K. et al. 2011. 'Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers', *Blood*, 118: 4690-3.
- Neukirchen, et al. 2014. 'Validation of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study', *Leuk Res*, 38: 57-64.
- Nimer, S. D. 2006. 'Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q', *J Clin Oncol*, 24: 2576-82.
- Nishino, H. T., & Chang, C. (2005). Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 129(10), 1299.
- Ohyashiki, K. et al. 1991. 'Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes developing myelofibrosis', *Cancer*, 68: 178-83.
- Pagliuca, A. et al. 1989. 'Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a clinico-morphological study of 10 cases', *Br J Haematol*, 71: 499-504.
- Pang, W. W. et al. 2013. 'Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110: 3011-6.
- Papaemmanuil, E. et al. 2013. 'Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes', *Blood*, 122: 3616-27; quiz 99.
- Pardanani, A. et al. 2012. 'Polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict survival in myeloid neoplasms', *J Clin Oncol*, 30: 1087-94.
- Patnaik, M. M. et al. 2010. 'WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations', *Leukemia*, 24: 1283-9.
- Patnaik, M. M. et al. 2012. 'SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value', *Blood*, 119: 569-72.
- Pavlu, J. et al. 2011. 'Idiopathic cytopenia of undetermined significance and the minimal criteria for a diagnosis of myelodysplastic syndrome', *Leuk Lymphoma*, 52: 515-6.

- Payne, E. M. et al. 2012. 'L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway', *Blood*, 120: 2214-24.
- Peetre, C. et al. (1986). Effects of recombinant tumor necrosis factor on proliferation and differentiation of leukemic and normal hemopoietic cells in vitro. Relationship to cell surface receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 78(6), 1694.
- Pomeroy, C. et al. 1991. 'Infection in the myelodysplastic syndromes', *Am J Med*, 90: 338-44.
- Prchal, J. T. et al. 1978. 'A common progenitor for human myeloid and lymphoid cells', *Nature*, 274: 590-1.
- Raza, A. et al. 1995. 'Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes', *Blood*, 86: 268-76.
- Reuss-Borst, M. A. et al. 1993. 'Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease', *Br J Haematol*, 84: 356-8.
- Rhyasen, G. W., and D. T. Starczynowski. 2012. 'Deregulation of microRNAs in myelodysplastic syndrome', *Leukemia*, 26: 13-22.
- Rios, A. et al. 1990. 'Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors', *Br J Haematol*, 75: 26-33.
- Rollison, D. E. et al. 2008. 'Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs', *Blood*, 112: 45-52.
- Romeo et al. 2002. 'Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients', *Leuk Res*, 26: 993-96.
- Sant, M., C. et al. 2010. 'Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project', *Blood*, 116: 3724-34.
- Scadden, D. T. et al. 1989. 'Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders', *Blood*, 74: 1455-63.
- Schmitz, L. L. et al. 1994. 'Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy', *Am J Clin Pathol*, 101: 67-75.

- Scott, C. S. et al. 1983. 'Esterase cytochemistry in primary myelodysplastic syndromes and megaloblastic anaemias: demonstration of abnormal staining patterns associated with dysmyelopoiesis', *Br J Haematol*, 55: 411-8.
- Sekeres, M. A. et al. 2008. 'Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys', *J Natl Cancer Inst*, 100: 1542-51.
- Sendi, Halima Sennana et al. 2002. "Cytogenetic survey of 117 Tunisian patients with de novo myelodysplastic syndrome." In *Annales de genetique*, 131-35. Elsevier.
- Seo, I. S. et al. 1993. 'Myelodysplastic syndrome: diagnostic implications of cytochemical and immunocytochemical studies', *Mayo Clin Proc*, 68: 47-53.
- Sher, G. D. et al. 1994. 'Myelodysplastic syndrome with prolonged reticulocyte survival mimicking hemolytic disease', *Am J Clin Pathol*, 101: 149-53.
- Shetty, V. et al. 2000. 'Intramedullary apoptosis of hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome patients can be massive: apoptotic cells recovered from high-density fraction of bone marrow aspirates', *Blood*, 96: 1388-92.
- Shih, A. H. et al. 2012. 'The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies', *Nat Rev Cancer*, 12: 599-612.
- Singh, N. K., and S. Nagendra. 2008. 'Reversible neutrophil abnormalities related to supratherapeutic valproic acid levels', *Mayo Clin Proc*, 83: 600.
- Sloand, E. M. et al. 2008. 'Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy', *J Clin Oncol*, 26: 2505-11.
- Smith, A. et al. 2011. 'Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network', *Br J Cancer*, 105: 1684-92.
- Sokol, R. J. et al. 1989. 'Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis, and myelodysplastic syndromes', *J Clin Pathol*, 42: 1088-91.
- Soppi, E. et al. 1989. 'Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndromes: a report of three cases and a review of the literature', *Br J Haematol*, 73: 43-7.
- Steensma, D. P. et al. 2005. 'Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies', *Blood*, 105: 443-52.

- Steensma, D. P. et al. 2004. 'Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with alpha thalassemia (ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations', *Blood*, 103: 2019-26.
- Steensma, D. P. et al. 2007. 'Prevalence of erythrocyte haemoglobin H inclusions in unselected patients with clonal myeloid disorders', *Br J Haematol*, 139: 439-42.
- Steensma, D. P. et al. 2004. 'Deletion of the alpha-globin gene cluster as a cause of acquired alpha-thalassemia in myelodysplastic syndrome', *Blood*, 103: 1518-20.
- Stetler-Stevenson, M. et al. 2001. 'Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome', *Blood*, 98: 979-87.
- Sultan, C. et al. 1981. 'Acute myelodysplasia with myelofibrosis: a report of eight cases', *Br J Haematol*, 49: 11-6.
- Swerdlow, S. H et al. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: IARC Press, 2008.
- Thiele, J. et al. 1987. 'The use of the anti-factor VIII method on trephine biopsies of the bone marrow for the identification of immature and atypical megakaryocytes in myeloproliferative diseases and allied disorders. A morphometric study', *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 54: 89-97.
- Thol, F. et al. 2012. 'Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes', *Blood*, 119: 3578-84.
- Tricot, G. et al. 1984. 'Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS', *Br J Haematol*, 58: 217-25.
- Tricot, G. et al. 1985. 'Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis', *Br J Haematol*, 60: 19-32.
- Tsimberidou, A. M. et al. 2008. 'Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia', *Cancer*, 113: 1370-8.
- Tulliez, M. et al. 1982. 'Reticulocytosis, hypochromia, and microcytosis: an unusual presentation of the preleukemic syndrome', *Blood*, 59: 293-9.
- Valent, P. et al. 2012. 'Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS', *Leuk Res*, 36: 1-5.

- Valent, P., and H. P. Horny. 2009. 'Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions', *Eur J Clin Invest*, 39: 548-53.
- Vallespi, T. et al. 1985. 'Myelodysplastic syndromes: a study of 101 cases according to the FAB classification', *Br J Haematol*, 61: 83-92.
- van de Loosdrecht, A. A. et al. 2008. 'Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry', *Blood*, 111: 1067-77.
- van Spronsen, MF et al. 2014. 'Improved risk stratification by the integration of the revised International Prognostic Scoring System with the Myelodysplastic Syndromes Comorbidity Index', *European Journal of Cancer*, 50: 3198-205.
- Vardiman, J. W. et al. 2009. 'The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes', *Blood*, 114: 937-51.
- Verburgh, E. et al. 2003. 'Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes', *J Clin Oncol*, 21: 273-82.
- Vignon-Pennamen, M. D. et al. 2006. 'Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases', *Arch Dermatol*, 142: 1170-6.
- Visconte, V. et al. 2012. 'SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts', *Leukemia*, 26: 542-5.
- Visconte, V. et al. 2012. 'SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes', *Blood*, 120: 3173-86.
- Voso, Maria Teresa, et al. 2013. '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', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 2671-77.
- Walter, M. J. et al. 2012. 'Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia', *N Engl J Med*, 366: 1090-8.
- Will, B. et al. 2012. 'Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations', *Blood*, 120: 2076-86.
- Wong, K. F., and J. K. Chan. 1991. 'Are 'dysplastic' and hypogranular megakaryocytes specific markers for myelodysplastic syndrome?', *Br J Haematol*, 77: 509-14.

- Yang, Yi-Tsung et al. 2014. 'IPSS-R in 555 Taiwanese patients with primary MDS: Integration of monosomal karyotype can better risk-stratify the patients', *Am J Hematol*, 89: E142-E49.
- Yoshida, K. et al. 2011. 'Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia', *Nature*, 478: 64-9.
- Young, NS. 2005. 'Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes', *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 16: 617.
- Yunis, J. J. et al. 1986. 'Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes', *Blood*, 67: 1721-30.

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Meltem
Soyad:	BATMACI
Doğum Yeri:	Biga- ÇANAKKALE
Doğum Tarihi:	24/03/1986
Görev Yeri:	OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	mozdemirm@yahoo.com

Tarih	Akademik Eğitim
2004-2010	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2011-2016	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2010-2011	Almus Devlet Hastanesi Acil Servis
2011-	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
	Kemal, Y., Yucel, I., Ekiz, K., Demirag, G., Yilmaz, B., Teker, F., & Ozdemir, M. (2013). Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. <i>Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP</i> , 15(6), 2651-2654.