



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



**MİYELODİSPLASTİK SENDROM ve KRONİK MİYELOMONOSİTER LÖSEMİ TANILI
HASTALARDA SİSTEMİK İNFLAMATUVAR ve OTOİMMÜN MANİFESTASYONLAR
ve BU MANİFESTASYONLARIN TEDAVİ YANITLARI, KOMPLİKASYONLARI ve
SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin CEBECİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL – 2022

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

**MİYELODİSPLASTİK SENDROM ve KRONİK MİELOMONOSİTER LÖSEMİ TANILI
HASTALARDA SİSTEMİK İNFLAMATUVAR ve OTOİMMÜN MANİFESTASYONLAR
ve BU MANİFESTASYONLARIN TEDAVİ YANITLARI, KOMPLİKASYONLARI ve
SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin CEBECİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince güler yüzü, içtenliği ve tecrübeleriyle yanımda olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli başta olmak üzere değerli hocalarıma,

Tezimin ortaya çıkış sürecinin her aşamasında yardımını esirgemeyen, bilgi, birikim ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici ve destek olan, sorunlarımıza önem veren ve çözümler üreten tez danışmanı hocam Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a,

Dosyaların temini konusundaki yardımları için Hematoloji Bilim Dalı'nın değerleri çalışanlarına,

Asistanlık süresince birlikte çalıştığımız hemşirelere, asistan arkadaşlarıma ve sürekli bilgi alışverişi içinde olduğumuz uzmanlarıma,

Dört yıllık asistanlık sürecini güzelleştiren, çoğu zaman kız kardeşten de öte ilişkiler kurduğumuz, ortak hedeflere yürüdüğümüz ve her konuda destekçim olduklarını bildiğim Dr. Nur Beyza Tükek ve Dr. Selcan Seven Yenigün'e,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan anneanneme, fedakarlığı ve sevgisini esirgemeyen anneme, gece gündüz çalışan ve çalışkanlığıyla örnek olan babama ve zorlu süreçlerde pozitifliğiyle beni destekleyen biricik kardeşime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selin Cebeci

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ETİK KURUL ONAYI	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tanım	5
2.2. Tarihçe	5
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Klinik	8
2.6. Laboratuvar	8
2.7. Ayırıcı Tanı	12
2.8. Alt Tipleri	13
2.9. Risk Değerlendirmesi	15
2.10. Tedavi	17
2.11. Tedavi Tercihi	22
2.12. Tedavi Yanıt Tanımları	25
2.13. Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi	29
2.14. Tedavi Süresi ve Kesilmesi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	32
3.1. İstatiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	35
4.2. Hastaların Kemik İliği Biyopsi ve Aspirasyonlarının Özellikleri	38
4.3. Hastaların Risk Gruplarının Dağılımı	39
4.4. Hastaların Daha Önce Almış Olduğu Tedaviler	40
4.5. MDS/KMML Tanısından Önce SiOH'ların Dağılımı	41
4.6. MDS/KMML Tanısından Sonra SiOH'ların Dağılımı	43
4.7. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra Görülen SiOH'ların Demografik, Laboratuvar, Kemik İliği Bulgularının Karşılaştırılması	46

4.8. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra Görülen SİOH'ların Tedavi; EFS, PFS, LFS, OS Bulgularının Karşılaştırılması	46
4.9. SİOH'u Olan MDS/KMML Hastalarının Demografik, Laboratuvar ve Kemik İliği Özellikleri.....	48
4.10. SİOH'u Olanların MDS/KMML'ye Yönelik Aldığı Tedaviler, Tedavi Yanıtları ve Tedavi Değişikliği	50
4.11. Tüm Hastalarda MDS/KMML Yönelik Tedaviler ve Tedavi Yanıtları	51
4.12. MDS/KMML Tanılı Hastaların SİOH'a Yönelik Aldığı Tedaviler ve Tedavi Yanıtları ...	52
4.13. SİOH'a Spesifik Tedaviye Yanıtlı ve Yanıtsız Olanların Karşılaştırılması.....	55
4.14. SİOH'u Olan ve Olmayan MDS/KMML Hastaların Karşılaştırılması	57
4.15. SİOH'u Olanların EFS, PFS, LFS, OS'lerin Değerlendirilmesi	61
4.16. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların EFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	61
4.17. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların PFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	63
4.18. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların LFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	64
4.19. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların OS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi	65
4.20. Tüm Hastalarda EFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.....	67
4.21. Tüm Hastalarda PFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.....	67
4.22. Tüm Hastalarda LFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar	68
4.23. Tüm Hastalarda OS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.....	69
4.24. MDS/KMML Tanılı Hastalarda EFS, PFS, LFS, OS	70
4.25. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Olay Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.....	71
4.26. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Progresyon Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri	73
4.27. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Lösemi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri	75
4.28. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri	77
4.29. SİOH'u Olmayan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri	79
5. TARTIŞMA.....	82

6. SONUÇ.....	94
7. KAYNAKLAR	96
8. ÖZGEÇMİŞ	103
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU	104



SİMGE VE KISALTMALAR

AAA:	Ailesel Akdeniz Ateşi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABL1:	Abelson Murine Leukemia Virus 1
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
AHKT:	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
AML:	Akut Miyeloid Lösemi
ANA:	Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP:	Anti-Citrullinated Protein Antikoru
Anti-Ds-DNA:	Anti DNA Çift Sarmal Antikoru
Anti-Tgb:	Anti Tiroglobulin Antikoru
Anti-Tpo:	Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru
ARA:	<i>American Rheumatism Association</i>
ARA-C:	Sitarabin
AS:	Ankilozan Spondilit
ATG:	Anti Timosit Globulin
AZA:	Azasitidin
BCL-2:	B Cell Lymphoma-2
BCR:	Breakpoint Cluster Region
BS:	Behçet Sendromu
CCUS:	Clonal Cytopenia Of Unknown Significance
CDKN 2B:	<i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B</i>
CHIP:	Clonal Hematopoiesis Of Indeterminate Potential
CPSS:	<i>CMML specific Prognostic Scoring System</i>
CRP:	C Reaktif Protein
DEB:	Diepoksibutan

DHA: Dev Hücreli Arterit

DLI: Donör Lenfosit İnfüzyonu

DM: Diabetes Mellitus

DNMT: DNA Metil Transferaz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EFS: Olaysız sağkalım

EHA: *European Hematology Association*

ELN: *European LeukemiaNet*

ENA: Extractable Nuclear Antigen

EPO: Eritropoetin

ES: Eritrosit Süspansiyonu

ESA: Eritroid Stimulan Ajan

ET: Esansiyel Trombositoz

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FAB: *French–American–British*

FDA: *Food and Drug Administration*

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptors

FISH: Floresan in Situ Hibridizasyon

FLAER: *Fluorescein-labeled proaerolysin*

GA: Güven aralığı

G-CSF: Granülosit Koloni Stimulan Faktör

GFM: *Groupe Francais des Myelodysplasies*

GİS: Gastrointestinal Sistem

GvHH: Graft Versus Host Hastalığı

HCT-CI: *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*

HMA: Hipometile Edici Ajan

HR: Hazard Ratio

ICUS: Idiopathic Cytopenia Of Undetermined Significance

IFN- γ : Interferon-Gama

IL: İnterlökin

IPSS: *International Prognostic Scoring System*

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

KML: Kronik Miyeloid Neoplazi

KMML: Kronik Miyelomonositer Lösemi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KR: Kısmi Remisyon

KSY: Kısmi Sitogenetik Yanıt

KT: Kemoterapi

LCV: Lökositoklastik Vaskülit

LFS: Lösemisiz Sağkalım

MDAPS: *MD Anderson Prognostic Score*

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MDS-5q: İzole Delesyon 5q

MDS-EB: Artmış Blast Oranıyla Birlikte

MDS-MLD: Çoklu Seride Displazili

MDS-RA: Refrakter Anemi

MDS-RS-MLD: Halkalı Sideroblastla Birlikte Çoklu Seride Displazili

MDS-RS-SLD: Ring Sideroblastla Birlikte Tek Seride Displazili

MDS-SLD: Tek Seride Displazili

MDS-U: Sınıflandırılmayan MDS

MPN: Miyeloproliferatif Neoplazi

NK: Doğal Katil Hücresi

OİH: Otoimmün Hastalık

OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi

OS: Genel Sağkalım

PDGFR: Platelet Derived Growth Factor Receptors

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

PMF: Primer Miyelofibroz

PMR: Polimiyalji Romatika

PNH: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

PTU: Propiltiourasil

PV: Polisitemia Vera

RA: Romatoid Artrit

RAEB: Blastla Birikte Olan Refrakter Anemi

RAEB-t: Artan Blast Transformasyonu ile Birlikte Olan Refrakter Anemi

RAI: Radyoaktif İyot

RF: Romatoid Faktör

R-IPSS: *Revised International Prognostic Scoring System*

RPS14: Ribozomal Protein S14

RT: Radyoterapi

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*

SİOH: Sistemik İnflamatuvar ve Otoimmün Hastalıklar

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SNA: Seronegatif Artrit

SPARC: *Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich*

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TGF: Transforming Growth Factor

Th: Yardımcı T hücresi

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TPO-RA: Trombopoetin Reseptör Agonisti

TR: Tam Remisyon

T-reg: Düzenleyici T hücresi

TS: Trombosit Süspansiyonu

TSY: Tam Sitogenetik Yanıt

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

UBA-1: Ubikuitin Aktive Edici Enzim-1

VEXAS: *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*

WPSS: *World Health Organisation Classification-based Prognostic Scoring System*

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	32
Şekil 2. Hastaların Cinsiyet Dağılımları.....	35
Şekil 3. Hastaların Yaş Dağılımları.....	35
Şekil 4. Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı.....	36
Şekil 5. MDS/KMML'ye Sebep Olabilecek Tedavi Alan Hastalar.....	41
Şekil 6. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SiOH'u Olanların EFS Eğrisi.....	47
Şekil 7. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SiOH'u Olanların PFS Eğrisi.....	47
Şekil 8. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SiOH'u Olanların LFS Eğrisi.....	48
Şekil 9. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SiOH'u Olanların OS Eğrisi.....	48
Şekil 10. SiOH'u Olan ve Olmayanların PFS Karşılaştırılması.	60
Şekil 11. SiOH'u Olan ve Olmayanların OS Karşılaştırılması.	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MDS’de çevresel kan ve kemik iliğinde gözükabilen displazi bulguları [49].	9
Tablo 2. MDS’de görülebilen ve MDS tanısını dışlatan kromozomal anomaliler [49].	10
Tablo 3. MDS Tanı Kriterleri [48].	11
Tablo 4. KMML Tanı Kriterleri [7].	12
Tablo 5. IPSS hesaplanması [58].	15
Tablo 6. IPSS’e göre sağkalım ve AML’ye transformasyon [58].	15
Tablo 7. R-IPSS hesaplanması [59].	16
Tablo 8. R-IPSS’e göre sağkalım ve AML’ye transformasyon [59].	16
Tablo 9. MDAPS hesaplanması [3].	17
Tablo 10. CPSS hesaplanması [3].	17
Tablo 11. Nordik Skorum Sistemi [49].	23
Tablo 12. Çalışmadaki MDS ve KMML alt tipleri.	37
Tablo 13. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri.	38
Tablo 14. Hastaların Sitogenetik Sonuçları.	39
Tablo 15. Hastaların Risk Gruplarına Göre Dağılımı.	40
Tablo 16. MDS/KMML Tanısından Önce SİOH’u Olanların Özellikleri.	43
Tablo 17. MDS/KMML Tanısıyla ve Tanısından Sonra SİOH’u Olanların Özellikleri.	45
Tablo 18. SİOH’u Olanlara İlişkin Genel Dağılımlar ve Laboratuvar Verileri.	49
Tablo 19. SİOH’u Olanlarda MDS/KMML’ye yönelik 1. ve 2. Sıra Tedaviler.	51
Tablo 20. Birinci ve İkinci Seri Tedavi Yanıtları.	51
Tablo 21. MDS/KMML Tedavi Yanıtları.	52
Tablo 22. SİOH’ların Tedaviye Yanıtları.	54
Tablo 23. SİOH açısından spesifik tedaviye yanıtı olan ve olmayanlar arasında gerçekleştirilen değerlendirmeler.	55
Tablo 24. SİOH’u Olan ve Olmayan Olguların Karşılaştırılması.	57
Tablo 25. SİOH’u Olan ve Olmayanların Tedavi ve Yanıtlarının Karşılaştırılması.	59
Tablo 26. SİOH’u Olan Hastaların EFS, PFS, LFS ve OS Değerleri.	61
Tablo 27. EFS Üzerine Olan Etkilerin İncelenmesi.	62
Tablo 28. PFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi.	63
Tablo 29. OS Üzerine Etkili Parametrelerin Değerlendirilmesi.	66
Tablo 30. Tüm Hastalarda PFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.	68
Tablo 31. Tüm Hastalarda OS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.	70
Tablo 32. Tüm Hastaların EFS, PFS, LFS, OS Değerleri.	71

Tablo 33. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Olay Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.....	72
Tablo 34. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Progresyon Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.	74
Tablo 35. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Lösemi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.....	76
Tablo 36. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.	78
Tablo 37. SİOH'u Olmayan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortali Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.	80
Tablo 38. SİOH'u Olan ve Olmayanların Karşılaştırıldığı MDS/KMML Serileri.	86



ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 04.01.2022-684387



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-684387
Konu :Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN
hk.

Sayın Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi/ Hematoloji Bilim Dalı

İlgi : Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin 20/12/2021 gün ve 267435 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Arş. Gör. Dr. Selin CEBECİ' nin yürüteceği 2021/2150 dosya numaralı "Miyelodisplastik Sendrom ve Kronik Miyelomonositer Lösemili Hastalarda Sistemik İnflamatuvarve Otoimmün Manifestasyonlar ve Bu Manifestasyonların Tedavi Yanıtları, Komplikasyonları ve Sağkalım Üzerine Olan Etkilerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 24/12/2021 tarih ve 23 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSRPFCJVKZ Pin Kodu :16313

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

Istanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>

Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ
Dahili : 31346



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Kronik Miyelomonositer Lösemili (KMML) Hastalarda Sistemik İnflamatuvar ve Otoimmün Manifestasyonlar ve Bu Manifestasyonların Tedavi Yanıtları, Komplikasyonları ve Sağkalım Üzerine Olan Etkilerinin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi

Amaç: MDS ve KMML hastalarında SİOH'ların sıklığını, bu hastalardaki inflamatuvar veya immün olayların tedaviye yanıtlarını, komplikasyonlarını ve sağkalımlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2000-2020 yılları arasında MDS, KMML ve MDS'den transforme AML tanısı almış ve beraberinde SİOH'ın görüldüğü hastaların demografik, laboratuvar, klinik özellikleri, kemik iliği örnekleri, konvansiyonel sitogenetik incelemeleri hastaların dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların aldıkları tedaviler ve yanıtları, olaysız, progresyonsuz, lösemisiz ve genel sağkalımları ayrı ayrı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 178 hasta dahil edildi, 53'ünde (%29,7) SİOH görüldü. SİOH'u olan ve olmayanlarda erkek/kadın oranı sırasıyla 0,8 ve 1,27 idi. SİOH'u olan hastalar olmayanlara göre daha gençti ($62,47 \pm 13,5$ vs. $68,2 \pm 11,6$, $p=0,005$). Her iki grubun EFS, PFS, LFS, OS süreleri ve görülme yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. SİOH olanlarda sağkalımları etkileyen parametrelerin çok değişkenli regresyon analizlerinde tanı anındaki kemik iliği blast düzeyinin $>5\%$ olması olay, progresyon, lösemi ve mortalite riskini daha düşük blast düzeylerine göre arttırır.

Sonuç: Çeşitli çalışmalarda SİOH'ların görülmesi tüm sağkalımlar üzerinde farklı sonuçlar oluştursa da, çoğu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi, SİOH'u olmanın MDS/KMML hasta popülasyonunda sağkalımlar üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, kronik miyelomonositer lösemi, miyelodisplastik sendrom, otoimmünite, sağkalım

ABSTRACT

Systemic Inflammatory and Autoimmune Manifestations In Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) And Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) and Retrospective Evaluation of The Impact of These Manifestations On Treatment Responses, Complications, and Survival

Objective: The aim of this study was to retrospectively evaluate the frequency of the SIADs in patients with MDS and CMML, and their impact on treatment responses, complications, and survival.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed with MDS, CMML, and AML transformed from MDS between 2000 and 2020 were analyzed by the medical records xiort he presence of SIADs, demographic and laboratory findings, bone marrow samples and cytogenetics. Treatments and their responses, EFS, PFS, LFS, and OS were evaluated seperately.

Results: Of the 178 patients included, 53 (%29,7) had with SIADs. Male to female ratio was 0.8 and 1.27 for patients with and without SIAD, respectively. Patients with SIAD were younger than cases who did not have SIAD (62.47 ± 13.5 vs. 68.2 ± 11.6 , $p=0.005$). EFS, PFS, LFS, OS durations and percentages were comparable between groups. In multivariate regression analysis, bone marrow blast percentage of $>5\%$ at diagnosis was shown to increase the risk of event, progression, leukemia, and mortality when compared to patients with a lower percentage of blasts.

Conclusion: Although the presence of SIADs was shown to have different survival outcomes in different studies, as displayed in our study, in most of the previous studies, among MDS/CMML population, having a SIAD did not have an impact on survival outcomes.

Keywords: Autoimmunity, chronic myelomonocytic leukaemia, inflammation, myelodysplastic syndrome, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) sitogenetik değişikliklerin, genetik mutasyonların veya ikisinin de olduğu, ilerleyen dönemlerde geniş çaplı gen hipermetilasyonlarının görüldüğü ineffektif hematopoezle giden klonal bir kök hücre hastalığıdır [1]. En az 6 ay süren açıklanamayan sitopenileri olan olgularda çevresel kan yaymasında 200 hücrenin hem displazi hem de blast oranı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Kemik iliği biyopsisi ise tanının merkezinde yer almaktadır. Kemik iliğinde 500 hücre değerlendirilerek hesaplanan blast yüzdesi, bir veya birkaç seride %10'dan fazla displazi olması tanıda kullanılmaktadır. Hafif sitopenileri olan vakalarda kemik iliğindeki displazi bulguları da hafif olacağından tanı konulması oldukça güç olabilir. Bu tür durumlarda kemik iliğinden çalışılan konvansiyonel sitogenetik ile kromozomal anomalilerin gösterilmesi klonal bir hastalığın olduğunu ve erken MDS'yi göstermektedir [1]. Sitogenetik analizin bu grup hastalarda yapılması hem tanı için hem de prognostik açıdan değerlidir. Konvansiyonel sitogenetik %40-50 vakada tanı anında anormal karyotip saptanabilmektedir. Prognoz ön görmede birçok puanlama sistemi olsa da en sık tercih edilenler *International Prognostic Scoring System (IPSS)*, *Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS)* ve *World Health Organization (WHO) Classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)*'dir.

MDS genellikle yaşlı popülasyonun hastalığıdır ve tanı anında ortalama yaş 65-70'dir, ancak %10'dan az bir hasta grubunda tanı yaşı 50'nin altındadır [2]. Yıllık insidansı 100.000 kişide 4 olsa da bu oran 70 yaş sonrası popülasyonda 100.000 kişide 40-50'yi bulmaktadır [2].

Kronik miyelomonositer lösemi (KMML) ise, ilk olarak *French–American–British (FAB)* sınıflamasına göre 1976 yılında MDS'nin bir alt grubu olarak kabul edilmiştir[3]. KMML de tıpkı MDS gibi klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığı olup, MDS'den farkı hem displastik hem de proliferatif komponentinin olmasıdır [4]. KMML'deki miyeloproliferatif komponent varlığının gösterilmesi onu, 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif Neoplazi (MDS/MPN) sınıfına sokmuştur [3]. DSÖ'nün 2016 yılındaki revizyonuna göre KMML tanısı için 3

aydan daha uzun süreli çevresel kan monosit sayısının $1000/\text{mm}^3$ ve üzeri olması ve toplam lökosit sayısı içinde %10 ve üzerinde olması, aynı zamanda kemik iliğinde eşlik eden en az 1 miyeloid seri displazisi veya edinsel klonal ya da moleküler genetik anomalinin gösterilmesi gerekmektedir[4]. Tanı anında sitogenetik anomaliler %20-30 hasta grubunda saptanır ve bunlar sıklıkla trizomi 8 ve Y kromozomu delesyonu şeklindedir [5]. Prognozu ön görmede Avrupa Lösemi Ağı *EuropeanLeukemiaNet* (ELN) ve Avrupa Hematoloji Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı KMML kılavuzundaki 5 tane risk hesaplama modeli kullanılmaktadır. Bunlar *CMML specific Prognostic Scoring System* (CPSS), *MD Anderson Prognostic Score* (MDAPS), *Groupe Francais des Myelodysplasies* (GFM), *Mayo Molecular* ve *CPSS-Molecular*'dir [6]. Tanı anında çoğu zaman moleküler testleri yapmak mümkün olamadığından klinikte genellikle MDAPS ve CPSS kullanılmaktadır.

KMML'de vakaların %90'ı 60 yaşından büyük olup, hastaların cinsiyet dağılımı sıklıkla erkek hakimiyetindedir. Displastik komponent baskınlığında normal popülasyona göre daha sık görülen enfeksiyonlar, anemi semptomları, kolay morarma ve kanama ile; proliferatif komponentin baskın olduğu formlarda ise lökositöz, splenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve kaşıntıyla başvururlar [7].

Hem MDS hem de KMML'de tedaviye hastaların performans skorları, prognostik skorları göz önünde bulundurularak karar verilir. Destek tedavi, hipometile edici ajanlar, steroidler, nötrofil/eritrosit/trombosit uyarıcı faktörler, hidroksiüre, talidomid, lenalidomid, venetoklaks ve kemik iliği transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Hastalık seyri ve tedavi yan etkileri açısından hastaların yakın takibi gerekmektedir.

Otoimmün manifestasyonların MDS ve KMML tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [8]. Bunun muhtemel sebepleri arasında diğer klonal hastalıklarda olduğu gibi MDS ve KMML'de de paraneoplastik olarak immünitinin tetiklenmesi, MDS'nin otoimmün bir zeminden kaynaklanabiliyor olması ve MDS klonu içeren nötrofillerin direkt olarak ekstramedüller dokulara invaze olması yer almaktadır [9]. Otoimmünite tanı anında, öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilirler. Otoimmünite, edinsel ve doğal bağışıklık üzerindeki inhibitör ve

stimülatör uyarılar arasında dengesizlik sonucunda ortaya çıkan immün yanıttır. İnflamatuvar yanıtların düzenlenmesinden sorumlu genlerde meydana gelen mutasyonlar yalnızca kanser patogeneğinde değil aynı zamanda romatolojik hastalıkların da gelişmesinden sorumludurlar [10]. Bozulmuş edinsel bağışıklık, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) de içinde bulunduğu otoimmün spektrumu; doğal bağışıklıktaki bozukluklar ise nötrofilik dermatosis ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) içinde bulunduğu otoinflamatuvar spektrumu oluşturmaktadır [10].

MDS'de hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemi hastalığının patofizyolojisinde rol almaktadır. Aktive olan doğal bağışıklık; sitokin seviyelerini, inflamatuvar sinyal yollarını ve bağışıklık hücrelerini etkileyerek kemik iliğindeki apoptoz ve proliferasyon dengesizliğine sebep olarak hematopoetik süreci etkiler [11]. Edinsel bağışıklık sistemi hücresi olan CD8(+) T hücreleri malign karakterde olan MDS kök hücreleri tarafından uyarılır, hematopoezde baskılanma ve displastik hücrelerin proliferasyonunu ile sonuçlanır [11].

MDS ve KMML tanılı hastaların %25'ine sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir [12]. Çeşitli vaka serileri incelendiğinde MDS ve KMML tanılı hastalarda sıklıkla Sweet sendromu, tekrarlayıcı polikondrit, SLE, RA, seronegatif artrit (SNA), vaskülit, İBH, Behçet Sendromu (BS), Hashimoto tiroiditi, Sjögren, lökositoklastik vaskülit (LCV) birliktelikleri raporlanmıştır [13].

MDS/KMML ile birlikte görülen sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar (SİOH) inflamatuvar sitokin sekresyonları üzerinden miyeloid neoplazi gelişmesine ve lösemi transformasyonuna sebep olabilir. Diğer taraftan SİOH'un tedavisinde kullanılan immünmodülatör ve immünsüpresif tedaviler ikincil MDS gelişimini tetikleyebilir. Bir kısım SİOH'un standart tedavilerle kontrol altına alınamadığı alta yatan miyeloid neoplazinin tedavisiyle tam remisyon sağladığı gözlenmiştir [14]. Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara yanıtız ve yüksek doz steroid bağımlılığı (>20 mg/gün prednizon) olan, çevresel kanında displastik özellikler olan SİOH'lu, 40 ile 60 yaşları arasındaki erkek hastalarda, hematopoetik kök hücrelerde ubikuitin aktive edici enzimi (UBA-1) kodlayan gende somatik mutasyonların

gösterilmesi ile yeni bir sendrom olan VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*) tanımlanmıştır [15]. Bu hastaların kemik iliği biyopsilerinde görülen eritroid ve miyeloid serideki vakuolizasyon; alkol kullanımına, çinko ve bakır eksikliğine ve sideroblastik anemiye bağlı vakuolizasyonlardan farklıdır. VEXAS'ta, SiOH'larla birlikte hematolojik hastalıkların en sık da MDS'nin birlikteliği gösterilmiştir [16]. Miyeloid seriye sınırlı olan UBA1'deki somatik mutasyonlar MDS ve SiOH birlikteliğini açıklamaktadır [17]. VEXAS Sendromu'nda mortalite oranları oldukça yüksek olduğundan klonal somatik süreçleri hedef alan hematopoetik kök hücre nakli veya gen terapileri gibi etkili tedavi modaliteleri araştırılmaktadır [17].

Bu çalışmayla merkezimizden takipli MDS ve KMML tanılı hastalarda SiOH'ların sıklığının tespit edilmesi ve bu manifestasyonların tedavi yanıtları, komplikasyonları ve sağkalım üzerine olan etkilerinin geriye dönük olarak incelenmesi ve bu şekilde literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MDS sitogenetik değişikliklerin, genetik mutasyonların veya ikisinin de olduğu, ilerleyen dönemlerde geniş çaplı gen hipermetilasyonlarının görüldüğü ineffektif hematopoezle giden klonal bir kök hücre hastalığıdır [1]. KMML de tıpkı MDS gibi klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığı olup MDS'den farkı hem displastik hem de proliferatif komponentinin olmasıdır [4].

2.2. Tarihçe

MDS, ciddi megaloblastik anemili bir hastada aşıkâr lösemi geliştikten sonra ilk kez 1900 yılında Leube tarafından tanımlanıp, 1970 yılında ise ilk MDS serisi Saarni ve Linman tarafından yayınlanmıştır [18, 19]. 1976 yılında FAB tarafından kemik iliği blast yüzdesi, eritroblast mitokondriyal demir birikimi değerlendirilerek MDS ve KMML alt gruplara ayrılmıştır [20]. KMML, Zittoun ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlanmış olup, 1976 yılında FAB tarafından MDS'nin bir alt grubu olarak değerlendirilmiştir [21, 22].

2.3. Epidemiyoloji

MDS genellikle yaşı popülasyonun hastalığıdır ve tanı anında ortalanca yaşı 65-70 şeklindedir, ancak %10'dan az bir hasta grubunda tanı yaşı 50'nin altındadır [2]. 40 yaş altı popülasyonda yıllık insidansı 100.000 kişide 0.14, 80 yaş ve üstü popülasyonda ise yıllık 100.000 kişide 36 olarak saptanmıştır [23]. Amerika'da erişkin edinsel kemik iliği yetmezliğinin en sık sebebidir [24].

KMML'de tanı anında hastaların ortalanca yaşı 71-73 olup, sıklıkla erkek hakimiyeti görölmektedir (1.5-3:1) [25]. Gerçek insidansı hala bilinmese de, yılda 100.000 kişide 4 vaka şeklinde olduğu tahmin edilmektedir [23].

Bu hastalık gruplarında patoloğun kemik iliği biyopsilerindeki displazi bulgularını farklı değerlendirmesine bağlı tanı kriterleri subjektif olup, net bir insidans hesaplanamamaktadır [23].

Otoimmün hastalıkların toplumdaki prevalansı ise %7,6-9,4 bulunmuştur [26]. Otoimmün hastalıkların insidans ve prevalansları coğrafik bölgelere göre farklı dağılım göstermektedir. Örneğin tip 1 DM'nin insidansı Avrupa'da yüz bin kişide 5-10 iken Amerika'da 10-20, Çin'de ise <1 şeklindedir [27].

Amerikan *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) – *Medicare* verilerine göre 13.486 miyeloid malignitesi olan hasta ile 160.086 kontrol grubu karşılaştırıldığında, otoimmün hastalığı olanlarda MDS (OR 1.5) ve AML (OR 1.29) riski kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur [23]. SİOH sıklıkla genç kadın hastalıkları olsa da MDS'nin eşlik ettiği vakalarda hastaların %70'i erkek ve ortalama yaşları 78-83'tür [28, 29]. SİOH'ların MDS alt gruplarına dağılımı farklılık göstermektedir [30]. Bir çalışmada SİOH'u olan MDS hastalarının %86'sı RAEB çıkarken bu yüzde SİOH'u olmayan MDS hastalarında %52 olarak bulunmuştur [28].

2.4. Patofizyoloji

MDS'nin nedenleri tanımlanamamakla birlikte, erken evrenin ileri evreye veya Akut miyeloid lösemi (AML)'ye nasıl ilerlediği de net olarak tanımlanamamıştır. Birçok sitogenetik ve moleküler anomali MDS'li hastalarda tespit edilmiştir. Bunlardan MDS'li hastaların %4'ünde görülen 5q delesyonu, *RPS14* (Ribozomal Protein S14) ve *SPARC* (*Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich*) genlerini etkiler [31]. *RPS14*, ribozomun 40S olan alt ünitesinin kodlanmasını sağlar ve 5q delesyonu olan MDS hastalarında ribozomal defekt görülmesine ve eritroid matürasyonun bozulmasına neden olur [32, 33]. *SPARC* ise bir tümör süpresör gen olup, adhezyon, angiogenez ve ekstrasellüler matriksin proliferasyon ve regülasyonundan sorumludur [34, 35]. -7 veya del(7q), izokromozom(17q) veya t(17p), -13 veya del(13q), del(11q), del(12p), del(9q), izodisentrik(X)(q13), t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.1), t(2;11)(p21;q23) ve inversiyon(3) MDS hastalarında açıklanamayan sitopenilerden sorumlu olan diğer sitogenetik ve kromozomal anomalilerdir [34]. MDS'de progresyon, sıklıkla onkogen ve tümör süpresör genlerdeki aktivasyon ve inaktivasyon dengesinin bozulmasından kaynaklanır [34]. 5. ve 7. kromozomda anomalisi olan hastalarda progresyon, sıklıkla *RAS* veya *TP53* genlerini etkileyen edinisel mutasyonlarla veya *cyclin dependent kinase inhibitor 2B* (CDKN2B)'nin

promotör bölgesindeki metilasyon değişiklikleriyle olur [34]. Progresyon, yalnızca genetik faktörlere bağlı değil metilasyon ve asetilasyonların olduğu epigenetik faktörlere de bağlıdır [34]. Kemik iliği stromal hücrelerinden salınan interlökin (IL)-1b, kök hücre faktörü ve IL-32 gibi sitokinlerin hematopoez üzerine olan etkileri de hastalığın patofizyolojisinde yer almaktadır [34].

Düşük riskli MDS hastalarında pro-apoptotik sitokin düzeylerinin ve Tip 17 yardımcı T hücrelerinin (Th17) arttığı; düzenleyici T lenfositlerinin (Treg) ise azaldığı gözlenmiştir. Yüksek riskli MDS’de ise Treg’lerin arttığı, apoptozun azaldığı, disfonksiyonel özellikteki doğal katil hücrelerinin (NK) arttığı gözlenmiştir. Aktive NK hücre reseptör ekspresyonu azaldığı için yüksek riskli MDS hastalarında sitolitik aktivitede azalmıştır. Tregler birçok otoimmün hastalık, immün tolerans ve malignitelerin merkezinde olan hücreler olup, düzeylerinin artması sitotoksik, anti tümoral yanıtının bozulmasına ve malign hücre popülasyonunun artmasına neden olur [36]. Th17’ler, inflamatuvar sitokin çevresinin sağlanmasında, Treg’lerin modülatörü olarak birçok otoimmün ve malign hastalıkların da patofizyolojisinde yer alırlar [37, 38]. Ürettikleri IL-17 ile makrofaj ve dendritik hücreler üzerine etki ederek IL-23, IL-1, IL-6 ve *transforming growth factor-beta* (TGF- β) gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini sağlarlar [39]. Düşük riskli MDS’de IL-17 ve diğer pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksek riskli gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [40]. Düşük riskli MDS’de kemik iliği mikroçevresinde, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) gibi pro-apoptotik sitokinlerin salınmasıyla görevli olan makrofajların arttığı gözlenmiştir. TNF- α düzeyi ile kemik iliği hücreliliği, hemoglobin düzeyi ve sağkalım arasında ilişki bulunmuştur [41]. Öncü B lenfositlerinde ve bunların farklılaşmasında bozulma özellikle düşük riskli MDS grubunda görülmektedir [42]. İdiopatik otoimmün hastalıklarda görülen patojenik otoantikorlardan ziyade %50’den fazla MDS hasta grubunda B lenfosit disfonksiyonuna bağlı eritroblastlara karşı otoantikor gelişmesiyle sonuçlanan eritroblast apoptozu ve kemik iliği yetmezliği görülür [43]. Ancak klinik olarak immün hemolitik anemi görülmesi otoantikor pozitifliğine göre çok daha nadirdir [44].

Otoinflamasyon, otoantikorların veya T hücrelerinin rol almadığı; doğal bağışıklık ve onun edinsel bağışıklıkla etkileşiminin bozulduğu; enfeksiyöz olmayan

inflamatuvar durumlar olarak tanımlanır [45]. Otoinflamasyondan miyeloid seri (özellikle nötrofiller), monositer seri elemanları sorumludur [46]. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), Crohn hastalığı, gutun da içinde bulunduğu kristal artropatiler, osteoartrit, büyük damar vaskülitleri, Takayasu ve sarkoidoz otoinflamatuvar hastalıkların bazılarıdır.

Otoimmünite ise, immün toleransın bozulduğu, edinsel bağışıklık sistemi hücreleri olan B lenfosit, T lenfosit ve dendritik hücrelerin self antijenlere karşı vermiş olduğu anormal immün yanıtıdır [45]. RA, Çölyak, Addison, Hashimoto tiroiditi, Graves, ANCA ile ilişkili vaskülitler, SLE, Sjögren, Tip 1 diabetes mellitus (DM) otoimmün hastalıklara örneklerdir.

2.5. Klinik

MDS'de klinik bulgular çeşitli olup, çoğu zaman hastalar sitopenilere bağlı, en sık da anemiyle ilişkili halsizlik, yorgunlukla veya kardiyak olayların dekompanseasyonu ile başvururlar. Nötropeni ılımlı bile olsa bu hasta grubunda nötrofil fonksiyonları bozulduğundan sepsisle; trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarında bozulma sonucunda kanama ile başvurabilirler [1].

KMML'de, displastik komponent baskınlığında normal popülasyona göre daha sık görülen enfeksiyonlar, anemi semptomları, kolay morarma ve kanama ile; proliferatif komponentin baskın olduğu formlarda ise lökositoz, splenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve kaşıntıyla başvururlar [7].

SiOH'ların eşlik etmesi durumunda eşlik eden hastalığa bağlı artrit, döküntü, kanlı mukuslu ishal ile başvurabilirler.

2.6. Laboratuvar

MDS'de, tanı anında genelde makrositer ya da normositer olmak üzere anemi mevcuttur. İzole nötropeni veya trombositopeni çok nadir MDS veya KMML ile ilişkilidir. Ancak, del 20q olan vakalar daha hafif bir displaziyle birlikte izole trombositopeniyle prezente olabilirler. Bu sitogenetik anomaliyi taşıyan grupta blast oranının daha düşük olduğu ve retikülosit artışı olduğu görülmektedir [47]. 5q-

sendromunda, 3q21q26 sendromunda ise trombositoz izlenebilir. Pansitopeni ise hastaların %50'sinde görülmektedir.

KMML'de ise çevresel kan monosit sayısının 3 aydan daha uzun süreli 1000 ve üzeri olması ve total lökosit sayısı içinde monositlerin, %10 ve üzerinde olması özgül laboratuvar bulgusudur [4].

MDS ve KMML tanısında kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik inceleme oldukça önemlidir. Hafif sitopenileri olan vakalarda kemik iliğindeki displazi bulguları da hafif olacağından tanı konulması oldukça güçtür. Bu tür durumlarda kemik iliğinden çalışılan konvansiyonel sitogenetik ile kromozomal anomalilerin gösterilmesi klonal bir hastalığın olduğunu ve erken MDS'yi göstermektedir [1]. Her zaman standart karyotipleme ile 20'den fazla metafaz elde edilememektedir bu durumlarda *fluorescent in situ hybridization* (FISH) ile MDS paneli çalışılması önerilmektedir [48].

MDS'de kemik iliği genellikle hiperselüler olup, %10 hastada hiposelüler kemik iliği saptanabilir. Kemik iliğinde 500 hücre değerlendirilerek hesaplanan blast yüzdesi, bir veya birkaç seride %10'dan fazla displazi olması tanıda kullanılmaktadır. Tablo 1'de MDS'deki çevresel kan ve kemik iliğindeki displazi bulguları özetlenmiştir.

Tablo 1. MDS'de çevresel kan ve kemik iliğinde gözükabilen displazi bulguları [49].

Hücre Serisi	Çevresel Kan	Kemik İliği
Eritroid	• Ovalomakrositler • Eliptositler • Akantositler • Stomatositler • Gözyaşı hücreleri • Çekirdekli eritrositler • Bazofilik noktalanma • Howell-Jolly cisimcikler	• Megaloblastoid değişiklikler • Nükleer tomurcuklanma • Nükleuslar arası köprüleşme • Karyoreksis: Nükleer fragmantasyon • Multinükleasyon • Ring sideroblastlar • Sitoplazmik vakuolizasyon
Miyeloid	• Pseudo-Pelger-Huet anomali • Granülaritede azalma • Granül olmaması (agranülarite) • Nükleer çubuklar • Hipersegmentasyon • Halka şeklinde çekirdek • Pseudo-Chediak-Higashi granülleri • Döhle cisimcikler	• Küçük ya da bazen büyük boyut • Nükleo/sitoplazmik uyumsuzluk • Myeloid düzeyde olgunlaşma duraksaması • Döhle cisimcikleri • Auer rod • Acayip nükleer şekil • Monositoid hücre formunda artış • Olgunlaşmamış prekürsör hücrelerin anormal yerleşimi (ALIP)
Megakaryosit	• Dev trombositler • Hipogranüler veya agranüler trombositler	• Mikromegakaryositler • Nükleer hipolobülasyon • Büyük mononükleer formlar • Çok sayıda ayrı nükleus • Multinükleasyon • Hipogranülasyon

Kromozal anomali de novo MDS'lilerin %50'sinde saptanırken bu oran kemoterapilere veya diğér toksik ajanlara ikincil gelişen MDS'lerde %80'e ulaşmaktadır [50]. AML ve KML'de resiprokal tranlokasyon, inversiyon, insersiyon gibi dengeli kromozomal anomaliler görölürken, MDS'de sıklıkla kromozom kaybı veya kazancının olduğu dengeli olmayan kromozomal anomaliler görölür [50]. Sıklıkla 5q delesyonu, -7 ya da delesyon 7q, +8, delesyon 20q ve delesyon 17p görölmemtedir [1]. Tablo 2'de MDS'de görölün kromozomal anomaliler özetlenmiştir.

Tablo 2. MDS'de göröllebilen ve MDS tanısını dışlatan kromozomal anomaliler [49].

	Kromozomal Anomaliler
Dengeli Olmayan Kromozomal Anomali	• 7. kromozom kaybı veya del(7q) • del(5q) veya t(5q) • +8 • del 20(q) • -Y • İzokromozom 17p veya t(17p) • 13. kromozom kaybı veya del(13q) • del(11q) • del(12p) veya t(12p) • del(9q) • idic(X)(q13)
Dengeli Kromozomal Anomali	• t(11;16)(q23.3;p13.3) • t(3;21)(q26.2;q22.1) • t(1;3)(p36.3;q21.2) • t(2;11)(p21;q23.3) • inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21.2;q26.2) • t(6;9)(p23;q34.1)
AML'ye Özgü Olan, MDS Tanısını Dışlatan Kromozomal Anomali	• (8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> (önceki adlandırma <i>AML1-ETO</i>) • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> • t(15;17)(q22;q21.1); <i>PML-RARA</i>

MDS tanısı için kesin kriterler ve ön kriterler bulunmaktadır. Tanı için ön kriterlerden 2'sinin de olması ve bunlara kesin kriterlerden 1'inin eşlik etmesi gerekmektedir.

Tablo 3. MDS Tanı Kriterleri [48].

A. Ön kriterler	
1-	Hemoglobin <11 g/dl, Mutlak Nötrofil Sayısı <1500/mm ³ , Trombosit <100.0000/mm ³ olacak şekilde en az bir serinin etkilendiği 6 aydan daha uzun sitopeniler
2-	Sitopeniler veya displazilerin başka bir hematolojik veya hematoloji dışı sebeple açıklanamaması
B. Kesin kriterler	
1-	Kemik iliği eritroid, miyeloid veya megakaryositer serinin en az birinde >%10 displazinin olması veya >%15 ring sideroblast görülmesi
2-	Kemik iliği aspirasyonunda %5-19 blast görülmesi
3-	Konvensiyonel sitogenetikle veya FISH ile MDS ilişkili tipik kromozal anomalinin gösterilmesi

KMML'de genellikle kemik iliği hiperselüler olup miyeloid seride hiperplazi ve hafif-orta displazi bulguları mevcuttur [7]. Kemik iliğinde monosit ve monositöncüllerinin artışı göstermek için immünohistokimyasal yöntemlere başvurmak gerekmektedir [51]. CD13, CD33, CD14, CD68, CD64 gibi miyelomonositik antijen pozitifliğinin saptanması bu artışı desteklemektedir [7]. Çekirdek kontür düzensizliği ve lobülasyon kusuru olan mikro megakaryositler %80 hastada bulunmaktadır [51]. Hastaların %30'unda ise kemik iliği fibrozisinin arttığı gözlenmiştir [51]. Kemik iliği blast yüzdesi KMML sınıflaması, prognoz ve tedavi kararı için mutlaka belirtilmelidir. İmmünohistokimyasal olarak CD34, CD68-R, CD163 pozitifliği blast tespit edilmesine yardımcı olmaktadır [7].

Sitogenetik anomalilerden en sık trizomi 8, -Y, 7. kromozom anomalileri (monozomi veya delesyon), trizomi 21, 3 ve daha fazla kromozomal anomaliyi içeren kompleks karyotip görülmektedir [52]. 409 KMML hastasının dahil olduğu uluslararası bir çalışmada hastaların %30'unda anormal karyotip varlığı gösterilmiş olup, olguların %23'ünde +8, %20'sinde -Y, %14'ünde -7/del 7q, %8'inde del 20q, %8'inde +21, %8'inde del3q saptanmıştır [53].

Tablo 4. KMML Tanı Kriterleri [7].

1	3 aydan daha uzun süreli olan çevresel kan monosit sayısının 1000/mm ³ ve üzerinde olması ve toplam lökosit sayısı içinde monosit yüzdesinin %10 ve daha fazla olması
2	<i>BCR::ABL1</i> pozitif kronik miyeloid neoplazi (KML), esansiyel trombositoz (ET), polisitemia vera (PV), primer miyelofibroz (PMF) gibi miyeloroliferatif neoplazi (MPN) tanı kriterlerine uymaması
3	Monositozla birlikte eosinofili olan vakalarda <i>PDGFR-A</i> ya da <i>PDGFR-B</i> , <i>FGFR-1</i> gen yeniden düzenlenmesinin olmaması veya <i>PCM1-JAK2</i> füzyonunun olmaması
4	Çevresel kanda ve kemik iliğinde blast ve blast dengi (promonosit, monoblast, miyeloblast) hücrelerin <%20
5	Bir ve birkaç miyeloid seride displazinin olması. Eğer displazi minimalse veya yoksa eğer diğer kriterler karşılanıyorsa yine KMML tanısı konabilir.
6	Kazanılan klonal sitogenetik veya moleküler genetik anomalilerin gösterilmesi (<i>TET2</i> , <i>ASXL-1</i> , <i>SRSF-2</i> , <i>SETBP1</i>)

2.7. Ayırıcı Tanı

En az 6 ay süren açıklanamayan sitopenileri olan hastalar MDS açısından değerlendirilmelidir. Anamnezde alkol kullanımı, toksik ve radyoaktif maddelere mağruziyet mutlaka sorgulanmalıdır. Daha genç yaşta bir hastada ise ailesel kemik iliği yetmezliği sendromları açısından aile anamnezi alınmalıdır. Splenomegali ve kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda demir parametreleri, serum vitamin b12, folik asit ve çinko düzeylerine; kronik böbrek hasarı açısından serum üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve total protein düzeylerine bakılmalıdır. Eritrosit transfüzyonu yapılmadan önce bakılan serum eritropoetin (EPO) düzeyi hem tanıyı desteklemek hem de tedavi kararı ve tedavi yanıtını ön görmede yardımcı olur. Kronik karaciğer hastalıklarını dışlamak için ilk olarak transaminazlar, serum bilirubin ve albümin düzeyleri ile protrombin zamanına bakılması gereklilik halinde karaciğer parankimini, splenomegaliyi ve asit varlığını değerlendirmek amacıyla karın görüntülemesi ve özefagus varisleri açısından özefagogastroduodenoskopi yapılması önerilir. Hemolitik süreçler açısından LDH, haptoglobin, bilirubinler, retikülosit, Coombs testleri, serüloplazmin ve çevresel kandan akım sitometrik inceleme ile *Fluorescein-labeled proaerolysin* (FLAER) ile paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonuna bakılmalıdır. Kalıtsal kemik iliği yetmezliği düşünülen durumlarda çevresel kandan diepoksibutan (DEB) testi gönderilmelidir. MDS ön tanılı hastalar, HIV, hepatit B, hepatit C, CMV, parvovirus B19 enfeksiyonlarına bağlı sitopenileri olan

hasta grubundan ayrılmalıdır. Hastalar SLE ve RA açısından sorgulanmalı, eklem muayeneleri yapılmalıdır. Destekleyici bulgular olan anti nükleer antikor (ANA), anti DNA çift sarmal (Anti-ds-DNA) antikorlarına, romatoid faktör (RF) ve *anti-citrullinated* protein (Anti-CCP) antikoruyla birlikte Felty Sendromu açısından splenomegali varlığına bakılmalıdır. MDS’de en sık görülen sitopeninin anemi olması ve ileri yaş hastalığı olması sebebiyle hastaların bir kısmında yaşa bağlı glomerüloskleroz sonucu kronik böbrek hasarı gelişmesi ayırıcı tanıya plazma hücre diskrazilerini de sokar. Bu nedenle birinci basamak olarak total protein ve albümin, serum immünoglobulin düzeyleri, serum protein elektroforezi, serum immunoelktroforez testleri istenmelidir. MDS’nin ayırıcı tanıları arasında kemik iliğinde displazi bulgularının ve blastların görülebileceği bazı hematolojik durumlar da bulunmaktadır. Kemik iliği blast yüzdesinin %20’nin üzerinde olması, AML’ye özgü olan MDS’yi dışlatan kromozomal anomalilerin saptanması veya miyeloid sarkomun olması ile AML tanısı konur. MDS ile ET, PV, KML, PMF gibi MPN, kemik iliğinde çeşitli düzeyde fibrozisin ve displazinin olması sebebiyle birbirine benzeyebilmektedir; MPN’lerde *JAK-2*, *CALR*, *MPL* pozitifliğinin ve splenomegalinin olması onları MDS’den ayırır.

3 aydan beri monosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ ve üzeri olan her olguda ilk olarak tüberküloz, fungal enfeksiyon, subakut bakteriyel endokardit, viral ve paraziter enfeksiyonlar gibi enfektif süreçler; sonrasında bağ doku hastalıkları gibi malign ve malign olmayan sebepler dışlanmalıdır [4]. KMML ön tanılı hastalarda diğer miyeloproliferatif neoplazilerin dışlanması açısından *BCR::ABL1* füzyon onkogeninin ve Philadelphia kromozomunun varlığına bakılmalı, sonrasında *MPL* ve *CALR* mutasyonları açısından araştırılmalıdır [7]. *PDGFR* (*Platelet derived growth factor receptors*) A ve B’yi etkileyen gen yeniden düzenlemeleri sonucunda kemik iliğinde displazi bulguları ve çevresel kanda eosinofili, monositoz görülebilir, bu grubun KMML’den ayrımı yapılmalıdır [54].

2.8. Alt Tipleri

İlk olarak 1976 yılında FAB tarafından artmış blastla birlikte olan refrakter anemi (RAEB) ve KMML olarak 2 gruba ayrılmıştır; bu ayrım FAB tarafından 1982 yılında MDS refrakter anemi (MDS-RA), halkalı sideroblastla birlikte olan refrakter anemi (RARS),

artan blast transformasyonu ile birlikte olan refrakter anemi (RAEB-t) ve KMML şeklinde revize edilmiştir. Sonrasında 2001 ve 2008 yılında DSÖ tarafından güncellenerek en son 2016'daki güncellemelere göre sınıflama yapılmaktadır.

DSÖ 2016'ya göre 11 alt tipe ayrılmıştır. Bunlar tek seride displazili (MDS-SLD), çoklu seride displazili (MDS-MLD), ring sideroblastla birlikte tek seride displazili (MDS-RS-SLD), halkalı sideroblastla birlikte çoklu seride displazili (MDS-RS-MLD), izole delesyon 5q (MDS-5q), artmış blast oranıyla birlikte (MDS-EB-1 ve 2), sınıflandırılmayan MDS çevresel kan %1 blast ile (MDS-U), sınıflandırılmayan MDS tek seride displazi ve pansitopeni ile birlikte (MDS-U) şeklindedir.

6 aydır sitopenileri olan ve MDS kriterlerini doldurmayan hastalarda altta başka bir hematolojik veya non-hematolojik sebep bulunamıyorsa bu vakalar "önemi belirsiz idiyopatik sitopeni (*idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS*)" olarak takibe alınmalıdır [48]. 65 yaş üzeri popülasyonun %10'unda *DNMT3A*, *ASXL1* ve *TET2* genlerinde somatik mutasyonların olduğu ve hematolojik malignitelerle ilişkileri olan klonal hematopoez gösterilmiştir [55]. "Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP*)" olarak adlandırılan bu gruptaki hastalarda sitopeniler tespit edilmemiştir; ancak ilerleyen dönemlerde hematolojik malignite geliştirebildiklerinden takibe alınmalıdırlar [56]. Bir diğer grup ise "önemi belirlenmemiş klonal sitopeni (*clonal cytopenia of unknown significance, CCUS*)" olup bunlarda sitopeniler ve klonal anomaliler vardır ancak bunlar MDS spesifik klonal anomali değildirler. MDS'nin diğer kemik iliği bulgularını da taşımadıkları için bu gruba MDS denememektedir [57].

KMML kendi içinde çevresel kan ve kemik iliği blast yüzdesine göre KMML-0, KMML-1, KMML-2 şeklinde 3 alt gruba ayrılır. KMML-0'da çevresel kanda blast %2'nin altında ve kemik iliğinde blast %5'in altındadır. KMML-1'de ise çevresel kanda blast %2-4 veya kemik iliğinde blast %5-9; KMML-2'de çevresel kanda %5-19 veya kemik iliğinde %10-19 blast mevcuttur.

2.9. Risk Değerlendirmesi

MDS’de prognoz ön görmede birçok puanlama sistemi olsa da en sık tercih edilenler kemik iliği blast yüzdesinin, sitopeni sayısının ve sitogenetiğin birlikte değerlendirildiği IPSS; kemik iliği blast yüzdesinin, hemoglobin, trombosit, nötrofil sayısının ve sitogenetiğin kullanıldığı R-IPSS ve DSÖ sınıflandırması, sitogenetik ve eritrosit transfüzyon sıklığının olduğu WPSS’dir. Tablo 5 ve Tablo 7’de IPSS ve R-IPSS hesaplanması özetlenmiştir.

Tablo 5. IPSS hesaplanması [58].

	0 puan	0,5 puan	1 puan	1,5 puan	2 puan
Kemik iliği blast (%)	<%5	%5-10	-	%11-20	%21-30
Sitopeni sayısı	0-1	2-3	-	-	-
Sitogenetik	İyi	Orta	Kötü	-	-
İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q)					
Orta: Diğer kromozomal anomaliler					
Kötü: Kompleks, 3 ve daha fazla kromozal anomali, 7. Kromozom ilişkili anomaliler					
Sitopeni: Trombosit <100.000/mm ³ , Hemoglobin <10 g/dl, Mutlak nötrofil sayısı <1800/mm ³					

Tablo 6. IPSS’e göre sağkalım ve AML’ye transformasyon [58].

	Düşük Risk	Orta-1	Orta-2	Yüksek
Risk skoru	0	0,5-1	1,5-2	2,5 ve üstü
Hasta oranı (%)	%33	%38	%22	%7
Ortanca sağkalım (yıl)	5,7	3,5	1,2	0,4
%25 hastanın AML’ye transformasyon süresi (yıl)	9,4	3,3	1,1	0,2

Tablo 7. R-IPSS hesaplanması [59].

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Sitogenetik	Çok iyi	-	İyi	-	Orta	Kötü	Çok kötü
Kemik iliği blast (%)	≤%2 ve altı	-	%2-5	-	%5-10	>%10	-
Hemoglobin	≥10 g/dl ve üstü	-	10-8	<8	-	-	-
Trombosit	≥100.000/mm ³	50.000 - 100.000/mm ³	<50.000/mm ³	-	-	-	-
Mutlak nötrofil sayısı	≥800/mm ³	<800/mm ³	-	-	-	-	-
Çok iyi: -Y, del(11q)							
İyi: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) ve bir kromozomal anomali							
Orta: del(7q), +8, +19, i(17q), ya da herhangi tek veya çift bağımsız klonlar							
Kötü: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) birlikteliği, Kompleks: 3 tane anomali							
Çok kötü: Kompleks: >3 klonal anomali							

Tablo 8. R-IPSS'e göre sağkalım ve AML'ye transformasyon [59].

	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
Risk skoru	<1,5	1,5-3	3-4,5	4,5-6	>6
Hasta oranı (%)	%19	%38	%20	%13	%10
Ortanca sağkalım (yıl)	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
%25 hastanın AML'ye transformasyon süresi (yıl)	-	10,8	3,2	1,4	0,7

KMML'de prognoz ön görmede ELN ve *European Hematology Association* (EHA)'nın 2018 yılında yayınladığı kılavuzda 5 tane risk hesaplama modeli kullanılmaktadır. Bunlar CPSS, MDAPS, GFM, Mayo Molecular, CPSS-Molecular'dir [6]. Tanı anında çoğu zaman moleküler testleri yapmak mümkün olmadığından klinikte genellikle MDAPS ve CPSS kullanılmaktadır. MDAPS için tanı anındaki Hemoglobin düzeyinin <12 g/dl, lenfosit sayısının >2.500/mm³, çevresel kan yaymasındaki olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin olması ve kemik iliği blast >%10 olması kullanılırken; CPSS'de eritrosit transfüzyon bağımlılığı, KMML alt grubu FAB ve WHO'ya göre ve KMML spesifik sitogenetik kullanılmaktadır. Tablo 9 ve 10'da MDAPS ve CPSS hesaplanması özetlenmiştir.

Tablo 9. MDAPS hesaplanması [3].

Hemoglobin <12 g/dl	Her bir parametrenin varlığı 1 puan olup Düşük risk: 0-1 puan Orta-1 risk: 2 puan Orta-2 risk: 3 puan Yüksek risk: 4 puan
Mutlak lenfosit sayısı >2.500/mm ³	
Çevresel kanda immatür miyeloid hücre varlığı	
Kemik iliği blast >%10	

Tablo 10. CPSS hesaplanması [3].

Eritrosit transfüzyon bağımlılığı	Düşük risk: 0 puan Orta-1 risk: 1 puan Orta-2 risk: 2-3 puan Yüksek: 4-5 puan
KMML FAB'a göre Miyelodisplastik KMML: 0 puan Miyeloproliferatif KMML: 1 puan	
KMML DSÖ'ye göre KMML-1: 0 puan KMML-2: 1 puan	
KMML-Spesifik sitogenetik Normal veya -Y: Düşük risk -> 0 puan Diğer anomaliler: Orta risk-> 1 puan Yüksek risk: Trizomi 8, kompleks karyotip, kromozom 7 anomalileri -> 2 puan	

2.10. Tedavi

Eritroid Stimülan Ajanlar (ESA): Eritropoetin ve darbopoetin olmak üzere 2 formda bulunurlar. Düşük riskli MDS'de semptomatik anemi varlığında ilk tercih edilecek ajanlardır. Birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. MDS dışında başka hiçbir maligniteye bağlı anemide ESA'ların, tümör büyütücü etkilerinden dolayı kullanımı önerilmez ve bu malignitelere bağlı anemide de faydalarının olmadığı gösterilmiştir [60].

Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF): G-CSF'ler, ESA'ya yetersiz yanıt veren, EPO düzeyi ≤500 U/L olan ve/veya ≥%15 ring sideroblastları olan MDS hastalarında tedaviye eklenebilir [61, 62]. ESA ve G-CSF kombinasyonu AML'ye transformasyon açısından destek tedavisiyle karşılaştırıldığında risk artışı tespit edilmemiştir [63].

Lenalidomid: Lenalidomid, 5q delesyonu olan düşük risk MDS hastalarının 2/3'ünde eritrosit transfüzyon ihtiyacını ortalama 2-3 yıl boyunca ortadan kaldırır ve %50-70 oranında sitogenetik yanıt sağlar [64, 65]. 5 mg ve 10 mg'lık formları bulunmaktadır. EPO düzeyi yüksek olan hastalarda eritrosit transfüzyon ihtiyacının azalmasında, daha iyi sitogenetik yanıt elde etmede ve yan etki yaratmadan yaşam kalitesinin artmasında 10 mg/gün'lük formun daha etkili olduğu saptanmıştır [64]. Bu nedenle 10 mg/gün tedavi dozundan başlanır ve 21 günlük bir tedavi olup 28 günde bir kullanılır. Tedaviye başladıktan sonraki 8 hafta boyunca haftalık kan sayımı ile trombosit ve nötrofil düzeylerinin takibi gerekmektedir. İlaç ilişkili nötropeni durumunda efektif olan dozu azaltmak yerine G-CSF eklenmelidir.

Anti-timosit globulin (ATG) ve siklosporin: ESA ve lenalidomide dirençli anemide tercih edilebilirler. Aynı zamanda düşük riskli, trombositopenin görüldüğü MDS'lerde ATG ve siklosporinle %25-40 oranında yanıt elde edilir. ATG ve siklosporin sınırlı ES transfüzyonu yapılmış ve tercihen daha önce sınırlı tedavi almış, normal karyotip veya trizomi 8'nin olduğu, 5q delesyonunun olmadığı, kemik iliğinde blast artışının olmadığı ve mümkünse hiposelüler kemik iliğinin olduğu, HLA DR15 genotipi olan hastalarda tercih edilmelidir [66]. ATG ile serum hastalığı gelişme riski olduğundan tedaviye mutlaka steroid eklenmelidir.

Trombopoetin reseptör agonisti (TPO-RA): Romiplostim peptid yapılı bir molekül olup trombopoetin reseptörüne bağlanıp intrasellüler yollar aracılığıyla trombosit üretimini uyaran subkutan yoldan uygulanan bir TPO-RA'dır [67]. Romiplostim ile çevresel kanda geçici olarak blast artışı gözlenirse de AML'ye progresyon açısından bir artış tespit edilmemiştir [67]. Eltrombopag ise immün trombositopeni ve aplastik anemi tedavisinde oral yoldan kullanılan TPO-RA'dır. Trombositopeninin eşlik ettiği düşük risk MDS'lerde düşük dozlarda kullanımıyla trombosit sayısında artış ve buna bağlı kanama olaylarında azalma gözlenmiştir [68]. Aplastik anemide kullanımıyla her 3 seride artış gözlenirse de MDS'deki verileri sınırlıdır [69].

Hidroksiüre: Proliferatif özellikleri veya konstitüsyonel semptomları baskın olan düşük riskli KMML'de hidroksiüre tedavisi başlanmalıdır. Etkisi 3-5 gün içinde başlar.

Hipometile edici ajanlar (HMA): Tümör süpresör genlerin promoter bölgesindeki sitozin ve guanin adacıklarındaki metilasyon artışı KMML ve MDS’de bu genlerin inaktivasyonunun görülmesine sebep olur [11]. Yüksek dozlarda verilen HMA, DNA metil transferaz enzimine (DNMT) kovalent bağlanarak onu DNA’ya hapseder ve sitotoksiteye yol açar; daha düşük dozlarda ise promoter bölgedeki sitozin-guanin adacığindeki metilasyonu inhibe ederek tümör büyümesini engeller [11]. Yüksek riskli MDS, KMML, AML tedavisinde kullanılmaktadır. ESA’ya yantsız ya da refrakter olan 5q delesyonu içermeyen düşük riskli MDS’de ikinci basamak tedavide HMA’ların yeri vardır [70, 71]. MDS’ye eşlik eden otoimmün hastalıklarda HMA’lar, steroid dozunun düşürülmesine ve OİH’ın tedavisine yardımcı olmaktadır [12]. Orta-1 ve 2 riske sahip 22 kişilik MDS ve OİH olan bir grup azasitidin ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların %90’ı azasitidin tedavisi öncesi steroid kullanmaktayken, 3. siklus sonrasında steroid dozu azaltılarak OİH’ların %73’ünde tam remisyon, %14’ünde kısmi remisyon elde edilmiştir [14].

- Azasitidin (AZA): Yüksek riskli MDS’de destek tedaviyle, düşük doz sitarabin (ARA-C) ile ve yoğunlaştırılmış kemoterapi ile karşılaştırıldığında AZA sağkalımı uzatır, AML’ye transformasyonu yavaşlatır [72]. AHKT yapılamayan veya yoğunlaştırılmış kemoterapi verilemeyen yüksek riskli hastalarda; AHKT’e kadar olan süreçte köprü tedavisi olarak; düşük riskli olup tedaviye dirençli veya refrakter sitopenileri olan grupta AZA tercih edilir. Genelde 75 mg/m² şeklinde 1-7 gün boyunca 28 günde bir subkutan uygulanır. 5-2-2 (5 gün uygulanıp 2 gün ara verilip sonra 2 gün daha uygulanır) ve 5 günlük farklı rejimler bulunmaktadır; ancak tedavi yanıtları açısından belirgin bir fark saptanmamıştır [73]. En sık görülen yan etki sitopenilerdir.
- Desitabin: Azasitidin ile benzer endikasyonlarla verilir; ancak TP53 kötü sitogenetik özelliği olan hastalarda yoğunlaştırılmış tedavi verilmeyecekse desitabinin üstünlüğü gösterilmiştir [74]. 20 mg/m² şeklinde 1-5 gün boyunca 28 günde bir intravenöz (iv) uygulamanın, 5 gün 20 mg/m² subkutan veya 10 gün 10 mg/m² iv uygulamaya tam yanıt elde etme açısından üstünlüğü kanıtlanmıştır [75].

Allogenic hematopoietic kök hücre transplantasyonu (AHKT): MDS ve KMML’de tek küratif tedavi seçeneğidir. Yüksek riskli MDS ve KMML’de hastalar nakil açısından değerlendirilmelidir. Nakil sonrası prognoz öngörmede R-IPSS’in diğer risk skorlamalarına üstünlüğü tespit edilmiştir [76]. Transplanta uygunluk açısından *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 ve *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (HCT-CI) ≤ 3 olmalıdır. HLA uyumlu akrabanın kemik iliği ve çevresel kan kök hücreleri kullanılabilirken; HLA uyumlu akraba dışı vericinin daha çok kemik iliği kök hücreleri tercih edilir [76]. Yaşla birlikte potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez ve bu zeminde hematolojik malignite gelişme riski olduğundan donör olarak genç popülasyon tercih edilmelidir. Miyeloablatif ve yoğunluğu azaltılmış rejim olmak üzere 2 farklı nakil öncesi hazırlık rejimi bulunmaktadır. Miyeloablatif rejim sonrası yapılan AHKT sonrası relaps oranları yoğunluğu azaltılmış rejime göre daha düşük bulunmuştur; ancak miyeloablatif rejimde transplantasyon ilişkili mortalite daha yüksek bulunmuştur [76]. Yüksek riskli, ECOG’u iyi, komorbiditesi olmayan hastalarda miyeloablatif rejim tercih edilmelidir.

AML benzeri yoğunlaştırılmış kemoterapi: Remisyon indüksiyon amaçlı sitarabin ve daunorubisinin olduğu 7+3 şeklindedir. Genelde performans skoru iyi olan <70 yaş, kötü sitogenetik özellikleri olmayan, kemik iliği blast oranı >%10 olan herhangi bir sebepten dolayı AHKT yapılamayan veya AHKT’e kadar köprüleme tedavisi olarak yüksek riskli hastalarda tercih edilir [77]. Sonrasında remisyon açısından değerlendirilip konsolidasyon kemoterapisi veya AHKT kararı verilmelidir.

Düşük doz ARA-C: Yüksek riskli MDS’de yoğunlaştırılmış tedaviye uygun olmayan hastalarda 10-30 mg/m²/gün dozunda subkutan yoldan 2-8 haftada bir ARA-C uygulanabilir. Ancak AZA’nın bu grup hastalarda OS, remisyon açısından üstünlüğü gösterildiğinden günümüzde tercih edilen bir tedavi seçeneği değildir [78].

Destekleyici tedaviler: MDS ve KMML’de hastalığın herhangi bir döneminde destekleyici tedavilere ihtiyaç duyulur. Performans skorları düşük olan, immünsüpresif veya immünmodülatör tedaviyi kabul etmeyen ya da birçok tedaviye yanıtı olmayan hastalarda destekleyici tedaviler tercih edilir. Anemiye yönelik uygun ES transfüzyonu yapılır. Hastanın yaşı, komorbiditeleri, semptomları göz önünde

bulundurularak ES transfüzyonu yapılır. Aktif kanaması olmayan bir hastada trombosit için alt sınır $10 \times 10^3/L$ olarak belirlenmiştir. Kanama veya operasyon öncesi istenen eşik değerler değişmektedir. Nötropenik olan hastalarda rutin G-CSF veya antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

En az 20 Ü ES replasmanı yapılmış düşük riskli MDS hastaları veya ferritin düzeyi >1000 mcg/L hastalar demir şelasyonu açısından değerlendirilmelidir [77]. AHKT planlanan hastalarda erken dönemde demir şelatörü başlanması açıklanamayan bir mekanizma ile post-transplant mortaliteyi azaltmaktadır [79]. Deferroksamin, deferasiroks, deferipron olmak üzere 3 farklı demir şelatörü bulunmaktadır. Deferroksamin iv uygulandığı için pek tercih edilmemektedir. Deferipron ise diğer demir şelatörlerine yanıtızsızlık durumunda veya majör organ tutulumunda monoterapi veya kombine tedavi şeklinde oral yoldan kullanılabilir.

Yeni tedavi seçenekleri:

- Venetoklaks: Mitokondriyal yolda görev alan anti-apoptotik etkili BCL-2 protein inhibisyonundan sorumludur. AML'de BCL-2 düzeylerinin artması lösemik hücrelerin artmasına, kemoterapiye direnç gelişmesine ve sağkalımın azalmasına sebep olmaktadır [80]. Venetoklaksın MDS'de kullanımı çeşitli klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Daha önce tedavi almamış ya da HMA ile tedavi almış relaps/refrakter yüksek riskli MDS'de azasitidin ile venetoklaks kombinasyonunun sağkalım süresini uzattığı, tam remisyon oranını arttırdığı saptanmıştır [80]. HMA'ların anti-apoptotik diğer proteinler olan BCL-XL ve MCL-1'i inhibe edici etkisiyle venetoklaksın kanser hücreleri üzerindeki apoptotik etkisi pekiştirilir [80]. Relaps/refrakter yüksek riskli MDS'de AZA ve venetoklaks kombinasyonu kısa sürede remisyon sağlanmasını ve daha fazla hastada AHKT'nin gerçekleşmesini sağlar [80]. Venetoklaks ciddi sitopenilere sebep olmaktadır, bu nedenle doz titrasyonu yaparak tedaviye eklenmelidir. Anemi ve trombositopeni en sık görülen yan etkisi olup genelde uygun kan ürünü replasmanı ile tolere edilebilirken, febril nötropeni ise en ağır

seyreden yan etkisidir. Bu nedenle antifungallerin de olduğu profilaksiler tedavinin bir parçası olmalıdır [80].

- Luspatercept: IgG1'in Fc alanına eklenerek aktivin reseptörü tip IIB'nin değiştirilmiş hücre dışı alanını içeren bir füzyon proteinidir [81]. TGF-B, eritroid öncüllerin hücre döngüsü azaltan ve ortokromatofilik eritroblastlara transformasyonunu arttıran bir sinyal yolağıdır. MDS'de aktif olan bu yolak nedeniyle efektif olmayan hematopoez ve demir birikimi görülmektedir. Luspatercept TGF-B yolağını inhibe eder. Transfüzyon bağımlı anemisi olan MDS-RS ve ESA'ların kullanılmadığı ya da yanıt alınamadığı transfüzyon bağımlı semptomatik anemisi olan MDS'lerde ve beta talasemilerde kullanımı onay almıştır [81]. Türkiye'de henüz onaylanmamış olup, endikasyon dışı ile de temin edilememektedir. 1 mg/kg dozundan başlanıp yanıtı göre doz ayarı yapılan, 3 haftada bir subkutan yoldan uygulanan bir tedavi seçeneğidir.

2.11. Tedavi Tercihi

MDS'de risk skorlarına ve hastanın semptomlarına göre tedavi kararı verilir. IPSS'e göre orta-2 ve yüksek riskli olan hastalarda ortalama sağkalım tedavisiz 12 aydır [1]. Tedavi ile hastalığın seyrini değiştirmek, lösemik transformasyonu engellemek ve sağkalımı uzatmak amaçlanmaktadır. Düşük ve orta-1 riskli olan hastalarda sağkalımın daha uzun ve ölümün MDS dışı sebeplerden olduğu gösterilmiştir; bu grupta yer alan hastalarda tedavi ile sitopenilere özellikle anemiye bağlı semptomları azaltıp yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmıştır [1]. Yüksek riskli, özellikle daha genç yaşta olan ve komorbiditesi olmayan hastalar AHKT açısından değerlendirilmelidir. Eğer kemik iliği blast oranı >%10 ise nakil öncesi kemoterapi veya HMA'larla sitoredüktif köprü tedavisi uygulanmalıdır [1]. 65 yaş altında ve iyi sitogenetik özellikleri olan yüksek riskli MDS'de; MDS'den AML'ye transforme olmuş hastalarda antrasiklin ve sitarabin bazlı kemoterapilerle %40-60 oranında tam remisyon sağlanır; ancak bu yanıtın sürdürülebilirliği de-novo AML'ye göre daha kısadır [82, 83]. Tek başına düşük doz sitarabin (20 mg/m²/gün, 7 gün boyunca, 28 günde bir) alan yüksek riskli MDS'de %15-20 oranında tam veya kısmi yanıt elde edilir ancak AZA ile karşılaştırıldığında

yanıt oranı, yanıt süresi ve sağkalımın daha düşük olduğu; miyelosüpresyon oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır [78].

MDS’de düşük risk grubunu IPSS’e göre düşük ve orta-1, R-IPSS’e göre çok düşük, düşük ve orta oluşturur; ancak R-IPSS’e göre orta riskte olsa bile skoru $>3,5$ ise yüksek riskli grup tedavisi planlanmalıdır [84].

Düşük riskli MDS’de anemi en sık görülen semptomatik sitopenidir. Sık eritrosit transfüzyonu ile kalp ve karaciğer başta olmak üzere demir birikimine sebep olmaktansa, 5q delesyonu olmayan hastalarda ESA ve G-CSF tercih edilebilir. G-CSF’ler, ESA’ya yetersiz yanıt veren, EPO düzeyi ≤ 500 U/L olan ve/veya $\geq 15\%$ ring sideroblastları olan MDS hastalarında tedaviye eklenebilir [61, 62]. ESA ile tedavi yanıtını öngörmeye MDS çalışma grubu tarafından oluşturulan Nordik Skorlama Sistemi’ne başvurulur [85]. Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Nordik Skorlama Sistemi [49].

Transfüzyon ihtiyacı	Puan	EPO düzeyi	Puan
<2 ünite ES/ay	0	<500 U/L	0
≥ 2 ünite ES/ay	1	≥ 500 U/L	1
Toplam puan: 0 ise %74; 1 ise %23,2; 2 ise %7 oranında yanıt alınır.			

ESA yanıtı olmayan veya EPO ≥ 500 U/L olan, düşük riskli, 5q delesyonu olmayan MDS’de demir şelasyonu ve uygun kan ürünü replasmanı ile destek tedavi, HMA veya lenalidomid planlanabilir [86]. ATG ve siklosporin kombinasyonu günümüzde çok tercih edilen 2. basamak immünsüpresif tedavi olmasa da birkaç çalışma uygun hasta grubunda tercih edilebileceğini göstermiştir [87].

5q delesyonu olan düşük riskli MDS’de genelde makrositer anemi, trombositoz, *SF3B1* ve/veya *JAK2* mutasyonu içeren ring sideroblastlar bulunur [87]. 5q delesyonu içeren düşük riskli MDS de ESA’lara yanıtlıdır; ancak bu grupta EPO düzeyleri 5q delesyonu içermeyenlere göre daha yüksek olduğundan ESA ile sağlanan hematolojik yanıt kısa sürelidir [88]. 5q delesyonuna ek 1 kromozomal anomali daha içeren düşük riskli MDS’de veya yalnızca anemisi ve 5q del dışında ≥ 2 ek kromozomal anomali içeren az sayıdaki MDS’de lenalidomidin kullanımı Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) onaylanmıştır [86]. Avrupa’da ise yalnızca düşük riskli ve 5q del

olan MDS'de kullanılmaktadır. 5q delesyonu olan hastalarda *TP53* mutasyonun olması kötü bir prognostik faktördür, bu hastalarda lenalidomid altında AML'ye progresyon daha hızlı olur, sağkalım süreleri daha kısadır ve sitogenetik yanıt oranı daha düşüktür [89]. Lenalidomid ile yanıt alınmayan veya yan etki gelişen düşük riskli 5q del olan hastalarda HMA tercih edilebilir.

Düşük riskli olup da izole trombositopeni görülmesi çok nadirdir. Bu grup hastalarda eğer kemik iliği blastı <%5 ise TPO-RA olan eltrombopag ve romiplostim kullanılabilir [68, 90].

Düşük riskli olup EPO >500 U/L, diğer tedavilere yanıtız semptomatik anemisi olan ve immünsüpresif veya lenalidomid tedavisine uygun olmayan hastalarda HMA tercih edilebilir. Bunun dışında ciddi semptomatik trombositopenisi ve nötropenisi olan hastalarda; EPO <500 U/L olan ve ESA'ya yanıtız semptomatik anemisi olan hastalarda kullanılabilir [71, 91]. Azasitidin Avrupa'da yalnızca yüksek riskli MDS'lerde onay olsa da, ABD'de tüm MDS'lerde kullanılabilir. Desitabin ise yalnızca *Food and Drug Administration* (FDA)'dan onay almıştır. Yüksek riskli MDS IPSS'e göre orta-2 ve yüksek; R-IPSS'e göre yüksek, çok yüksek ve orta olup, skoru >3,5 olanlar kabul edilir. Yüksek riskli hastalar ilk olarak AHKT açısından değerlendirilmelidir. Hastaların yaşı, ECOG ile belirlenen performans durumları, HCT-CI ile belirlenen komorbiditeleri, hasta ve yakınlarının görüşü, uygun donörün olması ve merkez deneyimi AHKT kararı açısından önemlidir. Eğer donör taraması uzun süreceyse veya kemik iliğinde blast oranı $\geq$ %10 ise AHKT öncesi sitoredüktif tedavi olarak HMA veya AML benzeri kemoterapiler uygulanabilir; ancak 2 tedavinin de nakil sonuçları üzerine farklı bir etkisi bulunmamaktadır [76]. Herhangi bir sebepten yoğunlaştırılmış tedaviye (AHKT ve AML benzeri) uygun olmayan hastalarda tedavi olarak HMA, destek tedavileri tercih edilebilir. HMA'dan ilk tercih edilen AZA'dır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarla AZA'nın, yüksek riskli hastalarda uygulanan destek tedavisi, düşük doz ARA-C ve AML-benzeri tedavilere üstün olduğu gösterilmiş olup benzeri desitabinde bulunmamaktadır [72, 92].

KMML tanısından sonra 5 skollama sisteminden biri kullanılarak risk hesaplanmalıdır. Düşük riskli grupta eğer hastalığa bağlı semptomlar yoksa lökosit

sayısına bakılmalıdır. Lökosit sayısı $>35000/\text{mm}^3$ ise hidroksiüre ile sitoredüktif tedavi başlanmalı; eğer $<3500/\text{mm}^3$ ise toksisite ve tedaviye bağlı mortaliteyi arttırmamak için tedavisiz izlenmelidir [3]. Düşük riskli grupta konstitüsyonel semptomlar ve/veya splenomegali varlığında hidroksiüre başlanmalıdır [3]. Semptomatik anemisi olan düşük riskli KMML tanılı hastalar, EPO düzeyleri $<500 \text{ IU/L}$ ise ESA'dan fayda görebilirler [93, 94]. Düşük riskli hastalar dışında bütün hastalar AHKT açısından değerlendirilmelidir. 2018 ELN/EHA kılavuzuna göre orta-2 ve üzeri riske sahip olan ve orta-1 riske sahip olup, ciddi sitopenileri veya düşük riskli somatik mutasyonları olan hastaların AHKT açısından değerlendirmeleri önerilmektedir [6]. KMML, ileri yaş hastalığı olup yaşa bağlı komorbiditeler nedeniyle çoğu hasta nakil için uygun değildir. Orta ve yüksek riskli, nakil adayı olmayan KMML'de proliferatif özellikler baskınsa hidroksiüre, sitopeniler baskınsa HMA, proliferatif özelliklere sitopeniler eşlik ediyorsa önce hidroksiüre sonrasında HMA tedavide tercih edilmelidir [3]. Miyeloproliferatif özellikleri baskın olan KMML tanılı hastaların bir kısmına birinci sıra tedavi olarak desitabin (bazılarına ilk 3 siklüste hidroksiüreyle birlikte) bir kısmına da hidroksiüre verilmiş ve desitabin alan kolda sağkalım ve olaysız sağkalım açısından hidroksiüre ile anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak desitabin kolundaki hastalarda tedavi yanıtı elde etme ve AHKT şansı artmıştır [95].

2.12. Tedavi Yanıt Tanımları

MDS'de tedavi yanıtları Uluslararası Çalışma Grubu – *International Working Group* (IWG)'un 2006 yılında yaptığı önerilerle değerlendirilir. Hastalık seyrini ilgilendiren tam remisyon (TR), kısmi remisyon (KR), tam ve kısmi sitogenetik yanıt (TSY, KSY), stabil hastalık ve progresyon; sitopenileri ilgilendiren hematolojik yanıt olmak üzere 2'ye ayrılır [96].

Tam remisyon için aşağıdaki kriterlerin hepsinin karşılanması gerekmektedir:

- Kemik iliğinde $\leq 5\%$ miyeloblast, her seri normal matürasyonda olmalıdır.
- Displastik değişiklikler normal düzeyde devam edebilir.
- Çevresel kanda Hemoglobin $\geq 11 \text{ g/dl}$, Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$, Nötrofil $\geq 1.000/\text{mm}^3$, Blast $\%0$ olması gerekmektedir.

Kısmi remisyon:

- Tam yanıtın tüm kriterlerini karşılar, tek fark kemik iliğindeki blast yüzdesidir. Tedavi öncesine göre kemik iliği blastı ≥ 50 azalır; ancak hala ≥ 5 .
- Kemik iliği sellüleritesi ve morfolojisi kriterlerin arasında değildir.

Stabil Hastalık: 8 haftadan daha uzun bir süredir progresyon bulgularının görülmediği ancak kısmi remisyona da ulaşılmayan durumdur.

Yanıtsızlık: Tedavi altında ölüm olması veya sitopenilerin derinleşmesi, kemik iliği blast yüzdesinin artması veya tedavi öncesine göre daha ileri bir MDS alt tipine dönüşüm.

Sitogenetik yanıt: Tam sitogenetik yanıt tedavi altında var olan sitogenetik anomalilerin kaybolması ve yenilerinin oluşmamasıdır. Kısmi sitogenetik yanıt ise var olan sitogenetik anomalilerin en az %50'nin kaybolmasıdır.

Progresyon:

Kemik iliği blast yüzdesinde artış

- < 5 blast: %50 artışla > 5 blast
- %5-10blast: %50 artışla > 10 blast
- %10-20 blast: %50 artışla > 20 blast
- %20-30 blast: %50 artışla > 30 blast

Veya aşağıdakilerden birinin olması

- Nötrofillerde ve/veya trombositlerde elde edilen maksimum yanıtın en az %50'den fazla kaybedilmesi
- Hemoglobinde ≥ 2 g/dL düşüş olması
- Transfüzyon bağımlılığının olması

Hematolojik yanıt:

- Tedavi öncesi Hgb < 11 g/dl olan hastalarda tedavi ile Hgb'de $\geq 1,5$ g/dl yükselme olması veya tedavi öncesi Hgb ≤ 9 g/dl iken 8 hafta boyunca verilen ES transfüzyonunun tedavi sonrasındaki 8 haftada 4 Ünite ve

daha fazla azalması eritroid seride tam hematolojik yanıt olarak değerlendirilir.

- Tedavi öncesi trombositleri $\leq 100000/\text{mm}^3$ olan hastalarda bu değer $>20.000/\text{mm}^3$ ise $\geq 30.000/\text{mm}^3$ artış olması veya trombositleri $<20.000/\text{mm}^3$ ise $\geq \%100$ bir artışla $>20.000/\text{mm}^3$ olması trombositler seride tam hematolojik yanıt olarak kabul edilir.
- Tedavi öncesi nötrofilleri $<1.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda tedavi ile $\geq \%100$ bir artış olması ve $>500/\text{mm}^3$ olması miyeloid seride tam hematolojik yanıt olarak kabul edilir.

2015 yılında MDS/MPN grubunda önerilen yanıt değerlendirmesi 2006 yılından biraz farklıdır. Tam remisyon, kısmi remisyon, tam ve kısmi sitogenetik remisyon, hematolojik yanıt, progresyon, stabil hastalık ve yanıtsızlık şeklindedir [97].

Tam remisyon için aşağıdaki kriterlerin hepsinin karşılanması gerekmektedir:

- Kemik iliğinde blast (KMML’de blast ve blast benzeri monositik hücreler) $\%5$ ve altında olmalı; displastik değişiklikler normal düzeyde olabilir ancak kemik iliği yaşa göre normal selüleriteye dönmeli.
- Kemik iliğinde fibrosis olmamalı ya da Grade 1 ve daha az oranda olmalı.
- Çevresel kanda lökosit $\leq 10.000/\text{mm}^3$, hemoglobin $\geq 11 \text{ g/dl}$, trombosit $\geq 100000/\text{mm}^3$ veya $\leq 450.000/\text{mm}^3$, nötrofil $\geq 1.000/\text{mm}^3$, blast $\%0$, monosit $\leq 1.000/\text{mm}^3$, nötrofil öncülleri $\leq \%2$ ’ye düşmesi gerekmektedir.
- Palpe edilebilen hepatosplenomegali de dahil olmak üzere ektramedüller tutulum (kutanöz tutulum, hastalık ilişkili seröz effüzyon) tamamen kaybolmalıdır.

Kısmi remisyon: Tam remisyondaki kriterler kısmi remisyon için de geçerlidir. Tek farkı tedavi ile kemik iliğindeki blast ve blast benzeri hücrelerde $\%50$ oranında azalma olmasına rağmen $>\%5$ blastın olmasıdır.

Sitogenetik remisyon: Tedavi öncesi FISH veya konvansiyonel sitogenetik ile gösterilen 20 metafazdaki kromozal anomalilerin tedaviyle birlikte tamamen düzelmesi tam sitogenetik yanıt; $\geq \%50$ düzelmesi ise parsiyel sitogenetik yanıt olarak tanımlanmaktadır.

Hematolojik yanıt:

- Eritroid seri için: Hemoglobinde ≥ 2 g/dl artış olması; önceki 8 hafta içinde 4 Ünite eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastanın 8 haftadan daha uzun süreli transfüzyon ihtiyacının olmaması.
- Trombositler için: Önceki 8 hafta içinde 4 Ünite trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan transfüzyon ihtiyacının olmaması, tedavi öncesi trombosit değeri $\leq 20.000/\text{mm}^3$ olan hastanın trombositlerinde %100'lük artışla $> 20.000/\text{mm}^3$ olması; tedavi öncesi trombosit değeri $> 20.000/\text{mm}^3$ olan ancak $\leq 100.000/\text{mm}^3$ olan hastanın trombositlerinin $\geq 30.000/\text{mm}^3$ olması.
- Nötrofiller için: Tedavi öncesi $\leq 500/\text{mm}^3$ olup, tedaviyle birlikte %100 bir artışla $\geq 500/\text{mm}^3$ olması; tedavi öncesi $> 500/\text{mm}^3$ olup, ancak $\leq 1.000/\text{mm}^3$ olan hastanın nötrofillerinde en az %50'lik bir artışla $\geq 500/\text{mm}^3$ olması
- Kot kavsinin altından en az 10 cm palpe edilebilen splenomegalisi olanlarda en az %50'lik bir azalma olması ya da kot kavsi altında 5 cm'den fazla palpe edilebilenlerde dalağın palpe edilmemesi gerekmektedir.

Stabil hastalık: 8 haftadan daha uzun progresyon bulgularının görülmediği ancak parsiyel yanıtı da ulaşılamayan durumdur.

Yanıtsızlık: Tedavi sırasında ölümün veya hastalık progresyonunun görülmesidir.

Progresyon: 2 majör kriter; 1 majör + 2 minör; 3 minör kriter gerekmektedir.

- Majör Kriterler

1. Kemik iliği blast yüzdesinde artış

$< 5\%$ blast: 50% artışla $> 5\%$ blast

$5-10\%$ blast: 50% artışla $> 10\%$ blast

$10-20\%$ blast: 50% artışla $> 20\%$ blast

$20-30\%$ blast: 50% artışla $> 30\%$ blast

2. Sitogenetik yanıtın kaybı

FISH veya konvansiyonel sitogenetikle yeni sitogenetik anomalinin veya daha önce görülen anomalinin tekrardan tespit edilmesi

FISH veya klasik karyotipleme yoluyla kısmi sitogenetik yanıtın kaybedilmesi

3. Ekstramedüller hastalığın tespit edilmesi

- Minör Kriterler

1. Transfüzyon bağımlılığı (kanamadan bağımsız olarak 1 ay içinde hemoglobin <8.5 g/dl düşüp en az 2 ünite eritrosit transfüzyonun yapılması)

2. Sitopenilerde (nötrofil ve trombosit) elde edilen maksimum yanıt kaybı

3. Hemoglobinde ≥ 1.5 g/dl düşüş olması ya da elde edilen yanıtın kaybolması

4. Moleküler yöntemlerle yeni klonal anomalinin saptanması

2.13. Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Hematolojik yanıt kriterleri 2 farklı ölçümle en az 8 hafta sürmelidir. ESA'larla hematolojik yanıt en erken 8. haftada elde edilir, eğer yanıt yoksa tedavi 6 aydan daha uzun sürmemelidir. Lenalidomid ile genelde ilk 2 siklusta derin sitopeniler görülebilmektedir; G-CSF, uygun kan ürünü replasmanı veya doz modifikasyonu ile bu durum yönetilebilmektedir. Lenalidomid yanıtı en erken 4. ayda değerlendirilmelidir. ATG ve siklosporin kombinasyonu tedavi yanıtı açısından en geç değerlendirilmesi gerektirir. Yanıt elde etme genelde 3-6 ay arasında bazı durumlarda 9. ayı bulabilir. HMA ile tedavi edilen hastalarda yanıt değerlendirmesi en erken 4. kür bitiminde yapılmalıdır. Bazı durumlarda HMA ile beklenen yanıt daha uzun sürede elde edilebilir, yanıt değerlendirmek için 6. kür beklenebilir.

IWG 2006 modifiye yanıt kriterleri hematolojik yanıt değerlendirmede yetersiz kaldığından 2018 yılında hematolojik, özellikle eritroid seri yanıtları için yeni yanıt kriter önerilerinde bulunulmuştur [98]. 2018'de önerilen kriterlere göre transfüzyon ihtiyacına göre hastalar üçe ayrılmıştır. Transfüzyon sıklığını belirlemek için 16 haftalık

bir periyotta 2 haftada bir olacak şekilde tam kan sayımı takibinin yapılması önerilmektedir. Elde edilen tedavi yanıtının en az 2 ölçümle 8 haftalık periyotta sabit kaldığı gösterilmelidir. Transfüzyon ihtiyacı olmayan grupta Hgb $\geq 1,5$ g/dl yükselme olması bir kriter iken sık ve seyrek transfüzyon ihtiyacı olan grupta transfüzyon ihtiyacının olmaması ya da ihtiyacın ≥ 50 düşmesi yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir. 2006 IWG’de transfüzyon için eşik değer 9 g/dl olarak belirtilmişken, 2018 kriterlerine göre hastaya göre bir eşik değer belirlenmesi ve yanıt değerlendirmede bu eşik değer (en fazla 1 g/dl’lik fark olabilir) kullanılması önerilir. Trombosit ve nötrofil yanıt kriterlerinde majör bir değişiklik olmasa da hematolojik yanıt sağlandıktan sonra nüks ve progresyon tanımlamalarında değişiklik olmuştur [98].

2.14. Tedavi Süresi ve Kesilmesi

HMA ile yanıt değerlendirilmesi en erken 4. ayda yapılmalıdır, eğer 4 kür sonunda yanıt elde edilememişse ve progresyon bulguları yoksa 2 kür daha tedaviye devam edilmelidir. 4-6 kür sonunda tedaviye yanıt alınan hastalarda hastalık progrese oluncaya kadar HMA’a devam edilir. Ciddi bir yan etki gelişmesi durumunda veya progresyon durumunda tedavi sonlandırılır.

Eritropoetin ve darbopoetin alan hastalarda yanıt değerlendirilmesi 8. haftada yapılır. Eğer hedeflenen hemoglobin değerine ulaşılmadıysa veya transfüzyon ihtiyacında azalma olmadıysa doz artışı, tedavi sıklığında artış yapılabilir veya ESA’nın yanına G-CSF eklenebilir. Yapılan bu değişikliklerle 8 hafta daha tedaviye devam edilir ve 6. ayda hematolojik yanıt sağlanamadıysa ESA’larla tedaviye son verilir. İstisnai bir durum olan MDS-RARS’ta ESA ve G-CSF kombinasyonun yanıt değerlendirmesi en erken 16. haftada yapılmalıdır ve yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır.

Lenalidomid ile yanıt değerlendirmesi 16. haftada yapılır. Eğer nötropeni, trombositopeni gibi en sık görülen yan etkiler uygun kan ürünü replasmanı, G-CSF veya doz modifikasyonu ile yönetilebiliyorsa ve hastalık progresyonu yoksa tedaviye devam edilir.

AHKT sonrası donör kimerizmin azalması veya miks kimerizm görülmesi relapsın erken bulgusudur [76]. Özellikle *ASXL1*, *CBL*, *TET2*, *NRAS* mutasyonları olan hastalar

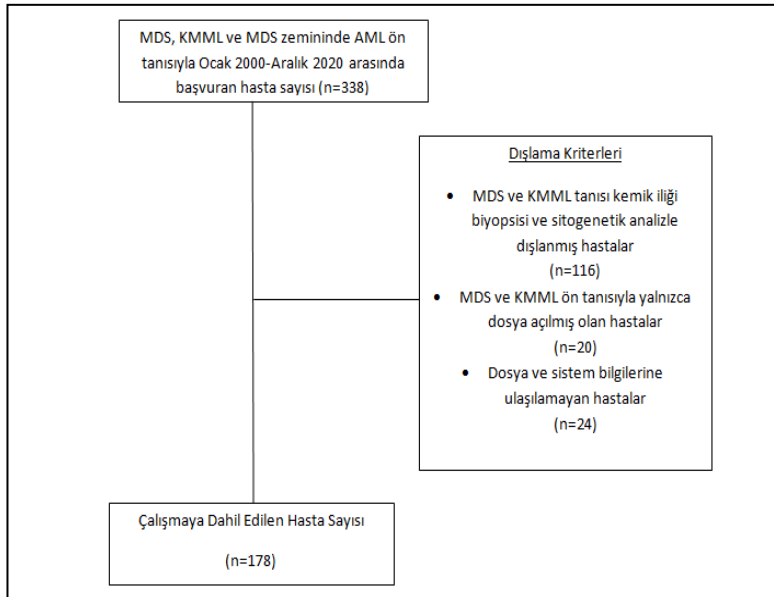
relaps açısından daha yüksek riskli olup daha yakın takip edilmelidir. Relaps durumunda destek tedavisi, HMA, ATG + Siklosporin, düşük yoğunluklu tedavi, AML benzeri yoğunlaştırılmış tedavi, immünoterapi, donör lenfosit infüzyonu (DLI) ve tekrar AHKT uygulanabilir. Graft versus host hastalığı (GvHH)'i olmayan, miks kimerizmi olan hastalarda profilaktik DLI uygulanmasının olaysız sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir [76]. Relaps sonrası DLI ve AZA kombinasyonu yalnızca DLI uygulanan grupla karşılaştırıldığında tam remisyona ulaşma oranının arttığı ve sağkalım süresinin uzadığı gözlenmiştir [99].



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2000 ile Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran MDS, KMML ve MDS zemininde gelişen AML tanıları olan 338 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiş, Şekil 1'de gösterilen dışlama kriterleri sonucunda, 178 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24.12.2021 tarihli E-29624016-050.99-684387 sayılı onayını takiben başlamıştır.

Çalışmadaki verilere hasta dosyaları incelenerek ya da hastanemiz bilgi işlem sistemleri (İSHOP ve Pleksus) kullanılarak ulaşılmıştır. Hastaların tanı yaşı, cinsiyet, komorbid hastalık, kemik iliği biyopsi, FISH ve konvansiyonel sitogenetik, eşlik eden sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalık, tam kan sayımı ve biyokimya sonuçları ile tedaviler kaydedilmiştir. Tedavi yanıtlarını değerlendirmek için 2000-2006 yılları arasında tanı alan hastalar IWG 2000 kriterlerine göre; 2006-2020 yılları arasında tanı alan hastalar IWG 2006 kriterlerine göre değerlendirilmiş olup, 2018'den sonra tanı alanların hematolojik yanıt kriterleri IWG 2018 önerilerine göre tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların risk skorları IPSS, R-IPSS, CPSS, MDAPS skor sistemlerine göre değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.

Tanı tarihi, tüm sağkalımlar için başlangıç noktası olarak alınmıştır. OS (*overall survival* – genel sağkalım) için sonlanım noktası ölüm veya takipten düşme olarak alınmıştır. PFS (*progression-free survival* – progresyonsuz sağkalım) için sonlanım noktası progresyon görülmesidir. Progresyon, kemik iliği blast yüzdesinin >%50 artması, miyeloid ve megakaryositer seride maksimum yanıtın >%50 kaybedilmesi, hemoglobinde 2 g/dl'den fazla düşüş olması ve transfüzyon bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Lösemisiz sağkalım için sonlanım noktası löseminin saptanmasıdır. EFS (*event-free survival* – olaysız sağkalım) için sonlanım noktaları ölüm, progresyon, lösemi, sepsis, hemakromatozis ve takipten düşmedir. Ölümün MDS ilişkili kabul edilebilmesi için ölümden önce hastalık progresyonunun gözlenmiş olması gerekmektedir. Tanı anında MDS'den AML'ye transforme olmuş olan hastalarda EFS, LFS, PFS değerlendirilmemiş olup OS değerlendirilmiştir.

Hastalarda MDS/KMML öncesi veya sonrasında görülen SİOH'un tanısı, güncel tanı kriterleri, biyopsiler ve klinikle konulmuştur. Hashimoto için klinik ve/veya subklinik hipotiroidi, anti-tpo ve anti-tgb pozitifliği ve/veya kronik tiroiditin ultrasonografik bulgularının; Graves için klinik ve/veya subklinik hipertiroidi ile birlikte tiroid reseptör antikör pozitifliği ve tiroid sintigrafi ve doppler bulgularının olması gerekmektedir. Cilt döküntüleri olarak sıklıkla pannikülit, lökositoklastik vaskülit, Sweet Sendromu, psöriasis gözlenmiştir. Sweet Sendromu için hem histopatolojik incelemenin hem de klinik bulguların gerekli olduğu 1986 yılına ait tanı kriterleri kullanılmıştır. Cilt biyopsisine ihtiyaç duyulmadan, plakların lokalizasyonu ve klinik özellikleriyle psöriasis tanısı konulmuştur. Pannikülit olarak değerlendirilen cilt lezyonlarından çoğu zaman klinik şüphe uyandırmadığından biyopsi ile değerlendirme yapılmamış, anamnez ve muayene bulgularıyla tanı konulmuştur. Chapel Hill Konsensus Konferansı sonrasında 2012 yılında kutanöz LCV tekrardan tanımlanmış olup tanının cilt biyopsisi ile desteklenmesi gerekmektedir. Yine bu konferansta diğer vaskülit tanımları da gözden geçirilmiştir. Uluslararası Çalışma Grubu tarafından 1991 yılında tekrarlayan oral aftın major kriter olduğu ve eşlik eden tekrarlayan genital ülser, göz bulguları, cilt bulguları, paterji testi pozitifliğinden ikisinin olduğu tanı kriterleri ile çalışmadaki BS tanımlanmıştır. RA, *American Rheumatism Association* (ARA) 1987 ve *American College of Rheumatology* (ACR)/*European League Against*

Rheumatism (EULAR) 2010 kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. SLE için 1997 ACR ve 2012 *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)'in sınıflama kriterleri kullanılmıştır. Çalışmadaki AAA hastalarının tanısı 1997 yılındaki Tel Hashomer kriterlerine göre konmuştur. İBH ise hastaların klinikleri, dışkı örnekleri, endoskopik incelemeleri ve patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. SiOH'ların tedaviye yanıtları klinik, immünolojik, biyolojik ve radyolojik kriterlere göre değerlendirilmiştir. Tanı anındaki kliniğin tamamen düzelmesi klinik yanıt, akut faz reaktanlarının normal seviyeye gelmesi biyolojik yanıt ve eğer mümkünse bakılan immünolojik belirteçlerin düzelmesi ise immünolojik yanıt olarak tanımlanmıştır. Tam yanıt için bunların üçünün de sağlanması gerekmektedir. Kısmi yanıt da ise bu 3 kriterde yüzde elliden fazla düzelme olması gerekmektedir.

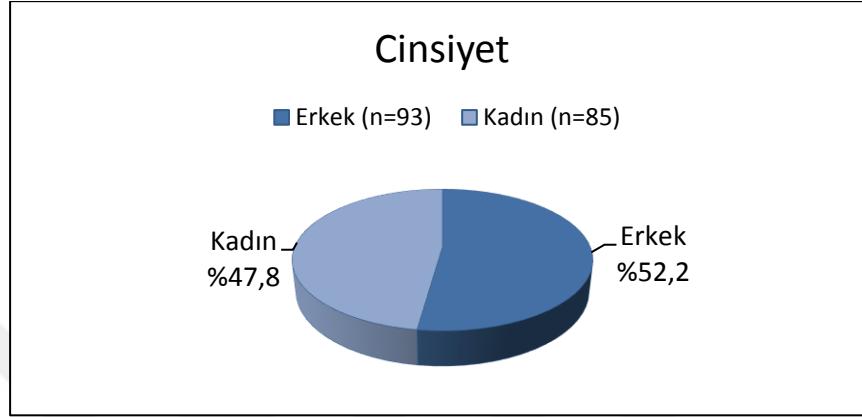
3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verilerinin raporlanmasında minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, sıklık ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test, ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişki düzeyinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p < 0.200$) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler çok değişkenli analizlere dahil edilmiştir.

4. BULGULAR

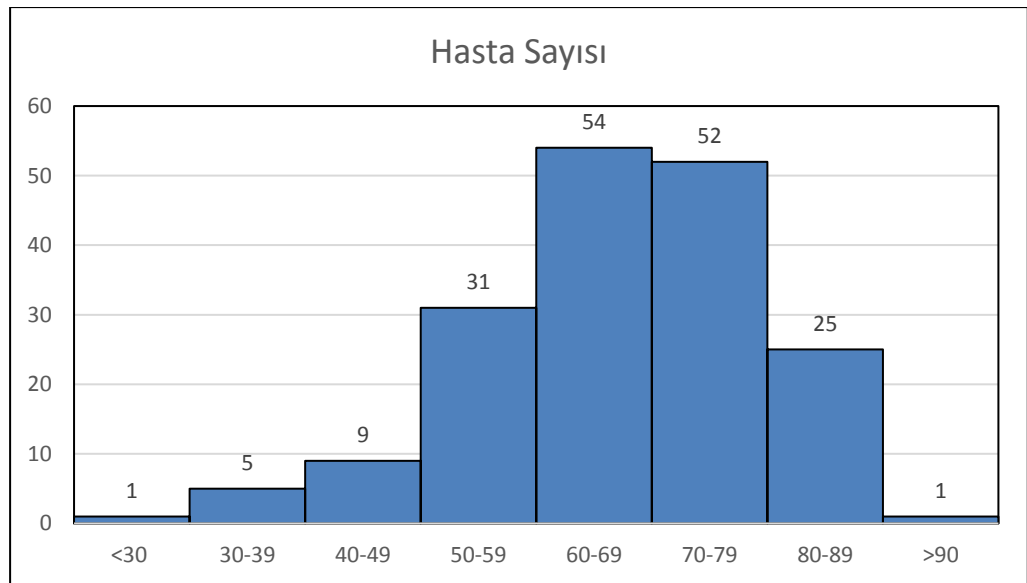
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmamızdaki 178 hastanın 93'ü (%52,2) erkek, 85'i (%47,8) ise kadındı (Şekil 2). Erkek/kadın oranı 1,09'du.



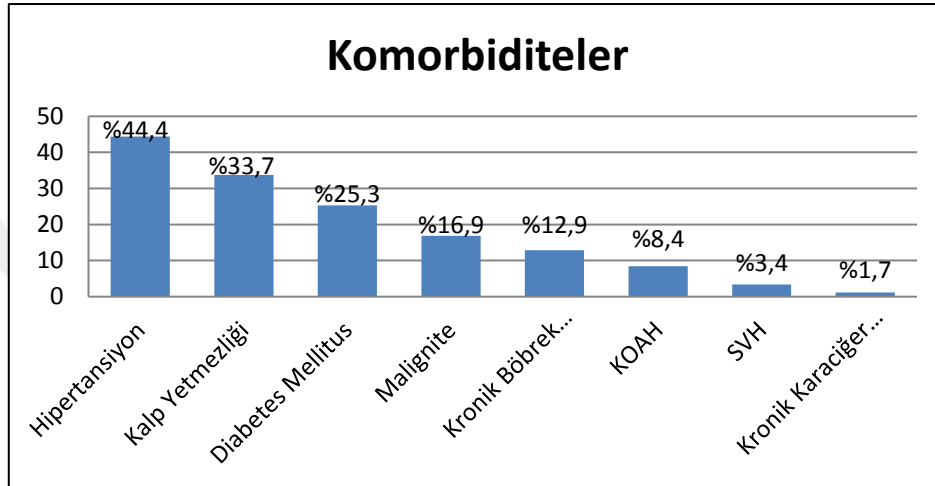
Şekil 2. Hastaların Cinsiyet Dağılımları.

Hastaların yaşları 25 ile 90 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş $66,49 \pm 12,45$; ortanca yaş 68 idi. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımlarına bakıldıklarında, 30 yaş altı 1 kişi, 30-39 aralığında 5 kişi, 40-49 aralığında 9 kişi, 50-59 aralığında 31 kişi, 60-69 aralığında 54 kişi, 70-79 aralığında 52 kişi, 80-89 aralığında 25 kişi ve ≥ 90 yaş 1 kişi görülmüştür. (Şekil 3)



Şekil 3. Hastaların Yaş Dağılımları.

Hastaların tanı anında 57'sinde (%32) eşlik eden herhangi bir hastalık olmayıp, 121'inde (%68) eşlik eden bir veya birden fazla sistemik hastalık bulunmaktaydı. Bunların 79'unda (%44,4) sistemik arteriyel hipertansiyon, 45'inde (%25,3) diabetes mellitus, 60'ında (%33,7) kalp yetmezliği, 30'unda (%16,9) malignite, 23'ünde (%12,9) kronik böbrek hasarı, 15'inde (%8,4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 6'sında (%3,4) serebrovasküler hastalık (SVH), 3'ünde (%1,7) kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 4. Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı.

Malignitesi olan hastalardan dört kişi (%13,3) larinks kanseri, 4 kişi (%13,3) prostat, 4 kişi (%13,3) meme, 3 kişi (%10) mesane, 3 kişi (%10) nöroendokrin tümör, 2 kişi (%6,66) akciğer, 2 kişi (%6,66) kolorektal, 1 kişi (%3,33) pankreas, 1 kişi (%3,33) bazal hücreli, 1 kişi (%3,33) over, 1 kişi (%3,33) tiroid kanseri, 1 kişi (%3,33) non-hodgkin lenfoma tanılıdır. Bunlardan 1 kişi (%3,33) meme ve over kanseri, 1 kişi (%3,33) de hem akciğer adenokanseri hem de nöroendokrin tümör tanılıdır.

Hastaların 134'ü (%75,3) MDS tanısı almış olup 32'si (%18) MDS-RCMD'dir. Yirmi dördüne (%13,5) MDS tanısı konmuş olup herhangi bir alt grup analizi belirtilmemiştir. On sekiz hasta (%10,1) MDS-RAEB-2 olup bunlardan 2 tanesinde AML ayrımı yapılamamıştır. On dört hasta (%7,9) MDS-RAEB-1 olup bunlardan 1 tanesi de miyelofibrosis ile seyretmektedir. İki hastada MDS-RAEB-1 ve RAEB-2 ayrımı yapılamamıştır. Dokuz hastanın (%5) tanı anında MDS'den AML'ye tranformasyonu gerçekleşmişti. Sekiz hasta (%4,5) MDS-RARS, 7 hasta (%3,9) MDS-MLD, 6 hasta (%3,4) MDS-RA, 5 hasta (%2,8) MDS-5q del, 4 hasta (%2,24) MDS-RARS-T, 4 hasta

(%2,24) hiposellüler MDS, 3 hasta MDS-sınıflandırılmayan, 2 hasta MDS-RS olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta MDS-RCUD, 1 hasta fibrotik MDS, 1 hasta refrakter trombositopeni ile seyreden MDS, 1 hasta MDS RS/MLD, 1 hasta da MDS-ULD (Eritroid)'dir.

19'u (%10,7) KMML-1; 7'si (%3,9) KMML-2, 1'inde KMML-2 ve AML ayrımı yapılamamış; 6'sı (%3,4) sınıflandırılmayan MDS/MPN; 1'inde MDS ve KMML ayrımı yapılamamış; 1'i de blast yüzdesi hesaplanamayan KMML'dir. (Tablo 12)

MDS, alt gruplarının bu kadar çeşitli olmasındaki sebep çalışmaya alınan yıllar arasında sınıflandırmaya 3 kez güncelleme gelmesidir.

Tablo 12. Çalışmadaki MDS ve KMML alt tipleri.

Miyeloid Neoplaziler	
	Sayı (%)
MDS	134 (%75,3)
• MDS-RCMD	32 (%18)
• MDS-RAEB 1	14 (%7,9)
• MDS-RAEB 2	18 (%10,1)
• MDS-RARS	8 (%4,5)
• MDS-MLD	7 (%3,9)
• MDS-RA	6 (%3,4)
Diğerleri	
• MDS	24 (%13,5)
• MDS-5q	5
• MDS-RARS-T	4
• MDS-Hiposellüler	4
• MDS-Sınıflandırılmayan	3
• MDS-RS	2
• MDS-RAEB 1 ve 2 Ayrımı Yapılamayan	2
• MDS-RCUD	1
• MDS-Fibrosis	1
• MDS-RT	1
• MDS-MLD/RS	1
• MDS-SLD	1
MDS'den AML'ye transformasyon	9 (%5)
MDS/MPN	35 (%19,7)
• MDS/MPN Sınıflandırılmayan	6 (%3,4)
• KMML	29 (%16,3)
• KMML-1	19 (%10,7)
• KMML-2	7 (%3,9)
• KMML	1
• KMML-2 ve AML Ayrımı Yapılamayan	1
• MDS ve KMML Ayrımı Yapılamayan	1

Hastaların tanı anında bakılan laboratuvar değerleri irdelendiğinde, ortalama hemoglobin 9 g/dl, lökosit 6.900/mm³ (nötrofil 3.507/mm³) ve trombosit 160.770/mm³ olarak saptanmıştır. C reaktif protein (CRP) için laboratuvar üst sınırı 5 mg/L ve tanı anında 64 hastanın CRP değeri <5 mg/L'di. Hastaların ortalama CRP değeri 29,58 mg/L'di. EPO için üst sınır 18,5 mlu/ml olarak alınmıştır ve tanı anında 68 hastanın EPO değerlerine ulaşılmış olup, 3 hastanın >200 mlu/ml, 2 hastanın >750 mlu/ml, 1 hastanın >792 mlu/ml ve 1 hastanın yüksek olarak saptanmıştır. Altmış sekiz hastanın ortalama EPO değeri 150,17 mlu/ml'dir. (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri.

	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Hgb (g/dl)	175	4	15,5	9	9,03	1,97
Trombosit (/mm ³)	173	3.000	770.000	116.500	160.770	141.377
Lökosit (/mm ³)	174	1	55.400	4.200	6.900	8.551
Nötrofil (/mm ³)	171	100	50.000	1.830	3.570	5.960
CRP (mg/L)	150	0	317	6,2	29,58	53,04
EPO (mlu/ml)	74	11,6	2783	76	187,03	370,88

4.2. Hastaların Kemik İliği Biyopsi ve Aspirasyonlarının Özellikleri

Hastaların kemik iliği biyopsileri incelendiğinde 10 hastanın kemik iliği blast yüzdesine ulaşamamış olup, 1 hastaninkinde de sayısal veri elde edilememiştir. Yüz altmış yedi hastanın 115'inde (%68,86) <%5 blast, 21'inde (%12,57) %5-10 blast, 21'inde (%12,57) %10-20 blast, 10'unda (%5,98) ≥%20 blast mevcuttu.

Yüz altmış dokuz hastanın kemik iliği sellülerite açısından değerlendirilebilmiş olup, yedisi (%4,1) hiposellüler, 7'si (%4,1) normosellüler/hiposellüler, 22'si (%13) normosellüler, 18'i (%10,7) normosellüler/hipersellüler ve 115'i (%68) ise hipersellülerdi.

Yüz yetmiş sekiz hastanın 169'u kemik iliğinde fokal eosinofili artışı açısından değerlendirilmiş, 23'ünde (%13,6) kemik iliğinde fokal eosinofil artışı saptanmış olup 146'sında (%91,82) saptanmamıştır.

Yüz otuz üç hastanın (%74,7) sitogenetik sonuçlarına ulaşılmıştır. Ulaşılamayan 45 hastanın 4'ü, kemik iliği aspirasyonundan yeterli metafaz elde edilemediği için değerlendirilememiştir. Dokuz hastada FISH ile çalışılan MDS paneli (del 5q 33-34; del 7q31; del 20q12; trizomi 8, del 5q31 ve t(3;3)) negatif olarak sonuçlanmıştır. Otuz iki hastada ise ne konvansiyonel sitogenetik ne de FISH ile MDS paneli çalışılmıştır. Yüz otuz üç hastanın 74'ünde normal karyotip, 41'inde kompleks karyotip tespit edilmiş olup 18'inde de diğer kromozomal anomaliler gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Sitogenetik Sonuçları.

	Hasta Sayısı	Özellikler
Normal	74	2 hasta: FISH ile 5q delesyonu 1 hasta: FISH ile 5q delesyonu ve RUNX1T1 (+) 1 hasta: FISH ile 7q delesyonu ve monozomi 7 (+)
Kompleks	41	2 hasta: 5q del, 7q del ve 20q del 1 hasta: 5q ve 7q del 1 hasta: 5q del 1 hasta: 5q del ve diploid, hipodiploid, tetraploid anomali 1 hasta: 5q del, monozomi 7, +2; 16 1 hasta: 43~45,X,-Y[cp13]/46,XY[2] 1 hasta: 43~45,XX,-15[cp3]/46,XX[14]
Diğerleri	18	5 hasta: Trizomi 8 4 hasta: 5q delesyonu 2 hasta: Monozomi 7 1 hasta: 7q delesyonu ve 12p delesyonu 1 hasta: 11. Kromozom delesyonu 1 hasta: 6/20 diploidi, 4/20 hipodiploidi 1 hasta: 5q delesyonu ve inversiyon 9 1 hasta: 21. Kromozom trizomisi 1 hasta: 5q delesyonu ve 7q delesyonu 1 hasta: 1/20 poliploidi
Değerlendirilemeyen	45	32 hasta: Sitogenetik ve FISH yok 9 hasta: FISH ile MDS paneli negatif 4 hasta: Değerlendirilebilecek metafaz yok

4.3. Hastaların Risk Gruplarının Dağılımı

Yüz otuz dört MDS tanılı hastanın 26'sının sitogenetik verilerine, 5'inin kemik iliği blast yüzdesine ve 1'inin de tanı anındaki hemogramına ulaşamadığı için risk skorları hesaplanamamıştır. Mevcut verilerle MDS tanılı yüz iki hastanın risk skorlaması IPSS ve R-IPSS'e göre değerlendirilmiştir. IPSS'e göre 5 kişi yüksek riskli, 21 kişi orta-2, 50 kişi orta-1, 26 kişi de düşük riskli grupta yer almıştır. R-IPSS'e göre 9 kişi

çok düşük, 41 kişi düşük, 25 kişi orta, 17 kişi yüksek ve 10 kişi de çok yüksek riskli grupta yer almıştır.

MDS/MPN sınıflandırılmayan grupta olan 6 hastanın risk skorlaması da IPSS ve R-IPSS'e göre yapılmıştır. Bu hastaların 3'ünün sitogenetik verilerine ulaşılamamış olup diğer 3 hastanın 2'si IPSS'e göre orta-1 riskli, 1'i düşük riskli; R-IPSS'e göre 1'i yüksek, 1'i orta ve 1'i de çok düşük riskli grupta yer almıştır.

KMML tanılı hastaların MDAPS ve CPSS'e göre risk skorları hesaplanmıştır. Yirmi dokuz hastanın 1'inin tanı anındaki hemogramına, 1'inin de kemik iliği blast yüzdesine ulaşamadığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. MDAPS'a göre 27 hastanın 1'i yüksek, 7'si orta-2, 12'si orta-1, 7'si düşük riske sahiptir. CPSS'ye göre 6 hastanın sitogenetik verilerine 1'inin de kemik iliği blast yüzdesine ulaşamadığı için 22 hasta değerlendirilmiştir. Yüksek riske sahip 5 kişi, orta riske sahip 13 kişi, düşük riske sahip 4 kişi saptanmıştır (Tablo 15).

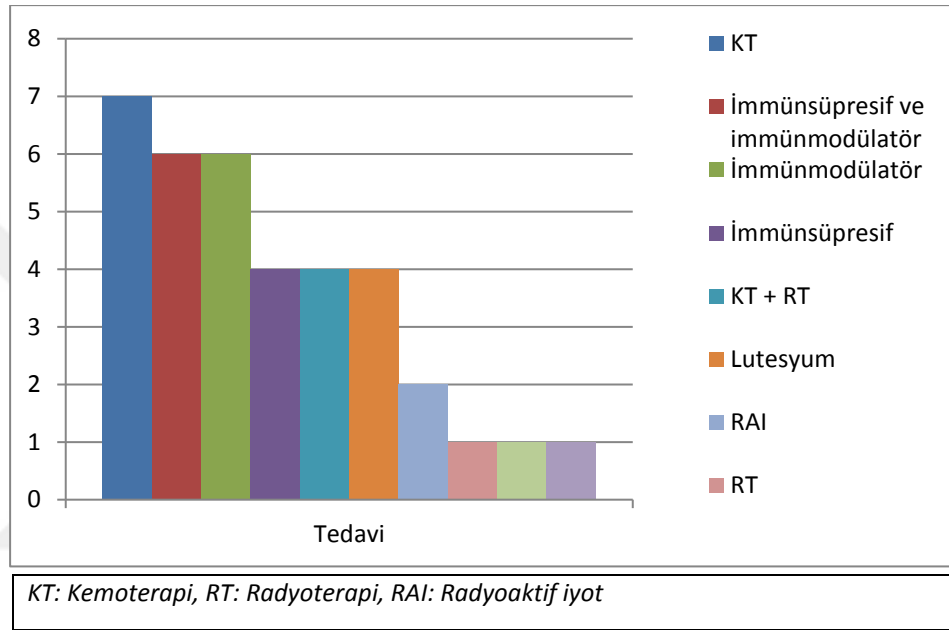
Tablo 15. Hastaların Risk Gruplarına Göre Dağılımı.

Risk Skor Sistemi	MDS	MDS/MPN	KMML
IPSS			
• Düşük	26 (%25,5)	1 (%33,3)	-
• Orta-1	50 (%49,1)	2 (%66,6)	-
• Orta-2	21 (%20,5)	0	-
• Yüksek	5 (%4,9)	0	-
R-IPSS			
• Çok Düşük	9 (%8,8)	1 (%33,3)	-
• Düşük	41 (%40,2)	0	-
• Orta	25 (%24,5)	1 (%33,3)	-
• Yüksek	17 (%16,7)	1 (%33,3)	-
• Çok Yüksek	10 (%9,8)	0	-
MDAPS			
• Düşük	-	-	7 (%25,9)
• Orta-1	-	-	12 (%44,4)
• Orta-2	-	-	7 (%25,9)
• Yüksek	-	-	1 (%0,1)
CPSS			
• Düşük	-	-	4 (%18,2)
• Orta	-	-	13 (%59,1)
• Yüksek	-	-	5 (%22,7)

4.4. Hastaların Daha Önce Almış Olduğu Tedaviler

Hastaların 36'sı (%20,2) MDS/KMML tanısından önce bu hastalıklara sebep olabilecek ajanlar kullanmıştır. Yedi kişi malignite nedeniyle MDS tanısından önce

kemoterapi (KT) almıştır. Altı kişi immünmodülatör, altı kişi immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi almaktaydı. Dört hasta immünsüpresif tedavi almaktaydı. 4 hastaya MDS tanısından önce nöroendokrin tümör sebebiyle Lutesyum uygulanmıştı. Dört kişi meme kanseri nedeniyle KT ve radyoterapi (RT) almıştı. Graves ve SLE tanılı bir hasta hem immünsüpresif tedavi hem de propiltiourasil (PTU) altında MDS tanısı almıştır. 1 kişide izole RT'ye, 2 kişide radyoaktif iyota (RAI), 1 kişide de alkole ikincil MDS geliştiği düşünülmektedir. (Şekil 5)



Şekil 5. MDS/KMML'ye Sebep Olabilecek Tedavi Alan Hastalar.

4.5. MDS/KMML Tanısından Önce SİOH'ların Dağılımı

MDS/KMML tanısından önce 178 hastanın 36'sında (%20,2) SİOH mevcuttu. Beş kişide (%13,9) Hashimoto, 4 kişide (%11,1) BS, 3 kişide (%8,3) gut, 3 kişide (%8,3) RA, 3 kişide (%8,3) SNA, 2 kişide (%5,6) SLE, 2 kişide (%5,6) Sweet sendromu, 2 kişide (%5,6) psöriasis, 1 kişide (%2,8) AS, 1 kişide (%2,8) Hashimoto ve RA, 1 kişide (%2,8) AAA ve BS, 1 kişide (%2,8) vaskülit ve RA, 1 kişide (%2,8) Hashimoto ve AAA beraberliği, 1 kişi (%2,8) tip 1 DM, 1 kişi (%2,8) trombotik trombositopenik purpura (TTP), 1 kişide (%2,8) Graves ve SLE, 1 kişide (%2,8) vaskülit, 1 kişide (%2,8) dev hücreli arterit (DHA), 1 kişide (%2,8) İBH, 1 kişide de (%2,8) konstitüsyonel semptomlar bulunmaktaydı.

36 hastanın 16'sı (%44,4) erkek, 20'si (%55,6) kadın ve Erkek/Kadın oranı 0,8'di. Tanı anında ortalama yaş ise 60,5'ti. SİOH ile MDS/KMML arasında ortalama 11,89 ay bulunmaktaydı. 36 hastanın 7'sinin sitogenetik sonuçlarına ulaşamadı. Bunlardan 1'inde FISH ile çalışılan MDS paneli negatif 1'inde de monozomi 7 saptandı. 16 hastanın sitogenetik sonucu normal olsa da 1'inde FISH ile 7q delesyonu ve monozomi 7 saptandı. 11 hastada kompleks karyotip saptandı. 1'inde 5q delesyonu; 1'inde 5q delesyonu, 7q delesyonu ve +2; 1'inde t(4;13), 7q delesyonu ve -18 saptandı. 2 hastada ise trizomi 8 pozitifliği gözlemlendi. İyi sitogenetik özellikli 15 (%41,7), orta 2 (%5,6), kötü 12 (%33,3) hasta bulunmaktaydı. MDS, MDS/MPN tanılı 25 kişinin IPSS'e göre 8'i (%32) düşük, 13'ü (%52) orta-1, 2'si (%8) orta-2, 2'si (%8) ise yüksek riskliydi. R-IPSS'e göre 2 kişi (%8) çok düşük, 11 kişi (%44) düşük, 10 hasta (%40) orta ve 2 hasta (%8) çok yüksek riskliydi. KMML tanılı 3 hastanın CPSS'ye göre 1'i (%33,3) düşük, 1'i (%33,3) orta riskliydi ve 1 kişinin de sitogenetik verisine ulaşamadığı için değerlendirme yapılamadı. MDAPS'a göre 1 hasta (%33,3) yüksek, 2 kişi (%66,6) de orta-1 riskliydi. 1 kişide MDS/KMML ayrımı yapılamadığından risk skorlamaları IPSS'e göre orta-1, R-IPSS'e göre düşük, CPSS'e göre orta, MDAPS'a göre orta-1 şeklindeydi. Hastaların 24'ü (%82,8) düşük, 5'i (%17,2) ise yüksek risk skorlamalarına sahipti (Tablo 16).

MDS/KMML tanısından önce SİOH'u olanların ortalama hemoglobin değeri 9,5 g/dl; ortalama lökosit değeri 4.300/mm³; ortalama nötrofil değeri 1.750/mm³; ortalama trombosit değeri ise 165.000/mm³tü. Ortanca CRP değeri ise 7,85 mg/L'di.

Tablo 16. MDS/KMML Tanısından Önce SİOH'u Olanların Özellikleri.

	Yaş	MDS tipi	Blast	Karyotip	Risk		CRP	SİOH	Zaman (Ay)
					IPSS CPSS	R-IPSS MDAPS			
1	52/K	MDS	0	Kompleks	Orta-1	Orta	0,5	Hashimoto	2 hafta
2	67/K	RARS	0	Kompleks	Orta-1	Orta	3,29		76
3	69/K	MDS	4	Normal	Orta-1	Orta	1,33		NA
4	70/K	MDS	0	Kompleks	Orta-2	Orta	13		NA
5	60/K	RAEB-1	2	Kompleks	Orta-2	Orta	9,8		72
6	58/E	MLD	<%5	Normal	Düşük	Düşük	52	MK BS	12
7	50/E	MDS/MPN	%2	Normal	Düşük	Ç. Düşük	NA	Vask BS	18
8	40/K	MDS	%1	Trizomi 8	Orta-1	Düşük	45	Gis BS	48
9	57/E	MDS/AML	%29	-	-	-	300	Vask BS	300
10	78/K	MDS	0	-	-	-	10,6	Gut	3 hafta
11	56/E	RCMD	0	Normal	Orta-1	Orta	64,7		NA
12	41/K	Hiposellüler	0	-	-	-	317		120
13	66/K	RARS-T	0	Normal	Düşük	Düşük	12,5	RA	12
14	42/K	RCMD	<%5	Normal	Orta-1	Orta	3		84
15	56/K	RAEB-2	%15	Kompleks	Yüksek	Ç.Yüksek	1,4		84
16	78/E	KMML-2	-	-, FISH neg	-	Yüksek	137,5	Seronegatif	6
17	60/K	RAEB-1	%9	Normal	Orta-1	Orta	5,9	Artrit	36
18	55/K	MDS/AML	%76	Kompleks	-	-	4,9		120
19	39/K	MDS-UNK	%3	Normal	Düşük	Düşük	1	SLE	48
20	82/K	RS	<%5	-	-	-	1,7		9
21	59/E	RAEB-2	%15	Kompleks,5q	Yüksek	Ç.Yüksek	-	Sweet Send	2
22	75/E	RCMD	<%5	Kompleks	Orta-1	Düşük	3,38		5
23	68/E	RS	0	Kompleks	Orta-1	Düşük	4,4	Psöriasis	96
24	60/E	MDS/MPN	%6	Normal	Orta-1	Orta	31,7		120
25	60/E	RCMD	0	Normal	Orta-1	Ç.Düşük	0,63	AS	60
26	62/K	RCUD	%4	Normal	Düşük	Düşük	4,67	Hashimoto + RA	60
27	25/K	MDS/AML	%24	7q del (FISH) Monozomi 7 (FISH)	-	-	152	AAA+BS	60
28	61/K	MDS	%2	Kompleks	Orta-1	Düşük	0,82	Hashimoto + AAA	6
29	68/E	MDS	0	Normal	Düşük	Düşük	93	Vaskülit + RA	1
30	44/K	KMML-1	<%5	Normal	Düşük	Orta-1	2,08	Graves + SLE	7
31	64/E	MDS	0	Normal	Düşük	Düşük	2,86	Tip 1 DM	432
32	68/E	MDS	0	-	-	-	192	TTP	1
33	65/E	MDS/KMML	0	Trizomi 8	Orta-1 Orta	Düşük Orta-1	39,2	Konst semp	6
34	62/K	MDS	%1	Normal	Düşük	Düşük	0,09	Vaskülit	96
35	77/E	KMML-1	%7-8	-, Monozomi 7 (FISH)	Orta	Orta-1	43	DHA	12
36	65/E	MDS	0	Kompleks	Orta-1	Orta	13	İBH	24

4.6. MDS/KMML Tanısından Sonra SİOH'ların Dağılımı

MDS/KMML tanısıyla aynı anda veya tanısından sonra 20 hastada (%11,2) SİOH tespit edilmiştir. Bunların 3'ünde MDS/KMML öncesinde başka bir SİOH bulunmaktaydı. 2'sinde gut, 1'inde ise konstitüsyonel semptomlar vardı. MDS/KMML tanısından sonra bunlarda sırasıyla nekrotizan nötrofilik vaskülit, SNA ve

gastrointestinal tutulumlu BS gelişmiştir. Bunlar dışında 5 hastada (%25) pannikülit, 2'sinde (%10) SNA, 2'sinde (%10) LCV, 2'sinde (%10) serözit, 1'inde (%5) pannikülit ve SNA beraberliği, 1'inde (%5) SNA ve Crohn beraberliği, 1'inde (%5) dermatomiyozit, 1'inde (%5) polimiyalji romatika (PMR), 1'inde (%5) otoimmün hemolitik anemi (OIHA) ve 1 hastada (%5) papülopüstüler döküntü görülmüştür.

17 hastanın 10'u (%58,8) kadın ve 7'si (%41,7) erkekti. Erkek/Kadın oranı 0,7'di. Tanı anında ortalama yaş ise 68'di. SiOH, MDS/KMML tanısından ortalama 31,77 ay sonra görülmüştü. Sitogenetik analiz 15 hastada yapılmış olup 9'unda normal, 3'ünde kompleks karyotip, 1'inde 5q delesyonu, 1'inde 5q ve 7q delesyonu ve 1'inde trizomi 8 saptanmıştı. İyi sitogenetik özellikli 9 hasta (%52,9), orta 1 (%5,9) ve kötü ise 3 hasta (%17,6) bulunmaktaydı. MDS, MDS/MPN tanılı 15 hastanın 11'i IPSS ve R-IPSS'e göre değerlendirilmiştir. IPSS'e göre 2 (%18,2) kişi düşük, 5 (%45,5) kişi orta-1, 4 (%36,4) kişi orta-2 risklidir. R-IPSS'e göre 1 (%9,1) kişi çok düşük, 3 (%27,3) kişi düşük, 3 kişi (%27,3) orta, 3 (%27,3) kişi yüksek, 1 (%9,1) kişi çok yüksek risklidir (Tablo 17).

MDS/KMML tanısından sonra SiOH'u olanların ortalama hemoglobin değeri 8,3 g/dl; ortalama lökosit $3.200/mm^3$; ortalama nötrofil $1.600/mm^3$; ortalama trombosit ise $112.000/mm^3$ 'tü. Tanı anındaki ortalama CRP 9,78 mg/L'di.

Tablo 17. MDS/KMML Tanısıyla ve Tanısından Sonra SİOH'u Olanların Özellikleri.

	Yaş	MDS tipi	Blast	Karyotip	Risk		CRP	Antikor	SİOH	Zaman (Ay)
					IPSS CPSS	R-IPSS MDAPS				
1 2	76/K 79/E	KMML-1 RAEB-1	<%5 %5,2	Kompleks Normal	Düşük Orta-1	Düşük Orta	10,95 2,8	- RF ve antiCCP negatif	SNA	15 0
3	55/K	KMML-2	%7	-	Orta	Orta-2	36	-	Pannikülit SNA	3 11
4 5 6 7 8	75/E 65/K 90/K 52/K 63/K	RCMD MLD RA RAEB-1, myelofib RAEB-2	%0 %2 %0 <%5 %12	Normal Kompleks - - Kompleks	Orta-2 Orta-2 - - Orta-2	Yüksek Yüksek - - Yüksek	- 2 5,37 - -	- Negatif RF pozitif, diğerleri – ANA Hafif pozitif, diğerleri negatif ANA hafif pozitif, diğerleri bilinmiyor	Pannikülit	18 6 0 84 11
9	78/K	MDS	%0	-	-	-	10,6	ANA pozitif, diğerleri negatif	Nekrotizan nötrofilik vaskülit	8
10 11	80/E 68/E	RCMD KMML- 2/AML	<%5 %10- 20	Normal 5q del ve 7q del	Orta-1 Yüksek	Düşük Orta-2	15 146	- ANA, SSA pozitif, diğerleri negatif	LCV	1 6
12	56/E	RCMD	%0	Normal	Orta-1	Orta	64,7	ANA hafif pozitif, diğerleri negatif	SNA	5
13	65/K	RAEB-1	%6	5q delesyonu	Orta-1	Orta	12	-	Papülopüst üler döküntü	140
14	86/K	MDS	0	Normal	Düşük	Çok düşük	12	Ds-dna, RF, Anti-CCP negatif; ANA ve ENA NA	PMR	6
15	80/E	MDS/MP N UNK	0	-	-	-	3	-	OİHA	3
16	77/E	RCMD	0	Normal	Orta-1	Düşük	11,8	ANA ve ds-dna pozitif, diğerleri negatif	Dermatomi yozit	11
17 18	60/E 55/E	KMML-1 RAEB-2	%6 %10	Normal Kompleks	Yüksek Orta-2	Orta-1 Çok Yüksek	24 42	Negatif ANA ve ENA -, diğerleri negatif	Serözit	8 30
19	65/E	MDS/KM ML	0	Trizomi 8	Orta-1 Orta	Düşük Orta-1	39,2	ANA, ds-dna pozitif, diğerleri negatif	Gis BS	1
20	31/K	MDS	0	Normal	Düşük	Düşük	8,6	ANA zayıf pozitif, diğerleri negatif	SNA, Crohn	84 248

ANA: Anti nükleer antikor, anti-ds dna: anti *doublestranded dna*, ENA: *extractable nuclear antigen*.

4.7. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra Görülen SİOH'ların Demografik, Laboratuvar, Kemik İliği Bulgularının Karşılaştırılması

Tanı öncesi ve tanı sonrası SİOH'u olanlar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,999$). Yaş, hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil ve CRP değerleri bakımından SİOH'un MDS/KMML tanısından önce veya sonra olması istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır (sırasıyla, $p=0,058$, $p=0,068$, $p=0,440$, $p=0,094$, $p=0,414$, $p=0,937$).

SİOH'un MDS/KMML'den önce veya sonra olması kemik iliği blast yüzdesine fokal eosinofil artışına istatistiksel anlamlı etkide bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,278$; $p=0,999$).

Sitogenetik sınıflama ve risk skoru bakımından da istatistiksel olarak tanı öncesi ve sonrası SİOH'u olanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,711$; $p=0,133$).

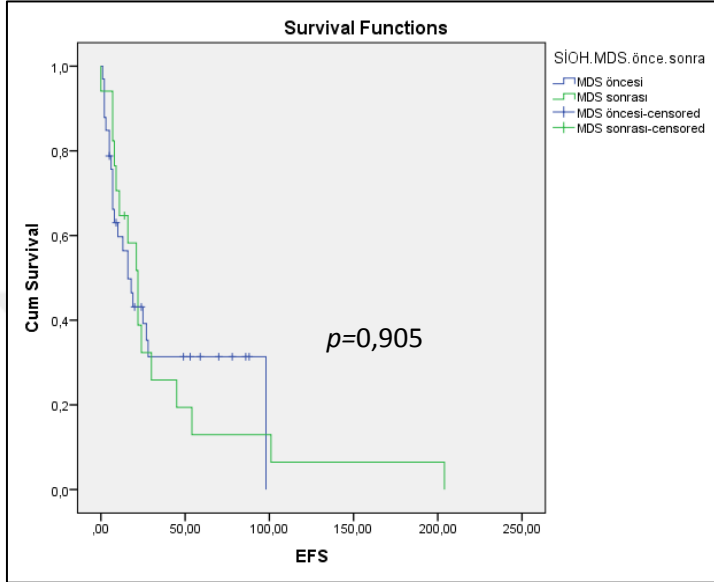
4.8. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra Görülen SİOH'ların Tedavi; EFS, PFS, LFS, OS Bulgularının Karşılaştırılması

Tanı öncesi ve tanı sonrası SİOH'u olanlar arasında birinci tedavi süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,021$). Tanı sonrası SİOH'u olanların birinci tedavi sürelerinin ortancası 4,5 ay, tanı öncesi SİOH'u olanların ise 2 ay olup, daha uzun bulundu. Her iki grup arasında birinci tedavide eritrosit süspansiyon (ES) replasmanı alma yüzdesinde anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,006$); tanı sonrası SİOH'u olanlarda ES replasmanı alma yüzdesi daha yüksekti. Diğer tedaviler bakımından fark saptanmadı ($p>0,05$).

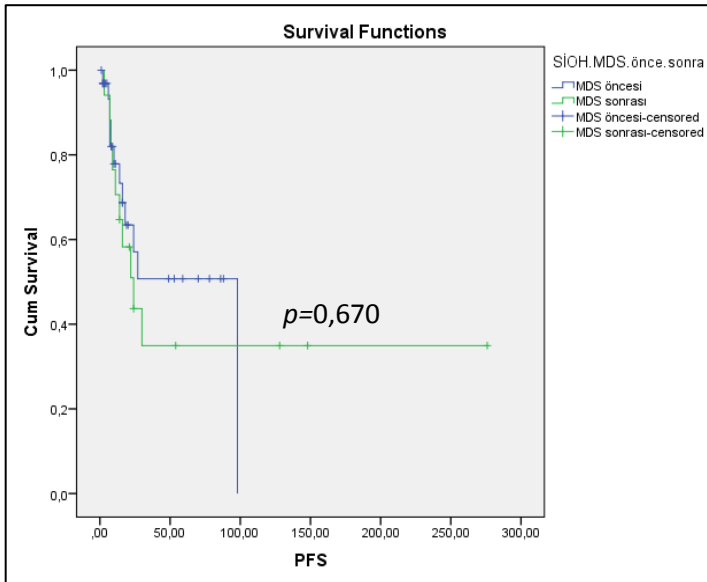
Tanı öncesi ve tanı sonrası SİOH'u olanlar arasında birinci, ikinci, üçüncü tedavi yanıtı, tedavi değişikliği ve tedavi değişikliği nedeni istatistiksel olarak benzerdi.

İki grup arasında ölüm, progresyon, lösemi gelişimi, sepsis, hemakromatozis ve takipten düşmenin içinde olduğu olayların görülme yüzdeleri anlamlı olarak farklıydı ($p=0,039$). MDS/KMML'den önce SİOH'u olanlarda olay görülme yüzdesi %66,7, MDS/KMML tanısından sonra SİOH'u olanlarda ise %94,1 ile daha yüksekti.

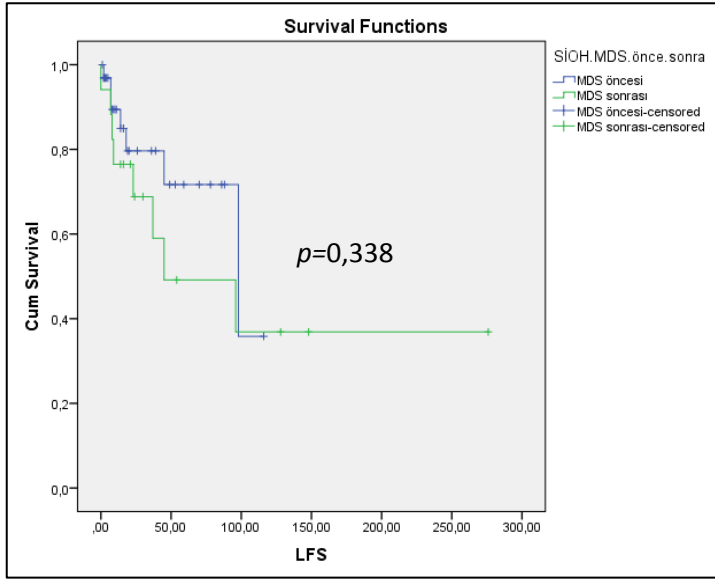
EFS, PFS, LFS ve OS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,389$; $p=0,160$; $p=0,219$; $p=0,150$)(Şekil 6-9). Tanı öncesi ve tanı sonrası SİOH'u olanlar arasında progresyon, lösemi ve ölüm görülme yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,130$; $p=0,059$; $p=0,823$).



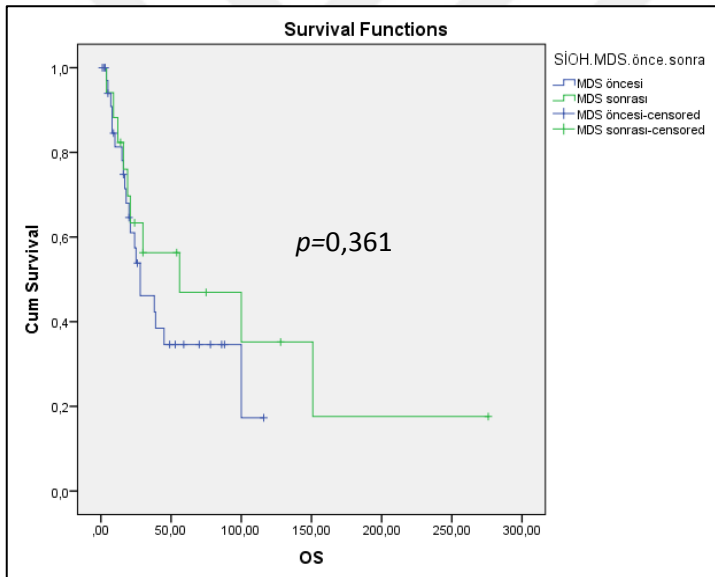
Şekil 6. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SİOH'u Olanların EFS Eğrisi.



Şekil 7. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SİOH'u Olanların PFS Eğrisi.



Şekil 8. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SİOH'u Olanların LFS Eğrisi.



Şekil 9. MDS/KMML Tanısından Önce ve Sonra SİOH'u Olanların OS Eğrisi.

4.9. SİOH'u Olan MDS/KMML Hastalarının Demografik, Laboratuvar ve Kemik İliği Özellikleri

Herhangi bir dönemde SİOH görülen MDS/KMML'li hastalarda ortalama yaş 63; hastaların 23'ü (%43,4) erkek ve 30'u (%56,6) kadındı (Kadın/Erkek: 1,2). Olguların 46'sı (%86,8) MDS, yedisi (%13,2) ise KMML tanılıydı. Yirmi dört kişi (%45,3) iyi, 3 kişi (%5,7) orta, 15 kişi (%28,3) ise kötü sitogenetik özelliklere sahipti. Blast yüzdesi <%5 olan 37 hasta (%74), %5-10 olan 6 hasta (%12), %10-20 olan 5 hasta (%10), >%20 olan

ise 2 hasta (%4) bulunmaktadı. Otuz iki hasta (%74,4) düşük risk skoruna sahipken, 11 hasta (%25,6) yüksek risk skoruna sahipti (Tablo 18).

Tablo 18. SİOH’u Olanlara İlişkin Genel Dağılımlar ve Laboratuvar Verileri.

	N	Minimum-Maksimum (Ortanca)	Ortalama±Standart Sapma
Yaş (yıl)	53	25-90 (63)	62,47±13,52
EPO Düzeyi (mlu/ml)	21	14-2783 (63)	239,61±612,89
Hemoglobin (g/dl)	52	4,6-14,4 (9,08)	9,2±2,13
Trombosit (/mm ³)	51	3.000-770.000 (155.000)	189.243,14±163.888,92
Lökosit (/mm ³)	50	1.200-55.400 (4.000)	6.920,2±8.776,17
Nötrofil (/mm ³)	48	310-50.000 (1.695)	3.830,31±7.554,39
CRP (mg/L)	48	0,09-317 (9,2)	39,17±72,06
SİOH, MDS’nin kaçınıcı ayında çıktı	19	0-140 (8)	23,11±37,67
		N	%
Cinsiyet	53		
Erkek		23	43,4
Kadın		30	56,6
MDS-KMML	53		
MDS		46	86,8
KMML		7	13,2
Sitogenetik sınıflaması	53		
Bilinmiyor		11	20,8
Çok iyi		0	0,0
İyi		24	45,3
Orta		3	5,7
Kötü		15	28,3
Çok kötü		0	0,0
Blast	52		
<%5		37	71,1
%5-10		7	13,4
%10-20		5	9,6
>%20		3	5,7
Fokal eosinofil artışı	52		
Yok		46	88,5
Var		6	11,5
Risk Skoru	43		
Düşük		32	74,4
Yüksek		11	25,6
ANA	29		
Hafif pozitif		6	20,7
Borderline		3	10,3
Pozitif		9	31,0
Negatif		11	37,9
Anti-dsdna	31		
Negatif		26	83,9
Pozitif		5	16,1
ENA	26		
Negatif		24	92,3
Pozitif		2	7,7
RF	36		
Negatif		33	91,7
Pozitif		3	8,3
Anti-CCP	31		
Negatif		28	90,3
Pozitif		3	9,7
Anti TPO/TGB	17		
Negatif		12	70,6
Pozitif		5	29,4

4.10. SiOH'u Olanların MDS/KMML'ye Yönelik Aldığı Tedaviler, Tedavi Yanıtları ve Tedavi Değişikliği

SiOH'u olan 23 MDS/KMML tanılı hasta (%43,4) ES replasmanı, 4'ü (%7,5) ES ve TS replasmanını 1. Sıra tedavisi olarak almaktaydı ve bu olgulardan 7'sine (%13,2) yalnızca replasman tedavisi uygulanmaktaydı. Dört hasta (%7,5) G-CSF, 13 hasta (%24,6) ESA tedavisini; 4 hasta (%7,5) hidroksiüre, 1 hasta (%1,9) talidomid, 2 hasta (%3,8) steroid, 1 hasta (%1,9) danazol tedavisini; 1 hasta (%1,9) desitabin, 11 hasta da (%20,8) azasitidini 1. Sıra tedavi olarak almaktaydı. Birinci sıra tedavi yanıtı değerlendirilebilen hastaların 14'ünde (%26,4) tedavi yanıtı elde edilememiştir. Üçünde (%5,7) TR, 3'ünde (%5,7) THY, 6'sında (%11,3) KHY, 1'inde (%1,9) TSY elde edilmiş olup; 1'i de (%1,9) stabil seyretmiştir.

Ortalama $9,54 \pm 17,38$ ay birinci sıra tedavi sonrasında 15 hastada tedavi değişikliğine gidilmiş olup, en sık tedavi değişikliği nedeni hastalık progresyonundur. İkinci seri tedaviler içinde ES replasmanı 12 kişiye (%22,6), ES ve TS replasmanı ise 4 hastaya (%7,5) uygulanmıştır. ESA kullanan hasta sayısı 6 (%11,3), G-CSF 2 (%3,8), Azasitidin 7 hastada (%13,2), desitabin ise 6 hastada (%11,3) ikinci seri tedavi olarak tercih edilmiştir. Bunlar dışında 2 hastada (%3,8) steroid, 2 hastada (%3,8) oksimetolon, 1 hastada hidroksiüre, 1 hastada talidomid ve 1 hastada da ise TPO-RA kullanılmıştır. İkinci seri tedavi yanıtı değerlendirilebilen hastaların %71,4'ünde tedavi başarısızlığı görülmüş olup, %7,1'inde KY, %21,4'ünde ise stabil hastalık görülmüştür (Tablo 19 ve 20). İkinci sıra tedavi ortalama $6,26 \pm 6,15$ aydır. Altı hastada 3. Seri tedaviye geçilmiş olup 2'sinde azasitidin, 1'inde desitabin, 1'inde talidomid ve steroid kombinasyonu, 1'inde desitabin ve ruksolitinib kombinasyonu, 1'inde de ES replasmanı tercih edilmiştir. Üçüncü sıra tedavide başarısızlık hastaların %75'inde görülmüş olup, %25 hasta stabil seyretmiştir.

Tablo 19. SİOH’u Olanlarda MDS/KMML’ye yönelik 1. ve 2. Sıra Tedaviler.

Tedavi	1.Sıra Tedavi Alan Hasta Sayısı, n (%)	2.Sıra Tedavi Alan Hasta Sayısı, n (%)
ES replasmanı	23 (43,4)	12 (22,6)
TS replasmanı	0 (0)	0 (0)
ES+TS	4 (7,5)	4 (7,5)
G-CSF	4 (7,5)	2 (3,8)
EPO	10 (18,9)	2 (3,8)
Darbopoetin	3 (5,7)	4 (7,5)
Hidroksiüre	4 (7,5)	1 (1,9)
TPO-RA	0 (0)	1 (1,9)
Talidomid	1 (1,9)	1 (1,9)
Lenalidomid	0 (0)	0 (0)
Desitabin	1 (1,9)	6 (11,3)
Azasitidin	11 (20,8)	7 (13,2)
Steroid	2 (3,8)	2 (3,8)
Danazol	1 (1,9)	0 (0)
Oksimetolon	0 (0)	2 (3,8)

Tablo 20. Birinci ve İkinci Seri Tedavi Yanıtları.

Tedavi yanıtı	1. Sıra Tedavi Alan Hastalar, n (%)	2. Sıra Tedavi Alan Hastalar, n (%)
KR	0 (0)	1 (7,1)
TR	3 (5,7)	0 (0)
THY	3 (5,7)	0 (0)
KHY	6 (11,3)	0 (0)
TSY	1 (1,9)	-
KSY	0 (0)	-
Yanıtsızlık	14 (26,4)	10 (71,4)
Stabil hastalık	1 (1,9)	3 (21,4)

4.11. Tüm Hastalarda MDS/KMML Yönelik Tedaviler ve Tedavi Yanıtları

Birinci ve ikinci seri tedavide en sık destek tedavisine başvurulmuş olup ES replasmanı bunlar içinde ilk sırada yer alır. Birinci seri tedavide 178 hastanın 26’sı yalnızca ES transfüzyonu almış; ikinci seri tedavide ise izole ES transfüzyonu alan 6 hasta bulunmaktadır. HMA’lar, birinci ve ikinci seri tedavide en çok tercih edilen tedavi şeklidir. Bunları ESA ve G-CSF’ler takip etmektedir (Tablo 21).

1.tedavi süreleri 0 ile 82 ay arasında değişmekte olup ortalama $9,79 \pm 15,57$ ay iken, 2.tedavi süreleri 0 ile 27 ay arasında değişmekte olup ortalama $5,98 \pm 6,26$ aydır.

Çoğu hastanın tedavi süresi tedavi yanıtını değerlendirebilecek düzeyde olmadığından veya kemik iliği biyopsisi ya da sitogenetik incelemesi olmadığından tedavi yanıt değerlendirmesi çoğu hastada tam olarak yapılamamıştır.

Tablo 21. MDS/KMML Tedavi Yanıtları.

Tedavi yanıtı	Tedavi 1 (n=178)	Tedavi 2 (n=66)	Tedavi 3 (n=20)
Değerlendirilemiyor	86 (48,3)	27 (40,9)	5 (25)
KY	2 (1,1)	3 (4,5)	0 (0)
TY	5 (2,8)	1 (1,5)	0 (0)
THY	12 (6,7)	3 (4,5)	0 (0)
KHY	22 (12,4)	1 (1,5)	0 (0)
TSY	3 (1,7)	0 (0)	0 (0)
KSY	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Başarısızlık	46 (25,8)	23 (34,8)	13 (65)
Stabil hastalık	2 (1,1)	8 (12,1)	2 (10)

4.12. MDS/KMML Tanılı Hastaların SiOH'a Yönelik Aldığı Tedaviler ve Tedavi Yanıtları

MDS/KMML tanısından önce SiOH'u olan 36 hastanın 4'ü tedavisiz takip edilmekteydi, biri almış olduğu tedavilere hasta dosyası, hastane sisteminden ulaşamadı. Bu hastalardan 13'ü birden fazla tedavi almaktaydı. Tedaviler içinde en sık steroid ve tiroid hormon replasmanı tercih edilmişti. Uygulanan steroid dozları ortalama >20mg/gün olup, yüksek doz olarak değerlendirildi. Kolşisin, hidroksiklorokin, azatiyopürin, siklofosfamid, leflunomid ve biyolojik ajanlar SiOH'u kontrol altına almak için diğer tercih edilen tedaviler arasındaydı.

MDS/KMML tanısından önce SiOH sebebiyle tedavi altında olan 25 (%69,4) hasta SiOH açısından remisyonda, 6'sı (%16,66) tedaviye yanıtızsı. Sweet sendromlu, gut tanılı ve ÜK'li 1'er hastaya bu hastalıklarına yönelik tedavi uygulanmamıştı. Kolşisin altında olan gut tanılı bir hastanın da atakları, tofusları ve serum ürik asit düzeyi bilinmediğinden tedavi yanıtı değerlendirilemedi.

Steroid ve azatiyopürin altında olan Takayasu; steroid, hidroksiklorokin, leflunomid ve rituksimab tedavileri uygulanan RA; steroid, azatiyopürin, talidomid, kolşisin, 3 seri biyolojik ajan alan AAA ve gis BS; steroid, azatiyopürin ve anti-TNF alan GİS BS'de mevcut tedavilerle inflamatuvar ve otoimmün olaylar kontrol altına alınamamıştı. Konstitüsyonel semptomlarla steroid altında olan ve sonrasında gis BS

tanısıyla steroid ve anti-TNF alan; DHA tanısıyla steroid alan bir diğer hastada da hastalıklar kontrol altına alınamamıştı. MDS/KMML açısından HMA endikasyonu olmayan GİS BS'li olgunun anti-TNF'ye refrakter olması ve ciddi bir GİS kanama geçirmesi nedeniyle AZA başlanmıştı. AZA ile konstitüsyonel semptomlar, kolonoskopiye değerlendirildiğinde terminal ileumdaki ülserler kaybolmuş, AFR yanıtı sağlanmış ve 4. ay yapılan kemik iliği biyopsisindeki displastik bulguların devam etmesine rağmen, transfüzyon ihtiyacı belirgin azalmıştı [9] (Tablo 17, Hasta numarası (no): 19, Tablo 22).

MDS/KMML tanısından önce GİS BS nedeniyle takipli bir hasta azatiyopürin, infliksimab ve adalimumab tedavileri almıştı. Azatiyopürin pansitopeni, infliksimab ikincil yanıtı, adalimumab ise birincil yanıtı kesilmiş, hasta steroid bağımlı bir hale gelmişti. Azatiyopürin kesilmesine rağmen devam eden pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisi MDS ile uyumlu bulunup, ayrıca trizomi 8 pozitifliği tespit edilmişti. Trombositopeni ve aneminin derinleşmesiyle talidomide geçildikten sonra yanıt alınamaması, uygun vericisinin olması ve genç yaşta bir hasta olması nedeniyle AHKT uygulanmıştır (Tablo 16, Hasta no: 8, Tablo 22).

KMML-1 tanısından 1 yıl önce temporal bölgedeki şiddetli baş ağrısı, konstitüsyonel semptomu ve AFR yükseliği olan 77 yaşındaki erkek hastaya başka bir merkezde DHA tanısıyla ardışık 3 gün 1 g/gün pulse steroid tedavisi uygulanmış, steroid dozunu düşürememe ve idame tedaviye yanıtı olmaması üzerine başvurduğunda makrositer bir anemi, belirgin AFR yüksekliği, ateş ve nefes darlığı saptanmış, kemik iliği biyopsisi KMML-1 ile uyumlu gelmiştir. AZA tedavisine başlanmış ve ara değerlendirmede progresyon saptanmamış ama hematolojik yanıt da sağlanmamıştı. AZA tedavisi 8 kursa tamamlandı, ancak sistemik semptomları kısmi yanıt göstermişti ve bu semptomlar açısından steroid bağımlıydı. Bu nedenle DHA tedavisinde de yer alan lenalidomid, AZA tedavisine eklense de pulse steroid ihtiyacı devam etmiştir (Tablo 16, Hasta no: 35).

MDS/KMML tanısıyla ve tanısından sonra SİOH'u olan 20 hastanın 8'i tedavisiz takip edilmiş olup, 12 kişiye SİOH'a yönelik tedavi uygulanmıştı. Tedavisiz takip edilenlerin 4'ü pannikülit, 1'i LCV, 1'i papülopüstüler döküntü, 1'i nekrotizan nötrofilik

vaskülit ve biri de serözit tanılı hastalardı. SİOH'larda remisyon sağlamak için en çok steroidlere başvurulmuştu. Steroid dışında dermatomiyozit tanılı bir hastaya hidroksiklorokin, gis tutulumlu BS tanılı bir hastaya anti-TNF, pannikülit ve SNA olan bir hastaya kolşisin, SNA ve İBH'ı olan bir hastaya da budesonid, sülfasalazin ve mesalazin tedavileri uygulanmıştı. SİOH sebebiyle tedavi alan 12 hastanın 8'inde remisyon sağlanmış, 4'ünde yüksek doz steroide rağmen remisyon sağlanamamıştı. Steroid refrakter olan bu hastalar LCV'i, seröziti, SNA ve GIS BS'u olanlardı (Tablo 22).

Yaygın LCV'i olan diğer bir olguda ise döküntüler, kemik iliği biyopsisinin patolojik değerlendirme sürecinde yalnızca yüksek doz steroide kısmi yanıt vermişti. KMML-2 tanısından sonra HMA ile tedavi endikasyonunun olması üzerine AZA tedavisine başlanılıp, steroid dozu tedrici azaltılarak kesilmiş ve döküntülerde alevlenme görülmemişti. THY veya KHY sağlanamamış, tedavinin 3. ayında sepsis nedeniyle ölüm gözlenmişti (Tablo 17, Hasta no: 11).

MDS/KMML açısından yalnızca destek tedavisiyle takip edilen, HMA endikasyonu olmayan diğer bir vakada hastalığının 15. ayında 15-20 mg/gün metil prednizolon ihtiyacı duyulan SNA gelişmesi üzerine AZA başlanmış; ancak AZA'nın ne artrit ne de MDS/KMML üzerine etkisini değerlendiremeden ölüm gerçekleşmiştir (Tablo 17, Hasta no: 2).

Tablo 22. SİOH'ların Tedaviye Yanıtları.

	SİOH Tedaviye Yanıtlı	Yanıtsız	Değerlendirilemeyen
MDS/KMML'den Önce SİOH'u Olanlar	Hashimoto (n=5) SNA (n=5) Behçet (n=3) SLE (n=2) RA (n=2) Psöriasis (n=2) AAA+Hashimoto(n=1) RA+Hashimoto (n=1) RA+Vaskülit (n=1) Sweet Sendromu (n=1) TTP (n=1) RA (n=1)	Takayasu (n=1) RA (n=1) AAA+gis BS (n=1) Gis BS (n=1) Gis BS+Konstitüsyonel semptomlar (n=1) DHA (n=1)	Sweet Sendromu (n=1) Gut (n=2) ÜK (n=1)
MDS/KMML ile Birlikte veya Onlardan Sonra	SNA (n=2) Pannikülit+SNA (n=1) Pannikülit (n=1) PMR (n=1) OİHA (n=1) Dermatomiyozit (n=1) SNA+İBH (n=1)	LCV (n=1) SNA (n=1) Serözit (n=1) Gis BS (n=1)	Pannikülit (n=4) LCV (n=1) Papülopüstüler döküntü (n=1) Nekrotizan nötrofilik vaskülit (n=1) Serözit (n=1)

4.13. SİOH'a Spesifik Tedaviye Yanıtlı ve Yanıtsız Olanların Karşılaştırılması

Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, kemik iliği bulguları ve risk skorları inflamatuvar veya otoimmüniteye yönelik aldıkları tedavilere yanıtlı olup olmama durumuna göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Sitogenetik sınıflaması orta olup SİOH'a yönelik tedavi alan hastalarda, SİOH'un tedavi yanıtı daha düşüktü ($p=0,004$). Birinci ve ikinci sıra tedaviler, tedavi yanıtları, tedavi değişikliği ve tedavi değişikliği nedeni spesifik tedaviye yanıtlı ve yanıtsız olanlarda benzerdi (Tablo 23). SİOH'a yönelik spesifik tedaviye yanıtlı olanlarda MDS/KMML'ye yönelik 2. seri tedavi olarak AZA alma yüzdesi diğer 2. sıra tedavi yüzdeleri içinde daha yüksek bulundu ($p=0,013$).

SİOH'a özgün tedaviye yanıt durumuna göre olay, progresyon, lösemi ve ölüm görülme yüzdeleri ile EFS, PFS, LFS, OS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,079$, $p=0,110$, $p=0,999$, $p=0,135$ ve $p=0,104$, $p=0,326$, $p=0,697$, $p=0,783$).

Tablo 23. SİOH açısından spesifik tedaviye yanıtlı olan ve olmayanlar arasında gerçekleştirilen değerlendirmeler.

	Yanıtsız	Yanıtlı	^a p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)	Ortanca (Q1, Q3)	
Yaş	65 (60-68)	60 (55-68)	NS
Hemoglobin (g/dl)	8,15 (5,9-11,2)	9,4 (8,4-10,7)	NS
Trombosit (/mm ³)	135.750 (54.550-321.500)	159.000 (92.000-271.000)	NS
Lökosit (/mm ³)	6.245 (3.540-9.300)	4.250 (2.885-6.625)	NS
Nötrofil (/mm ³)	2.010 (1.295-6.225)	1.675 (900-3.900)	NS
CRP (mg/L)	39,2 (12,5-45)	4,54 (2,1-36)	NS
1. Seri Tedavi (T1) Süresi (ay)	4 (2-8)	3 (0-5)	NS
2. Seri Tedavi (T2) Süresi (ay)	4 (1-7)	4 (3-9)	NS
EFS	7,5 (4-16)	15 (7-39,5)	NS
PFS	12 (6,5-16)	14 (7-39,5)	NS
LFS	16 (11-22,5)	19 (7-51)	NS
OS	18 (16-26)	21 (9-56)	NS
	n (%)	n (%)	^p değeri
Cinsiyet			NS
Erkek	4 (44,4)	16 (48,5)	
Kadın	5 (55,6)	17 (51,5)	
Sitogenetik sınıflaması			^c 0,019*
Bilinmeyen	1 (11,1)	7 (21,2)	
İyi	3 (33,3)	17 (51,5)	
Orta	3 (33,3)	0 (0)	
Kötü	2 (22,2)	9 (27,3)	
Blast			NS
<%5	5 (62,5)	24 (75)	
%5-10	2 (25)	4 (12,5)	

%10-20	1 (12,5)	3 (9,4)	
>%20	0 (0)	1 (3,1)	
Risk skoru			NS
Düşük	7 (87,5)	21 (75)	
Yüksek	1 (12,5)	7 (25)	
T1			
ES replasmanı	3 (33,3)	13 (39,4)	NS
ES+TS	1 (11,1)	3 (9,1)	NS
G-CSF	0 (0)	4 (12,1)	NS
EPO	2 (22,2)	5 (15,2)	NS
Darbopoetin	1 (11,1)	1 (3)	NS
Hidroksiüre	2 (22,2)	2 (6,1)	NS
Talidomid	1 (11,1)	0 (0)	NS
Desitabin	0 (0)	1 (3)	NS
Azasitidin	2 (22,2)	8 (24,2)	NS
Steroid	1 (11,1)	1 (3)	NS
T1 Tedavi yanıtı			NS
TY	1 (11,1)	2 (6,1)	
THY	0 (0)	1 (3)	
KHY	1 (11,1)	4 (12,1)	
TSY	0 (0)	1 (3)	
Yanıtsızlık	5 (55,6)	7 (21,2)	
Stabil hastalık	1 (11,1)	0 (0)	
T1 Tedavi değişikliği			NS
Hayır	5 (55,6)	25 (75,8)	
Evet	4 (44,4)	8 (24,2)	
T1 Değişikliği Nedeni			NS
Yanıtsızlık	3 (37,5)	2 (14,3)	
Progresyon	1 (12,5)	7 (50)	
Ölüm	2 (25)	0 (0)	
Stabil	2 (25)	3 (21,4)	
Yanıtli	0 (0)	2 (14,3)	
T2	6 (66,7)	10 (30,3)	NS
ES	3 (33,3)	6 (18,2)	NS
ES+TS	0 (0)	3 (9,1)	NS
EPO	0 (0)	1 (3)	NS
Hidroksiüre	2 (22,2)	2 (6,1)	NS
TPO-RA	0 (0)	1 (3)	NS
Talidomid	1 (11,1)	0 (0)	NS
Desitabin	1 (11,1)	4 (12,1)	NS
Azasitidin	4 (44,4)	2 (6,1)	^e 0,013*
Steroid	1 (11,1)	1 (3)	NS
Oksimetolon	0 (0)	2 (6,1)	NS
T2 Yanıtı			NS
KY	1 (33,3)	0 (0)	
Yanıtsızlık	2 (66,7)	5 (71,4)	
Stabil hastalık	0 (0)	2 (28,6)	
T2 Değişikliği			NS
Hayır	3 (50)	7 (70)	
Evet	3 (50)	3 (30)	
T2 Değişikliği Nedeni			NS
Yanıtsızlık	1 (33,3)	1 (14,3)	
Progresyon	2 (66,7)	2 (28,6)	
Tedavisiz takip	0 (0)	1 (14,3)	
Yanıtli	0 (0)	1 (14,3)	
Ölüm	0 (0)	2 (28,6)	
Olay	8 (100)	20 (62,5)	NS
Progresyon	6 (75)	12 (37,5)	NS
Lösemi	2 (25)	10 (31,3)	NS
Ölüm	7 (77,8)	15 (45,5)	NS

4.14. SiOH'u Olan ve Olmayan MDS/KMML Hastaların Karşılaştırılması

Tanıda SiOH'u olan hastalar olmayanlara göre daha gençti ($p=0,005$). Cinsiyet, komorbidite, sitogenetik sınıflama ve risk skoru bakımından her iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,124$, $p=0,287$, $p=0,847$, $p=0,974$). Benzer şekilde tanı anı hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil ve CRP değerleri ile romatolojik belirteçler bakımından SiOH'u olan ve olmayan hastalar benzerdi (sırasıyla, $p=0,451$, $p=0,086$, $p=0,997$, $p=0,726$, $p=0,211$, $p>0,05$) (Tablo 24).

Herhangi bir dönemde SiOH tanısı olan hastalarda birinci sıra tedavide ES+TS replasmanı uygulanma yüzdesi SiOH'u olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,031$) (Tablo 24).

EFS, PFS, LFS ve OS süreleri ve görülme yüzdeleri SiOH'u olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,392$, $p=0,225$, $p=0,119$, $p=0,140$ ve $p=0,760$, $p=0,201$, $p=0,073$, $p=0,353$) (Şekil 10, 11).

Tablo 24. SiOH'u Olan ve Olmayan Olguların Karşılaştırılması.

	SiOH (Hayır) (n=125)	SiOH (Evet) (n=53)	^a p değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
Tanı anında yaş (yıl)	68,2 ± 11,6	62,47 ± 13,5	0,005
Tanı anı Hemoglobin (g/dl)	8,95 ± 1,9	9,2 ± 2,1	NS
Tanı anı Trombosit (/mm ³)	148.777,7 ± 129.619,3	189.243,14 ± 163.888,9	NS
Tanı anı Lökosit (/mm ³)	6.914 ± 8493,8	6.920,2 ± 8.776,2	NS
Tanı anı Nötrofil (/mm ³)	3.470,94 ± 5213,08	3.830,31 ± 7.554,4	NS
Tanı anında CRP (mg/L)	25,07 ± 40,9	39,17 ± 72,1	NS
EFS	24,71 ± 28,5	29,22 ± 37,0	NS
PFS	24,13 ± 27,1	33,08 ± 48,5	NS
LFS	27,45 ± 29	39,3 ± 50	NS
OS	30,31±31	41,1±48,3	NS
	N	%	p değeri
Cinsiyet			NS
Erkek	70 (56)	23 (43,4)	
Kadın	55 (44)	30 (56,6)	
Komorbidite	88 (70,4)	33 (62,3)	NS
Hipertansiyon	58 (46,4)	21 (39,6)	NS
DM	30 (24)	15 (28,3)	NS
İKH	47 (37,6)	13 (24,5)	NS
KBY	17 (13,6)	6 (11,3)	NS

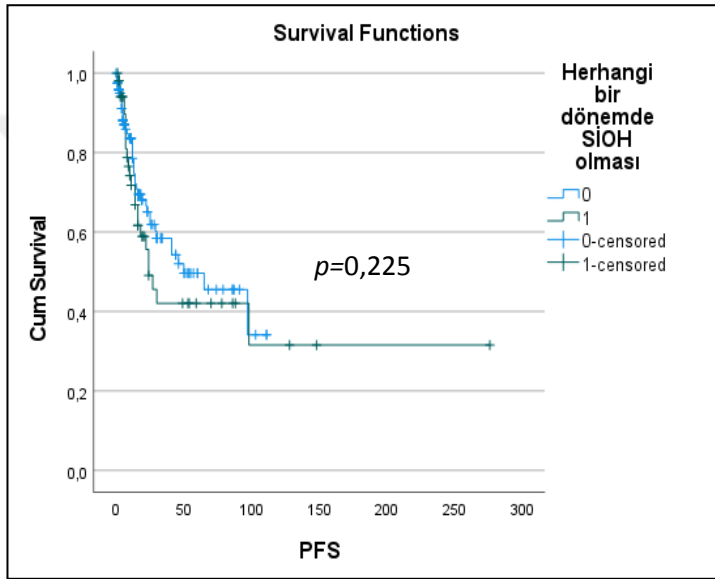
KC-S	2 (1,6)	1 (1,9)	NS
SVO	4 (3,2)	2 (3,8)	NS
KOAH	13 (10,4)	2 (3,8)	NS
Malignite	25 (20)	5 (9,4)	NS
Sitogenetik sınıflaması			NS
Bilinmiyor	34 (27,2)	11 (20,8)	
Çok iyi	1 (0,8)	0 (0)	
İyi	53 (42,4)	24 (45,3)	
Orta	8 (6,4)	3 (5,7)	
Kötü	29 (23,2)	15 (28,3)	
Çok kötü	0 (0)	0 (0)	
Blast			NS
<%5	76 (67,9)	37 (74)	
%5-10	13 (11,6)	6 (12)	
%10-20	16 (14,3)	5 (10)	
>%20	7 (6,3)	2 (4)	
Fokal eozinofil artışı	17 (14,5)	6 (11,5)	NS
Risk skoru			NS
Düşük	66 (74,2)	32 (74,4)	
Yüksek	23 (25,8)	11 (25,6)	
ANA			NS
Hafif pozitif	3 (15)	6 (20,7)	
Borderline	2 (10)	3 (10,3)	
Pozitif	3 (15)	9 (31)	
Negatif	12 (60)	11 (37,9)	
Anti-dsdna	2 (10)	5 (16,1)	NS
ENA	0 (0)	2 (7,7)	NS
RF	3 (15)	3 (8,3)	NS
Anti-CCP	0 (0)	3 (9,7)	NS
Anti TPO/TGB	2 (28,6)	5 (29,4)	NS
Olay	93 (78,2)	38 (76)	NS
Progresyon gelişimi	40 (33,6)	22 (44)	NS
Lösemi gelişimi	21 (17,6)	15 (30)	NS
Ölüm	80 (64)	30 (56,6)	NS

MDS/KMML'ye yönelik alınan birinci ve ikinci sıra tedavilerin yanıtları, tedavi değişikliği ve nedenleri, tedavi süreleri her iki grupta da benzer olup anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 25). Yalnızca, herhangi bir zamanda SiOH'u olan grupta 1. Sıra tedavi olarak ES ve TS replasman yüzdesi SiOH'u olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,031$).

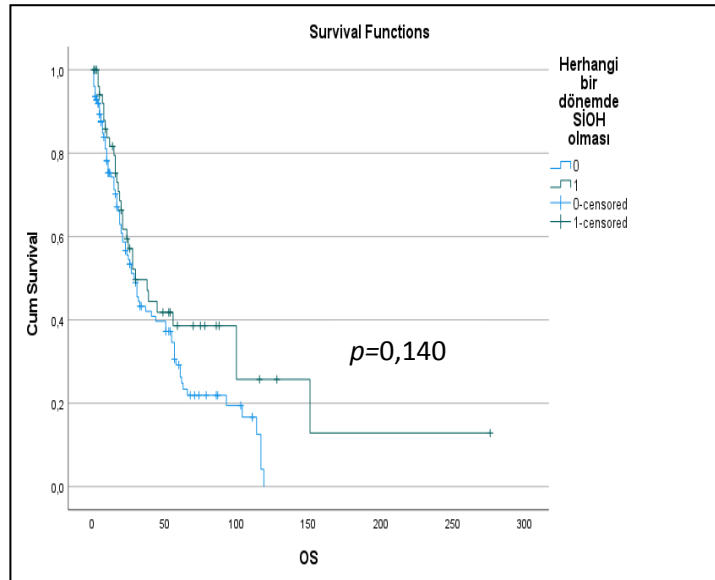
Tablo 25. SiOH'u Olan ve Olmayanların Tedavi ve Yanıtlarının Karşılaştırılması.

1.Sıra Tedavi (T1)	SiOH'u Olmayan, n (%)	SiOH'u Olan, n (%)	p değeri
ES replasmanı	58 (46,4)	23 (43,4)	NS
TS replasmanı	4 (3,2)	0 (0)	NS
ES+TS	26 (20,8)	4 (7,5)	*0,031*
G-CSF	7 (5,6)	4 (7,5)	NS
EPO	14 (11,2)	10 (18,9)	NS
Darbopoetin	11 (8,8)	3 (5,7)	NS
Hidroksiüre	6 (4,8)	4 (7,5)	NS
TPO-RA	4 (3,2)	0 (0)	NS
Talidomid	4 (3,2)	1 (1,9)	NS
Lenalidomid	7 (5,6)	0 (0)	NS
Desitabin	4 (3,2)	1 (1,9)	NS
Azasitidin	25 (20)	11 (20,8)	NS
Steroid	11 (8,8)	2 (3,8)	NS
Danazol	2 (1,6)	1 (1,9)	NS
T1 Tedavi yanıtı			NS
KR	2 (1,6)	0 (0)	
TR	2 (1,6)	3 (5,7)	
THY	9 (7,2)	3 (5,7)	
KHY	16 (12,8)	6 (11,3)	
TSY	2 (1,6)	1 (1,9)	
KSY	0 (0)	0 (0)	
Yanıtsızlık	32 (25,6)	14 (26,4)	
Stabil hastalık	1 (0,8)	1 (1,9)	
T1 Değişikliği			NS
Hayır	88 (70,4)	38 (71,7)	
Evet	37 (29,6)	15 (28,3)	
T1 Değişikliği Nedeni			NS
Yanıtsızlık	13 (19,4)	7 (24,1)	
Progresyon	17 (25,4)	9 (31)	
Yan etki	3 (4,5)	0 (0)	
Ölüm	5 (7,5)	2 (6,9)	
Stabil	19 (28,4)	6 (20,7)	
Yanıtlı	8 (11,9)	5 (17,2)	
Tedavi Reddi	2 (3)	0 (0)	
2.Sıra Tedavi (T2)			NS
Yok	79 (63,2)	33 (62,3)	
Var	46 (36,8)	20 (37,7)	
ES	20 (16)	12 (22,6)	NS
TS	1 (0,8)	0 (0)	NS
ES+TS	14 (11,2)	4 (7,5)	NS
G-CSF	7 (5,6)	2 (3,8)	NS
EPO	4 (3,2)	2 (3,8)	NS
Darbopoetin	4 (3,2)	4 (7,5)	NS
Hidroksiüre	0 (0)	1 (1,9)	NS
TPO-RA	3 (2,4)	1 (1,9)	NS
Talidomid	1 (0,8)	1 (1,9)	NS
Lenalidomid	4 (3,2)	0 (0)	NS
Desitabin	4 (3,2)	6 (11,3)	NS
Azasitidin	16 (12,8)	7 (13,2)	NS
Ara-C	2 (1,6)	0 (0)	NS
Steroid	0 (0)	2 (3,8)	NS
Oksimetolon	1 (0,8)	2 (3,8)	NS
T2 Yanıtı			NS
KR	2 (8)	1 (7,1)	
TR	1 (4)	0 (0)	
THY	3 (12)	0 (0)	
KHY	1 (4)	0 (0)	
Yanıtsızlık	13 (52)	10 (71,4)	

Stabil hastalık	5 (20)	3 (21,4)	
T2 Değişikliği			NS
Hayır	33 (71,7)	10 (50)	
Evet	13 (28,3)	10 (50)	
T2 Değişikliği Nedeni			NS
Yanıtsızlık	5 (27,8)	3 (23,1)	
Progresyon	6 (33,3)	6 (46,2)	
Yan etki	1 (5,6)	0 (0)	
Tedavisiz takip	1 (5,6)	1 (7,7)	
Yanıtli	5 (27,8)	1 (7,7)	
Ölüm	0 (0)	2 (15,4)	
3.Tedavi			NS
Hayır	111 (88,8)	47 (88,7)	
Evet	14 (11,2)	6 (11,3)	



Şekil 10. SİOH'u Olan ve Olmayanların PFS Karşılaştırılması.



Şekil 11. SİOH'u Olan ve Olmayanların OS Karşılaştırılması.

4.15. SiOH'u Olanların EFS, PFS, LFS, OS'lerin Değerlendirilmesi

SiOH'u olanların olaysız sağkalımları ortalama $29,22 \pm 37,03$ ay olup, ortancaları 16 aydı. Progresyonsuz sağkalımın ortancası da 16 aydı ve ortalaması $33,08 \pm 48,47$ 'dir. Lösemisiz sağkalım ortalama $39,34 \pm 49,82$ ay olup, ortancaları 19,5 aydır. Genel sağkalım ortalama $41,06 \pm 48,3$ ay olup, ortancaları 24 aydır (Tablo 26).

Tablo 26. SiOH'u Olan Hastaların EFS, PFS, LFS ve OS Değerleri.

Parametre	N	Minimum-Maksimum (Ortanca)	Ortalama±Standart Sapma
EFS	50	0-204 (16)	$29,22 \pm 37,03$
PFS	50	1-276 (16)	$33,08 \pm 48,47$
LFS	50	0-276 (19,5)	$39,34 \pm 49,82$
OS	53	1-276 (24)	$41,06 \pm 48,3$

4.16. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların EFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

SiOH'u olan olguların yaşlarına göre EFS süreleri ve olay görülme yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,705$ ve $p=0,508$). Cinsiyetlere göre EFS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmış olup, kadınların EFS süresi daha uzundu ($p=0,008$); her iki cinsiyet arasında olay görülme yüzdeleri benzerdi.

EFS süresi ve olay görülme yüzdesine, CRP düzeyinin anlamlı etkilediği saptandı (sırasıyla, $p=0,036$ ve $p=0,001$). CRP değeri <5 mg/L olanların EFS süresi daha uzun; olay görülme yüzdesi daha düşüktür.

BS, SNA ve pannikülit varlığına göre EFS süreleri ve olay görülme yüzdeleri benzerdi (sırasıyla, $p=0,100$, $p=0,846$, $p=0,611$ ve $p=0,560$, $p=0,416$, $p=0,314$). Hashimotonun görüldüğü vakalarda ise, Hashimoto'nun EFS süresine diğerlerinde olduğu gibi anlamlı bir etki gözlenmedi ($p=0,078$), ancak olay görülme yüzdesi Hashimoto olanlarda daha düşüktü ($p<0,001$).

Birinci seri tedavide ES replasmanı uygulanma durumuna göre EFS süreleri istatistiksel anlamlı olmayıp ($p=0,267$), ölüm, lösemi, progresyon, sepsis, ikincil hemakromatozis gibi olayların görülmesi ES replasmanı almayanlarda daha düşüktü ($p=0,003$). ES+TS uygulanmayanların EFS süresi daha uzun bulundu ($p=0,022$).

Olguların 1.tedavide ES+TS uygulanma durumlarına göre olay görülme yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,560$). Azasitidin uygulanma durumuna göre EFS süreleri ve olay görülme yüzdeleri anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,046$). AZA almayanların EFS süresi daha uzun, olay görülme yüzdesi ise daha düşüktü (Tablo 27).

Tablo 27. EFS Üzerine Olan Etkilerin İncelenmesi.

N=53	EFS	^a p değeri	Olay (Hayır)	Olay (Evet)	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
Yaş		NS			NS
<65 yıl	16 (7-53)		7 (28)	18 (72)	
≥65 yıl	16 (7-24)		5 (20)	20 (80)	
Cinsiyet		0,008*			NS
Erkek	7,5 (5-22)		3 (13,6)	19 (86,4)	
Kadın	21 (11,5-56,5)		9 (32,1)	19 (67,9)	
CRP (mg/L)		0,036*			d0,001*
<5	21 (11-59)		10 (52,6)	9 (47,4)	
≥5	8 (5-28)		2 (7,7)	24 (92,3)	
Lökosit (/mm³)		NS			NS
<4.200	21,5 (9,5-53,5)		7 (29,2)	17 (70,8)	
≥4.200	16 (7-27)		5 (21,7)	18 (78,3)	
Hemoglobin (g/dl)		NS			NS
<7	16 (8-22)		0 (0)	5 (100)	
≥7	17 (7-37,5)		12 (27,3)	32 (72,7)	
Behçet		NS			NS
Hayır	17 (7-45)		12 (26,1)	34 (73,9)	
Evet	4,5 (2,5-16,5)		0 (0)	4 (100)	
Seronegatif artrit		NS			NS
Hayır	17 (7-28,5)		11 (27,5)	29 (72,5)	
Evet	13,5 (7-70)		1 (10)	9 (90)	
Hashimoto		NS			<0,001*
Hayır	14 (7-27)		6 (14)	37 (86)	
Evet	53 (20-78)		6 (85,7)	1 (14,3)	
Pannikülit		NS			NS
Hayır	16 (7-37,5)		12 (27,3)	32 (72,7)	
Evet	22 (9-24)		0 (0)	6 (100)	
1.Tedavi ES replasmanı		NS			d0,003*
Hayır	20 (6-59)		11 (40,7)	16 (59,3)	
Evet	10 (7-24)		1 (4,3)	22 (95,7)	
1.Tedavi ES+TS		0,022*			NS
Hayır	18,5 (7-45)		12 (26,1)	34 (73,9)	
Evet	3,5 (1-10,5)		0 (0)	4 (100)	
1.Tedavi EPO		NS			NS
Hayır	15 (7-29)		11 (27,5)	29 (72,5)	
Evet	20 (10-45)		1 (10)	9 (90)	
1.Tedavi Darbopoetin		NS			NS
Hayır	16 (7-30)		11 (23,4)	36 (76,6)	
Evet	16 (8-59)		1 (33,3)	2 (66,7)	
1.Tedavi Hidroksiüre		NS			NS
Hayır	17 (7-45)		12 (26,1)	34 (73,9)	
Evet	11,5 (7-21,5)		0 (0)	4 (100)	
1.Tedavi Azasitidin		0,003*			e0,046*
Hayır	20 (8-53)		12 (30,8)	27 (69,2)	
Evet	7 (2-11)		0 (0)	11 (100)	

4.17. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların PFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yaşa göre PFS süreleri ve progresyon görülme yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,808$ ve $p=0,999$). Cinsiyetin, PFS süresini istatistiksel olarak etkilediği ve kadınların PFS süresinin daha uzun olduğu bulundu ($p=0,029$). Her iki cinsiyet arasında progresyon görülme yüzdeleri benzerdi ($p=0,183$).

CRP düzeyi <5 mg/L olanların PFS süresi ≥ 5 mg/L olanlara göre daha uzundu ($p=0,021$). Lökosit değerinin $4.200/\text{mm}^3$ 'ün altında veya üstünde olma; hemoglobin düzeyinin 7 g/dl altında veya üstünde olma durumuna göre PFS süreleri ve progresyon görülme yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, $p=0,587$, $p=0,882$ ve $p=0,312$, $p=0,150$).

BS, SNA, pannikülit ve Hashimoto PFS süresine ve progresyon görülme yüzdesine istatistiksel olarak etki etmemekteydi (sırasıyla, $p=0,390$, $p=0,827$, $p=0,570$, $p=0,188$ ve $p=0,999$, $p=0,732$, $p=0,385$, $p=0,117$).

Birinci sıra tedavide azasitidin kullanmayanların kullananlara göre PFS sürelerinin uzun, progresyon görülme yüzdelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,011$ ve $p=0,042$). (Tablo 28).

Tablo 28. PFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi.

N=53	PFS	^a p değeri	Progresyon (Hayır)	Progresyon (Evet)	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
Yaş		NS			NS
<65 yıl	16 (7-53)		14 (56)	11 (44)	
≥ 65 yıl	16 (10-22)		14 (56)	11 (44)	
Cinsiyet		0,029*			NS
Erkek	9,5 (5-22)		10 (45,5)	12 (54,5)	
Kadın	17,5 (10-68,5)		18 (64,3)	10 (35,7)	
CRP (mg/L)		0,021*			NS
<5	21 (14-59)		14 (73,7)	5 (26,3)	
≥ 5	9 (6-18)		13 (50)	13 (50)	
Lökosit (/mm³)		NS			NS
<4.200	18 (9-53,5)		16 (66,7)	8 (33,3)	
≥ 4.200	16 (7-27)		12 (52,2)	11 (47,8)	
Hemoglobin (g/dl)		NS			NS
<7	16 (8-22)		1 (20)	4 (80)	
≥ 7	16 (7,5-39,5)		27 (61,4)	17 (38,6)	
Behçet		NS			NS

Hayır	16 (8-49)		26 (56,5)	20 (43,5)	
Evet	11 (4,5-21,5)		2 (50)	2 (50)	
Seronegatif artrit		NS			NS
Hayır	16 (7,5-28,5)		23 (57,5)	17 (42,5)	
Evet	10,5 (7-70)		5 (50)	5 (50)	
Hashimoto		NS			NS
Hayır	14 (7-24)		22 (51,2)	21 (48,8)	
Evet	53 (11-78)		6 (85,7)	1 (14,3)	
Pannikülit		NS			NS
Hayır	15 (7-39,5)		26 (59,1)	18 (40,9)	
Evet	23 (9-24)		2 (33,3)	4 (66,7)	
1.Tedavi ES replasmanı		NS			NS
Hayır	19 (9-59)		17 (63)	10 (37)	
Evet	10 (7-24)		11 (47,8)	12 (52,2)	
1.Tedavi ES+TS		NS			NS
Hayır	16 (8-49)		26 (56,5)	20 (43,5)	
Evet	5,5 (2,5-12)		2 (50)	2 (50)	
1.Tedavi EPO		NS			NS
Hayır	14 (7-28,5)		21 (52,5)	19 (47,5)	
Evet	20 (10-54)		7 (70)	3 (30)	
1.Tedavi Darbopoetin		NS			NS
Hayır	16 (7-30)		26 (55,3)	21 (44,7)	
Evet	16 (4-59)		2 (66,7)	1 (33,3)	
1.Tedavi Hidroksiüre		NS			^e 0,032*
Hayır	16 (8-49)		28 (60,9)	18 (39,1)	
Evet	11,5 (7-21,5)		0 (0)	4 (100)	
1.Tedavi Azasitidin		0,011*			^e 0,042*
Hayır	18 (9-54)		25 (64,1)	14 (35,9)	
Evet	7 (2-16)		3 (27,3)	8 (72,7)	

4.18. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların LFS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Altmış beş yaşın altında veya üstünde olmanın, lökosit düzeyinin 4.200/mm³'ün altında veya üstünde olmasının, hemoglobin düzeyinin 7 g/dl'nin altında veya üstünde olmasının LFS sürelerinde ve lösemi görülme yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,698$; $p=0,958$; $p=0,680$ ve $p=0,123$; $p=0,374$; $p=0,635$). Cinsiyete göre LFS süresi değerlendirildiğinde, kadınların LFS süresinin erkeklere göre daha uzun olduğu bulundu ($p=0,016$). Lösemi görülme yüzdeleri ise her iki cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,136$).

CRP değeri <5 mg/L olanların LFS süresi CRP değeri $\geq$ 5 mg/L olanlarda göre daha uzunken ($p=0,029$); lösemi görülme yüzdesi iki grup arasında benzerdi ($p=0,086$).

BS, SNA, pannikülit ve Hashimoto'nun LFS süreleri ve lösemi görülme yüzdelere istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktadır (sırasıyla, $p=0,761$, $p=0,846$, $p=0,709$, $p=0,378$ ve $p=0,999$, $p=0,462$, $p=0,058$, $p=0,659$).

Birinci sıra tedavide ES+TS uygulanmayanların LFS süresi daha uzundur ($p=0,025$). Birinci sıra tedavide azasitidin kullanılan hastalarda kullanılmayanlara göre LFS'nin daha kısa ve lösemi görülme yüzdesini daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,020$ ve $p=0,001$).

4.19. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların OS Üzerine Etkili Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yaş, OS süresine ve ölüm görülme yüzdesine istatistiksel olarak anlamlı etki etmemektedir ($p=0,979$; $p=0,305$). OS süresi cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınların OS süresinin daha uzun olduğu saptandı ($p=0,014$).

CRP düzeyinin OS süresine etkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,084$); ancak CRP düzeyi <5 mg/L olanlarda ölüm yüzdesi daha düşüktür ($p=0,024$). Lökosit düzeyinin $4.200/\text{mm}^3$ altında veya üstünde olması, hemoglobin düzeyinin 7 g/dl'nin altında veya üstünde olmasına göre OS sürelerinde ve ölüm görülme yüzdelere anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,614$, $p=0,653$ ve $p=0,412$, $p=0,381$).

BS, SNA, Hashimoto, pannikülit olma durumunun OS sürelerine ve ölüm görülme yüzdelere etkisi olmadığı. (sırasıyla, $p=0,613$, $p=0,991$, $p=0,270$, $p=0,509$ ve $p=0,687$, $p=0,313$, $p=0,218$, $p=0,687$).

Birinci seri tedavide ES+TS replasmanı alanların OS süreleri replasman almayanlara göre daha kısaydı ($p=0,022$) (Tablo 29).

Tablo 29. OS Üzerine Etkili Parametrelerin Değerlendirilmesi.

N=53	OS	^ap değeri	Sağ	Ölü	p değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
Yaş		NS			NS
<65 yıl	20,5 (9-76,5)		14 (50)	14 (50)	
≥65 yıl	24 (16-38)		9 (36)	16 (64)	
Cinsiyet		0,014*			NS
Erkek	16 (5-38)		7 (30,4)	16 (69,6)	
Kadın	27 (17-86)		16 (53,3)	14 (46,7)	
CRP (mg/L)		NS			^d0,024*
<5	34 (20-57,5)		13 (65)	7 (35)	
≥5	16 (8-41)		9 (32,1)	19 (67,9)	
Lökosit (/mm³)		NS			NS
<4200	24 (14-56)		10 (38,5)	16 (61,5)	
≥4200	23 (9,5-47)		12 (50)	12 (50)	
Hemoglobin (g/dl)		NS			NS
<7	26 (18-30)		1 (20)	4 (80)	
≥7	21 (10-54)		21 (44,7)	26 (55,3)	
Behçet		NS			NS
Hayır	24 (12-56)		21 (44,7)	26 (55,3)	
Evet	22 (4-45)		2 (33,3)	4 (66,7)	
Seronegatif artrit		NS			NS
Hayır	24 (10-53)		20 (47,6)	22 (52,4)	
Evet	17 (12-70)		3 (27,3)	8 (72,7)	
Hashimoto		NS			NS
Hayır	21 (10-49)		18 (39,1)	28 (60,9)	
Evet	53 (20-78)		5 (71,4)	2 (28,6)	
Pannikülit		NS			NS
Hayır	21 (9-56)		21 (44,7)	26 (55,3)	
Evet	27 (19-54)		2 (33,3)	4 (66,7)	
1.Tedavide ES Replasmanı		NS			NS
Hayır	26 (16-59)		14 (46,7)	16 (53,3)	
Evet	21 (10-39)		9 (39,1)	14 (60,9)	
1.Tedavide ES+TF		0,022*			NS
Hayır	25 (15-56)		22 (44,9)	27 (55,1)	
Evet	7,5 (5,5-12)		1 (25)	3 (75)	
1.Tedavide EPO		NS			NS
Hayır	20 (9-56)		18 (41,9)	25 (58,1)	
Evet	25 (21-54)		5 (50)	5 (50)	
1.Tedavide Darbopoetin		NS			NS
Hayır	22,5 (12-54)		21 (42)	29 (58)	
Evet	26 (8-59)		2 (66,7)	1 (33,3)	
1.Tedavide Hidroksiüre		NS			NS
Hayır	24 (10-56)		23 (46,9)	26 (53,1)	
Evet	17 (14-31,5)		0 (0)	4 (100)	
1.Tedavide Azasitidin		NS			NS
Hayır	25,5 (16-54)		20 (47,6)	22 (52,4)	
Evet	15 (4-56)		3 (27,3)	8 (72,7)	

4.20. Tüm Hastalarda EFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar

MDS/KMML tanılı hastalarda, tanı anındaki yaş ile EFS süreleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu saptandı, tanı anındaki yaş ne kadar ileriye EFS süresi de o kadar kısadır ($r=-0,167$, $p=0,030$). Ölüm, lösemik transformasyon, progresyon, ikincil hemakromatozis, sepsis gibi olay görülen olguların tanı yaşları daha ileriydi ($p=0,028$).

Tanı anındaki hemoglobin, trombosit, lökosit ve nötrofil değerlerinin EFS sürelerine istatistiksel anlamlılığı saptanmadı (sırasıyla, $p=0,124$; $p=0,075$; $p=0,077$; $p=0,172$). Hemoglobin ve trombosit değerleri olay görülen hastalarda daha düşüktü (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,002$). Lökosit ve nötrofil düzeyinin olay görülmesine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,077$ ve $p=0,172$).

Kemik iliği blast yüzdelere göre EFS süreleri ve olay görülme yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,006$ ve $p=0,014$). Kemik iliği blast düzeyi $<5\%$ olanların EFS süreleri, $5-10$ arası ve $10-20$ arası olanlardan daha uzundu (sırasıyla, $p=0,010$ ve $p=0,005$). Blast yüzdesi $<5\%$ olanlarda olay görülmesi blast oranı $10-20$ arası olanlardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,005$). Sitogenetik sınıfın, EFS süreleri ve olay görülme yüzdelere istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (sırasıyla, $p=0,316$ ve $p=0,109$). Risk skoru yüksek olanlarda EFS süresi daha kısa, olay görülme yüzdesi daha yüksekti (sırasıyla, $p=0,012$ ve $p=0,001$).

4.21. Tüm Hastalarda PFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar

Olguların tanı anı yaşları ile PFS süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, tanı anındaki yaş ne kadar ileriye PFS süresinin de o kadar kısa olduğu saptandı ($r=-0,197$, $p=0,010$).

Trombosit değeri yüksek olan hastalarda PFS sürelerinin uzun olduğu saptanmışken ($r=0,188$, $p=0,016$); lökosit ve nötrofil değerleri ile PFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla, $p=0,136$ ve $p=0,231$). Progresyon görülen olguların hemoglobin değerleri daha düşükken ($p=0,008$),

hemoglobin değeriyle PFS süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,322$).

Kemik iliği blast yüzdesi $<5\%$ olanların; progresyon sürelerinin $5-10$ arası ve $10-20$ arası olanlardan daha uzun olduğu (sırasıyla, $p=0,010$ ve $p=0,013$) ve progresyon görülme yüzdesinin $5-10$ arası ve $10-20$ arası olanlardan daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,049$ ve $p=0,008$).

Yüksek riskli hastalarda PFS süresinin daha kısa olduğu, progresyon görülme yüzdesinin ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,010$ ve $p=0,002$)(Tablo 30).

Tablo 30. Tüm Hastalarda PFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.

	PFS		Progresyon (Yok)	Progresyon (Var)	^a p değeri
	r	p değeri	Ortanca (Q1, Q3)	Ortanca (Q1, Q3)	
Yaş (yıl)	-0,197	0,010*	68 (59-77)	68 (60-76)	NS
Hemoglobin (g/dl)	0,077	NS	9,3 (8,2-10,5)	8,4 (7,3-9,8)	0,008*
Trombosit (/mm ³)	0,188	0,016*	128.000 (63.000-248.000)	121.500 (53.000-240.000)	NS
Lökosit (/mm ³)	-0,118	NS	4.050 (2.900-6.800)	4.400 (2.300-8.770)	NS
Nötrofil (/mm ³)	-0,096	NS	2.000 (1250-3600)	1.600 (1000-4400)	NS
	Ortanca (Q1, Q3)	p değeri	n (%)	n (%)	p değeri
Blast		^b0,006*			^c0,009*
$<5\%$	18 (6-46)		80 (70,8)	33 (29,2)	
$5-10\%$	7 (4-12)		9 (47,4)	10 (52,6)	
$10-20\%$	8 (3-18,5)		8 (40)	12 (60)	
$>20\%$	5,5 (5-6)		2 (100)	0 (0)	
Sitogenetik sınıflaması		NS			NS
Bilinmiyor	7 (5-33)		27 (64,3)	15 (35,7)	
Çok iyi	86 (86-86)		1 (100)	0 (0)	
İyi	15 (5-39)		52 (68,4)	24 (31,6)	
Orta	17 (6-44)		6 (54,5)	5 (45,5)	
Kötü	14 (5-26)		21 (53,8)	18 (46,2)	
Çok kötü			0 (0)	0 (0)	
Risk skoru		^a0,010*			^d0,002*
Düşük	16 (6-46)		69 (70,4)	29 (29,6)	
Yüksek	9 (4-18)		14 (41,2)	20 (58,8)	

4.22. Tüm Hastalarda LFS Üzerine Olan Karşılaştırmalar

İleri yaş olguların LFS süreleri daha kısayken ($r=-0,223$, $p=0,004$); yaştan lösemi gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,071$).

Trombosit değerleri yüksek olanlarda LFS süreleri anlamlı olarak daha uzundu ($r=0,184$, $p=0,019$). Hemoglobin, lökosit ve nötrofil değerleri LFS sürelerini etkilemezken; hemoglobin, trombosit ve nötrofil değerlerinin lösemi varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,011$, $p=0,028$, $p=0,045$). Lösemi görülen olguların hemoglobin, trombosit ve nötrofil değerleri daha düşüktür. Lökosit değerleri bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,149$).

Kemik iliği blast yüzdesi $<5\%$ olanların, LFS sürelerinin $5-10$ arası ve $10-20$ arası olanlardan daha uzun olduğu (sırasıyla, $p=0,017$ ve $p=0,004$) ve lösemi görülme yüzdesinin $5-10$ arası ve $10-20$ arası olanlardan daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,004$ ve $p<0,001$).

Sitogenetik sınıflamanın LFS süresi ve lösemi görülme yüzdesine anlamlı etkisi yoktu (sırasıyla, $p=0,488$ ve $p=0,803$). Yüksek risk skoruna sahip olmak LFS süresini anlamlı olarak kısalttığı ve lösemi görülme yüzdesini arttırdığı tespit edildi (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p<0,001$).

4.23. Tüm Hastalarda OS zerine Olan Karşılaştırmalar

Tanı anındaki yaşı ne kadar ileriye OS süresi de o kadar kısa bulundu ($r=-0,189$, $p=0,012$). MDS/KMML tanılı hastalarda tanı anındaki trombosit sayıları ile OS süreleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,183$, $p=0,016$), lökosit sayıları ile de anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,154$, $p=0,045$) tespit edildi. Tanı anındaki hemoglobin ve nötrofil değerlerinin OS süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0,440$ ve $p=0,752$) (Tablo 31).

Ölen olguların tanı anındaki yaşılarının daha ileri, hemoglobin ve trombosit değerlerinin ise daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0,037$, $p=0,037$, $p=0,009$).

Olguların blast düzeylerine göre OS süreleri ve ölüm görülme yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,016$). Blast oranı $<5\%$ olanların OS sürelerinin; $5-10$ arası, $10-20$ arası ve >20 olanlara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,031$, $p=0,034$ ve $p=0,004$). Ayrıca kemik iliği blast oranı $<5\%$ olanlarda ölüm yüzdesinin, $10-20$ arası

ve >%20 olanlardan daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,014$ ve $p=0,031$) (Tablo 31).

Hastaların risk skoruna göre OS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p=0,073$); ancak yüksek risk skoruna sahip olanlarda mortalite görülme yüzdesi daha yüksek bulundu ($p=0,003$).

Tablo 31. Tüm Hastalarda OS Üzerine Olan Karşılaştırmalar.

	OS		Sağ	Ölü	^a p değeri
	R	p değeri	Ortanca (Q1, Q3)	Ortanca (Q1, Q3)	
Yaş (yıl)	-0,189	0,012*	64 (56,5-75)	69,5 (60-77)	0,037*
Hemoglobin (g/dl)	0,073	NS	9,3 (8,4-10,4)	8,7 (7,5-9,9)	0,037*
Trombosit (/mm ³)	0,183	0,016*	171500 (76000-285000)	93500 (45000-185900)	0,009*
Lökosit (/mm ³)	-0,154	0,045*	4670 (3200-7000)	3840 (2400-7560)	NS
Nötrofil (/mm ³)	-0,103	NS	2100 (1360-3590)	1700 (900-4850)	NS
	Ortanca (Q1, Q3)	p değeri	n (%)	n (%)	p değeri
Blast		0,003*			0,016*
<%5	26 (10-57)		54 (47,8)	59 (52,2)	
%5-10	12 (10-18)		6 (31,6)	13 (68,4)	
%10-20	18 (6-30)		4 (19)	17 (81)	
>%20	8 (2-17)		1 (11,1)	8 (88,9)	
Sitogenetik sınıflaması		NS			NS
Bilinmiyor	15 (6-53)		14 (31,1)	31 (68,9)	
Çok iyi	86 (86-86)		1 (100)	0 (0)	
İyi	21 (10-51)		34 (44,2)	43 (55,8)	
Orta	24 (8-87)		4 (36,4)	7 (63,6)	
Kötü	20,5 (9-34,5)		15 (34,1)	29 (65,9)	
Çok kötü			0 (0)	0 (0)	
Risk skoru		NS			0,003*
Düşük	20,5 (9-57)		46 (46,9)	52 (53,1)	
Yüksek	17,5 (7-26)		6 (17,6)	28 (82,4)	

4.24. MDS/KMML Tanılı Hastalarda EFS, PFS, LFS, OS

Olguların %77,5'inde (n=131) olay varlığı saptandı. EFS süreleri 0 ile 204 ay arasında değişmekte olup ortalama $26 \pm 31,2$ aydır. Hastaların 58'inde (%32,6) sepsis, 27'sinde (%15,2) ikincil hemakromatozis gelişmiş, 33 hasta (%18,5) takipten düşmüş, 45 hastada (%25,3) tanı anında veya sonrasında lösemi gözlenmiştir. Progresyon %36,7 (n=62) hastada saptanmıştır. PFS süreleri 0 ile 276 ay arasında değişmekte olup ortalama $26,8 \pm 34,9$ aydır. Olguların %21,3'ünde (n=36) takip sırasında lösemik

transformasyon saptanmıştır. LFS süreleri 0 ile 276 ay arasında değişmekte olup ortalama $30,97 \pm 36,6$ aydır. Olguların %61,8'i (n=110) ölmüştür. OS süreleri 1 ile 276 ay arasında değişmekte olup ortalama $33,5 \pm 37,2$ aydır (Tablo 32).

Tablo 32. Tüm Hastaların EFS, PFS, LFS, OS Değerleri.

	N	Minimum-Maksimum (Ortanca)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
EFS	169	0-204 (14)	$26 \pm 31,2$
PFS	169	0-276 (14)	$26,8 \pm 34,9$
LFS	169	0-276 (17)	$30,97 \pm 36,6$
OS	178	1-276 (20)	$33,5 \pm 37,2$
Takip süresi (ay)	178	0-276 (18)	$31,3 \pm 36,2$

4.25. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Olay Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Tek değişkenli analizde cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, CRP düzeyi, MDS/KMML'ye yönelik tedavi sayısı, azasitidin uygulanması, birinci sıra tedavi değişikliği ve 2. tedavinin varlığı değişkenlerinin EFS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,013$, $p=0,020$, $p=0,031$, $p=0,006$, $p=0,002$, $p=0,019$, $p=0,010$). Diğer değişkenler ise anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 33).

Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p<0,200$) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler çok değişkenli değerlendirmeye dahil edildi. Herhangi bir dönemde SİOH'u olan kadınların, erkeklere göre 2,329 kat olay geliştirdiği görüldü [HR (95% CI)= 2,329 (1,094-4,960), $p=0,028$]. Kemik iliği blast düzeyinin %5-10 arasında olması olay geliştirme riskini 2,203 kat [HR (95% GA)= 2,203 (1,023-4,748), $p=0,044$], %20 ve üzerinde olması ise 150,889 kat [HR (95% GA)= 150,889 (132,807-1648), $p=0,001$] arttırmıştı. Ayrıca herhangi bir dönemde SİOH'u olan MDS/KMML tanılı hastaların, MDS/KMML'ye yönelik aldığı tedavi sayısının artması olay geliştirme riskini 1,703 kat arttırmıştı [HR (95% GA)= 1,703 (1,195-2,429), $p=0,003$] (Tablo 33).

Tablo 33. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Olay Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.

EFS	Olay		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Yok	Var	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yaş						
<65 yaş	7 (25,0)	21 (75,0)	Referans			
≥65 yaş	5 (20,0)	20 (80,0)	1,120 (0,599-2,095)	NS		
Cinsiyet						
Erkek	3 (13,0)	20 (87,0)	Referans			
Kadın	9 (30,0)	21 (70,0)	2,270 (1,187-4,439)	0,013*	2,329 (1,094-4,960)	0,028*
Komorbidite						
Yok	4 (20,0)	16 (80,0)	Referans			
Var	8 (24,2)	25 (75,8)	1,058 (0,557-2,010)	NS		
Hipertansiyon						
Yok	7 (21,9)	25 (78,1)	Referans			
Var	5 (23,8)	16 (76,2)	1,018 (0,537-1,928)	NS		
DM						
Yok	8 (21,1)	30 (78,9)	Referans			
Var	4 (26,7)	11 (73,3)	1,091 (0,542-2,198)	NS		
İKH						
Yok	10 (25,0)	30 (75,0)	Referans			
Var	2 (15,4)	11 (84,6)	1,049(0,522-2,107)	NS		
KBY						
Yok	11 (23,4)	36 (76,6)	Referans			
Var	1 (16,7)	5 (83,3)	1,330 (0,515-3,439)	NS		
Sitogenetik						
Çok iyi-İyi	7 (29,2)	17 (70,8)	Referans			
Orta-kötü-çok kötü	5 (27,8)	13 (72,2)	1,502 (0,713-3,164)	NS		
Blast						
<%5	12 (40,0)	18 (60,0)	Referans			
%5-10	0 (0)	14 (100)	2,346 (1,144-4,811)	0,020*	2,203 (1,023-4,748)	0,044*
%10-20	0 (0)	5 (100)	3,578 (1,302-9,836)	0,013*	0,826 (0,201-3,394)	0,794
≥%20	0 (0)	3 (100)	80,731 (8,077-806,88)	0,001**	150,889 (13,807-1648)	0,001**
IPSS/MDAPS						
Düşük	4 (36,4)	7 (63,6)				
Orta 1	6 (35,3)	11 (64,7)	1,650 (0,608-4,472)	NS		
Orta 2	1 (16,7)	5 (83,3)	2,106 (0,627-7,074)	NS		
Yüksek	0 (0)	2 (100)	8,043 (1,496-43,240)	0,015*		
Hemoglobin (g/dl)						
<7	0 (0)	5 (100)	Referans			
≥7	12 (25,5)	35 (74,5)	1,118 (0,426-2,935)	NS		
Lökosit (/mm³)						
<4200	7 (26,9)	19 (73,1)	Referans			
≥4200	5 (20,0)	20 (80,0)	1,260 (0,665-2,388)	NS		
CRP (mg/L)						
<5	9 (50,0)	9 (50,0)	Referans			
≥5	3 (10,0)	27 (90,0)	2,327 (1,079-5,020)	0,031*		
Trombosit (/mm³)						
Ort±Ss	210.425±84.547,05	182.725±181.898	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Nötrofil (/mm³)						
Ort±Ss	2.096,7±1.293,7	5.976,2±12.926,4	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Tedavi sayısı						
Ort±Ss	0,42±0,90	1,51±1,14	1,457 (1,117-1,900)	0,006**	1,703 (1,195-2,429)	0,003**
1.Tedavide ES Replasmanı						
Hayır	11 (36,7)	19 (63,3)	Referans			
Evet	1 (4,3)	22 (95,7)	1,797 (0,957-3,376)	NS		
1.Tedavide EPO						
Hayır	11 (25,6)	32 (74,4)	Referans			
Evet	1 (10,0)	9 (90,0)	1,088 (0,514-2,301)	NS		
1.Tedavide Azasitidin						
Hayır	12 (28,6)	30 (71,4)	Referans			
Evet	0 (0)	11 (100)	3,110 (1,509-6,407)	0,002**		
1.Tedavi Yanıtsızlığı						
Yok	2 (18,2)	9 (81,8)	Referans			
Var	0 (0)	17 (100)	2,089 (0,847-5,153)	NS		
Tedavi değişikliği						
Yok	12 (31,6)	26 (68,4)	Referans			
Var	0 (0)	15 (100)	2,271 (1,144-4,509)	0,019*		
2. Sıra Tedavi						
Yok	12 (34,3)	23 (65,7)	Referans			
Var	0 (0)	18 (100)	2,403 (1,232-4,686)	0,010*		

4.26. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Progresyon Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Herhangi bir dönemde SiOH'u olan MDS/KMML tanılı hastaların; cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, CRP düzeyinin ≥ 5 mg/L olması, 1. sıra azasitidin tedavisi alıyor olması, 1. tedaviye yanıtı olmama durumu, tedavi değişikliği ve 2. tedavi varlığı değişkenlerinin tek değişkenli analizde PFS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,038$, $p=0,014$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,010$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,05$ (Tablo 34). Anlamlı ya da anlamlılığa yakın çıkan sonuçların çok değişkenli değerlendirmeleri sonucunda yalnızca kemik iliği blast düzeyinin progresyon üzerine etkili olduğu görüldü. Kemik iliği blast düzeyi %5-10 arasında olanların progresyon riski 3,567 [HR (95%GA)= 3,567 (1,199-10,613), $p=0,022$], %20 ve üzerinde olanların ise 36,872 [HR (95% GA)= 36,872 (4,902-277,339), $p=0,001$] kat artmıştır (Tablo 34).

Tablo 34. SİOH' u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Progresyon Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.

PFS	Progresyon		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Yok	Var	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yaş						
<65 yaş	15 (53,6)	13 (46,4)	Referans			
≥65 yaş	14 (56,0)	11 (44,0)	1,061 (0,471-2,389)	NS		
Cinsiyet						
Erkek	10 (43,5)	13 (56,5)	Referans			
Kadın	19 (63,3)	11 (36,7)	2,404 (1,049±5,507)	0,038*		
Komorbidite						
Yok	11 (55,0)	9 (45,0)	Referans			
Var	18 (54,5)	15 (45,5)	1,232 (0,537-2,824)	NS		
Hipertansiyon						
Yok	19 (59,4)	13 (40,6)	Referans			
Var	10 (47,6)	11 (52,4)	1,426 (0,636-3,196)	NS		
DM						
Yok	22 (57,9)	16 (42,1)	Referans			
Var	7 (46,7)	8 (53,3)	1,676 (0,715-3,927)	NS		
İKH						
Yok	23 (57,5)	17 (42,5)	Referans			
Var	6 (46,2)	7 (53,8)	1,207 (0,500-2,913)	NS		
KBY						
Yok	25 (53,2)	22 (46,8)	Referans			
Var	4 (66,7)	2 (33,3)	1,185 (0,272-5,162)	NS		
Sitogenetik						
Çok iyi-iyi	16 (66,7)	8 (33,3)	Referans			
Orta-kötü-çok kötü	10 (55,6)	8 (44,4)	1,775 (0,664-4,741)	NS		
Blast						
<%5	22 (73,3)	8 (26,7)	Referans			
%5-10	5 (35,7)	9 (64,3)	3,348 (1,284-8,735)	0,014*	3,567 (1,199-10,613)	0,022*
%10-20	1 (20)	4 (80,0)	5,587 (1,663-18,766)	0,005**	1,732 (0,277-10,832)	0,549
≥%20	1 (33,3)	2 (66,7)	30,399 (4,389-210,54)	0,001**	36,872 (4,902-277,339)	0,001**
IPSS/MDAPS						
Düşük	8 (72,7)	3 (27,3)	Referans			
Orta-1	13 (76,5)	4 (23,5)	1,216 (0,276-5,541)	NS		
Orta-2	2 (33,3)	4 (66,7)	3,693 (0,814-16,746)	NS		
Yüksek	1 (50,0)	1 (50,0)	8,453 (0,786-90,951)	NS		
Hemoglobin (g/dl)						
<7	1 (20,0)	4 (80,0)	Referans			
≥7	28 (59,6)	19 (40,4)	1,782 (0,600-5,291)	NS		
CRP (mg/L)						
<5	13 (72,2)	5 (27,8)	Referans			
≥5	15 (50,0)	15 (50,0)	2,637 (0,945-7,358)	NS		
Lökosit (/mm³)						
<4.200	17 (65,4)	9 (34,6)	Referans			
≥4.200	12 (48,0)	13 (52,0)	1,609 (0,687-3,770)	NS		
Trombosit(/mm³)						
Ort±Ss	195.710,3±158.881	180.718±173.665	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Nötrofil (/mm³)						
Ort±Ss	1.929,6±1.140,3	9.010,2±16.453,8	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Tedavi sayısı						
Ort±Ss	1,10±1,08	1,46±1,28	1,304 (0,931-1,827)	NS		
1.Seri ES Replasmanı						
Hayır	18 (60,0)	12 (40,0)	Referans			
Evet	11 (47,8)	12 (52,2)	1,525 (0,681-3,412)	NS		
1.Seri EPO						
Hayır	22 (51,2)	21 (48,8)	Referans			
Evet	7 (70,0)	3 (30,0)	2,165 (0,645-7,262)	NS		
1.Seri Azasitidin						
Hayır	26 (61,9)	16 (38,1)	Referans			
Evet	3 (27,3)	8 (72,7)	3,513 (1,477-8,357)	0,004**		
1.Seri Tedavi yanıtıslığı						
Yok	8 (72,7)	3 (27,3)	Referans			
Var	1 (5,9)	16 (94,1)	5,272 (1,496-18,575)	0,010*		
Tedavi değişikliği						
Yok	28 (73,7)	10 (26,3)	Referans			
Var	1 (6,7)	14 (93,3)	4,862 (2,011-11,755)	0,001**		
2.Seri Tedavi						
Yok	27 (77,1)	8 (22,9)	Referans			
Var	2 (11,1)	16 (88,9)	4,910 (1,970-12,237)	0,001**		

4.27. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Lösemi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Tek değişkenli analizde, herhangi bir dönem SiOH'u olan MDS/KMML tanılı hastalarda kadın olmanın, kemik iliği blast yüzdesinin %10-20 ve %20'nin üzerinde olmasının, IPSS/MDAPS'a göre orta-2 veya yüksek risk skoruna sahip olmanın, lökosit değerinin $\geq 4.200/\text{mm}^3$, birinci seri tedavi olarak azasitidin almış olmanın, 1. seri tedavide değişikliğe gidilmiş olmanın lösemik transformasyon açısından istatistiksel olarak anlamlılığı saptandı (sırasıyla, $p=0,037$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,023$, $p=0,048$, $p=0,001$, $p=0,019$). Anlamlı çıkan bu parametreler arasında çok değişkenli analiz yapıldığında kemik iliği blast yüzdesinin ≥ 20 olması lösemik transformasyonu 147,616 kat arttırmıştır [HR (95% GA)= 147,616 (10,564-2061,718), $p=0,001$]. Tanı anında lökosit sayısının $\geq 4.200/\text{mm}^3$ olması lösemi görülmesini 3,805 kat arttırmıştır [HR (95% GA)= 3,805 (0,706-20,519), $p=0,001$] (Tablo 35).

Tablo 35. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Lösemi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.

LFS	Lösemik Transformasyon		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Yok	Var	HR (95% GA)	p değeri	HR (95%GA)	p değeri
Yaş						
<65 yaş	15 (53,6)	13 (46,4)	Referans			
≥65 yaş	20 (80,0)	5 (20,0)	2,199 (0,777-6,224)	NS		
Cinsiyet						
Erkek	13 (56,5)	10 (43,5)	Referans			
Kadın	22 (73,3)	8 (26,7)	2,957 (1,065-8,209)	0,037*		
Komorbidite						
Yok	14 (70,0)	6 (30,0)	Referans			
Var	21 (63,6)	12 (36,4)	1,648 (0,610-4,450)	NS		
Hipertansiyon						
Yok	22 (68,8)	10 (31,3)	Referans			
Var	13 (61,9)	8 (38,1)	1,450 (0,565-3,718)	NS		
DM						
Yok	26 (68,4)	12 (31,6)	Referans			
Var	9 (60,0)	6 (40,0)	1,661 (0,620-4,454)	NS		
İKH						
Yok	27 (67,5)	13 (32,5)	Referans			
Var	8 (61,5)	5 (38,5)	1,231 (0,438-3,459)	NS		
KBY						
Yok	31 (66)	16 (34)	Referans			
Var	4 (66,7)	2 (33,3)	1,824 (0,398-8,355)	NS		
Sitogenetik						
Çok iyi-iyi	17 (70,8)	7 (29,2)	Referans			
Orta-kötü-çok kötü	12 (66,7)	6 (33,3)	1,495 (0,500-4,467)	NS		
Blast						
<%5	25 (83,3)	5 (16,7)	Referans			
%5-10	9 (64,3)	5 (35,7)	2,645 (0,761-9,189)	0,126	2,150 (0,446-10,371)	0,340
%10-20	1 (20,0)	4 (80,0)	14,193 (3,391-59,410)	0,001**	2,065 (0,267-15,991)	0,488
≥%20			137,992 (11,918-1597,680)	0,001**	147,616 (10,564-2061,718)	0,001**
IPSS						
Düşük	9 (81,8)	2 (18,2)	Referans			
Orta-1	15 (88,2)	2 (11,8)	0,838 (0,118-5,955)	NS		
Orta-2	2 (33,3)	4 (66,7)	11,479 (1,568-84,043)	0,016*		
Yüksek			24,719 (1,558-392,25)	0,023*		
Hemoglobin (g/dl)						
<7	3 (60,0)	2 (40,0)	Referans			
≥7	31 (66,0)	16 (34,0)	1,068 (0,242-4,710)	NS		
CRP (mg/L)						
<5	16 (61,5)	10 (38,5)	Referans			
≥5	18 (72,0)	7 (28,0)	1,405 (0,534-3,697)	NS		
Lökosit (/mm³)						
<4200	16 (88,9)	2 (11,1)	Referans			
≥4200	18 (60,0)	12 (40,0)	4,603 (1,013-20,920)	0,048*	3,805 (0,706-20,519)	0,120
Trombosit(/mm³)						
Ort±Ss	212.682±162.708	142.364±160.720	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Nötrofil (/mm³)						
Ort±Ss	2.720,9±2.733,9	9.984,1±19.178,9	1,000 (1,000-1,000)	NS		
Tedavi sayısı						
Ort±Ss	1,11±1,08	1,56±1,34	1,393 (0,938-2,069)	NS		
1.Seri ES Replasmanı						
Hayır	20 (66,7)	10 (33,3)	Referans			
Evet	15 (65,2)	8 (34,8)	1,172 (0,459-2,997)	NS		
1.Seri EPO						
Hayır	26 (60,5)	17 (39,5)	Referans			
Evet	9 (90,0)	1 (10,0)	4,711 (0,626-35,465)	NS		
1.Seri Azasitidin						
Hayır	32 (76,2)	10 (23,8)	Referans			
Evet	3 (27,3)	8 (72,7)	4,743 (1,816-12,383)	0,001**		
1.Seri Tedavi yanıtıslığı						
Yok	8 (72,7)	3 (27,3)	Referans			
Var	6 (35,3)	11 (64,7)	2,878 (0,795-10,414)	NS		
Tedavi değişikliği						
Yok	29 (76,3)	9 (23,7)	Referans			
Var	6 (40,0)	9 (60,0)	3,160 (1,207-8,276)	0,019*		
2.Seri Tedavi						
Yok	27 (77,1)	8 (22,9)	Referans			
Var	8 (44,4)	10 (55,6)	2,428 (0,949-6,211)	NS		

4.28. SiOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Herhangi bir dönemde SiOH'u olan MDS/KMML hastalarının kadın olması, eşlik eden komorbiditesinin olması, kronik böbrek hasarının olması, kemik iliği blast yüzdesinin ≥ 20 olması ve tanı anındaki CRP değerinin ≥ 5 mg/L olmasının tek değişkenli analizde mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,017$, $p=0,013$, $p=0,017$, $p=0,044$) (Tablo 36).

SiOH'u olan MDS/KMML tanılı kadın hastalarda, erkeklere göre mortalitenin 1,466 kat arttığı saptandı [HR (95% GA) =1,466 (2,598-21,452), $p=0,008$]. Mortalite, herhangi bir komorbiditenin varlığında 5,284 kat artmaktaydı [HR (95% GA)= 5,284 (1,427-19,563), $p=0,013$]. Tanı anında kemik iliği blast yüzdesi ≥ 20 olanların blast yüzdesi ≤ 5 olanlarla kıyaslandığında mortaliteyi 9,771 kat arttırdığı saptandı [HR (95% GA)= 9,771 (2,131-44,804), $p=0,003$]. CRP değerinin 5 mg/L'nin üstünde olması daha düşük CRP değerlerine göre mortaliteyi 5,354 kat arttırmaktaydı. [HR (95% GA)= 5,354 (1,535-18,668), $p=0,008$]. Birinci seri tedavi olarak azasitidin kullananlarda mortalite riski 30,914 kat artmıştı [HR (95% GA)= 30,914 (0,747-1278,87), $p=0,071$].

Tablo 36. SİOH'u Olan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.

OS	Durum		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Sağ	Ölüm	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yaş						
<65 yaş	14 (50,0)	14 (50,0)	Referans			
≥65 yaş	9 (36,0)	16 (64,0)	1,338 (0,648-2,763)	NS		
Cinsiyet						
Erkek	7 (30,4)	16 (69,6)	Referans			
Kadın	16 (53,3)	14 (46,7)	2,820 (1,305-6,094)	0,008**	1,466 (2,598-21,452)	0,001**
Komorbidite						
Yok	13 (65,0)	7 (35,0)	Referans			
Var	10 (30,3)	23 (69,7)	2,845 (1,208-6,702)	0,017*	5,284 (1,427-19,563)	0,013*
Hipertansiyon						
Yok	16 (50,0)	16 (50,0)	Referans			
Var	7 (33,3)	14 (66,7)	1,619 (0,774-3,389)	NS		
DM						
Yok	18 (47,4)	20 (52,6)	Referans			
Var	5 (33,3)	10 (66,7)	1,906 (0,884-4,109)	NS		
İKH						
Yok	21 (52,5)	19 (47,5)	Referans			
Var	2 (15,4)	11 (84,6)	1,903 (0,898-4,035)	NS		
KBY						
Yok	23 (48,9)	24 (51,1)	Referans			
Var	0 (0)	6 (100)	3,305 (1,284-8,509)	0,013*		
Sitogenetik						
Çok iyi-iyi	13 (54,2)	11 (45,8)	Reference			
Orta-kötü-çok kötü	8 (44,4)	10 (55,6)	1,516 (0,630-3,646)	NS		
Blast						
<%5	17 (56,7)	13 (43,3)	Referans			
%5-10	4 (28,6)	10 (71,4)	1,914 (0,834-4,393)	NS	1,538 (0,591-4,005)	NS
%10-20	2 (40,0)	3 (60,0)	2,642 (0,743-9,387)	NS	0,143 (0,012-1,704)	NS
≥%20	0 (0)	3 (100)	4,800 (1,329-17,340)	0,017*	9,771 (2,131-44,804)	0,003**
IPSS/MDAPS						
Düşük	8 (72,7)	3 (27,3)	Referans			
Orta-1	9 (52,9)	8 (47,1)	2,221 (0,588-8,392)	NS		
Orta-2	2 (33,3)	4 (66,7)	3,802 (0,827-17,470)	NS		
Yüksek	1 (50,0)	1 (50,0)	9,410 (0,881-100,531)	NS		
Hemoglobin (g/dl)						
<7	1 (20,0)	4 (80,0)	Referans			
≥7	21 (44,7)	26 (55,3)	1,121 (0,379-3,312)	NS		
CRP (mg/L)						
<5	12 (66,7)	6 (33,3)	Referans			
≥5	10 (33,3)	20 (66,7)	2,595 (1,027-6,555)	0,044*	5,354 (1,535-18,668)	0,008**
Lökosit (/mm³)						
<4200	10 (38,5)	16 (61,5)	1,000 (1,000-1,000)	0,156		
≥4200	12 (48,0)	13 (52,0)				
Trombosit(/mm³)			Referans			
Ort±Ss	210.732±138.224	172.941±181.648	1,109 (0,532-2,311)	0,783		
Nötrofil (/mm³)						
Ort±Ss	2.411,4±1698	7.114,5±14.913,4	1,000 (1,000-1,000)	0,181		
Tedavi sayısı						
Ort±Ss	1,09±1,16	1,40±1,19	1,283 (0,949-1,736)	0,106		
1.Seri ES Replasmanı						
Hayır	14 (46,7)	16 (53,3)	Referans			
Evet	9 (39,1)	14 (60,9)	1,298 (0,631-2,671)	0,479		
1.Seri EPO						
Hayır	18 (41,9)	25 (58,1)	Referans			
Evet	5 (50,0)	5 (50,0)	1,290 (0,491-3,388)	0,605		
1.Seri Azasitidin						
Hayır	20 (47,6)	22 (52,4)	Referans			
Evet	3 (27,3)	8 (72,7)	2,194 (0,968-4,976)	0,060	30,914 (0,747-1278,87)	0,071
1.Seri Tedavi yanıtıslığı						
Yok	4 (36,4)	7 (63,6)	Referans			
Var	4 (23,5)	13 (76,5)	1,500 (0,597-3,771)	0,388		
Tedavi değişikliği						
Yok	20 (52,6)	18 (47,4)	Referans			
Var	3 (20,0)	12 (80,0)	1,829 (0,867-3,861)	0,113		
2.Seri Tedavi						
Yok	18 (51,4)	17 (48,6)	Referans			
Var	5 (27,8)	13 (72,2)	1,340 (0,643-2,794)	0,434		

4.29. SiOH'u Olmayan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

SiOH'u olmayan MDS/KMML tanılı hastalarda kemik iliği blast yüzdesinin %10-20 ve %20'nin üzerinde olması, IPSS/MDAPS skorlarının yüksek olması, 1. seri tedavide ES+TS replasmanı almak, 1. seri tedavide darbopoetin almak ve 1. seri tedaviye yanıtızsızlık durumları tek değişkenli analiz yapıldığında mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0,004$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,039$, $p=0,006$) (Tablo 37).

MDS/KMML tanılı SiOH'un eşlik etmediği grupta tanı anı kemik iliği blast yüzdesi arttıkça mortalite de artmaktaydı. Blast yüzdesi %5-10 arasında olanlarda mortalite 3,333 kat [HR (95% GA)= 3,333 (1,172-9,477), $p=0,024$], %10-20 aralığında 5,948 kat [HR (95% GA)= 5,948 (1,557-22,718), $p=0,009$] artmıştı. Bu gruptaki hastalarda risk skorlaması yüksek olanlar düşük olanlara göre mortaliteyi 29,811 kat [HR (95% GA)= 29,811 (1,329-686,667), $p=0,032$] arttırmıştı (Tablo 37).

Tablo 37. SiOH’u Olmayan MDS/KMML Tanılı Hastaların Mortali Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri.

Sağ kalım	Durum		Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Sağ	Ölüm	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yaş						
<65 yaş	21 (45,7)	25 (54,3)	Referans			
≥65 yaş	24 (30,4)	55 (69,6)	1,007 (0,625-1,623)	NS		
Cinsiyet						
Erkek	22 (31,9)	47 (68,1)	Referans			
Kadın	22 (40,0)	33 (60,0)	1,450 (0,922-2,280)	NS		
Komorbidite						
Yok	13 (35,1)	24 (64,9)	Referans			
Var	32 (36,4)	56 (63,6)	1,229 (0,758-1,992)	NS		
Hipertansiyon						
Yok	24 (35,8)	43 (64,2)	Referans			
Var	21 (36,2)	37 (63,8)	1,090 (0,699-1,700)	NS		
DM						
Yok	35 (36,8)	60 (63,2)	Referans			
Var	10 (33,3)	20 (66,7)	1,392 (0,822-2,358)	NS		
İKH						
Yok	27 (34,6)	51 (65,4)	Referans			
Var	18 (38,3)	29 (61,7)	1,113 (0,701-1,768)	NS		
KBY						
Yok	40 (37,0)	68 (63,0)	Referans			
Var	5 (29,4)	12 (70,6)	1,026 (0,541-1,947)	NS		
KOAH						
Yok	38 (33,9)	74 (66,1)	Referans			
Var	7 (53,8)	6 (46,2)	1,565 (0,679-3,608)	NS		
Sitogenetik						
Çok iyi-İyi	22 (40,7)	32 (59,3)	Referans			
Orta-kötü-çok kötü	11 (29,7)	26 (70,3)	1,174 (0,694-1,984)	NS		
Blast						
<%5	25 (41,7)	35 (58,3)	Referans			
%5-10	14 (43,8)	18 (56,3)	1,301 (0,733-2,309)	0,369	3,333 (1,172-9,477)	0,024*
%10-20	2 (12,5)	14 (87,5)	2,551 (1,352-4,813)	0,004**	5,948 (1,557-22,718)	0,009**
≥%20	1 (14,3)	6 (85,7)	4,691 (1,901-11,578)	0,001**	0,505 (0,013-20,276)	0,717
IPSS/MDAPS						
Düşük	11 (68,8)	5 (31,3)	Referans			
Orta-1	12 (33,3)	24 (66,7)	1,275 (0,475-3,422)	NS	0,835 (0,257-2,706)	0,763
Orta-2	3 (20,0)	12 (80,0)	2,816 (0,988-8,028)	NS	2,110 (0,547-8,136)	0,278
Yüksek	0 (0)	3 (100)	16,750 (3,699-75,843)	0,001**	29,811 (1,329-686,667)	0,032*
Hemoglobin (g/dl)						
<7	7 (43,8)	9 (56,3)	Referans			
≥7	38 (35,5)	69 (64,5)	1,131 (0,562-2,275)	NS		
Lökosit (/mm³)						
<4200	18 (30,0)	42 (70,0)	Referans			
≥4200	27 (42,9)	36 (57,1)	1,190 (0,754-1,877)	NS		
CRP (mg/L)						
<5	18 (42,9)	24 (57,1)	Referans			
≥5	19 (31,7)	41 (68,3)	1,483 (0,888-2,475)	NS		
Trombosit (/mm³)						
Ort±Ss	197.149±196.087,3	133.641±126.904	1,000 (1,000-1,000)	0,025*		
Nötrofil (/mm³)						
Ort±Ss	2.709,3±1.808,4	4.346,3±7.816,6	1,000 (1,000-1,000)	0,001**	1,000 (1,000-1,000)	0,042*

Tedavi sayısı						
<i>Ort±Ss</i>	1,29±1,12	1,45±1,04	1,080 (0,873-1,337)	NS		
1.Seri Tedavide ES replasmanı						
Hayır	23 (34,3)	44 (65,7)	Referans			
Evet	22 (37,9)	36 (62,1)	1,354 (0,867-2,113)	NS		
ES+TS						
Hayır	39 (39,8)	59 (60,2)	Referans			
Evet	5 (19,2)	21 (80,8)	2,747 (1,635-4,615)	0,001**	3,125 (1,281-7,626)	0,012*
G-CSF						
Hayır	44 (37,3)	74 (62,7)	Referans			
Evet	1 (14,3)	6 (85,7)	1,156 (0,494-2,706)	NS		
EPO						
Hayır	41 (36,9)	70 (63,1)	Referans			
Evet	4 (28,6)	10 (71,4)	1,766 (0,904-3,446)	NS		
Darbopoetin						
Hayır	38 (33,3)	76 (66,7)	Referans			
Evet	7 (63,6)	4 (36,4)	2,886 (1,052-7,913)	0,039*		
Azasitidin						
Hayır	36 (36,0)	64 (64,0)	Referans			
Evet	9 (36,0)	16 (64,0)	1,452 (0,830-2,539)	NS		
1.Seri Tedaviye Yanıtsızlık						
Yok	19 (51,4)	18 (48,6)	Referans			
Var	3 (10,7)	25 (89,3)	2,360 (1,276-4,363)	0,006**		
1.Seri Tedavi Stabil Seyir						
Yok	8 (20,5)	31 (79,5)	Referans			
Var	14 (53,8)	12 (46,2)	1,565 (0,795-3,079)	NS		
1.Seri Tedavi Değişikliği						
Yok	39 (44,8)	48 (55,2)	Referans			
Var	6 (16,2)	31 (83,8)	1,359 (0,862-2,143)	NS		
2.Seri Tedavi						
Yok	37 (43,0)	49 (57,0)	Referans			
Var	8 (20,5)	31 (79,5)	1,213 (0,771-1,910)	NS		

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 178 hastanın 53'ünde (%29,7) herhangi bir dönemde SiOH görülmüştü. MDS ve KMML vaka serileri incelendiğinde Okamoto ve arkadaşları tarafından 153 MDS/KMML hastasını içeren bir çalışmada SiOH görülme yüzdesi %12 bulunmuş olup, hastaların %63'ünde de en az bir immünolojik laboratuvar verisinde anormallik tespit etmiştir [100]. Billstrom ve arkadaşlarının 82 hastadan oluşan geriye dönük çalışmasında da SiOH görülmesi %12'dir [101]. Giannouli ve arkadaşlarının ileriye dönük çalışmasında MDS/KMML tanılı hastalarda SiOH görülme sıklığının %18,5 olduğu görülmüştür [102]. Bu oran çeşitli serilerde %7 ile %50 arasında değişmekte (Tablo 37) olup, bizim çalışmamızda %29,7 olarak bulunmuştur.

MDS/KMML sıklıkla erkek hastalarda görülürken, SiOH ise genelde kadınlarda görülmektedir. Giannouli ve arkadaşlarının çalışmasında SiOH'u olan 13 MDS hastasının 7'si erkek olup, erkek/kadın oranı: 1,17 ve SiOH'u olmayan 57 MDS hastasında erkeklerin sayısı 31 ve erkek/kadın oranı: 1,2'dir [102]. Başka bir çalışmada SiOH'u olan 46 MDS hastasının 25'i erkek (erkek/kadın oranı: 1,2) ve SiOH'u olmayan 189 olguda erkek sayısı 87'dir (erkek/kadın oranı: 0,9) [29]. Billstrom ve arkadaşlarının çalışmada ise, yine hastaların oranı benzer olarak SiOH'u olan 13 hastanın 7'si erkek (erkek/kadın oranı: 1,17) ve SiOH'u olmayan 72 olguda erkek/kadın oranı: 1'dir [101]. Yapılan çalışmalarda cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup, bizim verimiz de bunu desteklemektedir. Hasta kohortumuzda SiOH'u olan 53 MDS/KMML tanılı hastanın 23'ü erkek (erkek/kadın oranı: 0,8) olup, bu oran SiOH'u olmayan 125 hastada erkek/kadın oranı: 1,3'tür.

MDS/KMML ileri yaşlarda, SiOH ise daha genç yaşlarda görülmektedir. SiOH'ı olan grupta tanı yaşı, SiOH'u olmayan gruba göre daha düşüktür. Giannouli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, SiOH'u olan MDS/KMML'li hastalarda ortalanca yaş 67, De Hollanda ve arkadaşlarının verisinde ortalanca yaş 78, Meakinian ve arkadaşlarının verisinde ise ortalanca yaş 70; Billstrom ve arkadaşlarının verisinde ise ortalanca yaş 66'dır [12, 29, 101, 102] (Tablo 37). Bizim hasta grubumuzda da ortalanca yaş benzer şekilde 63 olarak bulunmuştur. De Hollanda ve arkadaşları ile Giannouli ve

arkadaşlarının çalışmalarında [12, 29] olduğu gibi bizim çalışmamızda da SiOH'u olan ve olmayan grupta kemik iliği blast yüzdesi, IPSS, sitogenetik açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 24).

Mekinian ve arkadaşlarının 2015'teki çalışmasında SiOH'u olanlarda ortalama hemoglobin değeri 10 g/dl, trombosit 158.000/mm³; Montoro ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında ortalama hemoglobin değeri 9.7 g/dl, trombosit 166.000/mm³, beyaz küre 5.200/mm³, nötrofil 2.800/mm³; De Hollanda ve arkadaşlarının 2011 yılındaki çalışmasında ortalama hemoglobin 8.6 g/dl, trombosit 53.000/mm³, beyaz küre 2.950/mm³, nötrofil 1.200/mm³ ve Giannouli ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmasında SiOH'ı olanlarda ortalama hemoglobin 9.3 g/dl, trombosit 86.390/mm³, beyaz küre 3.000/mm³ olarak bulunmuştur [12, 29, 102, 103]. Çalışmamızda SiOH olanlarda ortalama hemoglobin 9.08 g/dl, trombosit 155.000/mm³, beyaz küre 4000/mm³, nötrofil 1.695/mm³ olarak diğer çalışmalara benzer bulunmuştur.

1990 ve 2009 yılları arasındaki çalışmaların incelendiği bir derlemede %40 oranında vaskülit, ardından %27 oranında SNA ve %24 oranında nörolojik hastalıklar görülmüştür [104]. ABD ve İngiltere'deki iki büyük enstitünün 1.408 hastasının geriye dönük incelemesiyle yapılan analizde, Hashimoto (%44) ve İTP (%12) en sık görülen SiOH'lardır. Bizim hasta grubumuzda ise en sık sırasıyla Hashimoto (%13,2), SNA ve BS (%11,3), RA ve pannikülit (%9,4) görülmüştür. Diğer serilere göre BS'nun daha sık görülmesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin bir BS merkezi olması ve BS'nin Türkiye'deki prevalansı yüz binde 20-420 aralığında olup, yüz binde 0,33 ile 5,2 arasında değişen ABD ve yüz binde 0,64 ile İngiltere'den daha fazla olması olabilir [105, 106]. SiOH'ların içinde immün sitopeniler çok düşük oranda yer alır [107]. Bizim çalışmamızda elli üç hastada yalnızca bir hastada (%1,9) OiHA görülürken; hiçbir hastada İTP, saf eritroid dizi aplazisi ya da aplastik anemi görülmemiştir. Literatüre bakıldığında MDS'de görülen OiHA %0,5-1 arasında değişirken; KMML'de ise vaka bazında bildiriler vardır [107].

MDS/KMML'de SiOH'ların dışında klinik hiçbir karşılığı olmayan otoantikor pozitiflikleri de görülebilir. Özellikle SiOH'un eşlik etmediği KMML'lerde ANCA (%24 vs. %5; $p<0,001$) ve anti fosfolipit antikor pozitifliği (%24 vs. %5; $p<0,001$), SiOH'un

görülmediği MDS'ye göre anlamlı oranda yüksektir [108]. Otoantikör pozitifliği sıklığı SİOH'un görüldüğü MDS/KMML'de artmamıştır [108]. Ayrıca Fraison ve arkadaşlarının çalışmasında SİOH'u olan ve olmayan MDS/KMML'de belirgin bir otoantikör sıklığı saptanmamış olup, yalnızca anti-ds-DNA pozitifliği, SİOH'u olan grupta daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur [108]. MDS'de, inflamatuvar ve otoimmün olaylar klinik olarak, KMML'de ise daha çok immün belirteç pozitifliği şeklinde görülmektedir. Fraison ve arkadaşları, SİOH'u olmayan MDS/KMML'de en az bir otoantikör pozitifliğini %50 oranında bulmuşken, bizim verilerimizde SİOH'u olmayan 125 hastanın 14'ünde (%11,2) otoantikör pozitifliği saptanmıştır [108]. Literatür verisi ile çalışmamız arasındaki farkın olası sebebi, klinik pratikte asemptomatik hastalardan antikör bakılmamış olması olabilir.

Çalışmamızda en sık görülen SİOH'u olan BS, SNA, Hashimoto, pannikülitin OS süresine ve mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterildi (Tablo 29). Mekinian ve arkadaşlarının 123 SİOH'u olan ve 665 SİOH'u olmayan MDS/KMML hastalarını karşılaştırdığı çalışmasında, cinsiyet ve risk skorlarına göre eşleştirme yaptıktan sonra SİOH'u olan grupta kemik iliği blast yüzdesi ve kötü sitogenetik özellikler SİOH'u olmayan gruba göre daha yüksekti. Her iki grubun da ortanca sağkalım süresi 72 aydı ($p=0,5$) ve sağkalım açısından fark saptanmamıştı [12]. Giannouli, De Hollanda ve Marisavljevic ve arkadaşları tarafından da inflamatuvar durumun ve otoimmünitenin MDS/KMML tanılı hastalarda genel sağkalımı kısaltıcı etkisi olmadığı gösterilmiştir [29, 102, 109]. Komrokji ve arkadaşları tarafından da, R-IPSS ve >60 yaş ile ayarlanan çok değişkenli analizde SİOH olması OS süresi üzerine etkili bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (HR 0.78 [%95 GA 0.66–0.92]; $p=0.004$) [8]. Diğer çalışmalarda SİOH'un, MDS/KMML'ye eşlik etmesinin OS üzerine etkisi yokken, bu çalışmada SİOH'un olması sağkalım süresini uzatmıştır; bunun sebebi SİOH'ların çoğunu Hashimoto tiroiditinin oluşturması ve yalnızca 2 tane vaskülit vakasının olması olabilir [110]. Yalnızca vaskülitlerin olduğu 55 MDS hastasının incelendiği bir derlemede ise 9 hastanın hemoraji ve emboli gibi vaskülit ilişkili komplikasyonlarla, 9 hastanın da immünsüpresif tedaviye ikincil enfeksiyonlarla öldüğü; 6 hastada MDS'den AML'ye transformasyonun gerçekleştiği; 5 hastanın da vaskülit semptomları açısından steroid bağımlı olduğu gözlenmiştir [111]. Vaskülitin eşlik etmediği MDS'lerle

karşılaştırıldığında sağkalım ve olay gelişmesi daha yüksek oranda bulunmuştur. Roupie ve arkadaşlarının, risk skorları benzer 70 MDS/KMML ve vaskülitli olan ve olmayan 178 hastayı karşılaştırdığı çalışmasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamış; AML görülme yüzdesinin vaskülitli olan grupta belirgin azaldığı ve LFS süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir [112]. Bizim çalışmamızda da vaskülitin görülmesi, SiOH'u olmayan grupla karşılaştırıldığında OS, PFS, LFS sürelerinde ve görülme yüzdelerinde anlamlı fark yaratmamıştır. Mekinian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SiOH'u olan grubun tanı anı prognostik risk skorlamaları SiOH'u olmayan gruba göre daha yüksek olsa da genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır [12].

Çalışmamızdaki MDS alt tipinin belirlenebildiği SiOH'u olan grupta sırasıyla MDS-RCMD, MDS-RAEB-1, MDS-RAEB-2 ve KMML-1 görüldü. Diğer seriler incelendiğinde MDS-RCMD, MDS-RAEB-1 ve KMML-1'nin bizim verimizi de destekler nitelikte daha sık görüldüğü saptandı [12]. Daha az hastadan oluşan serilerde ise SiOH'un görüldüğü gruplar sıklıkla MDS-RARS ve MDS-RA'idi [29, 102, 104].

Sitogenetik açıdan incelendiğinde SiOH'u olan grupta belli bir karyotipin üstünlüğü saptanmadı. Literatüre bakıldığında SiOH'u olan MDS/KMML tanılı 56 hastadan oluşan 5 seride sitogenetik anomalilerle SiOH ve alt tipleri arasında bir korelasyon bulunmadı [12]. Tek korelasyon diğer birçok seride belirtildiği gibi BS ve trizomi 8 birlikteliğidi [113]. SiOH ve karyotip arasındaki ilişkinin incelendiği Lee ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında hastaların %40,3'ünde normal karyotip, %22,6'sında 5q del ve %20,9'unda trizomi 8 saptanmıştır [10].

Tablo 38. SiOH'u Olan ve Olmayanların Karşılaştırıldığı MDS/KMML Serileri.

Birinci İsim/Yıl	Sayı	Ortanca Yaş (Min-Maks)	SiOH	MDS Alt Tipi	SiOH Tedaviye Yanıt	Sonuç
Billstrom 1995	10/182 (%12)	66 (53-77)	Vaskülit(n=5) PMR(n=1) Sjögren(n=1) İTP(n=1) Hashimoto(n=1)	MDS-SLD (%30) MDS-EB (%40) KMML (%30)	Steroid yanıtı %60	PFS ortanca 8 (SiOH) ve 18 ay (SiOH olmayan)
Giannouli 2004	13/70 (%18)	67 (5-80)	Vaskülit(n=5) Tekrarlayıcı polikondrit(n=2) Sjögren(n=1) İTP(n=1) Laboratuvar(n=4)	MDS-SLD (%38) MDS-EB (%38) KMML (%17) MDS-RS (%7)	Steroid yanıtı %77 Relaps %30	Sağkalıma etki eden tek faktör IPSS
Marisavljevic 2006	20/284 (%7)	NA	Vaskülit(n=6) RA(n=4) Sjögren(n=2) OIHA(n=2) Laboratuvar(n=6)	NA	NA	Sağkalım açısından 2 grup arasında anlamlı fark yok
De Hollanda 2011	46/235 (%19)	78 (68-80)	Döküntü(%24) Ateş(%13) Artrit(%13) Kriyoglobulin(%4) Vaskülit(%2)	MDS-SLD (%52) MDS-MLD (%22) MDS-EB (%26)	NA	Sağkalım açısından 2 grup arasında anlamlı fark yok
Mekinian 2015	123	70 (62-79)	Vaskülit(%32) Bağ Doku Hastalığı(%25) Artrit(%23) Nötrofilik Dermatozis (%10)	MDS-MLD (%26) MDS-EB (%15) KMML (%16) MDS-SLD (%9)	Steroid yanıtı (%80) Relaps (%48) İmmünsüpresif yanıtı (%60)	Sağkalım açısından 2 grup arasında anlamlı fark yok

Lee ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde bizim çalışmamızda da normal karyotip hastaların %45,2'sinde görülmüş olup, kompleks karyotip ise %26,4'ünde görülmüştür. 5q delesyonu ve trizomi 8 sıklığı onlarınki kadar olmasa da 2 hastada trizomi 8 pozitifliği, 4 hastada 5q delesyonu, 4 hastada da del7q ve monozomi 7 birlikteliği saptanmıştır. Trizomi 8 görülen hastaların ikisi de GİS BS'li hastadır. Çalışmamızda GİS tutulumu olan Behçet ve MDS/KMML hastalarının üçte ikisinde (%66) trizomi 8 pozitifliği gözlenmiştir. Trizomi 8 pozitifliği, MDS/KMML'de görülen kromozomal anomalilerin %10'unu oluştururken; GİS tutulumlu BS ve MDS/KMML'si olan hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi %64-86 arasında değişmektedir [114]. MDS/KMML tanısından önce GİS tutulumlu BS'si olan ve trizomi 8 pozitifliği saptanmayan tek bir olgumuz olup, tabloya AAA da eşlik etmekteydi. GİS semptomları steroid, azatiyopürin, talidomid, anti-TNF, anti-IL1 ve vedolizumaba refrakterdi. Pansitopeni gelişmesi sonrasında değerlendirilen kemik iliğinde monozomi 7 ve del7q pozitifliği gösterilmiş olup MDS'den AML transformasyonu gerçekleşmişti. Kemik iliği yetmezliği gözlenen BS'de, kompleks karyotip, 5. ve 7. kromozom anomalilerinin olması olgumuzda olduğu gibi daha çok tedavi ilişkili MDS ve AML'yi desteklemektedir [115]. SiOH'u olan ve olmayan trizomi 8 pozitifliği gözlenen MDS/KMML tanılı

hastalarda Wesner ve arkadaşları tarafından genel sağkalım ve AML'ye transformasyon açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [116]. Çalışmamızda tüm MDS/KMML tanılı hastalar değerlendirildiğinde, trizomi 8 varlığının olay, lösemi, ölüm görülme yüzdesine etkili olmadığı; ancak progresyon görülme yüzdesinin trizomi 8 görülmeyen hastalarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu saptandı ($p=0,025$). Trizomi 8 ve BS birlikteliği dışında, 5q delesyonu ve nötrofilik dermatoz birlikteliği de literatürde tanımlanmıştır [10]. Ancak bizim verilerimizde nötrofilik dermatozlardan olan, Sweet sendromlu dokuz hastadan yalnızca ikisine del5q'u eşlik etmektedir.

MDS/KMML tanısından önce 178 hastanın 30'unda malignite öyküsü mevcuttu ve bunların 17'si tanıdan önce KT, RT, RAİ, lutesyum tedavileri almıştı. On iki hastada cerrahiyle remisyon sağlanmıştı. BS nedeniyle siklofosamid kullanan hastada MDS zemininde AML ve eş zamanlı mesane kanseri gelişmişti. Siklofosamid gibi alkileyici ajanlara ikincil gelişen MDS'lerde ilaç ve hastalık arasında 5 ile 7 yıl gibi bir süre varken, topoizomera 2 inhibitörlerine ikincil gelişen MDS'lerde bu süre 1 ile 3 yıl arasında değişmektedir. RT'ye ikincil MDS'lerde alkileyici ajanlar gibi RT ile hastalık arasında 5 ile 7 yıl bulunmaktadır [117]. Hastaların çoğunun kemoterapi rejimine ulaşamamış olmak ve maligniteyle MDS/KMML arasındaki süre tam olarak bilinmediğinden, bu hastalarda KT veya RT'ye ikincil hastalık gelişmiştir demek pek mümkün değildir. Yüz yetmiş sekiz hastadan 17'sinde SİOH nedeniyle immünsüpresif ve/veya immünmodülatör tedavi kullanılmaktaydı. İmmünsüpresif tedavilerle MDS/KMML gelişene kadarki sürenin ortanca değeri 90 ay, immünmodülatör tedaviyle 9 ay; her iki grup ilaç kullananlarda 42 aydı.

Çalışmamızda MDS/KMML tanısından sonra SNA, LCV, serözit ve GİS BS görülen 4 olguda artrit, döküntü ve konstitüsyonel semptomlar yalnızca yüksek doz steroid ile kontrol altına alınmıştır (Tablo 22). Bu hastalardan SNA, LCV, GİS BS'si olanlara SİOH'u kontrol altına almak ve steroid bağımlılığını azaltmak için hematolojik açıdan HMA endikasyonu olmasa bile AZA başlanmıştı. LCV ve GİS BS'de MDS/KMML açısından tam yanıt kriterleri karşılanmasa da SİOH açısından remisyon sağlanmıştı. MDS/KMML tanısıyla veya tanıdan sonra görülen SİOH'ların çoğunda steroid bağımlılığını azaltıcı, hastalık seyrini değiştiren anti romatizmal ilaçlar sitopeniler ve enfeksiyon riski nedeniyle kullanılamamaktadır. Bu durumda azasitidin, hem

MDS/KMML ilişkili sitopenilerin derinleşmesini geciktiren hem de steroid bağımlılığı azaltan bir ajan olarak kullanılabilir. Mekinian ve arkadaşları, MDS ve/veya içerisinde steroid, biyolojik, rituksimab ve hastalık seyrini değiştiren anti romatizmal ilaçların olduğu en az dört seri tedaviye yanıtız SİOH'u olanlara azasitidin uygulamıştır [41]. Hastaların yarısında hematolojik yanıt elde edilirken; %68'inde de CRP değerlerinin düştüğü ve ihtiyaç duydukları steroid dozlarının azaldığı gözlenmiştir [41]. Benzer şekilde Grignano ve arkadaşlarının çalışmasında, 15 SİOH'u kontrol altında olmayan hastada AZA ile SİOH'ta %87 oranında tam veya kısmi remisyon sağlanmıştır [13]. Bizim çalışmamızda AZA ile SİOH'larda klinik remisyon sağlanması ve steroid ihtiyacının ortadan kalkması bu verileri destekler niteliktedir. LCV'si olan olguda KMML-2 açısından THY veya KHY sağlanamamışken, GİS BS'de KHY sağlanmıştır. Dalamaga ve arkadaşlarının cilt döküntüleri olan 83 MDS hastasını incelediği çalışmasında, yaş ve cinsiyet açısından benzer gruplar arasında cilt bulguları olan MDS hastalarının risk skorlarının cilt bulguları olmayanlara göre 3,59 kat daha yüksek olduğu [Odds ratio (OR), 3.59; (%95 GA), 1.18–10.92] ve döküntülerin MDS hastalarında kötü bir prognostik belirteç olabileceğini göstermiş olması LCV'li olguda KMML-2'de hematolojik yanıt sağlanamamasının muhtemel nedenidir [118]. Lee ve arkadaşları da mortaliteyi etkileyen yaş, cinsiyet, IPSS riski ve nötrofilik dermatozun olduğu çok değişkenli regresyon analizlerinde nötrofilik dermatozun mortaliteyi 1,8 kat arttırdığını göstermiştir [10].

MDS/KMML tanısından önce GİS BS nedeniyle tedaviye dirençli olan hastada pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliğı biyopsisi MDS ile uyumlu bulunup, ayrıca trizomi 8 pozitifliği tespit edilmişti. Sitopeniler açısından da tedaviye dirençli olması, uygun vericisinin olması ve genç yaşta bir hasta olması nedeniyle AHKT uygulanmıştır (Tablo 22).

Hematopoetik kök hücre nakli yalnızca hematolojik hastalıklarda değil; SLE, RA, sistemik skleroz, multiple skleroz, juvenil RA ve Crohn gibi tedaviye dirençli şiddetli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da uygulanabilmektedir [119]. Literatüre bakıldığında tedaviye dirençli şiddetli BS nedeniyle transplantasyon yapılan hastaların %62,5'i nörolojik tutulumu, %25'i pulmoner arter anevrizması, %12,5'i ise GİS tutulumu olan BS'dir ve transplantasyon sonrası pulmoner arter anevrizması ve GİS

tutulumu olan vakalarda tam yanıt sağlanmıştır [120]. Hematolojik endikasyonla transplantasyon yapılan BS'li hastaların %85,7'sinde GİS, %14,3'ünde göz tutulumu vardır; transplantasyon sonrası GİS bulgularında remisyon sağlansa da göz bulgularında sağlanamamıştır [120]. Bizim hastamızda da transplantasyon sonrası GİS BS ve MDS'si remisyonda takip edilmektedir.

DHA nedeniyle steroid altında olan ve steroid dozu düşürülemeyen KMML-1 tanılı hastada MDAPS'ın yüksek olması nedeniyle başlanan AZA ile ne DHA ne de KMML-1'de tedavi yanıtı alınmıştı (Tablo 22). Geriye dönük incelendiğinde hastanın erkek olması, ileri yaşta olması, makrositer anemisinin, vaskülitinin, açıklanamayan pulmoner infiltratlarının, ses kısıklığının, ateş ve AFR yüksekliğinin ve steroid ihtiyacının olması her ne kadar kemik iliği biyopsisinde eritroid ya da miyeloid seri öncüllerine ait vakuolizasyon görülmesi de VEXAS sendromunu düşündürmektedir. Kemik iliğinde vakuolizasyonların görülmesi VEXAS sendromu açısından şüphe uyandırır da görülmesi her zaman şart değildir; şüphe durumunda UBA1 genindeki somatik mutasyonun araştırılması gerekmektedir [15].

VEXAS sendromundaki sistemik inflamasyon miyeloid kaynaklı olup, kırıkdağ, deri, akciğer parankimi ve vasküler yapılar dahil olmak üzere birçok dokuyu etkiler ve tekrarlayıcı polikondrit, DHA, sweet sendromu ve poliarteritis nodosa gibi birçok romatolojik hastalığın tanı kriterlerini de karşılar [121]. Koster ve arkadaşları, UBA1 geninde somatik mutasyonun gösterildiği 9 hastanın 8'inde konstitüsyonel semptomların, 4'ünde vaskülitin, 5'inde tekrarlayıcı polikondritin, 4'ünde de oküler inflamasyonun olduğunu göstermiştir [15]. Makrositer anemi hepsinde ortaktır, diğer serilerden farklı olarak kemik iliği biyopsisi olan hastaların hepsinde eritroid seride vakuolizasyon görülmüştür. Bunun sebebi çalışmaya yalnızca UBA1 mutasyonunun pozitifliğinin gösterildiği hastaların alınması olabilir. Hastaların hepsinde miyeloid seride hiperplazi, %75'inde megakaryositer seride atipi gözlense de 9 hastanın yalnızca 2'sinde hematolojik bir malignitenin kriterlerinin karşılandığı gözlenmiştir [15].

VEXAS sendromunun tedavisinde HMA, lenalidomid, inflamatuvar sitokin blokajı yapan biyolojik ilaçlar kullanılabilir. Tekrarlayıcı polikondrit, Sweet sendromu

ve MDS tanılı 3 vakanın incelendiği bir olgu bildirimde inflamatuvar süreçlerde hastalık seyrini değiştirici anti romatizmal veya biyolojik ilaçlarla yeterli yanıt alınamamış, AZA ile 2 hastada hem hematolojik hem de inflamatuvar süreçlerde yanıt sağlanırken birinde sağlanamamıştır. Bunun nedeni AZA'nın DNMT3A mutasyonunun saptandığı hastalarda etkili olmasıdır [122]. Bizim hastamızda ileri genetik analiz yapılsaydı AZA'ya yanıtızsızlık DNMT3A mutasyonunun olmamasıyla açıklanabilirdi. VEXAS sendromu tanımlanmadan, 2020 yılından önce, steroid bağımlılığı olan ve hastalık seyrini değiştirici anti romatizmal veya biyolojik hiçbir ilaca yanıtı olmayan inflamatuvar hastalığı ve makrositer anemisi olan hastalara kemik iliği biyopsisi yapıldığında MDS, multipl miyelom veya önemi belirsiz monoklonal gammopati görülürken; çoğundan da spesifik bir tanı elde edilemezdi. Bu sendrom tanımlandıktan sonra UBA1 genetik mutasyonunun da gösterilmesiyle kemik iliğindeki değişiklikler VEXAS sendromu ile ilişkilendirilmiştir [15]. VEXAS sendromu, bizim vakamızdan önce tanımlanmadığı için KMML-1 ve paraneoplastik DHA şeklinde takibe alınmıştı. DHA'in eşlik ettiği MDS/KMML ve idiopatik DHA vakalarının karşılaştırıldığı bir seride genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamış; ancak MDS/KMML'nin eşlik ettiği vakaların daha çok steroid bağımlı olduğu ve biyolojik ajanlara yanıt oranlarının düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu vakalar idiopatik DHA'lar gibi baş ağrısı, çene kladikasyonu ve anterior iskemik optik nöropati ile prezente olmaz; konstitüsyonel semptom, aortit bulguları daha ön plandadır [123].

Öte yandan, MDS/KMML'lerde SİOH eşlik etmesinin OS'ye ve AML transformasyonuna etkisi çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlanmıştır [103]. Bir kısım SİOH'un prognostik etkisinin olmadığı, bir kısım ise prognoza olumlu etkisinin olduğunu belirtmiştir; ancak güncel çalışmalar SİOH'un eşlik ettiği MDS/KMML'lerde tanı anında daha düşük hemoglobin seviyeleri ve daha kötü prognostik skorların görülmesi nedeniyle SİOH'un eşlik etmediği gruba göre daha kötü prognozudur [103]. Bizim çalışmamızda da SİOH'u olan MDS/KMML'lerde SİOH'u olmayan grupla kıyaslandığında EFS, PFS, LFS ve OS süreleri ile olay, progresyon, lösemi, mortalite görülme yüzdelerinin benzer olduğu görülmüştür (Tablo 24). Bunun sebebi her iki grubun da tanı anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit, kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik özelliklerinin benzer olması ve sonucunda risk skorlarının benzer olması

olabilir (Tablo 24). Çalışmamızda SiOH'u olan MDS/KMML'lerde ortalama OS süresi 24 ay, tüm MDS/KMML tanılı hastalarda ise 20 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak Enright ve arkadaşlarının çalışmasında SiOH'u olmayan MDS/KMML'lerde ortalama OS süresi 25 ay, SiOH'u bulunan olgularda ise 9 aydır; Okamoto ve arkadaşları SiOH'u olanlarda sepsise bağlı ölümlerin ve lösemik transformasyonların daha sık olduğunu göstermiş; Dalamaga ve arkadaşlarının çalışmasında SiOH'u olan grubun olmayan grup ile kıyaslandığında 3,59 kat daha yüksek riskli MDS geliştirdiği bu nedenle sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirtilmiştir [100, 118, 124]. Lee ve arkadaşlarının 201 hastalık kohortunda SiOH'u olan ve olmayan MDS hastalarında OS açısından istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmemiştir [10]. Ölüm yüzdesi BS, RA, vaskülitin eşlik ettiği MDS'lerde SiOH görülmeyen MDS'lerle benzer bulunmuştur.

SiOH'u olan ve olmayan grupların risk skorlarının benzer olması nedeniyle birinci seri tedavi olarak uygulanan HMA, ESA'lar, hidroksiüre, lenalidomid arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 25). Yalnızca, herhangi bir dönemde SiOH'u olanlarda 1. seri tedavi olarak ES+TS replasmanı SiOH'u olmayanlara göre daha az uygulanmıştır (Tablo 24). SiOH'u olan MDS/KMML tanılı 53 hastanın 20'si (%37,7) SiOH için spesifik tedaviye yanıtıdır (Tablo 22). Bu hastaların hepsi steroid bağımlı olduklarından steroidin kemik iliği üzerine stimulan etkisinden dolayı ES ve TS replasman sıklığı bu hasta grubunda bu nedenle daha az görülmüş olabilir.

SiOH'u olan MDS/KMML tanılı hastalarda kadın olmanın EFS, PFS, LFS, OS sürelerini uzattığı çalışmamızda görülmüştür; ancak olay, progresyon, lösemik transformasyon ve mortalite görülme yüzdelerinde kadın olmanın erkeklerle benzer sonuçlar oluşturduğu görüldü (Tablo 27, 28, 29). Ölüm, lösemik transformasyon, progresyon, ikincil hemakromatozis, sepsis gibi olayları etkileyen değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizlerinde kadın olmanın olay gelişimini erkeklere kıyasla 2,329 kat arttırdığı görüldü [HR (95% CI)= 2,329 (1,094-4,960), $p=0,028$] (Tablo 32). Kadın olmanın mortalite üzerine etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde de erkeklere göre mortalite gelişimi 1,466 kat arttığı saptandı [HR (95% GA) =1,466 (2,598-21,452), $p=0,008$] (Tablo 35).

SiOH'u olup, CRP <5 mg/L olanlarda EFS, PFS, LFS sürelerinin daha yüksek CRP değerleriyle karşılaştırıldığında daha uzun olduğu görülmüştür (Tablo 27, 28, 29). Bir inflamatuvar belirteç olan CRP'nin düşük olması hem SiOH kontrol altında olduğunu hem de MDS/KMML ya da immünsüpresif tedavilerin bir komplikasyonu olan enfektif süreçlerin dışlandığının bir göstergesidir. Mortalite üzerine etkili parametrelerinin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde CRP ≥ 5 mg/L olması daha düşük CRP düzeylerine göre mortaliteyi 5,354 kat arttırır [HR (95% GA)= 5,354 (1,535-18,668), $p=0,008$] (Tablo 35). Baba ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük IPSS skoru olan MDS hastalarında CRP'nin $\geq 0,58$ mg/dl olmasının OS'yi kısalttığı gösterilmiştir [HR (95% GA)= 17.63 (5.83–53.28), $p< 0.001$]] [125]. Aynı çalışmada IPSS skoru düşük olan hastalarda nötrofil, hemoglobin, trombosit düzeylerinin ve sitogenetik özelliklerin sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı; yüksek LDH düzeyinin ve kemik iliği blast düzeyinin ≥ 2 olmasının sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir [125]. OS'ye etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde yüksek CRP bizim çalışmamızı destekleyici nitelikte mortaliteyi 18,22 kat arttırmıştır [HR (95% GA)= 18,22 (5.64–58.84), $p<0.001$]].

Birinci seri tedavide AZA almayan SiOH'u olan MDS/KMML tanılı hastalarda EFS, PFS ve LFS süreleri AZA alanlara göre daha uzun bulunmuştur (Tablo 27, 28, 29). Benzer şekilde AZA almayanlarda olay, progresyon ve lösemi görülme yüzdesi daha düşüktür (Tablo 27, 28, 29). Risk skoru yüksek olan MDS/KMML tanılı hastalarda EFS, PFS, LFS sürelerinin, risk skoru düşük olanlara göre daha kısa olması beklenir ve tedavide de risk skoru yüksek olan hastalarda HMA ile tedaviye başlanır. Çalışmamızda AZA alanların EFS, PFS, LFS sürelerinin almayanlara göre daha kısa bulunmasındaki sebep bu olabilir. Ayrıca mortaliteye etkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde 1. seri tedavide AZA alanlarda bu tedaviyi almayanlara göre mortalitenin 30,914 kat arttığını gösterdik [HR (95% GA)= 30,914 (0,747-1278,87), $p=0,071$] (Tablo 32). Kemik iliğinde blast oranı yüksek olanlarda IPSS ve MDAPS risk skorlarının da yüksek olmasına bağlı HMA'lar daha sık kullanılmaktadır [92]. Bu bilgi ışığında ve hasta kohortumuzda AZA tedavisi alınan daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmasını destekler nitelikte, SiOH'u olup, tanı anında MDS'den AML'ye transforme olmuş hastalarda EFS, PFS, OS'ye etkili

parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde EFS'yi kemik iliği blast düzeyi <5 olanlara göre 150,889 kat [HR (95% GA)= 150,889 (132,807-1648), $p=0,001$], PFS'yi 36,872 kat [HR (95% GA)= 36,872 (4,902-277,339), $p=0,001$], OS'yi ise 9,771 kat [HR (95% GA)= 9,771 (2,131-44,804), $p=0,003$] kısalttığını gösterdik (Tablo 32, 33, 35).

Çalışmamızda SiOH'u olmayan MDS/KMML hastalarında risk skorlaması yüksek olanlarda, düşük olanlara göre mortalitenin 29,811 kat [HR (95% GA)= 29,811 (1,329-686,667), $p=0,032$] yüksek olduğunu gösterdik. Bu bulguyu destekler nitelikte, Mekinian ve arkadaşlarının çalışmasında da, SiOH'u olmayan MDS/KMML hastalarında mortalite üzerine etkili parametrelerin çok değişkenli analizinde yüksek risk skoruna sahip olmanın mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır [12].

6. SONUÇ

MDS ve KMML genelde ileri yaş hastalığı olarak karşımıza çıkar ve insidansı yaş ilerledikçe artar. MDS/KMML'ye eşlik eden SİOH görüldüğü grupta tanı anı yaşı, SİOH görülmeyen gruba göre daha düşüktü. Bu hastalıklar genelde erkeklerde daha sık görülürken, SİOH'lar ise kadınlarda daha sık görülür. Çalışmamızda SİOH'u olan ve olmayan MDS/KMML'ler her iki cinsiyet oranları açısından benzerdi. Yapılan çalışmalarda cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup, bizim verimiz de bunu desteklemektedir. Kadın olmanın SİOH'u olan MDS/KMML'lerde EFS, PFS, LFS ve OS süresini uzattığı, mortalite üzerine etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde ise erkeklere göre mortalite gelişimi 1,466 kat arttığı saptandı. EFS'ye etkili değişkenlere bakıldığında kadın olmak olay gelişimini erkeklere göre 2,329 kat arttırır. Hem MDS'ye hem de KMML'ye çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, bazen de yalnızca otoantikör pozitiflikleri eşlik edebilir. Çalışmamıza dahil 178 MDS/KMML ve MDS'den AML'ye transforme hastaların 53'ünde (%29,7) herhangi bir dönemde SİOH görülmesi literatürü desteklemektedir.

Yapılan analizler sonucunda SİOH'u olanlar olmayanlarla kıyaslandığında; EFS, PFS, LFS, OS sürelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı; MDS/KMML'ye yönelik aldıkları birinci ve ikinci seri tedavi, tedavi yanıtları, tedavi değişikliği ve tedavi sürelerinin benzer olduğu görüldü. Ayrıcalıklı olarak 1. seri tedavi olarak SİOH'u olan 4 (%7,5) MDS/KMML tanılı hastaya ES ve TS replasmanının uygulanması, SİOH'u olmayan 26 (%20,8) MDS/KMML tanılı hastaya göre daha düşüktü. SİOH'un remisyon parametrelerinden biri olan CRP düzeyinin ≥ 5 mg/L olması mortaliteye etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde mortaliteyi daha düşük CRP düzeylerine göre 5,354 kat arttırdığı gösterildi. Mortaliteye etkili bir diğer parametre 1. seri tedavi olarak AZA alıyor olmaktır, AZA alanlarda mortalite 30,914 kat artmıştır. AZA tedavisi almanın daha yüksek mortaliteyle ilişkili olmasındaki sebep bu hastaların tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesinin daha yüksek, dolayısıyla risk skorlarının daha yüksek olması olabilir.

MDS/KMML'ye eşlik eden SiOH'ların steroid bağımlılığının azaltılması ve remisyona girmesinde HMA gibi MDS/KMML spesifik tedavilerin immünmodölatör etkilerinin gösterilmesi için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Özellikle hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlarla remisyona girmeyen SiOH'u olan ve eşlik eden hematolojik anomaliler varlığında MDS tanısı konulmadan önce VEXAS sendromu açısından hastalar değerlendirilmedir.



7. KAYNAKLAR

1. Adès, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, *Myelodysplastic syndromes*. The Lancet, 2014. **383**(9936): p. 2239-2252.
2. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
3. Chan, O., A. Renneville, and E. Padron, *Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management*. Leukemia, 2021. **35**(6): p. 1552-1562.
4. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
5. Onida, F., *Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients*. Blood, 2002.
6. Itzykson, R., et al., *Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet*. Hemasphere, 2018. **2**(6): p. e150.
7. Patnaik, M.M. and A. Tefferi, *Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management*. Am J Hematol, 2020. **95**(1): p. 97-115.
8. Komrokji, R.S., et al., *Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes*. Am J Hematol, 2016. **91**(5): p. E280-3.
9. Yilmaz, U., et al., *How to treat myelodysplastic syndrome with clinical features resembling Behcet syndrome: a case-based systematic review*. Ann Hematol, 2020. **99**(6): p. 1193-1203.
10. Lee, S.J., et al., *Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(13): p. e3091.
11. Wang, C., et al., *Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies*. Crit Rev Oncol Hematol, 2018. **122**: p. 123-132.
12. Mekinian, A., et al., *Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(2): p. 291-300.
13. Grignano, E., et al., *Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes*. Ann Hematol, 2018. **97**(11): p. 2015-2023.
14. Fraison, J.B., et al., *Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia*. Leuk Res, 2016. **43**: p. 13-7.
15. Koster, M.J., et al., *Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome*. Mayo Clinic Proceedings, 2021. **96**(10): p. 2653-2659.
16. Huang, H., et al., *VEXAS syndrome in myelodysplastic syndrome with autoimmune disorder*. Exp Hematol Oncol, 2021. **10**(1): p. 23.
17. Beck, D.B., et al., *Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(27): p. 2628-2638.
18. M I Saarni, J.W.L., *Preleukemia. The hematologic syndrome preceding acute leukemia*. 1973.
19. Hellström-Lindberg, E., *Myelodysplastic Syndromes: An Historical Perspective*. 2008.
20. Bennett, J.M. and R.S. Komrokji, *The myelodysplastic syndromes: diagnosis, molecular biology and risk assessment*. Hematology, 2005. **10 Suppl 1**: p. 258-69.
21. Tefferi, A., et al., *Chronic Myelomonocytic Leukemia: Natural History and Prognostic Determinants*. Mayo Clinic Proceedings, 1989. **64**(10): p. 1246-1254.

22. Zittoun R, B.A., Bilski-Pasquier G, Bousser J, *Les leucémies myélo-monocytaires subaiguës: étude de 27 cas et revue de la littérature*. 1972.
23. Rollison, D.E., et al., *Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs*. Blood, 2008. **112**(1): p. 45-52.
24. Bejar, R. and D.P. Steensma, *Recent developments in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2014. **124**(18): p. 2793-803.
25. Ades, L., et al., *Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine*. Leuk Res, 2013. **37**(6): p. 609-13.
26. Cooper, G.S., M.L. Bynum, and E.C. Somers, *Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases*. J Autoimmun, 2009. **33**(3-4): p. 197-207.
27. Wang, L., F.S. Wang, and M.E. Gershwin, *Human autoimmune diseases: a comprehensive update*. J Intern Med, 2015. **278**(4): p. 369-95.
28. Olivier Fain, P.F., *Maladies systémiques et manifestations auto-immunes au cours des hémopathies myéloïdes*. 2007.
29. de Hollanda, A., et al., *Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(8): p. 1188-94.
30. Braun, T. and P. Fenaux, *Myelodysplastic Syndromes (MDS) and autoimmune disorders (AD): cause or consequence?* Best Pract Res Clin Haematol, 2013. **26**(4): p. 327-36.
31. Bacher, U., et al., *Distribution of cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes, Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, and the overlap MDS/MPN category*. Ann Hematol, 2009. **88**(12): p. 1207-13.
32. Boultonwood, J., et al., *Advances in the 5q- syndrome*. Blood, 2010. **116**(26): p. 5803-11.
33. Benjamin L. Ebert¹, 3[, Naomi Galili⁴], Pablo Tamayo¹, et al., *An Erythroid Differentiation Signature Predicts Response to Lenalidomide in Myelodysplastic Syndrome*. PLoS MEDICINE, 2008.
34. Aggarwal, S., et al., *Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy*. Br J Haematol, 2011. **153**(5): p. 568-81.
35. Sage, E.H., et al., *Cleavage of the matricellular protein SPARC by matrix metalloproteinase 3 produces polypeptides that influence angiogenesis*. J Biol Chem, 2003. **278**(39): p. 37849-57.
36. Mailloux, A.W., et al., *Expansion of effector memory regulatory T cells represents a novel prognostic factor in lower risk myelodysplastic syndrome*. J Immunol, 2012. **189**(6): p. 3198-208.
37. Afzali, B., et al., *The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease*. Clin Exp Immunol, 2007. **148**(1): p. 32-46.
38. Kryczek, I., et al., *Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment*. J Immunol, 2007. **178**(11): p. 6730-3.
39. Hirota, K., B. Martin, and M. Veldhoen, *Development, regulation and functional capacities of Th17 cells*. Semin Immunopathol, 2010. **32**(1): p. 3-16.
40. Kordasti, S.Y., et al., *IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome*. Br J Haematol, 2009. **145**(1): p. 64-72.

41. Mekinian, A., et al., *Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(9): p. 903-910.
42. Sternberg, A., et al., *Evidence for reduced B-cell progenitors in early (low-risk) myelodysplastic syndrome*. Blood, 2005. **106**(9): p. 2982-91.
43. Wilma Barcellini 1, A.Z., Francesca G Imperiali, Carla Boschetti, Mariangela Colombi, Alessandra Iurlo, Alberto Zanella, *Anti-erythroblast autoimmunity in early myelodysplastic syndromes*. 2007.
44. Giagounidis, A.A., et al., *Autoimmune disorders in two patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion*. Acta Haematol, 2005. **113**(2): p. 146-9.
45. McGonagle, D. and M.F. McDermott, *A proposed classification of the immunological diseases*. PLoS Med, 2006. **3**(8): p. e297.
46. Moghaddas, F., et al., *A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(12): p. 2085-2094.
47. Gupta, R., et al., *Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation*. Br J Haematol, 2007. **139**(2): p. 265-8.
48. Valent, P., et al., *Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference*. Leuk Res, 2007. **31**(6): p. 727-36.
49. *Myelodisplastik Sendrom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
50. Haase, D., et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*. Blood, 2007. **110**(13): p. 4385-95.
51. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
52. Such, E., et al., *Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia*. Haematologica, 2011. **96**(3): p. 375-83.
53. Wassie, E.A., et al., *Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study*. Am J Hematol, 2014. **89**(12): p. 1111-5.
54. Manda-Handzlik, A., et al., *Flow cytometric quantification of neutrophil extracellular traps: Limitations of the methodological approach*. Am J Hematol, 2016. **91**(3): p. E9-10.
55. Genovese, G., et al., *Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2477-87.
56. Jaiswal, S., et al., *Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2488-98.
57. Brian Kwok, J.M.H., 1 John S. Witte, 2 Yin Xu, 1 Prashanti Reddy, 1 Keming Lin, 1 Rachel Flamholz, 1 Bashar Dabbas, 1 Aine Yung, 1 Jenan Al-Hafidh, 1 Emily Balmert, 1 Christine Vaupel, 1 Carlos El Hader, 1 Matthew J. McGinniss, 1 Shareef A. Nahas, 1 Julie Kines, 1 and Rafael Bejar corresponding author 3, *MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance*. Blood, 2015.
58. Greenberg, P., Cox, C., LeBeau et al. , *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997.
59. Peter L Greenberg 1, H.T., Julie Schanz, Guillermo Sanz, Guillermo Garcia-Manero, Francesc Solé, John M Bennett, David Bowen, Pierre Fenaux, Francois Dreyfus, Hagop Kantarjian, Andrea Kuendgen, Alessandro Levis, Luca Malcovati, Mario Cazzola, Jaroslav Cermak, Christa Fonatsch, Michelle M Le Beau, Marilyn L Slovak, Otto

- Krieger, Michael Luebbert, Jaroslaw Maciejewski, Silvia M M Magalhaes, Yasushi Miyazaki, Michael Pfeilstöcker, Mikkael Sekeres, Wolfgang R Sperr, Reinhard Stauder, Sudhir Tauro, Peter Valent, Teresa Vallespi, Arjan A van de Loosdrecht, Ulrich Germing, Detlef Haase, *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012.
60. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update*. J Clin Oncol, 2008. **26**(1): p. 132-49.
 61. Sekeres, M.A., et al., *A Decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes*. Cancer, 2007. **109**(6): p. 1125-32.
 62. Jadersten, M., et al., *Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3607-13.
 63. Jadersten, M., et al., *Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF*. Blood, 2005. **106**(3): p. 803-11.
 64. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3765-76.
 65. Alan List, M.D., Gordon Dewald, Ph.D., John Bennett, M.D., et al., *Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion*. nejm, 2006.
 66. Sauntharajah, Y., et al., *A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome*. Blood, 2003. **102**(8): p. 3025-7.
 67. Kantarjian, H.M., et al., *Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial*. The Lancet Haematology, 2018. **5**(3): p. e117-e126.
 68. Oliva, E.N., et al., *Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial*. The Lancet Haematology, 2017. **4**(3): p. e127-e136.
 69. Desmond, R., et al., *Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug*. Blood, 2014. **123**(12): p. 1818-25.
 70. Nicholas J. Short, M., Guillermo Garcia-Manero, MD, Guillermo Montalban Bravo, MD, Koji Sasaki, MD, Mikkael A. Sekeres, MD MS, Rami S. Komrokji, MD, David P. Steensma, MD, Amy E. DeZern, MD MHS, Gail J Roboz, MD, Tapan Kadia, MD, Gautam Borthakur, MD, Courtney DiNardo, MD, Darla Miller, Zeev Estrov, MD, Naveen Pemmaraju, MD, Naval Daver, MD, Srdan Verstovsek, MD PhD, Hagop M. Kantarjian, MD, Elias Jabbour, *Low-Dose Hypomethylating Agents (HMAs) Are Effective in Patients (Pts) with Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium*. Blood, 2015.
 71. Garcia-Manero, G., et al., *Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2013. **31**(20): p. 2548-53.
 72. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(3): p. 223-232.
 73. Lyons, R.M., et al., *Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1850-6.
 74. Welch, J.S., et al., *TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*. N Engl J Med, 2016. **375**(21): p. 2023-2036.

75. Kantarjian, H., et al., *Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia*. Blood, 2007. **109**(1): p. 52-7.
76. de Witte, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(13): p. 1753-1762.
77. Fenaux, P., et al., *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger)*. Ann Oncol, 2021. **32**(2): p. 142-156.
78. Fenaux, P., et al., *Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C*. Br J Haematol, 2010. **149**(2): p. 244-9.
79. Jaekel, N., et al., *Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(1): p. 89-95.
80. Hecker, J.S., L. Pachzelt, and K.S. Gotze, *Are myelodysplastic syndromes ready for venetoclax? Exploring future potential and considerations*. Expert Rev Hematol, 2021. **14**(9): p. 789-793.
81. Schulz, F., et al., *Luspatercept as a therapy for myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts*. Expert Rev Hematol, 2021. **14**(6): p. 509-516.
82. Wattel, E., et al., *A prospective study of autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation after intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes*. 1999.
83. Knipp, S., et al., *Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes*. Cancer, 2007. **110**(2): p. 345-52.
84. Pfeilstocker, M., et al., *Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS*. Blood, 2016. **128**(7): p. 902-10.
85. EVA HELLSTROM M-LINDBERG, et al., *Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model*. British Journal of Haematology, 1997.
86. Giagounidis, A., *Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS*. 2017.
87. Passweg, J.R., et al., *Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99*. J Clin Oncol, 2011. **29**(3): p. 303-9.
88. Kelaidi, C., et al., *Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide*. Leuk Res, 2008. **32**(7): p. 1049-53.
89. Saft, L., et al., *p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q)*. Haematologica, 2014. **99**(6): p. 1041-9.
90. Giagounidis, A., et al., *Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia*. Cancer, 2014. **120**(12): p. 1838-46.
91. Silverman, L.R., et al., *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B*. J Clin Oncol, 2002. **20**(10): p. 2429-40.
92. Gurion, R., et al., *5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome--a systematic review and meta-analysis*. Haematologica, 2010. **95**(2): p. 303-10.

93. Moyo, V., et al., *Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis*. Ann Hematol, 2008. **87**(7): p. 527-36.
94. Xicoy, B., et al., *Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia*. Eur J Haematol, 2016. **97**(1): p. 33-8.
95. Raphael Itzykson, M.P., Valeria Santini, Cendrine Chaffaut, Ades Lionel, Sylvain Thepot, MD, Aristoteles Giagounidis, Margot Morabito, Nathalie Droin, Michael Luebbert, Rosa Sapena, Stanislas Nimubona, MD, Jean E. Goasguen, MD PhD, Eric Wattel, MD PhD, Gina Zini, MD PhD, Jose Miguel Torregrosa Diaz, Ulrich Germing, Anna Maria Pelizzari, Sophie Park, MD PhD, Nadja Jaekel, Georgia Metzgeroth, Francesco Onida, MD, Robert Navarro, Andrea Patriarca, MD, Aspasia Stamatoulas Bastard, MD, Martin Puttrich, Sandra Mossuto, Eric Solary, MD PhD, Silke Gloaguen, Msc, Sylvie Chevret, MD PhD, Fatiha Chermat, Uwe Platzbecker, Pierre Fenau, , *Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative CMML: Results of the Emsco Randomized Phase 3 Dacota Trial*. Blood, 2020.
96. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia*. Blood, 2006. **108**(2): p. 419-25.
97. Savona, M.R., et al., *An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults*. Blood, 2015. **125**(12): p. 1857-65.
98. U. Platzbecker, 2,* P. Fenau,2,3,* L. Ades, ` 2,3 A. Giagounidis,2,4 V. Santini,2,5 A. A. van de Loosdrecht,2,6 D. Bowen,7 T. de Witte,8, E.H.-L. G. Garcia-Manero, `` 10 U. Germing,2,11 R. Stauder,12 L. Malcovati,13 Mikkael A. Sekeres,14 David P. Steensma,15, and a.S. Gloaguen2, *Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials*. Blood, 2019.
99. Schroeder, T., et al., *Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(4): p. 653-60.
100. T Okamoto 1, M.O., A Mori, K Saheki, H Takatsuka, H Wada, A Tamura, Y Fujimori, Y Takemoto, A Kanamaru, E Kakishita, *Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients*. 1997.
101. Rolf Billstrom ', H.J. and B.J.a.F. Mitelman2, *Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes - clinical and cytogenetic features*. 1995.
102. Giannouli, S., et al., *Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(5): p. 626-32.
103. Montoro, J., et al., *Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes*. Ann Hematol, 2018. **97**(8): p. 1349-1356.
104. Al Ustwani, O., et al., *Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases--case series and review of literature*. Leuk Res, 2013. **37**(8): p. 894-9.
105. Karthik Shunmugavelu, E.C.D., *A Short Overview of Behcet's Disease*. Behçet's Disease - Recent Advances and New Perspectives, 2022.
106. Ignazio, L.P.Y.Y.O., *Behcet's syndrome in nonendemic regions*. Curr Opin Rheumatol, 2017. **29**.
107. Barcellini, W., J.A. Giannotta, and B. Fattizzo, *Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms*. Cancers (Basel), 2021. **13**(7).
108. Fraison, J.B., et al., *Autoantibodies in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2019. **60**(10): p. 2594-2596.
109. Dragomir Marisavljević, N.K., and Zoran Rolović, *Immunologic Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes*. 2006.

110. Wolach, O. and R. Stone, *Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes*. Acta Haematol, 2016. **136**(2): p. 108-17.
111. R Oostvogels 1, E.J.P., M L Chauffaille, A C Abrahams, *Systemic vasculitis in myelodysplastic syndromes*. Neth J Med, 2012.
112. Roupie, A.L., et al., *Vasculitis associated with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia: French multicenter case-control study*. Semin Arthritis Rheum, 2020. **50**(5): p. 879-884.
113. Toyonaga, T., et al., *Refractoriness of intestinal Behcet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies - our case experience and review of the literature*. Digestion, 2013. **88**(4): p. 217-21.
114. Ahn, J.K., et al., *Behcet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(8): p. 1228-30.
115. J.A. ARNOLD, S.A.R., S. H. Abdalla, *Azathioprine-associated acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia and complex karyotype: a case report and review of the literature*. 1999.
116. Wesner, N., et al., *Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study*. Eur J Haematol, 2019. **102**(1): p. 63-69.
117. Sonali M. Smith, M.M.L.B., Dezheng Huo, Theodore Karrison, Ronald M. Sobecks, John Anastasi, James W. Vardiman, Janet D. Rowley, and Richard A. Larson, *Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series*. Blood, 2003. **102**.
118. Dalamaga, M., et al., *Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(5): p. 543-8.
119. Farge, D., et al., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases*. Haematologica, 2010. **95**(2): p. 284-92.
120. Soysal, T., et al., *Bone marrow transplantation for Behcet's disease: a case report and systematic review of the literature*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(6): p. 1136-41.
121. Ferrada, M.A., et al., *Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS*. Arthritis Rheumatol, 2021. **73**(10): p. 1886-1895.
122. Raaijmakers, M., et al., *Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome*. Hemasphere, 2021. **5**(12): p. e661.
123. Anne Laure Roupie, H.d.B., Sara Thietart, Fabrice Carrat, Julie Segulier, Louis Terriou, Mathilde Versini, Viviane Queyrel, Matthieu Groh, Ygal Benhamou, Francois Maurier, Olivier Decaux, Maud d'Aveni, Julien Rossignol, Joris Galland, Eric Solary, Lise Willems, Nicolas Schleinitz, Lionel Ades, Azeddine Dellal, Maxime Samson, Achille Aouba, Pierre Fenaux, Olivier Fain, Arsène Mekinian., *Giant-cell arteritis associated with myelodysplastic syndrome: French multicenter case control study and literature review*. Autoimmun Reviews, 2019. **19**(2).
124. Enright H, J.H., Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W., *Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy*. British journal of haematology, 1995. **91**.
125. Baba, Y., et al., *Increased serum C-reactive protein is an adverse prognostic factor in low-risk myelodysplastic syndromes*. Int J Hematol, 2021. **114**(4): p. 441-448.