

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Myelodisplastik Sendrom Tanısı Konulan Hastaların Genel Özellikleri
Prognostik Skorlama ve Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi**



**Uzmanlık Tezi
Dr. Asif AHMEDOV**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI**

İSTANBUL 2015

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Myelodisplastik Sendrom Tanısı Konulan Hastaların Genel Özellikleri
Prognostik Skorlama ve Yaşam Süresinin Değerlendirilmesi**

Uzmanlık Tezi
Dr. Asif AHMEDOV

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim sürem boyunca kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, asistanlık eğitimimi tamamlamamda emeği olan, deneyim ve bilgilerini benimle sevgiyle ve cömertçe paylaşan, herşeyden öncelikli insani yanıyla her zaman bana destek olan başta tez danışma hocam Prof. Dr. Meliha NALÇACIYA, eğitim sürem boyunca her türlü idari ve bilimsel desteği veren, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü PALANDÜZ'e ve tüm hocalarıma, eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asif Ahmedov

İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III.KISALTMALAR	IV
IV.TABLolar VE ŞEKİLLER	V
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
4.2 Patogenez	4
4.3 Moleküler Genetik	5
4.3.1 Sayısal Bozukluklar	5
4.3.1.1 Kromozom delesyonları	5
4.3.1.2 Sayısal artışlar	7
4.3.2 Kromozomal Translokasyonlar	7
4.3.3 Genetik Mutasyonlar	8
4.3.4 Metilasyon defektleri	9
4.3.5 Telomer-telomeras	10
4.4 Sınıflama	11
4.5 Prognoz	13
4.6 Tedavi	17
4.6.1 Destek tedavileri	18

4.6.2 Kemik iliği uyaranları -----	18
4.6.3 Kemoterapi -----	20
4.6.4 Kemik iliği transplantasyonu -----	21
5. GEREÇ VE YÖNTEM -----	22
6. BULGULAR -----	23
7. TARTIŞMA -----	45
8. SONUÇ VE ÖNERİLER -----	51
9. KAYNAKLAR -----	53

KISALTMALAR

MDS: Myelodysplastic Syndromes

MDS-U: Myelodysplastic syndrome, unclassified

FAB: French – American - British Cooperative Group

WHO: World Health Organization

IPSS: International Prognostic Scoring System

WPSS: World Health Organization classification-based Prognostic Scoring System

r-IPSS: Revised International Prognostic Scoring System

RA: Refractory anemia

RAEB-1: Refractory anemia with excess blasts-1

RAEB-2: Refractory anemia with excess blasts-2

RARS: Refractory anemia with ringed sideroblasts

RAEB-T: Refractory anemia with excess blasts in transformation

RCMD: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia

KMML: Kronik Myelomonositik Lösemi

AML: Acute Myeloid Leukemia

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

DLİ: Donör Lenfosit İnfüzyonu

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Sayfa no

Tablo 1. FAB çalışma grubu MDS sınıflaması -----	11
Tablo 2. WHO MDS sınıflaması -----	11
Tablo 3. IPSS ‘‘Uuslararası Prognostik Risk Puanlama Sistemi’’-----	13
Tablo 4. IPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı -----	14
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü prognostik puanlama sistemi (WPSS) -----	15
Tablo 6. WPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı -----	15
Tablo 7. R-IPSS prognostik puanlama sistemi -----	16
Tablo 8. MDS tanılı hastaların genel özellikleri -----	23
Tablo 9. Sitogenetiği olan 71 hastanın genel özellikleri -----	24
Tablo 10. Lösemi (+) ve (-) olan grupta hastaların takip süresi, yaşları, cinsiyet dağılımı -----	25
Tablo 11. Kadın ve erkek hastalarda öngörülen sağkalım süresi -----	25
Tablo 12. Lösemi (+) ve (-) olan grupta öngörülen sağkalım süresi -----	26
Tablo 13. FAB-a göre MDS subtipleri -----	27
Tablo 14. FAB’a göre RAEB grubunda öngörülen sağkalım süresi -----	28
Tablo 15. WHO’ya göre MDS subtipleri -----	29
Tablo 16. MDS tanılı hastaların başvuruda kan sayımı bulguları ve kemik iliğinde blast oranları -----	30
Tablo 17. Lösemi (+) ve (-) olan grupta Hb, WBC, PLT, MCV, Nötrofil değeri -----	31

Tablo 18. Konvansiyonel sitogenetik tetkikle elde edilen sonuçlar -----	32
Tablo 19. Sitogenetik anormal olan grupta öngörülen sağkalım süresi -----	32
Tablo 20. MDS tanılı hastaların başvuru sırasında kan sayımı bulguları -----	34
Tablo 21. Hastaların IPSS-ye göre prognostik skorlaması -----	35
Tablo 22. IPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi -----	36
Tablo 23. Hastaların WPSS-ye göre prognostik skorlaması -----	38
Tablo 24. WPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi -----	39
Tablo 25. Hastaların r-IPSS-ye göre prognostik skorlaması -----	41
Tablo 26. r-IPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi -----	42
Tablo 27. Lösemi (+) ve (-) olan grupta FAB, IPSS, r-IPSS, WPSS, Sitogenetik dağılımı -----	43
Tablo 28. r-IPSS, WPSS, MCV, Sitogetik, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, Nötrofil, Löseminin sağkalım üzerine etkisi -----	44
Tablo 29. MDS tanılı hastaların aldığı tedaviler -----	45
Şekil 1. Cinsiyet sağkalım süresi ilişkisi -----	26
Şekil 2. Lösemi sağkalım süresi ilişkisi -----	27
Şekil 3. FAB subtipleri sağkalım süresi ilişkisi -----	28
Şekil 4. Sitogenetik sağkalım süresi ilişkisi -----	33
Şekil 5. IPSS sağkalım süresi ilişkisi -----	36
Şekil 6. WPSS sağkalım süresi ilişkisi -----	39
Şekil 7. R-IPSS sağkalım süresi ilişkisi -----	42

1.ÖZET

Amaç: Myelodisplastik sendromlar "MDS"; çevresel kanda değişik derecelerde sitopeni, hematopoyetik hücrelerde morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerle karakterize, akut lösemiye ilerleyiş riski yüksek, kemik iliğinin klonal bir grup hematolojik maligniteleridir. Kemik iliği disfonksiyonuna göre bir ya da daha fazla sitopeni ile beraberdirler. Kemik iliğindeki blast oranı, sitopenik hücre dizisi sayısı ve sitogenetik bulgular klinik risk gruplarının belirlenmesini sağlamaktadır. Yüksek riskli MDS’de akut lösemiye gidiş bazı kaynaklarda 0.2-1.1 yıl ve median sağkalım 0.4-1.2 yıl olarak belirtilmektedir.

Bu çalışmamızda ülkemizde MDS tanılı hastaların genel özellikleri ve yaşam süresinin değerlendirmesi ile ilgili bilgileri edinmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ekim 2012 ve Aralık 2014 tarihleri arasında İTF Hematoloji polikliniğince izlenen MDS tanılı hastalar retrospektif olarak hastane kayıtlarından edinilen bilgilerle dosya verileri ele alınarak değerlendirildi. Çalışmamıza yaşı 18’in üstü olan toplam 106 hasta alındı. Hastaların 54’ü kadın, 52’si erkekti. Çalışmamızda hastalar FAB subtiplerine: RA, RAEB, RARS ve WHO subtiplerine: RCMD, RCUD, RAEB-1, RAEB-2, RARS, MDS-U şeklinde ayrıldı, aynı zamanda her iki sınıflamada olan hastalar içinde hiposelüler ve hiperfibrotik MDS bulguları olan hastalar ayrıca belirtildi. KMMML ve RAEB-t tanılı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Konvansiyonel sitogenetik tetkik sonuçları olan 71 hasta prognostik skorlama sistemlerinden olan IPSS, WPSS ve R-IPSS’ye göre gruplandırıldı. Hastaların sağkalım yüzdeleri ve sağkalım süreleri belirlendi. İstatistiki değerlendirme sitogenetik sonuçları belli olan 71 hasta üzerinden yapıldı.

Bulgular: Hastalarda Yaşın, R-IPSS dağılımının, WPSS dağılımının, MCV, sitogenetiğin sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p<0,05$) etkisi gözlenmiştir. Cinsiyet, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, Nötrofil değerinin, hastanın lösemi olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p>0,05$) etkisi gözlenmemiştir. WPSS’in sağkalım üzerine anlamlı ($p<0,05$) bağımsız etkisi gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız WPSS ve r-IPSS kullanılarak hastalık prognozunu belirlemek ve buna göre yapılacak tedaviyi seçmenin doğru olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sınıflamaların günlük hayatta kullanılabilmesi ise iyi bir hematopatoloji ve sonuçların elde edilme başarısının yüksek olduğu iyi bir genetik laboratuvar desteğini gerekli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik Sendrom, Prognostik faktörler,

2.ABSTRACT

Objectives: Myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a group of bone marrow malignancies characterized by variable degrees of cytopenia in peripheral blood, morphological and functional abnormalities of hematopoietic cells. They have an increased risk of progression to acute leukemia. Regarding to bone marrow dysfunction, cytopenia of one or more cell types accompany these diseases. Blast cell ratio in bone marrow, cluster number of the cytopenic cell type and cytogenetic findings help identify the clinical risk groups. In some sources, the progression risk to acute leukemia is reported to take 0.2-1.1 years and median survival is reported as 0.4-1.2 years. In this study, we aimed at evaluating the survival period and general characteristics of MDS diagnosed patients in our country.

Materials and Methods: Data from the hospital records and documents of MDS diagnosed patients followed between October 2012 and December 2014 in İstanbul University Medical Faculty Hematology Polyclinic was evaluated retrospectively. A sum of 106 patients older than 18 years of age were included to our study. Among them, 54 patients were female and the remaining 52 were male. In our study, our patients were classified as RA, RAEB, RARS according to FAB subtypes and RCMD, RCUD, RAEB-1, RAEB-2, RARS, MDS-U according to WHO subtypes. Among the patients who were in both classes, the patients who had hypocellular and hyperfibrotic MDS findings were described separately. Patients with CMML and RAEB-t diagnoses were excluded from the study. 71 patients with conventional cytogenetic test results were grouped according to IPSS, WPSS and R-IPSS scoring systems. Patients' survival ratios and survival durations were calculated. Statistical analyses were made on 71 patients whose cytogenetic results were available.

Results: The effects of age, R-IPSS distribution, WPSS distribution, MCV and cytogenetic features on survival rate were found as significant ($p < 0.05$). Gender, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, neutrophil count and the presence of leukemia had no significant effect on survival rate ($p > 0.05$). WPSS was found to have significant effect ($p < 0.05$) on survival rate independently.

Conclusion: Our study determines the prognosis of the disease using WPSS and r-IPSS and suggests that it's correct to choose the treatment accordingly. Support of a good hematopathology and a genetics laboratory, which have a high success at reaching the results, is needed.

Key Words: Myelodysplastic Syndromes, Prognostic Factors

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Myelodisplastik Sendrom (MDS) çevre kanında sitopeni/sitopenilere eşlik eden genellikle hiperselüler ya da normoselüler kemik iliği, displazi ile belirlenen anormal hücre displazisi ve yüksek oranda akut myeloblastik lösemiye dönüşüm riski ile karakterize, hematopoyetik kök hücrenin klonal, kazanılmış, heterojen klinik gidişli bozukluklarını tanımlamaktadır. Bu tez çalışmamızda Myelodisplastik Sendrom tanısı konulan hastaların genel özellikleri prognostik skorlama ve yaşam süresinin değerlendirilmesi ele alınmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2012 Ekim- 2014 Aralık tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve ya takip edilmekte olan MDS tanılı hastalar geriye yönelik olarak taranmıştır. Hastaların WHO, FAB sınıflamasına göre MDS tipi belirlenmiş olup. prognostik skorlama için ise İPSS, WPSS ve r-IPSS kullanıldı. Bu çalışmamızda ülkemizde MDS tanılı hastaların genel özellikleri ve yaşam süresinin değerlendirmesi ile ilgili bilgileri edinmek amaçlanmıştır. Ekim 2012 ve Aralık 2014 tarihleri arasında İTF Hematoloji polikliniğine başvuran MDS tanılı hastaların verileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından edinilen bilgilerle belirlendi.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Myelodisplastik sendrom (MDS) çevre kanında sitopeni/sitopenilere eşlik eden hiperselüler ya da normoselüler kemik iliği, displazi ile belirlenen anormal hücre morfolojisi ve yüksek oranda akut myeloblastik lösemiye dönüşüm riski ile karakterize, hematopoyetik kök hücrenin klonal, kazanılmış, heterojen klinik gidişli bozukluklarını tanımlamaktadır.

Myelodisplastik Sendrom daha çok bir yaşlılık hastalığı olup akut myeloblastik lösemiden sık görülmektedir. Familial tip tanımlanmışsa da çocuk ve genç erişkinlerde nadirdir. Dünya genelinde insidens farklılıkları bulunmadığı ancak alt

tip sınıflamaları ve hastalık median yaş farklılıkları olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca bazı olgularda kemik iliği biopsisinin yapılmadığı ve kanserlerde olduğu gibi bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almadığı dikkate alındığında gerçek insidansının tam belirlenemediği ya da güçlükler bulunduğu kaydedilmektedir.

Hastalık doğrudan primer olarak ‘primer-MDS’ veya antineoplastik bir tedavi ile bağlantılı ‘t-MDS’ ya da tıbbi bir olaya ikincil ‘sekonder MDS’ olabilmektedir. Alkilleyici ilaçlar, topoisomeras-II inhibitörleri, benzen MDS’ye yol açtığı bilinen örneklerdir.

4.2 Patogenez

Kazanılmış, klonal bir bozukluk olan MDS’nin farklı evrelerden geçerek oluştuğu kabul edilmektedir. Hastalığı oluşturan yani, normal poliklonal hematopoyezden klonal hematopoyez ve/veya lösemik transformasyona götüren genetik lezyonun yapısı tam çözümlenmemiştir; ancak multipl genomik lezyonların rol oynadığı bilinmektedir. Hematopoyetik kök hücrenin genetik lezyonu ile başlayan ilk evresini, bu aberran klonun genişlemesi ile tümöral evreye geçiş izlemekte ve bunu da belki yeni aberrasyonların da eklenmesi ile blastik hücrelerin arttığı son evre tamamlamaktadır.(1,2) Klonal gelişme döneminde artan oranda inefektif hematopoyezin eklenmesi de sitopenileri ağırlaştırmaktadır. Patogenetik mekanizmalarda, hematopoyetik hücrelerin akselere olmuş apoptozis bağlantılı inefektif hematopoyezi kadar immunolojik bozukluklara da yer verilmektedir. Myelodisplastik hücre klonu da sonuçta programlı hücre ölümüne ‘apoptoza’ yatkınlığı arttıran birçok değişmiş-altere olmuş gen fonksiyonları ile karakterizedir. Birçok gen kontrolü altında bulunan bu apoptoz artışına ikincil olarak gelişen inefektif hematopoyezin, hastalardaki hiperselüler kemik iliğine rağmen çevresel kanda sitopeni saptanmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. MDS klonunun ayrıca immun sistem tarafından da tanınabildiği ve gelişen T-hücre proliferasyonu ve oluşturdıkları TNF alfa gibi sitokinler ile de apoptoza uğratıldığı belirtilmektedir.(1,3,4) Etyolojisi bilinmemekle beraber prevalensi yaşla artmaktadır .(5)

Myelodisplastik sendromda mikroarray uygulamalar ile büyük ölçüde gen profil analizleri yapılabilmesi ve kromozomal anormalliklerin tespitleri hastalık tanısı, lösemi ayırıcı tanısı yanında bazı MDS sınıflamalarında alt tip ve prognostik gidişleri belirlemede de yarar sağlamaktadır. En fazla tesbit edilen klonal kromozom aberrasyonlarını; del (5q), trisomi 8, monosomi 7, inv (11), del (q),

t(2;11 ya da 11;21),-5 ve del (20q), -Y, del (12p), del (13q) oluşturmaktadır. Yüksek risklilerde %25 kadar 5q- ve %15'e kadar da monosomi 7 ile trisomi 8 bildirilmektedir. Primer ve sekonder MDS arasındaki sitogenetik farklılıkların ise yalnızca kalitatif olduğu ve kantitatif olmadığı da kaydedilmektedir. (6-12)

4.3 Moleküler Genetik

Sitogenetik ve ya moleküler genetik bulgular morfolojik bulguların varlığında anlam kazanır. Morfolojik olarak MDS tanısı alan hastada sitogenetik bulgular tanının desteklenmesini ve prognozunu belirlenmesini sağlar. Morfolojik sınıflaması yapıldıktan sonra kemoterapi, radyoterapi ve diğer bazı toksik maddelere maruz kalıp kalmadığına göre primer ve ya sekonder MDS ayırımı yapılır. Sitogenetik açıdan sekonder MDS'de kompleks karyotip varlığı aradaki farkı oluşturur. Bazı ilaçların spesifik kromozomal hedefleri olduğu gösterilmiştir; hidroksiüreanın 17p, topoizomera inhibitörlerinin 11q23 ve 21q22 bölgelerine afiniteleri daha fazladır (13). MDS'ler lökomogenez sürecinin tipik sitogenetik örneğini gösterirler: klonik populasyon kronik faz boyunca ilerleyerek yıllar içinde akut lösemiye dönüşüm gösterir. Primer MDS'de kullanılan tekniğe ve hasta serilerinin içerdiği sayıya göre %50 civarında karyotipik anormallik gösterilmiştir. Sekonder MDS'de sitogenetik anormallikler %90'a çıkmaktadır. MDS'de sitogenetik değişiklikler genellikle genetik materyal kaybı şeklinde olup çalışmalar da özellikle kromozomal delesyonlara odaklanmıştır. Moleküler genetik çalışmalar ise kaybolan genetik bölgeyi daraltıp kriptik delesyonların tespitini sağlar. Hipoploidi, çeşitli sayısal ve yapısal anormalliklerde sık görülen bulguları oluşturur. Özellikle 5. ve 7. kromozoma ait bozuklukların yanı sıra daha az sıklıkla da 6,13,21 ve diğer bazı kromozom bozuklukları görülmektedir.(14) .

4.3.1 Sayısal Bozukluklar

4.3.1.1 Kromozom delesyonları:

del(5q), 5q-; De novo MDS'de %10-15, sekonder MDS'de ise %50 civarında görülür. 5q- görüldüğü her olgu 5q- sendromu değildir. 5q- sendromu 5. kromozomun uzun kolunda interstisyel delesyon ile karakterli bir grup refrakter anemi oluşturur ve farklı klinik ve morfolojik bulguları vardır. İleri yaşta bayanlarda sık olup prognozu iyidir. Periferde makrositik anemi, normal veya yüksek trombosit sayısı, hafif lökopeni olup kemik iliğinde blast sayısı normaldir. Normoploid mononükleer megakaryositlerin tanı koydurucu özelliği vardır. Lösemik transformasyon nadirdir. 5q- polimorfik olup kırılma bölgesi band q31-q33 arasında değişmektedir.(15) Bu bölge büyüme faktörlerini kodlayan ve sinyal iletimi ile transkripsiyonu düzenleyici (14) genlerden zengindir. sAML/MDS'de

de rastlanmaktadır ancak bu durumda genellikle 7. kromozom bozuklukları da eşlik etmektedir.

-7(7q); MDS'de en sık karşılaşılan sitogenetik bozukluklardan birisidir. RAEB, RAEB-t'de %30, KMML %20, RA'da da %5'e varan oranlarda tespit edilmiştir. Sekonder MDS'te -7: %51, del(7q): %7 oranında görülürken de novo myeloid hastalıklarda -7/del (7q) %10 oranında gösterilmiştir. Erkek/Kadın oranı(E/K):1.5/1 olup 60 yaş üzerinde sıklık hızla artmaktadır.(16).Varlığı infeksiyonlara yatkınlık ve tedaviye direnç ile karakterlidir. Yalnızca sekonder MDS ve AML'de değil konstitüsyonel bozukluklara eşlik eden myeloid hastalıklarda da sık olması myeloid lösemi süpresör gen delesyonuna sebep olabileceğini düşündürmektedir. -7 olan MDS'de Ras gen mutasyonu NF1 gen kaybı kritik noktayı oluşturmaktadır. Bu bölgede ASNS (asparagin sentetaz), ACHE (asetil kolinesteraz), EPO, PLANH1 (plasminogen aktivatör inhibitör 1) genlerinin kodlandığı gösterilmiştir. Ayrıca 7q del ile p170 MDR ekspresyonunun arttığı bu nedenle özellikle 7q22 bölgesinin DNA tamir genlerini kodladığı saptanmıştır.(17). Çocukluk çağında tespit edilen -7 myeloid hastalıkları primer bozukluklar (MDS, AML, monozomi 7 sendromu ve JKML), sekonder ve doğumsal bozukluklar (Fankoni AA, Kostman send, Neurofibromatosis tip 1, ailevi monozomi 7) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Del(20q): Hematolojik maligniteler içinde geniş bir spektrumda görülür. Primer MDS'de %5 oranında tespit edilmiştir. Pluripotent kök hücrede primer bir anomali olarak oluşmakta ancak kök hücrede oluşturduğu bozukluk henüz bilinmemektedir. Tümör supresör genlerde delesyona neden olarak patolojik myeloid hücrelere çoğalma avantajı sağladığı ileri sürülmektedir. Tek kromozomal bozukluk olarak bulunduğu prognoz iyidir. Ancak sıklıkla -7 ve/veya del (13q) ile birlikte ve bu durumda 20q- varlığı MDS'te kötü prognoz ve yüksek transformasyon oranıyla karakterlidir. Delesyona uğrayan bu bölgede topoizomera 1, fosfolipaz C, hepatosit nükleer faktör 4 ve adenozin deaminaz genleri ile son yıllarda özellikle malign myeloid hastalıklarda KRML transkripsiyon regülatör geninin bulunduğu tespit edilmiştir.(18)

Del(13q): Retinoblastoma ve RB1 geni kodlanır. Retinoblastoma proteini hücre siklusunu kontrol eder, aktivitesi fosforilasyonun derecesi ile orantılıdır. Hücre diferansiasyonuna da katkısı vardır. Tümör süpresör genleri için prototipi oluşturur. Primer MDS'de %2 ve sekonder MDS/AML'de tek bozukluk olarak %2, kompleks karyotipin bir kısmı olarak %3 oranında tespit edilmiştir. Lenfoid neoplazilerde KML'de ve AML'de de görülebilir.

Del(17p): 17p sendromu belirgin nükleer ve sitoplazmik displazi ve vakuollü granülositlerle karakterli p53 tümör süpresör gen kaybının bulunduğu MDS

grubunu oluşturur. Hastalar genellikle >60 yaş olup K/E 1 dir. AML'ye dönüşüm kısa süre içinde olup prognozu kötü, yaşam süresi yaklaşık 4 ay kadardır(14). 17p anomalisi sMDS/AML'de de görülür ve duruma genellikle kompleks bozukluklar eşlik etmektedir.

-y: Y kromozom kaybı ileri yaşta olan erkeklerde herhangi bir hastalık göstergesi olmadan da görülebilir. MDS'de sık olup tek başına bulunması prognozun iyi olmasına işarettir. Etkisi bilinmemekte ancak kaybının hücrelere proliferasyon önceliği kazandırdığı yani hücre siklusunu kısalttığı ileri sürülmektedir. Heterozigozite kaybı (LOH) olarak bilinen ve sitogenetik yöntemlerle her zaman gösterilemeyen ancak mikrosatellit bölgelerin analizleri ile gösterilebilen allel kayıpları solid doku tümörleri kadar olmasada MDS'de de söz konusudur,(19) Solid tümörlerde genellikle tümör süpresör genlerde kayıplar olduğu gösterilmiş ancak AML ve MDS'de delesyonu sıklıkla görülen 5q, 7q ve 20q bölgelerinde tümör süpresör gen kayıpları gösterilememiştir. Bu nedenle başka mekanizmalarla malign dönüşüme neden olabileceği ileri sürülmektedir.(20)

4.3.1.2 Sayısal artışlar

+8 (trisomy 8): RA, RARS, RAEB-t, KMML'de %15-20 oranındadır. +8 olan MDS olgularının %5-10 u tedaviye sekonderdir. RARS da bu %30 oranlarına çıkabilmektedir. Trisomi 8 %55 tek bozukluk, %20 basit karyotipik değişikliklerle, %25 ise kompleks karyotipe eşlik eder bulunmaktadır. E/K 1.5/1 olup ortalama yaşam süresi 2 yıl kadardır. Etkilenen genler bilinmemektedir ancak konstitüsyonel +8 sendromunda da hematolojik malignite ve diğer kanserlerin riskinin arttığı gösterilmiştir.

4.3.2 Kromozomal Translokasyonlar

TEL(ETV6)(q33;p13), T(5;12)(q33;p13): Özellikle KML/KMML arası eosinofili ve/veya monositoz ile seyreden MDS'de spesifik bir bulgudur. Hastalar genellikle erkektir. PDGFRB geni (5q33 ile) ve TEL (ETV6) (12p13) geninin tutulmasıyla ETV6-PDGFRB hibrid geni oluşur. Bu genin oluşturduğu proteinin hücre içi sinyal ileti moleküllerine bağlanma özelliği vardır ve PDGFRB tirozin kinaz bölgesini aktive ederek myeloid hücrelerde anormal çoğalmaya neden olduğu gösterilmiştir. 3. 6. ve 10. kromozomlarla TEL/ETV6'yı tutan varyant translokasyonlar olabilmektedir.(21)

MDS'de 12. kromozomu tutan ve özellikle p11-p13'de gen kaybına yol açan delesyonlar oluşabilmektedir. Bu delesyonlar ile ETV ve cyclin dependant ve protein kinase inhibitörünün kaybolduğu gösterilmiştir(CDKNIB).

MLL(11q23): 11q23'ü tutan translokasyonları içerir. En tipik örneği t(4.11)dir, ancak sıklıkla bifenotipik veya monositik lösemilerde, veya topoisomerase inhibitörlerine sekonder ortaya çıkan AML/MDS'de görülür. 11q23 bölgesini tutan ve MDS'de görülen translokasyonlar ise t(11.19) ve t(11,16) olup MLL/MEN ile oluşan hibrid protein RNA polimerazın inhibisyon etkisini bozmak suretiyle onkogenik potansiyel oluşturarak ve/veya p53'ü inhibe ederek özellikle myeloid hücrelerin malign transformasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.(22)

Nukleoparin anormalliği: NUP98 bir çeşit nükleoprotein olup proteinlerin ve RNA'nın nükleus içine girmesini ve dışarı taşınmasını sağlar. 11.kromozomun kısa kolunun 15.bölgesinde lokalize olup bu bölgeyi tutan t(7;1-1)(p15;p15), t(2;11)(q31;p35), t(11;20), inv(11)(p1-5;q22) etkilenmektedir. Özellikle tedaviye sekonder MDS ve AMLde görülmesi nedeniyle genotoksik kemoterapi ilaçlarının NUP98 translokasyonlarına yol açtığı ileri sürülmektedir.(23.24)

EVI-1 ailesi: EVI-1 geni 3q26 bölgesinde lokalizedir. EVI-1 geninin 3q21-de bulunan Ribophorin geni ile etkileştiği gösterilmiş olup 3q21 ve 3q26 bant bölgelerini tutan translokasyonlarda aktive olduğu tespit edilmiştir. AML ve MDS-de bu bölgelerin tutulumu %2 oranında görülür. inv(3)(q21q26) ve t(3;3)(q2-1;q26) 3q21q26 sendromu olarak tanımlanmış olup, anormal megakaryositler, trombositoz ve prognozun kötü olması ile karakterizedir. T(1;3)(p3-6;q21) ise bir grup MDS ve AML'de ortaya çıkmakta olup her üç seride displazi, dismegakaryopoez ve kötü prognozla karakterlidir (21,25) T(3;5) MDS veya displazinin eşlik ettiği AML ile karakterizedir. Genellikle genç yaştaki hastalarda görülür. K/E oranı 1dir. Kırılma noktaları moleküler düzeyde gösterilmiş olup NPM(5q34) ve MLF1(3q25) bölgelerini tutar.

4.3.3 Genetik Mutasyonlar.

Ras gen mutasyonları: Ras gen mutasyonları nokta mutasyonları şeklinde olup AML'de %20-30, MDS'de %10-15 oranında görülür. Ras gen mutasyonundan başka Ras geninin normalden fazla eksprese edilmesi de Ras genini onkogenlere çevirebilmektedir. Ras proteinleri (p21RAS) plasma membranının iç kısmında yer alır GDP ve GTP-ye bağlanır ve GTPase aktivitesi gösterirler. Hücre içi sinyal iletiminde yer alır ve proliferasyon, diferansiasyon, transformasyon ve apoptoza etki eder(26). Normal hücrelerde inaktif formda bulunur. GAP (GTPase aktive edici proteinler) (27) ve NF1 (Neurofibromatosis tip 1) (28) protein aktif form olan RAS GTP-yi azaltıp, RAS GDP-yi arttırarak inaktif formda tutmaya çalışır.

p21RAS proteinin fazla yapılması da düzenleyici proteinlerin saturasyonunu arttırıp etkilerini kaybetmesine RAS proteininin aktivasyonuna neden olabilmektedir. MDS'de N-RAS mutasyonu kısa yaşam süresi ve artmış AML transformasyon riski ile karakterlidir.(21)

FLT3 geni: İnternal tandem duplikasyonu MDS'de %5, AML'de %20-30 oranında görülür. Reseptör tirozin kinaz genini kodlar, hematopoetik kök hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonu ile ilgilidir. Hastalığın seyri sırasında geç dönemde, transformasyon sırasında ortaya çıkar ve genellikle prognoz kötüdür.

P53 geni: Tümör süpresör genlerdendir ve değişik malignitelerde tutulur. Her iki alelde birden aktivasyon olması ile hücrelerde neoplastik transformasyona yol açtığı gösterilmiştir. MDS'de %5-10 oranında rastlanır ve klinik olarak ileri evrelerde ortaya çıkması lösemik transformasyonda rol aldığını düşündürmektedir.

Mitokondrial DNA mutasyonları: Özellikle Pearson sendromunda mtDNA mutasyonu olduğunun gösterilmesinden sonra MDS'de de olabileceğine dair görüşler belirmiş ve bazı hastalarda bu gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda bu düşünce kesinlik kazanmamıştır(29) Son zamanlarda mitokondrial tRNA mutasyonları tespit edilen olgular da yayınlanmaya başlamıştır. Mitokondrial tRNA mutasyonlarının protein sentezini ve mitokondrial solunum fonksiyonlarını bozduğu ve bu nedenle ineffectif hematopoeze katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.(30)

4.3.4 Metilasyon defektləri

Siklin-dependent kinaz inhibitör genleri olan p15INK4B ve p16INK4A tümör süpresör genleri içinde yer alıp pek çok tümörde genetik değişiklikler sonucu inaktive olmaktadır. Özellikle aberran metilasyon ile inaktivasyonu hematolojik malignitelerde sıktır. p15INK4B metilasyonu MDS'de %30-50 oranında görülmektedir. Bu genin metilasyonu ile lösemik hücreler TGFB'nin etkisinden kurtulmaktadır. Kemik iliğinde blast sayısı ile orantılı olup AML'ye transformasyon riskini arttırmaktadır bu nedenle kötü prognoz göstergesidir. Death-associated protein kinase (DAP-kinase) proapoptotic serine/threonine kinase olup IFN gamma, TNF-alfa, aktive FAS ve ekstra selüler matriksin apoptosisi indükleyici etkilerini düzenleyici rol oynamaktadır. Tümör süpresör gen olarak kabul edilir ve hipermetilasyon ile inaktive edilerek kanser gelişiminde

rol oynadığı kabul edilmektedir. MDS'de %47 oranında hipermetilasyona uğradığı gösterilmiştir. Özellikle AML'ye transformasyonda etken olduğu ileri sürülmektedir.(31)

4.3.5 Telomer-telomeraz

Telomer kromozomların uçlarında bulunan tekrarlayan baz bölgeleri olup, telomerase ise ribonukleoprotein ve reverse transcriptase içeren bir enzimdir. hTERT mRNA ve telomerase aktivitesinin korole olduğu gösterilmiştir. MDS'de bazı çalışmalarda normal veya düşük hTERT düzeylerinin yüksek blast oranıyla paralellik gösterdiğine dair bulguların yanı sıra yüksek düzeylerde hTERT bulunan bazı RA olgularının ise hızla blastik dönüşüm gösterdiği tespit edilmiştir(32) MDS'de telomer boyutlarının sitogenetikten bağımsız olarak homojen olarak kıaldığı tespit edilmiştir.(33)

Sonuç olarak sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar günümüzde özellikle prognozu değerlendirmede önemli olmakla birlikte, moleküler bozuklukların belirlenmesi yakın gelecekte olasılıkla MDS'de de tedavi hedeflerini oluşturacaktır.

4.4 Sınıflama

Şimdi myelodisplastik sendromlar olarak isimlendirilen hastalık ilk kez 1976-da bir grup İngiliz, Fransız, Amerikalı hematolog tarafından Dismyelopoyetik Sendrom adı altında bildirilmiş olup bu ilk yayında:1) Fazla blastlı refrakter anemi ve 2) Kronik myelomonositer lösemi olarak 2 grup tanımlanmıştır. Ancak, bu sınıflamanın lösemiye ilerlemeyi iyi belirlemediği anlaşılarak aynı grup tarafından 1982-de uluslararası ilk ortak MDS dilini oluşturan 5 alt tipteki FAB sınıflaması yayınlanmıştır(34). Her grubun tanı kriterleri tanımlanmış ve ayrıca dishematopoyetik, sitogenetik bulguların kayıt gerekliliğine de işaret edilmiştir.

Bu 5 grubu: Refrakter Anemi (RA), Ring Sideroblastlı Refrakter Anemi (RARS), Fazla Blastlı Refrakter Anemi (RAEB), Transformasyonda Fazla Blastlı Refrakter Anemi (RAEB-T) ve Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML) oluşturmaktadır. KMML ve AML için tanı kriterlerinde sırası ile çevresel kanda monosit sayısının

1000 /mm³ ve ilik blast sayısının %30 ve üzerinde olması yer almaktadır.
(Tablo 1.)

Tablo 1. FAB çalışma grubu MDS sınıflaması

Tip İsim	Çevresel Kan Blast %	Kemik İliği Blast %	Ring Sideroblast%	Monosit	Dispoiesis	AML% Dönüşüm	Median Sağkalım (Yıl)
RA	0	0-5	< 15	Nadir	+	10	4
RARS	0	0-5	> 15	Nadir	+	5	4
RAEB	1-4	5-20	Değişken	Nadir	++	45	1.5
RAEB-T	5-29	20-30	Değişken	Değişken	++	60	0.5
KMML*	Değişken	>20	Değişken	Artmış	++	20	2

*Kanda monosit sayısı > 1 x 10⁹/L olmalıdır

FAB sınıflaması 1996 yılına kadar uniform olarak kullanılmıştır. Ancak zaman içinde bir yandan sitogenetik analizlerin prognostik anlamlarının belirlenmesi bir yandan da RA ve RARS grubundaki hastaların klinik gidişlerinin heterojen olması KMML'nin myelodisplazi grubunda mı ya da myeloproliferatif grupta mı yer alması gerektiğinin tartışılması RAEB-T'nin displazili AML'den ayırımındaki güçlükler ile hipoplazik kemik ilikli, myelofibrozu tedaviye ikincil ve ya sekonder MDS tanımlamalarının sınıflamada yer almaması FAB sınıflamasının yetersiz kaldığı durumlar olarak kabul edilmiştir. Bu tespitler temelinde de WHO (Dünya Sağlık Örgütü) komite önerisi ile FAB sınıflaması revize edilmiş ve WHO sınıflaması (34) yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. WHO MDS sınıflaması

Tip	Çevresel Kan	Kemik İliği
1a- Displazisiz RA	Blast < %1 monosit < 1000/mm ³	Blast < % 5, ring sideroblast < % 15
1b- Displazili RA	Aynı + disgranülosit ve/veya dev trombositler	Aynı + disgranülosit ve /veya dismegakaryosit
2a- Displazisiz RARS	Blast< % 1 monosit < 1000/mm ³	Blast < % 5; ring sideroblast ≥ % 15
2b- Displazili RARS	Aynı + disgranülosit ve/veya dev trombositler	Aynı + disgranülosit ve/veya dismegakaryosit
3a- RAEB-1	Blast < % 1 - 4 monosit <1000/mm ³	Blast: % 5 - 9
3b- RAEB-2	Blast % 5 - 19 monosit < 1000/mm ³	Blast: % 10 - 19
4- CMML*	Blast < 1 - 19 monosit > 1000/mm ³	Blast: % 0 - 19

*:Myelodisplastik/Myeloproliferatif bozukluklar sınıflamasında ver almaktadır

Tabloda da görüldüğü üzere WHO sınıflamasında:

1. FAB myelodisplastik sendromlar sınıflamasında yer alan RAEB-T çıkarılmış ve ilik blastının $>20\%$ olması hali AML olarak kabul edilmiştir.
2. KMML kemik iliği blast sayısının $1-10\%$ ve $11-19\%$ arasında olmasına göre iki gruba ayrılmış ve myelodisplastik sendromlar arasından çıkarılarak myelodisplastik/myeloproliferatif (MPS) bozukluklar olarak ayrı bir başlık altına alınmıştır. Lökosit sayısına göre lökosit $13000/mm^3$ den küçük ise myelodisplazi ve büyük ise MPS grubuna ayrılmıştır.
3. RAEB grubu blast sayısının $1-5\%$ ve $11-19\%$ olmasına göre, RARS ve RA grupları da kemik iliği granulositik ve/veya megakaryositik dizilerinde displazi varlığına göre iki alt gruba ayrılmışlardır. Disgranulopoyez, sitoplazmik hipogranulasyon ve/veya pseudopelger hücre varlığı ve/veya hipohipersegmentasyonun $>10\%$ hücrede varlığı ile; dismegakaryosit ise 25 hücrenin en az 10'da ya da fazlasında mikromegakaryosit ya da multipl ayrı ya da tek non-lobule şekilde nukleus varlığı ile tanımlanmıştır. Ayrıca displazinin bir hücre dizesi ya da daha birden fazla hücre dizesinde varlığına göre de RA ve RARS kendi içinde tek ve çok dize displazi gruplarını oluşturmaktadır. Displazililerin AML riski taşıdığı belirlenmiştir.
4. (5q-) sendromu iyi prognozlu ayrı bir klinik grup olarak tanımlanmış ve diğer tanımlanan gruplar ile uyumlu olmayanlar, sisteme sınıflandırılmayan MDS grupları olarak eklenmiştir. 5q- sendromu olarak tanımlanan grup daha çok yaşlı bayanlarda, tedaviye dirençli makrositik anemi, normal ya da artmış trombosit sayısı, morfolojik anormallik gösteren artmış megakaryosit varlığı yanında daha ılımlı bir klinik gidiş ve düşük AML dönüşüm riski ile karakterizedir. Tamamen morfolojik temelde alt tiplerle yapılması, eksik diğer sınıflamalara ve sitogenetik bulgulara yer verilmemesine işaret edilerek WHO sınıflamasının MDS ye ne getirdiği konusu henüz tam belli olmasa da herkesin kabul ettiği ortak nokta FAB sınıflamasının standardını arttırdığı şeklindedir.

Günlük pratikte yeni tanı MDS düşük risk ve yüksek risk olarak ikiye ayrılmaktadır:

Düşük risk grubu:

İPSS'e göre **düşük risk**

İPSS'e göre **orta I risk**

Yüksek risk grubu:

İPSS'e göre **orta II risk**

İPSS'e göre **yüksek risk**

İPSS'e göre orta I risk olarak değerlendirilen ancak kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS, ağır sitopenisi olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen olgular

4.5 Prognoz

MDS'de her ne kadar klinik, laboratuvar, kromozomal ve immunfenotipik olarak çok sayıda prognostik faktor tanımlanmış ise de az bir kısmı sağkalım ve lösemik dönüşüm yönünden istatistik anlam kazanmıştır. Değerlendirmeler temelinde aralarında istatistik olarak anlamlı farklar bulunan 3 prognostik risk grubu belirlenmiştir (Tablo 3). Kromozom 7 anormallikleri ile 3 ya da daha fazla sitogenetik anormalliğin birlikte varlığı olarak tanımlanan kompleks karyotip kötü risk; normal karyotip, izole Y, 5q ve 20q delesyonu nispeten iyi risk ve trisomi 8 ile diğerlerine de orta risk grubunda yer verilmiştir. Medyan sağkalım süreleri iyi, orta, kötü prognoz grubundaki hastalar için sırası ile 160, 30 ve 15 ay olarak bildirilenler bulunmaktadır. İşte bu sitogenetik risk grupları, ilik blastı ve sitopeni sayısı değişkenleri ile son olarak Uluslararası Prognoz Puanlama Sisteminde (IPSS) (35) 0 ile 2.5 arasındaki puanlara göre düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek olmak üzere 4 risk kategorisi oluşturulmuştur.(Tablo 3)

Tablo 3. IPSS "Uluslararası Prognostik Risk Puanlama Sistemi"

Prognostik değişkenler	0	0.5	1.0	1.5	2.0
İlik blast %	<5	5-10		11-20	21-30
Karyotip*	İyi	Orta	Kötü		
Sitopeni**	0/1	2/3			

*İyi: Normal ya da (yalnız) -5q, -Y, -20q; Kötü:-7, kompleks (≥3) anormallik Orta: Diğer anormallikler

**Nötrofil:< 1500/mm³, Hb:<10g/dl, Trombosit:<100000/mm³

Skor	Risk
0	Düşük
0.5-1.0	Orta-1
1.5-2.0	Orta-2
≥2.5	Yüksek

Tablo 4. IPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk Grubu	Puan	Ortanca yaşam(yıl)	%25 AML'ye dönüşüme kadar geçen süre (yıl)
Düşük Risk	0	5.7	9.4
Orta-1	0.5-1.0	3.5	3.3
Orta-2	1.5-2.0	1.2	1.1
Yüksek Risk	≥2.5	0.4	0.2

Uluslararası prognostik puan sisteminin çok değişkenli istatistik analizlerinde hem sağkalım, hem de lösemik dönüşümde diğer sistemler arasında en yüksek belirleyici değere sahip olduğu kabul edilmekte ve ayrıca tedaviye yanıtta da önemli ipuçları oluşturduğundan her yeni hastaya uygulanması önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)'nin sınıflaması ve hastaların transfüzyon gereksinimini göz önüne alan yeni bir risk sınıflama sistemi oluşturulmuştur (36). (Tablo 5; 6.)

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)

Değişken	0	1	2	3
DSÖ sınıflaması	RA, RARS, İzole 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip*	İyi	Orta	Kötü	
Ciddi anemi (hemoglobin erkekte 9g/dl, kadında 8g/dl'nin altında)	Yok	Var		

İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q). Kötü: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri. Orta: diğer anomaliler

Tablo 6. WPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

WPSS risk grubu	Puan	Ortalama yaşam İtalyan kohort (ay)	Ortalama yaşam Alman kohort (ay)
Çok Düşük	0	103	141
Düşük	1	72	66
Orta	2	40	48
Yüksek	3-4	21	26
Çok Yüksek	5-6	12	9

Bundan başka son yıllarda MDS prognostik skorlamada r-IPSS skorlaması da kullanılmaktadır.(Tablo 7.)

Tablo 7. R-IPSS prognostik puanlama sistemi.

Değişken	0	0.5	1	1.5	2.0	3.0	4.0
Sitogenetik*	Çok iyi		İyi		Orta	Kötü	Çok Kötü
Ki blast %	≤ 2		$>2 \leq 5\%$		5-10%	$>10\%$	
Hgb g/dl	≥ 10		$8 \leq 10$	<8			
Plt x1000/mm³	≥ 100	$50 \leq 100$	<50				
Nötrofil x1000/mm³	≥ 0.8	<0.8					

Risk kategorileri

Risk Skorları

Çok Düşük

≤ 1.5

Düşük

$>1.5 - 3$

Orta

$>3 - 4.5$

Yüksek

$>4.5 - 6$

Çok Yüksek

>6

**Sitogenetik
prognostik
subgruplar**

Sitogenetik anormallikler*

Çok İyi	-Y, del(11q)
İyi	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) dahil double anomali
Orta	del(7q), +8, +19, i(17q), başka tek ve ya double serbest klonlar
Kötü	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double anomali dahil -7/del(7q), Kompleks: 3 anomali
Çok Kötü	Kompleks: >3 anomali

4.6 Tedavi

Myelodisplazili hastalarda çoğu minimal düzeyde etkili olabilen birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Anormal klona ait progenitör hücrelerle devam ettirilen bir inefektif hematopoyez varlığı yanında; normal hematopoyetik kök hücrelerinin de korunmuş olabileceği; ancak bunun hastalığın çok erken dönemleri için geçerli olacağı, hastalık ilerledikçe bunların çok azalacağı bildirilmektedir. Temel tedavi prensipleri en azından şimdilik monoklonal klonu baskılamak, poliklonal normal klonları arttırmak AML'ye dönüşümü önlemek ve sonuçta yaşam süresini uzatmak şeklinde özetlenebilir. Ayrıca bu hastalarda ilk tanı sırasında %80-90'ında anemi, demir yüklenmesi, %35'inde granulositopeni, %15'inde ağır enfeksiyon, %15'inde de trombositopeni ve kanama bulgularına

eşlik eden semptomların varlığı belirtildiğinden; destek tedavilerinin de MDS'deki yeri önemlidir (37). Agresif kemoterapi ile normal poliklonal hematopoyezin tesis edilebileceği düşünülse de bu ancak yaşı ve sitogenetiği uygun iyi prognostik kriterlere sahip çok az sayıdaki hastalara uygulanabilecektir. Bugün için tek şifa yönteminin kemik iliği nakli ile sağlanabileceği bilinmektedir (38). Ancak sendromun bir yaşlılık hastalığı şeklinde olması bu uygulamayı da genellikle sınırlandırmaktadır.

4.6.1 Destek tedavileri:

Kemik iliğini daha fazla zedeleyecek ilaç ya da alkol gibi toksik maddelerden kaçınılmalıdır. Enfeksiyon kuşkusunda agresiv bir antibiyotik tedavi uygulamada geç kalınmamalıdır. Kanama varlığında trombosit transfuzyonu uygulanmalıdır. Hastalığın tanısının konulduğu ilk dönemde vücut demir depolarının durumu tesbit edilmelidir. Zamanla eritrosit transfuzyonuna bağımlı hale gelen hastalarda, genelde 100 uniteye erişenlerin hemen tümünün klinik hemokromatozis ile beraber olacağı dikkate alınarak, özellikle uzun sağkalım beklenen alt tiplerde gecikmeden şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. İnefektif eritropoyezisin demir emilimini arttırması ile az sayıda transfüze edilenlerde bile demir birikimine bağlı disfonksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Günlük 1.5-2.0 g/s.c desferoxamine uygulaması ya da oral deferasiroks verilmesi transfuzyona bağımlı hastalarda demir yüklenmesini önlemede yeterli bulunmaktadır(39).

4.6.2 Kemik iliği uyaranları:

Hereditör sideroblastik anemi tanısının tam uzaklaştırılmadığı durumlarda 3 ay pyridoxine 100mg/gün olarak uygulanarak, deneme tedavisine yanıtının değerlendirilmesi zararsız bulunmaktadır. Bazı veriler hiposelüler ilikli MDS olgularının 3 aylık bir testostosterone enanthate 7-10 mg/i.m/hafta uygulamalarından yararlandığını belirtmektedir. Sentetik bir androjen olan Danazol kullanımının trombositopenide düzeltilmeler sağladığı da kaydedilmektedir (39).

Her ne kadar çevresel sayımlarda düzelmeye işaret edenler bulunsa da, etkisiz olduğu ve yan etkileri nedeniyle kortikosteroid verilmemesi de önerilmektedir (39). Hematopoyetik büyüme faktörleri için myelodisplazide herhangi bir faktörün yapım eksikliği tanımlanmamasına karşın, hematopoyetik büyüme faktör uygulamalarının destek tedavilerinin temeli olduğu, normal kemik iliğinden farklı olarak bunlarda daha yüksek konsantrasyonlara gerek olabileceği ileri sürülmüştür. Böylece hem anormal klonun differansiasyonu-farklılaşması sağlanabilecek; hem de normal hematopoyetik elemanlar uyarılacak ve olgun hücrelerin fonksiyonları arttırılabilecektir. Buna karşı blastik hücre proliferasyonunu etkileyebileceği varsayımı destek bulmamıştır. (38,39).

Granulosit-Makrofaj koloni uyarıcı faktör "GM-CSF" uygulanan hastaların çoğunda nötrofil sayısında artma tesbit edilmiş ama bunun uzun süreli morbidite ve mortalite üzerine etkisi tam belirlenmemiştir. Anemi ve trombosit sayımlarında da etkisi olmamış ancak lösemik transformasyon oranı da artmamıştır (39). Granulosit koloni uyarıcı faktör "G-CSF" kullanımında da hastaların %80'ninden fazlasının nötrofil değerlerinde artma olurken, sağ kalımda yararlı bir etki gözlenmemiş hatta kayıplarda artma nedeni ile kullanım daha çok febril nötropeni ile sınırlandırılmıştır.(38) Nadir olarak eritrosit ve trombosit sayımlarında yükselme bulunmuştur. Uzun süreli takiplerde ilik blastı >%10 olan hastalarda AML gelişimi bildirilmiştir.(39)

İnterlökin-3 ile de diğerlerinden farklı bir etki tesbit edilmemiştir. Eritropoyetin "EPO" değeri <200mU/mL olan düşük risk grubu hastalarda daha çok yanıt alındığı %25 kadarında transfüzyon gereksinimi azalttığı belirtilse de; refrakter anemili ve EPO değeri <500 mU/mL olanlarda bile iki-üç aylık bir süre 150-300 U/kg/gün, uygulamasını önerenler de kaydedilmektedir (39). Bunlara ek olarak EPO' nun üç ay G-CSF 0.3-3.0µg/kg/gün olarak beraber verilmesinin yanıtı arttırdığı ve bu kombinasyonun RARS hastalarında da etkili olduğu ve demir yüklenmesi olmayanlarda demir eklenmesinin de yararlı olduğu belirtilmektedir (39) Trombopoyetin ağır trombositopenik hastalarda önerilse de (38) ne trombopoyetin ne de interlökin-11 uygulamaları ile bir etki sağlanmamıştır. Solubl TNF-α reseptör 25mg/s.c x2/hafta uygulaması ile eritrosit transfüzyon gereksiniminde azalma, bazı hastalarda lökosit ve trombosit sayısında artışlar da bildirilmektedir.(38)

İmmüsupresif tedavi Bazı aplastik anemi hastalarının MDS ve AML'ye ilerlemesi; bazı MDS olgularının da antitimosit globulin "ATG" ve siklosporin gibi immüsupresif tedavi uygulamalarına yanıt verdiğinin gözlenmesi, iki hastalığın iç içe geçen bir kısmı olabileceğini düşündürmüştür. Her ne kadar normal ve hiperplazik ilikli olgulardaki etki mekanizmalarının henüz tam belirlenmediği ifade edilse de bazı MDS olgularında immüsupresif tedavinin yararlı olabileceği yayımları artık daha sık görülmektedir (38,39,40) Bir antitoksin etkili immün-modülatör ve antianjiogenik etkilere sahip ilaç olarak tanımlanan Thalidomid'in de 100 mg ile başlanan ve 400 mg'a çıkan dozlarına MDS hastalarının toleranslarının iyi olduğu; özellikle fazla blastla birlikte olan tiplerde sitopenilerin iyileştirilmesinde yararlı bulunduğu da kaydedilmektedir (38,39,41).

Diğer uygulamalar arasında all-trans-retinoic asit "ATRA"+ alfatocopherol+rhuEPO kombinasyonları, fenil butirat gibi histon deasetilaz inhibitörü, UCN-01 gibi protein kinas C inhibitörü, topotecan gibi topoisomeras-1

inhibitörleri, özellikle KMML’de gemtuzumab gibi antikor aracılıklı ve tipifarmid gibi anti-angiogenezis etkili ilaçlarla denemeler bulunmaktadır (38,39,42,43,).

4.6.3 Kemoterapi: Hastaların klinik gidişlerinde büyük farklılıklar bulunması, kemoterapi sonrası normal fonksiyonel hematopoyetik hücre gelişmesi ile ilgili çeşitli sorunların olması nedeniyle yüksek doz tedavi kararında güçlükler vardır. Değişik sonuçlar bildirilse de hastalığın tipik görülme yaşındakilerde tam remisyon oranının %20 kadar düşük, remisyon sürelerinin kısa, toksisitenin fazla olması gibi klinik gözlemlerde bu güçlükleri arttırmaktadır (39).

Yüksek doz, AML uygulamasına benzer bir kemoterapinin tam remisyon sağlasa bile yüksek risk grubu hastalarda şifa tesisinin ancak tesadüfi olabileceği; standart antracycline ve cytarabine içeren indüksiyon rejimleri uygulamalarının %50-60 remisyon sağlayabilse de relaps oranının %90 olduğu bildirilmektedir (37). Yüksek doz kemoterapi uygulanan, büyük sayıda yüksek risk grubu MDS hastalarının 3 yılda yalnız %10’nun hayatta olduğu ve sağ kalanların çoğunun diploid karyotip ya da iyi sitogenetik bulgulara sahip RAEB-T grubu daha genç hastaları içerdiği kaydedilmektedir (37). Yayınlardaki farklı sonuçlar dikkate alındığında MDS ‘de yoğun kemoterapi kararı tartışmalı kalmaktadır. Belki şimdilik, daha çok ilik nakli uygun olmayan, yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Düşük doz 10-20mg/m² /gün ara-C i.v devamlı enfüzyon ya da 12 saatte bir s.c uygulamalarının DNA sentez inhibisyonu, promyelosit differansiasyonu için yeterli konsantrasyonu sağlasa da; sayıların küçük, grupların heterojen, dozların farklı ve çoğunda kontrol grubunun olmaması yorumları güçleştirmektedir. Ayrıca remisyon sürelerinin kısa, sitopenilerin düşük dozlarda bile ağır olması ve uzun sürmesi, tedaviye ilişkin kayıpların sık bildirilmesi de bu tedavi kararını daha güçleştirmektedir (39). Deneylerde differansiye edici etkisi gösterilen retinoidlerin de MDS’deki uygulamalarından sağlıklı bir sonuç ya da yorum yapılması mümkün görülmemektedir, ancak kullanımın lösemik artışa neden olmadığı ifade edilmektedir. Benzer etkili vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) 2µg/gün oral olarak kullanıldığında hiperkalsemi gelişmeden hafif bir trombosit ve lökosit artışı olduğu bildirilmektedir (39,43). İnterferon alfa da differansiye edici etkiye sahiptir ve MDS’de bozuk olan NK hücre aktivitesini uyarabilmektedir. Ayrıca bu etkisinin ilaç kesimi sonrası da devam ettiği bildirilmektedir (39). 5-Azacydine (Aza C) için de DNA metiltransferası inhibe ettiği, sitotoksik etkisi kadar in vitro malign hücre differansiasyonunu sağladığı ve MDS de bozuk gen ekspresyonunu düzeltebileceği vurgulanarak, kullanılan diğer ilaçlardan daha üstün olduğu belirtilmektedir (44,45). Etkisinin muhtemelen multifaktöryel olduğu, 75mg/m²/s.c, her 28 günde bir destek tedavisi ile birlikte 7 gün uygulandığında %7 tam, %16 kısmi ve %37 düzelme şeklinde de olsa %60 yanıt olduğu, lösemik

transformasyonun yalnız destek tedavisinden daha geç geliştiği ancak yine de doz ve etkinliğini arttıracak çalışmalara gerek olduğu kaydedilmektedir (44,45). Amifosfine'in etkileri tam bilinmemekle beraber hematopoyetik progenitör hücreyi koruduğu ve $<200\text{mg/m}^2 \times 3/\text{hafta}$ dozlarının iyi tolere edilerek MDS hastalarında bir hematolojik aktivite sağladığı kabul edilmektedir (46,47).

4.6.4 Kemik iliği transplantasyonu: Veriler, uygun vericilere sahip daha genç hastaların ve IPSS değerlendirmesinde orta ya da yüksek risk grubunda yer alanların hematopoyetik stem hücre nakline aday olduklarını göstermektedir. Ancak hasta grubunu IPSS değerlendirmelerinde düşük riskten yüksek risk grubuna kadar çeşitlendiren ve 55-66 yaş sınırları arasındaki hastalara da başarı ile uyguladıklarını belirten yayınlar da dikkat çekmektedir (37,39,48). En fazla kullanılan hazırlık rejimleri olarak cyclophosphamide +tüm vücut ışınlaması "CY+TBI" ile busulfan+CY uygulansa bile özellikle son zamanlarda indüksiyon kemoterapi kullanımları ya da tipleri konusunda farklı görüşler belirlemektedir. (37,38,39,48-50). Uygun vericileri olmayan orta ve yüksek riskli hasta grubu için kemoterapiyi takiben ilik ya da çevresel kan kaynaklı otolog kök hücre nakli, düşük transplantasyon ilişkili ölüm oranı ile de alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Relapsların azaltılmasında donör lenfosit enfüzyonunun "DLI" etkili olabileceği düşünülmektedir (38). Tedaviye ikincil "t-MDS" olgular için de kemik iliği nakli dahil, AML-tipi veya deneme tipi tedavi önerileri mantıklı bulunmaktadır (50).

Myelodisplazik hastaların IPSS risk gruplamaları temelindeki bir tedavi yaklaşım rehberinde ise (51);

- Düşük ve orta-1 grupta: 60 yaş altında iyi performansla sahip olanlara düşük doz tedavi, ilik nakli, destek tedavisi; altmış yaş üzerinde ve/veya kötü performansla sahip olanlara destek ve düşük yoğunluklu (büyüme faktörleri, biyolojik yanıt düzenleyiciler, immün modulatorler, hormonal ve düşük dozlu) tedaviler
- Orta-2 ve yüksek risk grubunda: performans durumu iyi olan, 60 yaş altındakilere düşük ve orta-1 grubu prensipleri içinde; 60 yaş üzerinelere düşük yoğunluklu, AML tipi tedavi; performans durumu kötü olanlara içinde destek ve düşük yoğunluklu tedavilere yer verilmektedir. Tüm bu önemli gelişmelere karşın sonuç olarak hem MDS tedavisi hem de sınıflamaları henüz tatminkar olmaktan uzaktır ve yeni araştırmaların konusu olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

5. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ekim 2012 ve Aralık 2014 tarihleri arasında İTF Hematoloji polikliniğince izlenen MDS tanılı hastalar retrospektif olarak hastane kayıtlarından edinilen bilgilerle dosya verileri ele alınarak değerlendirildi. Çalışmamıza yaşı 18'in üstü olan toplam 106 hasta alındı. Hastaların 54'ü kadın, 52'si erkekti. Hastaların kan sayımı ve biokimyasal tetkikleri Merkez Biokimya laboratuvarında rutin yöntemler kullanılarak yapılmıştı. Periferik kan yaymaları ve kemik iliği biyopsi aspirasyonları İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji laboratuvarında, kemik iliği biyopsi materyeli ise İstanbul Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Anabilim Dalı Hematopatoloji Laboratuvarında değerlendirilmişti. Çalışmamızda hastalar FAB subtiplerine: RA, RAEB, RARS ve WHO subtiplerine: RCMD, RCUD, RAEB-1, RAEB-2, RARS, MDS-U şeklinde ayrıldı, aynı zamanda her iki sınıflamada olan hastalar içinde hiposelüler ve hiperfibrotik MDS bulguları olan hastalar ayrıca belirtildi. KMML ve RAEB-t tanılı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalarımızın 71 ine İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı laboratuvarlarında konvansiyonel sitogenetik tetkik yapılmış idi, geri kalan 35 hasta konvansiyonel sitogenetik tetkik yapılamamış ya da tetkik yapılmış, ancak teknik nedenlere bağlı olarak yeterli sonuç alınamamış hastalardı. Konvansiyonel sitogenetik tetkik sonuçları olan 71 hasta prognostik skorlama sistemlerinden olan IPSS, WPSS ve r-IPSS'ye göre gruplandırıldı. Mevcut skorlama sistemlerinde gruplara ayrılan hastalarımız; ölen hastalar tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre (ay) ve yaşayan hastalar için tanı tarihinden en son 01.08.15 tarihine kadar olmakla median yaşam süreleri belirlendi. Hastaların başvuru sırasındaki kan sayımı bulguları ve kemik iliğinde blast oranı belirlendi. Hastalar Hgb değerlerine göre: >12g/dl, 10-11.9 g/dl arası, 9-9.9 g/dl arası, 8-8.9g/dl arası, 8g/dl'den az olanlar; lökosit değerlerine göre:>10bin/mm³, 4-10bin/mm³arası, <4bin/mm³'den az olanlar, trombosit değerlerine göre >100bin/mm³, 50-99bin/mm³arası olanlar, 20-49bin/mm³ arası olanlar, <20bin/mm³'den az olanlar, MCV değerlerine göre:< 80fl'den düşük, 80-96fl arası olanlar, >96 fl' den büyük olanlar; Nötrofil değerlerine göre:>1800/mm³, 800- 1800/mm³, <800/mm³ olanlar; Kemik iliğinde blast yüzdesine göre:>%0-<%5 arası olanlar, %5-%10 arası olanlar, >%10'den büyük olanlar şeklinde ayrıldı. Sitogenetiği bilinen 71 hasta sitogenetik sonuçlarına göre normal sonuçlu, İzole 5q del-lu, -y, 20q del, 11q del, 12p del, 5q del dahil double anomali, -7,7q del, Trisomi 8, +19, 17qi, diğer tek ya da double klonlar, İnv3/t(3d) 3q del, -7/7q del, kompleks karyotip 3-lü anomali, Kompleks karyotip 3'den fazla anomali olanlar olarak gruplandırıldı. Bundan başka hastalarımız aldığı tedavi şekillerine

göre sadece takip, sadece transfüzyon, transfüzyon+şelasyon, EPO, hipometile edici ilaç tedavisi olanlar olarak incelendi. Hastaların sağkalım yüzdeleri ve sağkalım süreleri belirlendi. İstatistiki değerlendirme sitogenetik sonuçları belli olan 71 hasta üzerinden yapıldı.

İstatistiki değerlendirme: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde mann-whitney u test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmamıza yaşı 18in üstünde olan 106 hasta alındı. 106 hastanın 52'si erkek, 54'ü kadındı. Kadın/erkek oranı: 1.03 olarak bulundu. Hastalarımızın median yaşı 60.5'di. Hastalarımız median 24 ay izlenmiş hastalardı (Tablo 8.)

Tablo 8. MDS tanılı hastaların genel özellikleri

Median yaş	60.5
Erkek cinsiyet	52
Kadın cinsiyet	54
Takip süresi (median)(ay)	24 ay

Çalışmamızda 106 hastadan 35 hastanın sitogenetiği olmadığından istatistik değerlendirmede sitogenetiği olan 71 hasta alınmıştır (Tablo 9.). Tablodan da görüldüğü

gibi sitogenetiği olan 71 hastanın minimum yaşı:33, maksimum yaşı:88 medyan yaşı: 62, kadın hasta sayısı:33 (%46.5), erkek hasta sayısı:38 (%53.5), 38 hasta ex (%53.5) 33 hasta sağ (%46.5), lösemiye dönüşüm 10 hasta (%14.1) bulundu. 71 hastanın diğer özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Sitogenetiği olan 71 hastanın genel özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s/n-%
Yaş		33 - 88	62	61 ± 13
Cinsiyet	Kadın			33 46,5%
	Erkek			38 53,5%
Takip Süresi (yıl)		0,5 - 14,0	3,0	4,3 ± 3,5
Hb		4,4 - 15,7	9,1	9,3 ± 2,2
Wbc		1250 - 14030	3180	3956 ± 2369
Plt(10 ³)		8 - 541	103	146 ± 128
Nötrofil		100 - 12750	1860	2236 ± 2100
MCV		65 - 113	94	93,7 ± 10,3
FAB	RA			56 78,9%
	RAEB			12 16,9%
	RARS			3 4,2%
IPSS	Düşük			16 22,5%
	Orta			51 71,8%
	Yüksek			4 5,6%
R-ipss	Düşük			38 53,5%
	Orta			18 25,4%
	Yüksek			15 21,1%
WPSS	Düşük			38 53,5%
	Orta			13 18,3%
	Yüksek			20 28,2%
Sitogenetik	Normal			49 69,0%
	Anormal			22 31,0%
Lösemi	(+)			10 14,1%
	(-)			61 85,9%
Durum	EX			38 53,5%
	Yaşıyor			33 46,5%

*Hb(g/dl), WBC(x1000/mm3), Plt(x1000/mm3), nötrofil(x1000/mm3), MCV(fl)

Lösemi (+) ve (-) olan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, takip süresi, durumu anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Lösemi (+) ve (-) olan grupta hastaların takip süresi, yaşları, cinsiyet dağılımı

		Lösemi (+)		Lösemi (-)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		62,7 ± 13,7	62,5	60,9 ± 13,2	62,0	0,597
Cinsiyet	Kadın	7	70,0%	26	42,6%	0,108
	Erkek	3	30,0%	35	57,4%	
Takip Süresi (yıl)		4,1 ± 3,8	3,0	4,4 ± 3,5	3,0	0,659
Durum	EX	8	80,0%	30	49,2%	0,070
	Yaşıyor	2	20,0%	31	50,8%	

Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test / Ki-kare test

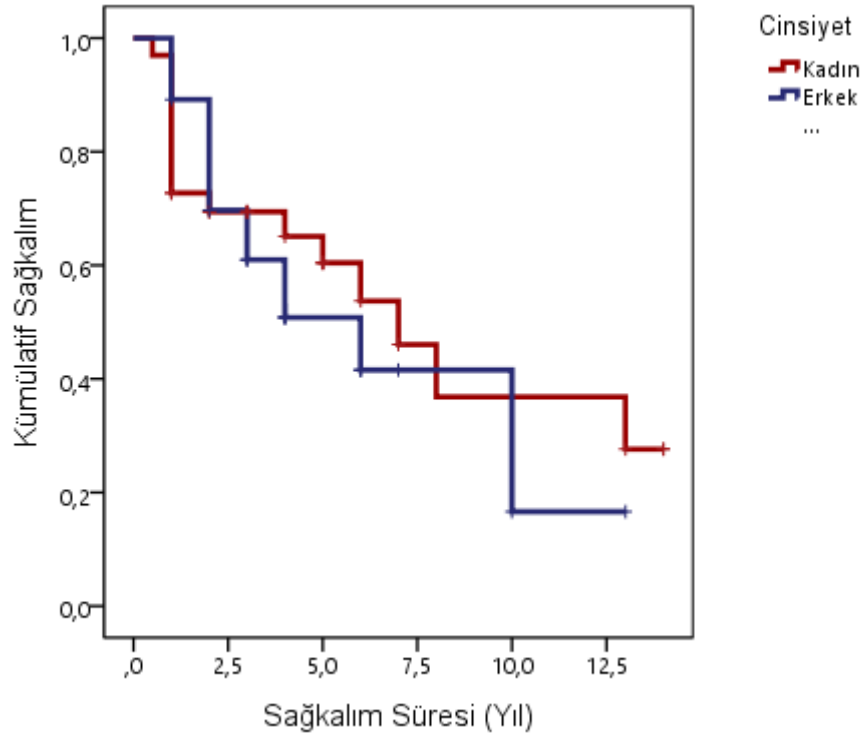
Kadın ve erkek hastalarda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11.)

Tablo 11. Kadın ve erkek hastalarda öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet	Kadın	7,47	5,29 - 9,65	0,579
	Erkek	6,38	4,81 - 7,94	

Kaplan-Meier (Log-rank)

Şekil 1. Cinsiyet sağkalım süresi ilişkisi

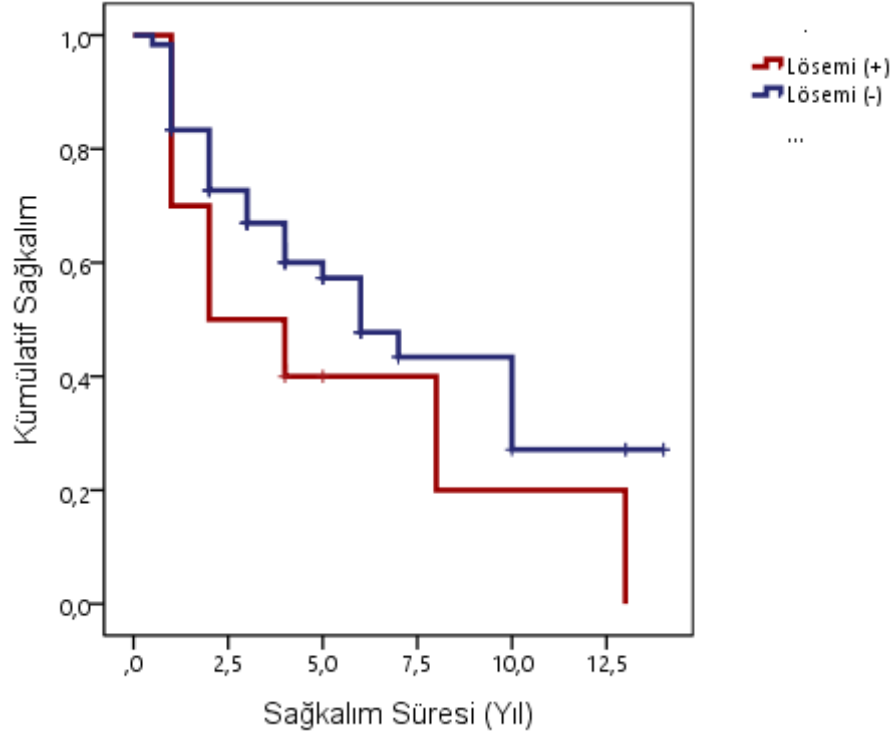


Lösemi (+) ve lösemi (-) olan grupta öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. Lösemi (+) ve (-) olan grupta öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı	p
Lösemi	(+)	5,30	2,07 - 8,53	0,152
	(-)	7,26	5,75 - 8,77	
Kaplan-Meier (Log-rank)				

Şekil 2. Lösemi sağkalım süresi ilişkisi



Çalışmamızda hastalar FAB subtiplerine göre (Tablo 13.) RA:83 hasta (%78.3), RAEB: 20 hasta (%18.9), RARS: 3 hasta (%2.8), olacak şekilde sınıflandı. Kemik iliği biyopsilerine göre ayrıca bu hastaların 10'u hiposellüler MDS, 9'u hiperfibrotik MDS olarak değerlendirildi.

Tablo 13. FAB'a göre MDS subtipleri*

FAB subtipleri	Hasta sayısı	%
FAB/RA	83	78.3
FAB/RAEB	20	18.9
FAB/RARS	3	2.8
• Hiposelüler MDS	10	9.4
• Hiperfibrotik MDS	9	8.4

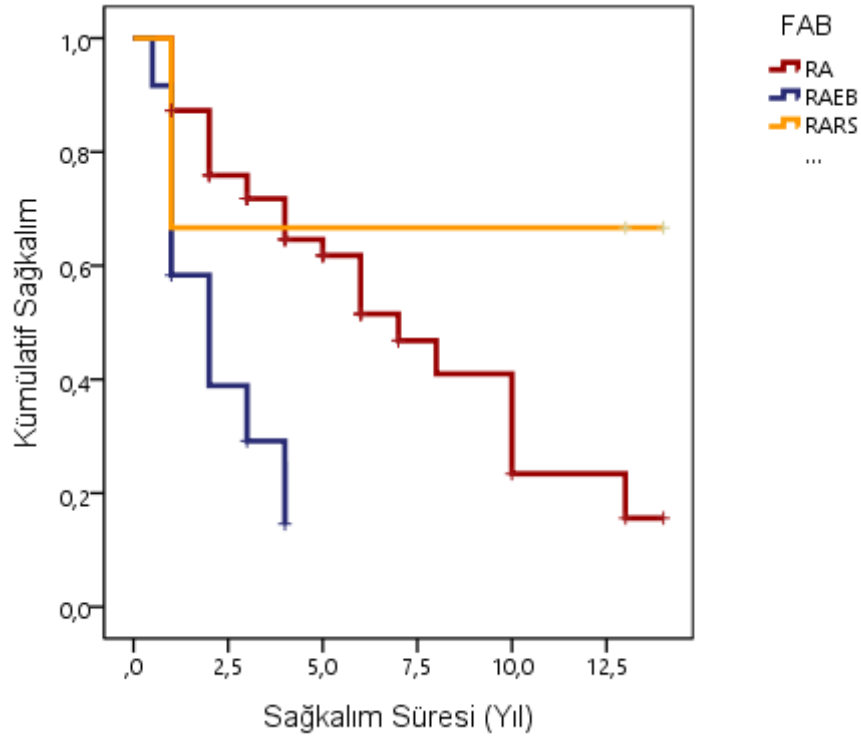
*106 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

RAEB grubunda öngörülen sağkalım süresi RA ve RARS grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. RA ve RARS grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. FAB'a göre RAEB grubunda öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı	p
FAB	RA	7,27	5,80 - 8,75	0,002
	RAEB	2,22	1,41 - 3,03	
	RARS	9,67	2,73 - 16,60	
Kaplan-Meier (Log-rank)				

Şekil 3. FAB subtipleri sağkalım süresi ilişkisi



WHO subtiplerine göre (Tablo 15.) hastalar şu şekilde gruplandırıldı. RCMD:57 hasta (%53.8), RCUD: 25 hasta (%23.6), RAEB-1: 8 hasta (%7.5), RAEB-2: 12 hasta (%11.3), RARS: 3 hasta (%1.8), MDS-U: 1 hasta (%0.9). Bu sınıflamada da kemik iliği biyopsilerine göre ayrıca bu hastaların 10'u hiposellüler MDS, 9'u hiperfibrotik MDS olarak değerlendirildi.

Tablo 15. WHO'ya göre MDS subtipleri*

WHO subtipleri	Hasta sayısı	%
WHO/RCMD	57	53.8
WHO/RCUD	25	23.6
WHO/RAEB-1	8	7.5
WHO/RAEB-2	12	11.3
WHO/RARS	3	1.8
WHO/MDS-U	1	0.9
• Hiposellüler MDS	10	9.4
• Hiperfibrotik MDS	9	8.4

*106 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Hastalarımızın başvuru sırasındaki kan sayımı bulguları ve kemik iliğinde blast oranı değerlendirildi. (Tablo 16.) Hgb değerlerine göre 106 hastanın 12 sinde Hgb 12g/dl'den yüksek (7'si erkek, 5'i kadın) bulundu, Hgb 10-11.9 g/dl arası olan 27 hasta (9'ü erkek , 18'i kadın); 9-9.9 g/dl arası olan 20 hasta (9'u erkek , 11'i kadın); 8-8.9g/dl arası olan 12 hasta (5'i erkek, 7'si kadın); 8g/dl'den az olan 35 hasta (22'si erkek , 13'ü kadın) mevcuttu. Hastalarımız lökosit değerlerine göre sınıflandırıldığında : >10bin/mm3-den büyük olan 7 hasta (3'ü erkek, 4'ü kadın); 4-10bin/mm3 arası olan 34 hasta (19'u erkek, 15'i kadın), <4bin/mm3 olan 65 hasta (30'u erkek , 35'i kadın) bulundu. Trombosit değerlerine göre >100bin/mm3-den büyük olan 51 hasta (23'ü erkek , 28'i kadın), 50-99 bin/mm3 arası olan 26 hasta (12'si erkek, 14'ü kadın), 20-49bin/mm3 arası olan 18 hasta (11'ü erkek , 7'si kadın), 20bin/mm3-den az olan 11 hasta (6'sı erkek , 5'i kadın) mevcuttu. Hastalar MCV değerlerine göre gruplandırıldığında dağılım MCV< 80fiden düşük olan 8 hasta (2'si erkek , 6'sı kadın), 80-96fl arası olan 54 hasta (26'sı erkek , 28'i kadın) , 96 fl-den büyük olan 44 hasta (24'ü erkek , 20'si kadın) bulundu; Nötrofil

sayılarına göre >1800/mm³ olan 42 hasta (16'sı erkek, 26'sı kadın), 800-1800/mm³ arası olan 44 hasta (27'si erkek , 17'si kadın) <800/mm³ olan 20 hasta (9'u erkek , 11'i kadın); Kemik iliğinde blast sayısı >%0-<%5 arası olan 86 hasta (42'si erkek , 44'ü kadın), %5-%10 arası olan 8 hasta (5'i erkek , 3'ü kadın), >%10 olan 12 hasta (5'i erkek , 7'si kadın) bulundu.

*Tablo 16. MDS tanılı hastaların başvuruda kan sayımı bulguları ve kemik iliğinde blast oranları**

HGB	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
>12g/dl den	12	7 %58.3	5 %41.7
10-11.9 g/dl	27	9 %33.3	18 %66.7
9-9.9 g/dl	20	9 %45	11 %55
8-8.9g/dl	12	5 %41.7	7 %58.3
8g/dl den az	35	22 %62.8	13 %37.2
WBC	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
>10bin/mm ³	7	3 %42.8	4 %57.2
4-10bin/mm ³	34	19 %55.8	15 %54.2
<4bin/mm ³	65	30 %46.1	35 %53.9
PLT	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
>100bin/mm ³	51	23 %45	28 %55
50-99bin/mm ³	26	12 %46.1	14 %53.9
20-49bin/mm ³	18	11 %61.1	7 %38.9
<20bin/mm ³	11	6 %54.5	5 %55.5
MCV	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
< 80flden düşük	8	2 %25	6 %75
80-96fl	54	26 %48.1	28 %51.9
>96 fl	44	24 %54.5	20 %45.5
NEU	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
>1800/mm ³	42	16 %38.0	26 %62.0
800-1800/mm ³	44	27 %61.3	17 %38.7
<800/mm ³	20	9 %45	11 %55
Kemik iliğinde Blast	Hasta sayısı	Erkek %	Kadın %
>%0-<%5	86	42 %48.8	44 %51.2
%5-%10	8	5 %62.5	3 %37.5
>%10	12	5 %41.7	7 %58.3

**106 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.*

Lösemi (+) ve (-) olan grupta Hb, WBC, PLT, nötrofil, MCV değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. Lösemi (+) ve (-) olan grupta Hb, WBC, PLT, MCV, Nötrofil değeri

	Lösemi (+)		Lösemi (-)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Hb	8,7 ± 1,8	8,6	9,4 ± 2,2	9,1	0,367
Wbc	3018 ± 1349	2705	4110 ± 2470	3500	0,098
Plt(10^3)	158 ± 125	107	144 ± 129	102	0,663
Nötrofil	1276 ± 834	810	2382 ± 2199	1900	0,126
MCV	99,3 ± 9,4	102	92,8 ± 10,2	94	0,063

Mann-whitneu u test

*Hb(g/dl), WBC(x1000/mm3), Plt(x1000/mm3), nötrofil(x1000/mm3), MCV(fl)

Çalışmamızda 106 hastanın 35'nin sitogenetik sonuçları mevcut değildi. Sitogenetik tetkik sonuçları belli olan 71 hastanın (Tablo 18.) sonuçları değerlendirildiğinde dağılım şu şekilde bulundu: Normal sonuçlu-49 hasta, (%69.2); İzole 5q del-0 hasta; -y - 1hasta(% 1.4); 20q del- 1 hasta, (%1.4); 11q del-4 hasta, (%5.6); 12p del-0 hasta; 5q dahil double anomali-4 hasta(%5.6); -7 -1hasta, (%1.4); 7q del- 1hasta,(%1.4); Trisomi 8- 1 hasta (% 1.4); +19- 0 hasta; 17qi-1 hasta, (%1.4); Diğer tek ya da double klonlar-0 hasta; inv3/ t(3d) 3q del-0 hasta; -7/7q del-1hasta; Kompleks karyotip 3-lü anomali-6 hasta, (%8.4); Kompleks karyotip 3den fazla anomali- 2 hasta, (%2.8) idi.

Tablo 18. Konvansiyonel sitogenetik tetkikle elde edilen sonuçlar

Sitogenetik sonuçlar	Hasta sayısı	%
Normal sonuç	49	%69.2
İzole 5q del	Yok	
-y	Yok	
20q del	1	%1.4
11q del	4	%5.6
12p del	Yok	
5q del dahil double	4	%5.6
-7	1	%1.4
7q del	1	%1.4
Trisomi 8	1	%1.4
+19	Yok	
17qi	1	%1.4
Diğer tek ya da	Yok	
İnv3/t(3d) 3q del	Yok	
-7/7q del	1	%1.4
Kompleks karyotip 3-	6	%8.4
Kompleks karyotip	2	%2.8

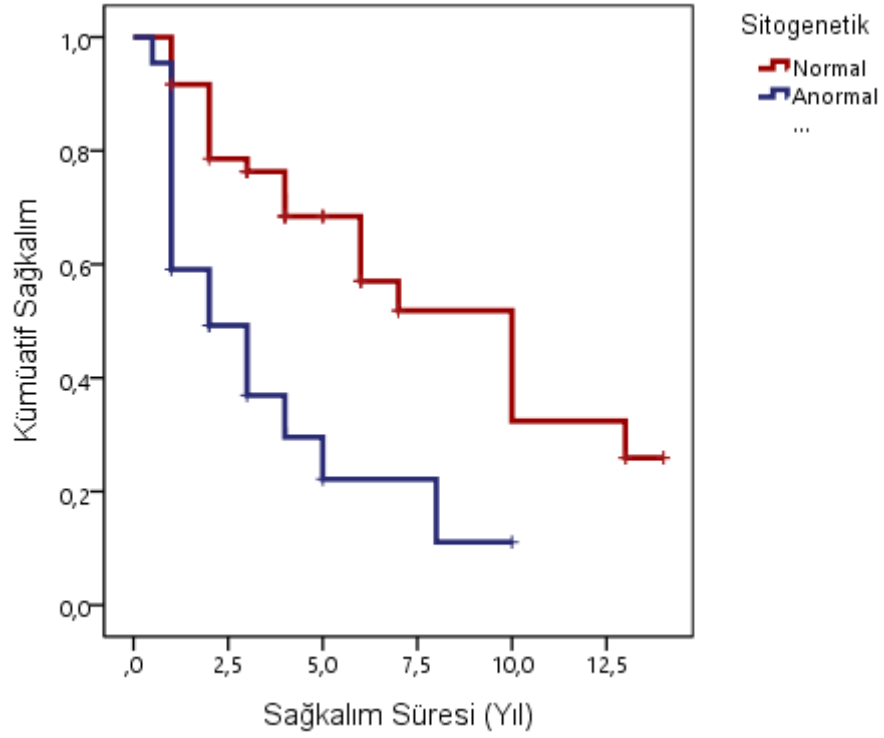
Sitogenetik anormal olan grupta öngörülen sağkalım süresi sitogenetik normal olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak düştü. (Tablo 19)

Tablo 19. Sitogenetik anormal olan grupta öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı	p
Sitogenetik	Normal	8,19	6,57 - 9,81	0,001
	Anormal	3,61	2,15 - 5,07	

Kaplan-Meier (Log-rank)

Şekil 4. Sitogenetik sağkalım süresi ilişkisi



Hastalarımızın başvuru sırasında kan sayımı bulguları değerlendirildiğinde (Tablo 20.) Hgb için en düşük değer: 4.3g/dl, en yüksek değer: 15.7g/dl, median değer: 10g/dl; Lökosit için en düşük değer: 1240/mm³, en yüksek değer: 22000/mm³, median değer: 11620/mm³; Trombosit için en düşük değer: 8000/mm³, en yüksek değer: 541000/mm³, median değer: 274500/mm³; Nötrofil için en düşük değer: 240/mm³, en yüksek değer: 15800/mm³, median değer: 8020/mm³; MCV için en düşük değer: 65fl, en yüksek değer: 119fl, median değer: 92fl idi.

Tablo 20. MDS tanılı hastaların başvuru sırasında kan sayımı bulguları*

	En düşük	En yüksek	Median değer
HGB g/dl	4.3	15.7	10
WBC /mm ³	1240	22000	11620
PLT /mm ³	8000	541000	274500
NEU /mm ³	240	15800	8020
MCV (fl)	65	119	92

*106 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır

Hastaların IPSS'ye göre prognostik skorlamasında (Tablo 21.) **Düşük Risk:**16 hasta (% 22.5) bu hastalardan Ölüm-6 hasta (%37.5), Sağkalım-10 hasta (%62.5); **Orta 1 Risk:** 39 hasta (%54.9), Ölüm-19 hasta (%48.7), Sağkalım-20 hasta (%51.3), **Orta 2 Risk:** 12 hasta (%16.9), Ölüm:1 hasta (%83.3), Sağkalım 2 hasta (%16.7); **Yüksek Risk:**4 hasta (%5.6), Ölüm-3 hasta (%75), sağkalım-1 hasta (%25) bulundu. Ölen hastaların tanı tarihinden itibaren median yaşam süresi **Düşük Riskli** grupta **52.5 ay** (Min:15; Max:90 ay); **Orta 1 Riskli** grupta **37 ay** (Min:9; Max:65 ay); **Orta 2 Riskli** grupta **17 ay** (Min:8; Max:26 ay); **Yüksek Riskli** grupta:**11 ay** (Min:4; Max:18 ay); yaşayan hastaların tanı tarihinden itibaren 01.08.15 tarihine kadar değerlendirildiğinde median yaşam süresi **Düşük Riskli** grupta **94 ay** (Min:18; Max:168 ay); **Orta 1 Riskli** grupta **66 ay** (Min:16; Max:116 ay); **Orta 2 Riskli** grupta **19 ay** (Min:18; Max:30); **Yüksek Riskli** grupta ise mevcut olan 1 hastanın yaşam süresi 18 ay bulundu. Hastalarımızın Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta 1 Riskli grupta 5 hasta (%7.0), Orta 2 Riskli grupta 4 hasta (%5.6), Yüksek Riskli Grupta 1 hasta (%1.4) lösemiye dönüşüm oldu.

Tablo 21. Hastaların IPSS'ye göre prognostik skorlaması

IPSS skorları	Hasta sayısı %	Ölüm %	Ölen Hast+ın tanıdan itibaren median yaşam süresi (ay)	Sağkalım %	Sağ kalan hasta+ın tanıdan itibaren median yaşam süresi (ay)	Lösemiye dönüşüm %
Düşük risk	16 %22.5	6; %37.5	52.5 Min:15 Max:90	10 %62.5	94 Min:18 Max:168	1 %1.4
Orta 1 risk	39 %54.9	19; %48.7	37 Min:9 Max:65	20 %51.3	66 Min:16 Max:116	5 %7.0
Orta 2 risk	12 %16.9	10 ; %83.3	17 Min:8 Max:26	2 %16.7	19 Min:18 Max:30	4 %5.6
Yüksek risk	4 %5.6	3 ; %75	11 Min.4 Max:18	1 %25	18 ay	1 %1.4

*Skorlamaya sadece sitogenetiği olan hastalar alınmıştır.

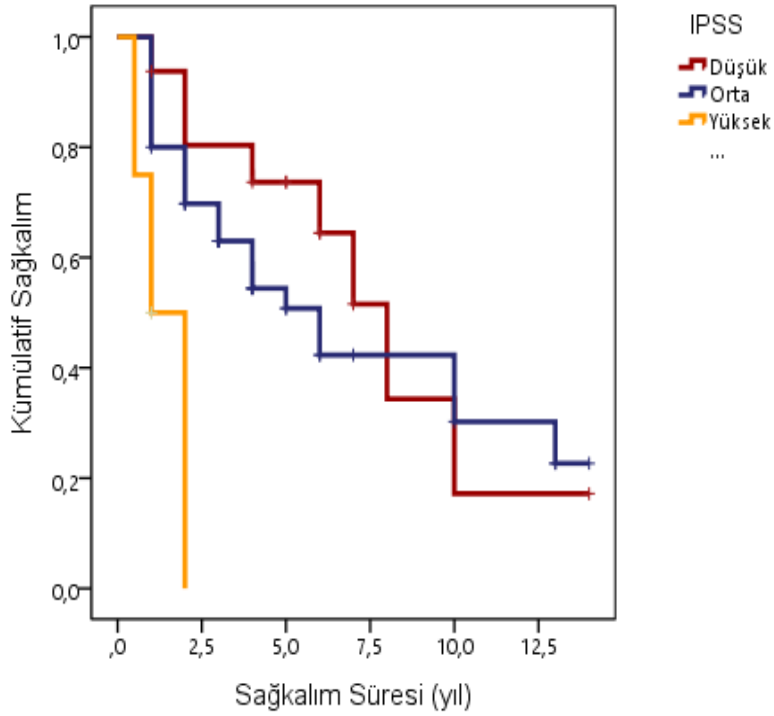
** Son güncellenme 01.08.15 tarihinde yapılmıştır.

IPSS yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi IPSS düşük ve orta grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. IPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 22)

Tablo 22. IPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı		p
IPSS	Düşük	7,55	5,14	9,97	0,010
	Orta	7,01	5,34	8,67	
	Yüksek	1,38	0,60	2,15	
Kaplan-Meier (Log-rank)					

Şekil 5. IPSS sağkalım süresi ilişkisi



Hastaların WPSS-ye göre prognostik skorlamasında (Tablo 23.) **Çok Düşük Risk**:7 hasta (59.8), Ölüm-2 hasta (%28.6), Sağkalım-5 hasta (%71.4); **Düşük Risk**:31 hasta (43.69), Ölüm-12 hasta (%38.7), Sağkalım-19 hasta (%61.3); **Orta Risk**:13 hasta (%18.3), Ölüm-8

hasta (%61.5), Sağkalım-5 hasta (%38.5); **Yüksek Risk**:17 hasta (%23.9), Ölüm-15 hasta (%88.2), Sağkalım-2 hasta (%11.8); **Çok Yüksek Risk**: 3 hasta (%4.2), Ölüm-1 hasta (%33.3), sağkalım-2 hasta (%66.7) bulundu. Ölen hastaların tanı tarihinden itibaren median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta **55 ay** (Min:26; Max:84 ay); **Düşük Riskli** grupta **43 ay** (Min:8; Max:78 ay); **Orta Riskli** grupta **34 ay** (Min:8; Max:60ay); **Yüksek Riskli** grupta:**28 ay** (Min:6; Max:50 ay); **Çok Yüksek Riskli** grupta.12 ay; yaşayan hastaların tanı tarihinden itibaren 01.08.15 tarihine kadar değerlendirildiğinde median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta **78 ay** (Min:26; Max:120 ay); **Düşük Riskli** grupta **92 ay** (Min:16; Max:168 ay); **Orta Riskli** grupta **44 ay** (Min:16; Max:72); **Yüksek Riskli** grupta 32 ay (Min:18, Max:48 ay); **Çok Yüksek Riskli** grupta 15 ay (Min:14; Max:16ay) bulundu. Hastalarımızın Çok Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta Riskli grupta 4 hasta (%5.6), Yüksek Riskli grupta 5 hastada (%7.0) lösemiye dönüşüm oldu.

Tablo 23. Hastaların WPSS'ye göre prognostik skorlaması

WPSS skorları	Toplam hasta sayısı %	Ölen hastaların Sayı	Ölen Hast+ın tanıdan itibaren median yaşam süresi (ay)	Sağkalan hastaların sayı %	Sağkalan hastaların tanıdan itibaren median yaşam süresi ** (ay)	Lösemiye dönüşen hastaların Sayı; %
Çok düşük risk	7 %9.8	2 %28.6	55 Min:26 Max:84	5 %71.4	78 Min:26 Max:120	1 %1.4
Düşük risk	31 %43.6	12 %38.7	43 Min:8 Max:78	19 %61.3	92 Min:16 Max:168	1 %1.4
Orta risk	13 %18.3	8 %61.5	34 Min:8 Max:60	5 %38.5	44 Min:16 Max:72	4 %5.6
Yüksek risk	17 %23.9	15 %88.2	28 Min:6 Max:50	2 %11.8	32 Min:18 Max:48	5 %7.0
Çok yüksek risk	3 %4.2	1 %33.3	12 ay	2 %66.7	15 Min:14 Max:16	

*Skorlamaya sadece sitogenetiği olan hastalar alınmıştır.

** Son güncellenme 01.08.15 tarihinde yapılmıştır.

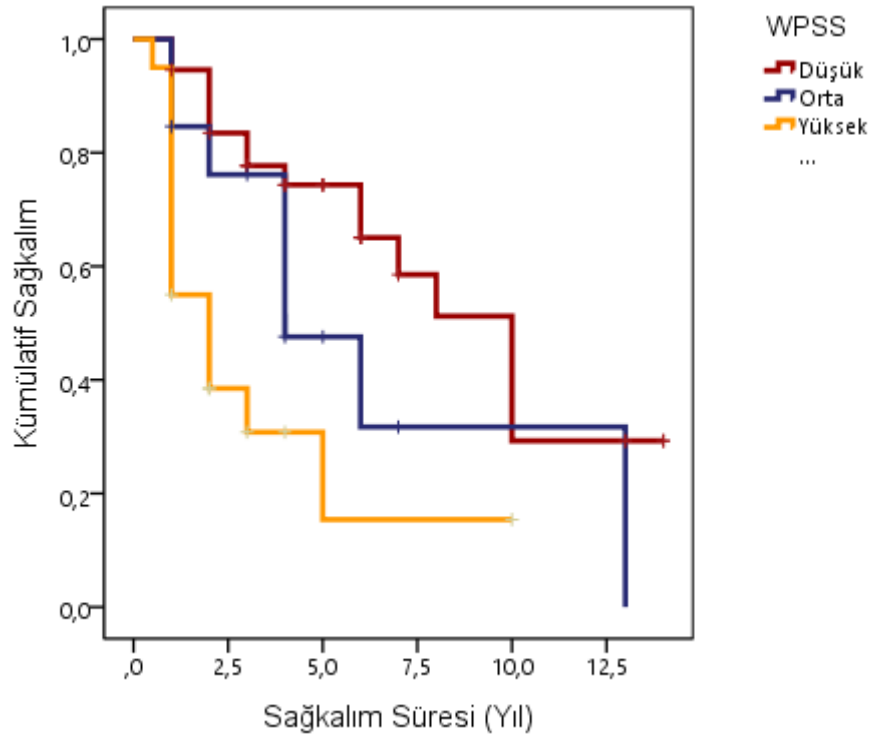
WPSS yüksek olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi WPSS düşük ve orta grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. WPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

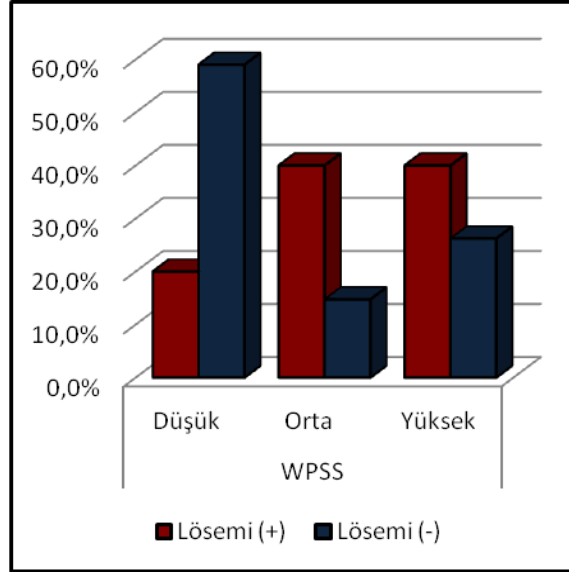
Tablo 24. WPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı	p
WPSS	Düşük	8,48	6,71 - 10,24	0,001
	Orta	6,54	3,40 - 9,69	
	Yüksek	3,30	1,59 - 5,00	

Kaplan-Meier (Log-rank)

Şekil 6. WPSS sağkalım süresi ilişkisi





Hastaların r-IPSS-ye göre prognostik skorlamasında (Tablo 25.) **Çok Düşük Risk:** 3 hasta(%4.2), Ölüm-1 hasta (%33.3), sağkalım-2 hasta (%66.7); **Düşük Risk:**35 hasta (%49.2), Ölüm-13 hasta (%37.1), Sağkalım-22 hasta (%62.9); **Orta Risk:**18 hasta (%25.3), Ölüm:13 hasta (%72.2), Sağkalım-5 hasta (%27.8); **Yüksek Risk:**12 hasta (%16.9), Ölüm-9 hasta (%75), Sağkalım-3 hasta (%25); **Çok Yüksek Risk:**3 hasta (%4.2), Ölüm-2 hasta (%66.7), Sağkalım-1 hasta (%33.3) bulundu. Ölen hastaların tanı tarihinden itibaren median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta **toplam bir hastamızın 18 ay**; **Düşük Riskli** grupta **50 ay** (Min:16; Max:84 ay); **Orta Riskli** grupta **35 ay** (Min:10; Max:60ay); **Yüksek Riskli** grupta:**16 ay** (Min:8; Max:24 ay); **Çok Yüksek Riskli** grupta.15 ay (Min:10; Max:20); yaşayan hastaların tanı tarihinden itibaren 01.08.15 tarihine kadar değerlendirildiğinde median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta:**63 ay** (Min:56; Max:80 ay); **Düşük Riskli** grupta:**92 ay** (Min:16; Max:168 ay); **Orta Riskli** grupta:**74 ay** (Min:16; Max:132); **Yüksek Riskli** grupta 34 ay (Min:20, Max:48 ay); **Çok Yüksek Riskli** grupta toplam 1 hastamızın 18 ay bulundu. Hastalarımızın Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta Riskli grupta 6 hasta (%8.4), Yüksek Riskli grupta 5 hastada (%7.0) lösemiye dönüşüm oldu.

Tablo 25. Hastaların r-IPSS'ye göre prognostik skorlaması

R-IPSS skorları	Hasta sayısı %	Ölüm	Ölen hasta+ın tanıdan itibaren median yaşam süresi (ay)	Sağkalım	Sağkalan hasta+ın tanıdan itibaren median yaşam süresi (ay)	Lösemiye dönüşen hasta sayısı
Çok düşük risk	3 %4.2	1 %33.3	18 ay	2 %66.7	63 Min:56 Max:80	
Düşük risk	35 %49.2	13 %37.1	50 Min:16 Max:84	22 %62.9	92 Min:16 Max:168	1 %1.4
Orta risk	18 %25.3	13 %72.2	35 Min:10 Max:60	5 %27.8	74 Min:16 Max:132	6 %8.4
Yüksek risk	12 %16.9	9 %75	16 Min:8 Max:24	3 %25	34 Min:20 Max:48	5 %7.0
Çok yüksek risk	3 %4.2	2 %66.7	15 Min:10 Max:20	1 %33.3	18ay	

*Skorlamaya sadece sitogenetiği olan hastalar alınmıştır

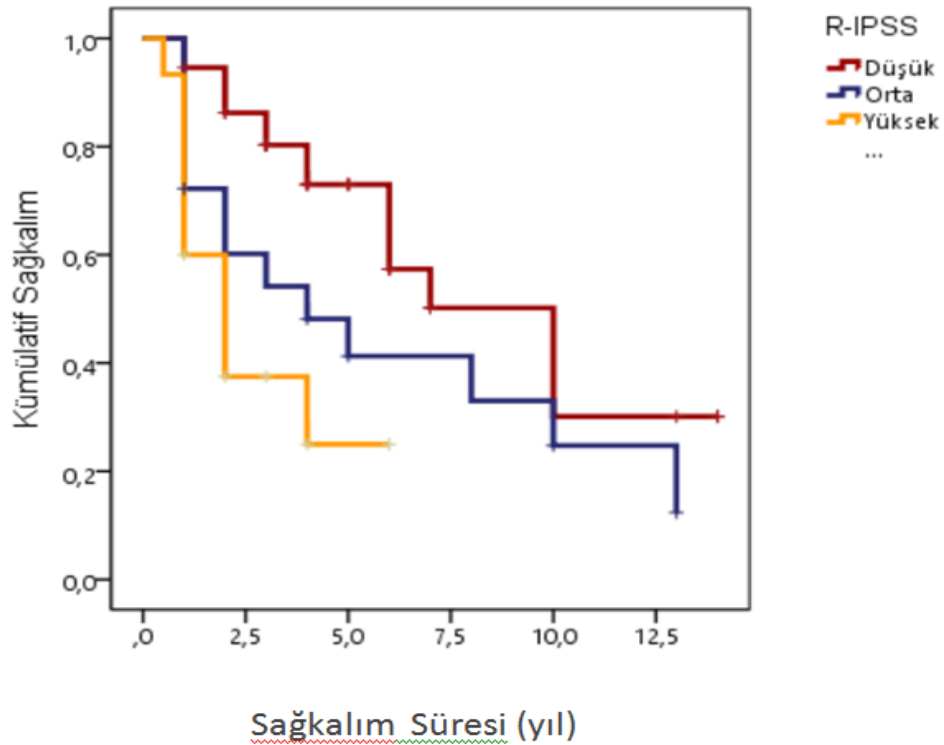
** Son güncellenme 01.08.15 tarihinde yapılmıştır.

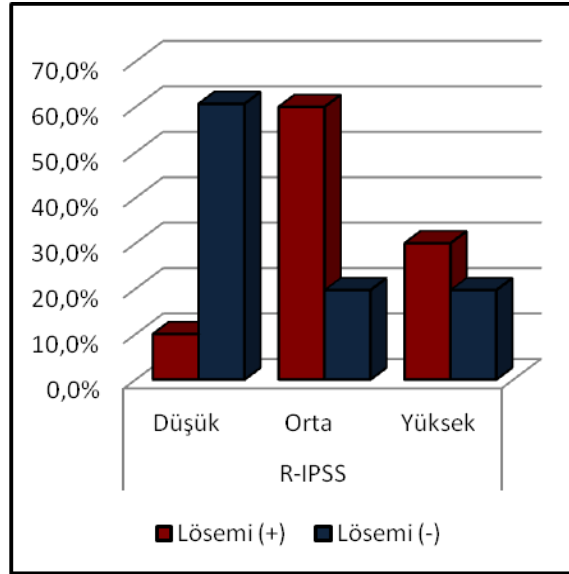
R-IPSS orta ve düşük olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi R-IPSS yüksek grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. R-IPSS yüksek ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 26).

Tablo 26. r-IPSS düşük, orta ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Yıl)	% 95 Güven Aralığı		p
R-IPSS	Düşük	8,36	6,48	10,23	0,004
	Orta	5,99	3,55	8,43	
	Yüksek	2,82	1,71	3,93	
Kaplan-Meier (Log-rank)					

Şekil 7. r-IPSS sağkalım süresi ilişkisi





Lösemi (+) ve (-) olan grupta FAB dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Lösemi (+) ve (-) olan grupta IPSS dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Lösemi (+) olan grupta R-IPSS orta-yüksek oranı lösemi (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Lösemi (+) olan grupta WPSS orta-yüksek oranı lösemi (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Lösemi (+) ve (-) olan grupta sitogenetik dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

Tablo 27. Lösemi (+) ve (-) olan grupta FAB, IPSS, r-IPSS, WPSS, Sitogenetik dağılımı

		Lösemi (+)		Lösemi (-)		p
		n	%	n	%	
FAB	RA	8	80,0%	48	78,7%	0,925
	RAEB	2	20,0%	10	16,4%	
	RARS	0	0,0%	3	4,9%	
IPSS	Düşük	1	10,0%	15	24,6%	0,306
	Orta	8	80,0%	43	70,5%	
	Yüksek	1	10,0%	3	4,9%	
R-IPSS	Düşük	1	10,0%	37	60,7%	0,003
	Orta	6	60,0%	12	19,7%	
	Yüksek	3	30,0%	12	19,7%	
WPSS	Düşük	2	20,0%	36	59,0%	0,022
	Orta	4	40,0%	9	14,8%	
	Yüksek	4	40,0%	16	26,2%	
Sitogenetik	Normal	5	50,0%	44	72,1%	0,161
	Anormal	5	50,0%	17	27,9%	

Ki-kare test (Fischer test)

Tek değişkenli modelde yaşın, R-IPSS dağılımının, WPSS dağılımının, MCV, sitogenetiğin sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p < 0,05$) etkisi gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde cinsiyet, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, Nötrofil değerinin, hastanın lösemi olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0,05$) etkisi gözlenmemiştir. Çok değişkenli modelde WPSS in sağkalım üzerine anlamlı ($p < 0,05$) bağımsız etkisi gözlenmiştir.(Tablo 28)

Tablo 28. *r-IPSS, WPSS, MCV, Sitogetik, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, Nötrofil, Löseminin sağkalım üzerine etkisi*

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	HR	% 95 Güven Aralığı	p	HR	% 95 Güven Aralığı	p
Yaş	1,03	1,00 - 1,06	0,020			
Cinsiyet	1,19	0,62 - 2,28	0,603			
FAB	1,11	0,66 - 1,87	0,687			
IPSS	1,85	0,88 - 3,87	0,104			
R-IPSS	1,87	1,24 - 2,81	0,003			
WPSS	1,91	1,31 - 2,79	0,001	1,91	1,31 - 2,79	0,001
Hb	0,88	0,76 - 1,03	0,109			
Wbc	1,00	1,00 - 1,00	0,857			
Plt103	1,00	1,00 - 1,00	0,839			
Nötrofil	1,00	1,00 - 1,00	0,679			
MCV	1,04	1,00 - 1,08	0,042			
Lösemi	0,59	0,27 - 1,29	0,183			
Sitogenetik	2,87	1,47 - 5,60	0,002			

Cox-Regresyon

Hastalarımız aldığı tedavi şekillerine göre (Tablo 29.) Sadece takip: 12 hasta, Sadece transfüzyon: 18 hasta, Transfüzyon+şelasyon: 21 hasta, EPO: 13 hasta, EPO+G-CSF:10 hasta, Oksimetolon: 16 hasta, ATG+Siklosporin:2 hasta, Lenalidomid: 4 hasta, AZA/DECI: 10 hasta bulundu.

Tablo 29. MDS tanılı hastaların aldığı tedaviler*

Tedaviler	Hasta sayısı
Sadece takip	12
Sadece transfüzyon	18
Transfüzyon+şelasyon	21
EPO	13
EPO+G-CSF	10
Oksimetolon	16
ATG+Siklosporin	2
Lenalidomid	4
AZA/DECİ	10

*106 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

7. TARTIŞMA

MDS farklı klinik özellikleri olan heterojen bir grup hastalığı içermektedir. Bu hastalıklarda ana problem sitopenilere bağlı morbidite ve lösemiye dönüşüm riski olarak bilinmektedir. Genel popülasyonda MDS görülme oranı yılda 100 binde 4.5 dir. MDS bir ileri yaş hastalığıdır. İnsidens yaşa göre değişmektedir. Yaşı 40'dan küçük olan popülasyon söz konusu olunca insidens 100 binde 0.2 iken; insidens 70-79 yaş arasında yüzbinde 27.9; 80 yaş üzerinde 100 binde 51.5 bulunmaktadır. Etyopatogenetik nedeni bilinmeyen MDS olgularının yaklaşık 4/100000 sıklıkta görüldüğü ve bu oranın akut myeloid lösemiden fazla olduğu bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde median yaş 70'dir.

MDS sitopenilerle seyreden ve displazilerin tespit edildiği bir grup hastalıktır. Tesadüfen sitopeni saptanan ya da sitopeniye bağlı semptomlarla başvuran hastalarda sitopeni yapacak hastalıklar araştırılmalıdır. Sitopenisi olan hastalarda sitopeninin süresi belirlenmeli, kan sayımının yanı sıra periferik kan yayması displaziler açısından değerlendirilmeli, MDS ön tanısı olan her hastaya mutlaka kemik iliği değerlendirilmesi

yapılmalıdır, kemik iliği değerlendirilirken aspirasyon ve biyopsi materyeli konunun uzmanı hekimlerce değerlendirilmeli, her hastaya mutlaka konvansiyonel sitogenetik tetkik planlanmalıdır. Tanıda flow sitometri ve FISH gibi spesifik genetik tetkikler hastanın mevcut bulgularına göre istenebilir. Hastalarda sitopeni başlangıcı, ciddiyeti, temposu, eşlik eden durumlar, kullandığı ilaçlar kaydedilmelidir. Kemik iliği aspirasyonu Prusya mavisini ile boyanmalıdır.

Özellikle ileri yaştaki hastalarda açıklanamayan sitopeniler ve ya monositoz varlığında MDS mutlaka düşünülmelidir. Bu hastaların periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirilmesi gerekir. Granülositlerde nükleer hiposegmentasyon, granülositer hipogranülasyon, makrosit veya akantosit varlığı, kemik iliğinde megakaryosit, mikromegakaryosit, hipogranüler megakaryosit, displastik nükleuslu megakaryosit görülmesi, kemik iliğinde ring sideroblast varlığı durumunda mutlaka MDS tanısı akla gelmelidir. MDS ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar; malnütrisyon, alkolizm, uyuşturucu madde bağımlılığı, toksik kimyasal maddelere maruz kalma, radyoterapi veya yakın zamanda uygulanan kemoterapi, bazı ilaçlar (valproik asit, gansiklovir, alemtuzumab, mikrofölat mofetil gibi), HIV enfeksiyonu, B12 vitamini ve folat eksikliği olarak sıralanabilir. Morfolojik bulguların MDS için silik olduğu durumlarda kemik iliğinde kromozomal analiz, akım sitometrisi, kemik iliği biyopsisinin immünohistokimyasal çalışmalar ile incelenmesi tanıyı kolaylaştırabilir. Miyeloproliferatif hastalıklarda görülen BCR-ABL ve JAK-2 gen mutasyonlarının saptanması ayırıcı tanıda yardımcıdır. MDS hastalarında da genetik mutasyonların tanıda kullanılmasına yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

MDS tanılı hastalar ilk önce FAB klasifikasyonuna göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada MDS tanısı için 3 hematopoetik hücre dizisinden en az ikisinde displastik değişiklik olması gerektiği bildirilmektedir. Bu sınıflamaya göre hastalar RA, RARS, RAEB, RAEB-t ve KMML şeklinde 5 gruba ayrılmaktadır. Daha sonra 2001 yılında MDS tanılı hastaların alternatif bir sınıflama sistemi olan WHO sınıflama sistemine göre sınıflaması gündeme gelmiştir. FAB da MDS tanısı için en az 2 seride displazi gerekirken, WHO da en az 6 aydır devam eden sitopeni varlığında, sitopeninin diğer nedenlerinin saptanamadığı durumlarda RA ve RARS tanısı için tek seride displazi olması yeterli bulunmaktadır. WHO sınıflaması 2008'de yeniden düzenlenmiş ve yeni antiteler tanımlanmıştır. Yeni MDS subtipi olan RCUD (RA, RN, RT) tanımlanmıştır. Burada yer alan RN ve RT daha önce sınıflanmamış MDS subtipi altında yer almaktaydı. Diğer subtipler RCMD, RARS; RAEB 1, RAEB 2, 5q delesyon sendromu ve sınıflanamayan MDS'dir. 2001 WHO sınıflamasında RAEB-T ve AML arasındaki ilişki belirlenmiş, displazili değişikliklere sahip AML olarak bu hastalar sınıflanmıştır. Ancak 2008 WHO'ya göre ilikte %20-30 arası blast olan displazili AML, AML'den çok MDS'ye benzer klinik seyir göstermektedir.

Çalışmamızda FAB ve WHO sınıflama sistemleri kullanılarak MDS tanısı konmuş hastalar değerlendirilmiştir. Her iki sınıflamada da değerlendirilebilen hastalar seçildiği için

sadece FAB'a göre değerlendirilebilecek KMML ve RAEB-t tanılı hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 106 MDS tanılı hastayı değerlendirdik. Sitopenileri olan hastaların MDS açısından değerlendirilmesinde periferik kan ve kemik iliği yaymaları ile birlikte mutlaka kemik iliği biyopsilerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Hastalarımıza MDS tanısı periferik kan ve kemik iliği bulguları değerlendirilerek konuldu.

MDS tanısı konan hastalarda hastalığın prognozunu belirlemek için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Hesaplanan skora göre kötü seyredeceği düşünülen hastalara lösemiye dönüşümü geciktirecek yoğun ve komplike tedaviler planlamak gerekirken, düşük skorlu hastalarda lösemiye dönüşüm olasılığı daha az olduğu için öncelikle iyi ve uzun bir yaşamı sağlayacak destek tedavileri uygulamalıdır. Bu amaçla birkaç sistem kullanılmaktadır.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) klavuzlarında MDS için prognostik skorlama yöntemi ve tedavi rejimleri belirtilmiştir(52). Daha önce kullanılmaya başlanan Uluslararası Skorlama Sistemi (İPSS) ve Dünya Sağlık Örgütü Skorlama sistemlerinde (WPSS) MDS'li hastalardaki morfolojik, sitogenetik ve sitopenilerin varlığı baz alınarak skorlama yapılmaktadır (53,54). Son zamanlarda yapılan ve IWG-PM projesi olarak adlandırılan çokuluslu çalışmalarda IPSS yeniden gözden geçirildi. R-IPSS ortaya kondu ve bu sistemin daha gelişmiş prognostik belirleyici olma kapasitesi olduğu gösterildi. Bu nedenle önceki prognostik skorlama sistemlerinin yerine r-IPSS kullanımına geçiş başladı. IPSS-R skorlaması 7012 hastayı içeren uluslararası kurumların büyük bir veri analizinden elde edilmiştir. IPSS-R'de 5 risk grubu tanımlanmıştır, (çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek) buna karşılık IPSS'de 4 grup tanımlanmıştır ve detaylı sitogenetik anomaliler ve alt gruplarının daha fazlasının yapılmasına fırsat verir. Çünkü r-IPSS de daha önce belirlenmiş 6 anomaliye karşı 16 sitogenetik anomali ve 4 risk grubuna karşı 5 risk grubu ayırt edilmiştir(55,56). Kemik iliğinde blast sayısı %5-in altında olan grup burada % 2-nin altında olan ve %2--%5 arası olan grup şeklinde yeniden sınıflandırılmış. Yaş, performans durumu, serum ferritin, laktat dehidrogenaz, b2- mikroglobulin düzeyi sağkalım ile ilişkili özellikler sağlamaktadır fakat AML'ye dönüşüm gelişimi için yönlendirici değildir. Unutulmamalıdır ki yaş yüksek riskli grupla karşılaştırıldığında düşük riskli grupta daha önemli bir risk faktörüdür(55). Bir çok retrospektif çalışmada R-IPSS'nin geçerliliğini göstermiştir.

Skorlama sistemleri sitopeniler, blast oranı ve sitogenetik tetkik sonuçlarına dayanarak yapılmaktadır. Çalışmamıza aldığımız 106 hastadan 71'nin genetik tetkik sonucu mevcut olup hastalarımızın %33'nün sitogenetik tetkik sonucu mevcut değildi. Bu durum skorlamayı zorlaştırdığı için MDS tanılı hastalar için mutlaka sitogenetik tetkik için ısrarcı olunması, gerekirse tekrarlanan örnek alınması uygun olacaktır. Biz çalışmamızda prognostik skorlama ve yaşam süresini belirlerken ancak sitogenetik sonucu olan 71 hastamızı değerlendirebildik.

Bir merkeze ait hastaların veritabanının analizinde (N-1088) medyan genel sağkalım R-IPSS risk kategorilerinde çok düşük riskde 90 ay, düşük riskde 54 ay, orta riskde 34 ay yüksek riskde 21 ay, ve çok yüksek riskde 13 ay saptanmış olup ($p<0.005$) bu çalışmada ortalama takip süresi 70 ay olarak belirlenmiştir(57). Bizim çalışmamızda da medyan sağkalım benzer şekilde çok düşük ve düşük risk grubunda yer alan hastalarda yüksek ve çok yüksek risk grubunda yer alan hastalara göre daha iyi bulundu.

Hastalarımızın Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta Riskli grupta 6 hasta (%8.4), Yüksek Riskli grupta 5 hastada (%7.0) lösemiye dönüşüm oldu. Lösemi (+) olan grupta R-IPSS orta-yüksek oranı lösemi (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. R-IPSS orta ve düşük olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi R-IPSS yüksek grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. R-IPSS yüksek ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermedi. R-IPSS ie yüksek risk grubuna giren hastalarımızda daha yüksek oranda lösemiye dönüşüm olduğunu ve Yüksek Risk grubunda sağkalımın kısa olduğunu bizim çalışmamızda da gösterildi.

Ehsan ve arkadaşlarının MDS'li 50 hastayı FAB'a göre değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların 39'u RA olarak, 1 hasta RARS, 6 hasta RAEB, 4 hastada refrakter anemi blast transformasyonun dönüşümü tespit edildi. Median yaş 41 olup MDS genç erkekte sık (E/K 31/19) bulundu.(58) Bizim çalışmamızda ise hastalar FAB subtiplerine göre değerlendirildiğinde RA:83 hasta (%78.3), RAEB: 20 hasta (%18.9), RARS: 3 hasta (%2.8), olacak şekilde sınıflandı. Hastaların çoğu literatüre benzer şekilde RA olguları idi. Ancak hastalarımızda median yaş 60.5 olup,E/K oranı birbirine yakın bulundu. MDS de median yaş doğuda genç iken batıda ileri yaşlara kaymaktadır. Burada doğuda genç batıda yaşlı nüfus varlığı, doğuda toksik madde ile erken yaşta karşılaşma olasılığının fazla olması gibi etkenler rol oynayabilir.

Ehsan ve ark MDS'li 46 hastayı WHO ya göre değerlendirdiği bir başka çalışmada 12 RA, 24 RCMD 1 RARS, 3 RAEB 1, 3 RAEB 2, 3 hasta unklasifiye hasta saptandı. Median yaş 46.2 idi. E/K 28/18 bulundu. (59) Bizim çalışmamızda WHO'ya göre değerlendirme yapıldığında hastalar şu şekilde gruplandırıldı. RCMD:57 hasta (%53.8), RCUD: 25 hasta (%23.6), RAEB-1: 8 hasta (%7.5), RAEB-2: 12 hasta (%11.3), RARS: 3 hasta (%1.8), MDS-U: 1 hasta (%0.9). Görüldüğü gibi hastaların yarıdan fazlası her iki çalışmada da RCMD grubunda yer almaktadır.

Rashid ve arkadaşlarının primer MDS tanısı almış hastalarda sitogenetik anormallilerin sıklığını belirlemek için yaptığı çalışmada 122 MDS'li hastadan 71 sitogenetik tetkik sonucu olan hasta değerlendirilmiştir. Burada E/K oranı 42/29, median yaş:60 olarak bulunmuştur.(60) Yaş olarak bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur, ancak bu çalışmada erkek hastalar daha yüksek oranda bulunmuştur. Hastaların 41'i (%57.7) normal karyotipli, 30 vaka (%42.3) anormal karyotip görülmüştür.

Bizim çalışmamızda toplam sitogenetiği olan toplam 71 hastanın 49'unda (%69.2) sitogenetik normal olarak bulundu İstatistik olarak değerlendirildiğinde sitogenetik anormal olan grupta öngörülen sağkalım süresi sitogenetik normal olan gruptan yayınlara uygun olarak anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşük olarak saptandı.

Avrupa ve Asya 'da MDS hastaları arasındaki klinik farkları anlatan veriler daha önceden raporlanmıştı. Güney Amerikada Belli ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise bu bölgedeki MDS hastalarının sonuçlarını, klinik özelliklerini, demografik olarak açıklamaya çalışan ilk çalışmadır. (61,62) Bu çalışmada geriye dönük olarak Arjantinden 635, Brezilyadan 345, Şiden 100 hasta olmakla toplam 1080 de novo MDS hastası incelendi. Şiden olan hastalar daha genç idi ($p=0.001$) kadın ağırlıklıydı, ($p=0.071$) Brezilyalı grupta FAB ve WHO sınıflamasına ait RARS subtipi daha fazlaydı. ($P<0.001$) (63) Hemogloblin düzeyleri Brezilya ve Şi grubunda anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$) (64) ve ayrıca Şi grubunda düşük trombosit ($p=0.028$) saptandı fakat nötrofil sayılarında, kemik iliği blast sayıları ve sitogenetik risk gruplarının dağılımında herhangi farklılıklar yoktu. ($p>0.05$). (65) Şi grubunda daha düşük genel sağkalım gösterildi. (35 ay, buna karşılık 56 ay Arjantin , 55 ay Brezilya, $p=0.030$) r-IPSS skorlaması ve onun subgrupları bütün güney Amerika nüfusunun klinik sonuçlarını tahmin etmek için uygun bulundu.

Kim ve arkadaşları benzer şekilde 2010 senesinde Korede de novo 231 MDS hastasını değerlendirmiştir. Median yaş 51 bulunmuş ve MDS alt tiplerinin dağılımı del 5 q sendromu olan MDS'lilerde belirgin düşük insidans göstermiştir. (66) RAEB-2 yaşla birlikte artan sıklıkta doğru eğilim gösterdi. Çalışmada anormal karyotiplerin sıklığı her ne kadar farklı patternler olsada önceki çalışmalarla benzerlik gösterdi. En sık anomali +8 oldu (anomali hastaların %34.5'i), takiben 1q+ (17.2%), 5q- (15.5%), ve 20q- (12.9%) +8, 1q+, -5/5q- ve -7/7q- olgularının çoğu ek sitogenetik anomalilerle kombine görüldü. (sırasıyla 60.0%, 75.0%, 88.5% ve 100%). Ortalama sağkalım 49.5 ay idi ve %13.8 hastada akut lösemiye dönüşüm oldu. WPSS ve yaş genel sağkalım ile ilgili önemli faktörler idi.

Myelodisplastik sendromların tanımlayıcı epidemiyolojileri her zaman ilgi çekicidir ve zamana bağlı ve coğrafi varyasyonların yanı sıra ve mesleki maruzkalım hastalığı ortaya çıkarabilir.

Avgerinou ve arkadaşlarının batı Yunanıstanda MDS tanısı konulmuş tüm hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada MDS tanısı konulmuş 855 hasta tespit edilmiştir. Refrakter anemi her iki FAB ve WHO sınıflamasında ve her iki cinsde en yaygın subtip olmuştur. Trisomi 8 en sık görülen tek kromozomal anomali idi. (67) MDS'nin ortalama yıllık görülme oranı yaşı 15'den büyük nüfusun 100000'de 6 idi, (tüm FAB subtiplerine göre) KMMML ve RAEB-t dışlandığında bu oran ortalama 100000'de 4.8 oldu. Kaba insidans hızı kırsal alanlarda kentsel alanlardan daha yüksekti, ama bu bulgu yaş standartizasyonu sonrası doğrulanmadı. Yaşa dayalı ortalama yıllık insidans hızı erkeklerde 7.9/100000 kadınlarda 3.4/100000 idi. Sürekli olarak MDS'nin artan insidans

hızı çalışma dönemi boyunca gözlenmişti. Hastaların %71'i erkek, %29'u kadın olup K/E:2.49 idi. Tanıda median yaş 73.1+-18.9 olup RAEB-t'li hastalar çok genç idi. Olguların 57'si (%7.8) fibrotik MDS idi, ek olarak 38 olguda (%4.4) Hipoplastik MDS var idi. Bizim serimizde de hastaların %8.4'ü hiperfibrotik, %9.4'ü hiposellüler MDS özelliklerini taşımaktaydı. Avgerinou ve arkadaşları hastaların %71'ne sitogenetik tetkik yaptırmıştır. Ancak 20 hastada (%3.3) metafaz yokluğu nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Bu nedenle karyotip 591 hastada (%61.6) mevcuttu, bunlardan 364'ü normal karyotip, 227'si (%38.4) anormal karyotip idi. En sık tespit edilen sitogenetik anomaliler Trisomi 8 (%8.3), -Y (%5.8), multipl (>3) ve ya kompleks kromozomal anomaliler (%7.6). Del 5q %2.7 hastada kromozom 7 anomalileri %3 hastada bulundu. IPSS 591 hastada (%69) değerlendirilebildi. Hastaların 2/3 ü düşük ve orta 1 risk grubunda bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastalarımız IPSS ve WPSS skorumlarına göre değerlendirildiğinde IPSS grubunda **Düşük Risk** %22.5; **Orta 1 Risk**: %54.9, **Orta 2 Risk**: %16.9, **Yüksek Risk**: %5.6 bulundu. Hastaların çoğunluğu düşük ve orta 1 risk grubunda idi. Risk arttıkça yaşam süresinin kıaldığı görüldü. Ölen hastaların tanı tarihinden itibaren median yaşam süresi **Düşük Riskli** grupta **52.5 ay** ; **Orta 1 Riskli** grupta **37 ay**, **Orta 2 Riskli** grupta **17 ay** ; **Yüksek Riskli** grupta: **11 ay** ; yaşayan hastaların tanı tarihinden itibaren 01.08.15 tarihine kadar değerlendirildiğinde median yaşam süresi **Düşük Riskli** grupta **94 ay**; **Orta 1 Riskli** grupta **66 ay**; **Orta 2 Riskli** grupta **19 ay** , **Yüksek Riskli** grupta ise mevcut olan 1 hastanın yaşam süresi 18 ay bulundu. Hastalarımızın Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta 1 Riskli grupta 5 hasta (%7.0), Orta 2 Riskli grupta 4 hasta (%5.6), Yüksek Riskli Grupta 1 hasta (%1.4) Lösemiye dönüşüm oldu. IPSS yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi IPSS düşük ve orta grubundan anlamlı (p <0,05) olarak daha düşüktü. IPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir.

Hastalarımızın WPSS'ye göre prognostik skorlamasında ise **Çok Düşük Risk**: %59.8; **Düşük Risk**: %43.69; **Orta Risk**: %18.3; **Yüksek Risk**: %23.9; **Çok Yüksek Risk**: %4.2 olarak çok düşük ve düşük risk grubunda hasta sayısı fazla bulundu. Ölen hastaların tanı tarihinden itibaren median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta **55 ay** , **Düşük Riskli** grupta **43 ay** ; **Orta Riskli** grupta **34 ay**; **Yüksek Riskli** grupta: **28 ay** , **Çok Yüksek Riskli** grupta: **12 ay**; yaşayan hastaların tanı tarihinden itibaren 01.08.15 tarihine kadar değerlendirildiğinde median yaşam süresi **Çok Düşük Riskli** grupta **78 ay**; **Düşük Riskli** grupta **92 ay**; **Orta Riskli** grupta **44 ay**; **Yüksek Riskli** grupta **32 ay**; **Çok Yüksek Riskli** grupta **15 ay** bulundu. Hastalarımızın Çok Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Düşük Riskli grupta 1 hasta (%1.4), Orta Riskli grupta 4 hasta (%5.6), Yüksek Riskli grupta 5 hastada (%7.0) lösemiye dönüşüm oldu. WPSS yüksek olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi WPSS düşük ve orta grubundan anlamlı (p <0,05) olarak daha düşüktü. WPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemişti.

MDS tanısı displastik morfolojik özelliklere dayanan kanın ve kemik iliğinin sitolojik ve histolojik incelenmesi sonucunda koyulur. Kemik iliği hücrelerinin sitogenetik analizleri MDS’de zorunludur. Blastların doğru orantılı değerlendirilmesi ve displazi derecesi tanının yanı sıra prognoz ve tedavi kararları içinde önemlidir. RA/RARS grubu hasta ve del 5q sendromlu hastaların ortalama sağkalım süresi 5 yıl olup, RCMD/RSCMD grubu olan hastalarla kıyaslandığında sonuncunun ortalama sağkalım süresi 3 yıldır. Blast artışının %9’a kadar olan RAEB-1 grubunda yaşam süresi 18 aydır. RAEB-2 (blast>%10) grubu hastalarının prognozları daha kötü olup 1 seneden de az bulunmaktadır. Sitogenetik verileri mevcut olmayan hastaların prognozlarını belirlemek için LDH, hücre sayıları, blast düzeylerini temel alarak oluşturulan Düseldrof skorlaması kullanılabilir. Tanıda en önemli klinik parametre yaşıdır. Özellikle düşük riskli hastalar 50 yaşın altında olanlar yaşlı hastalarla kıyaslandığında daha iyi prognozludurlar. Öte yandan yüksek risk grubunda olan hastalar her yaşta kötü prognoza sahiptirler. MDS hastaları için tedavi planlaması yapıldığında koomorbidite ve hasta isteği gibi diğer parametreler göz önünde bulundurulmalıdır.

Ulrich Germing ve arkadaşlarının 2007 senesinde yapmış olduğu bir meta analizde hastaların WHO sınıflamasına göre değerlendirildiğinde RA grubunda ortalama sağkalım 67 ay; RARS grubunda 68 ay, RCMD grubunda 33 ay, RSCMD grubunda 31 ay, 5q sendromu olanlarda 96 ay, RAEB-1 grubunda 18 ay, RAEB-2 grubunda 12 ay bulundu. Bu hastaların tanıdan geçen 2 sene içinde AML’ye dönüşüm oranları değerlendirildiğinde hastaların RA grubunda %41, RARS grubunda %2, RCMD grubunda %12, RSCMD grubunda %12, 5q sendromu olanlarda %9, RAEB-1 %25, RAEB-2 %50 hasta bulunmuştu.(68.69)

Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde MDS’nin sınıflamasında eksik tarafları olmasına rağmen FAB ve WHO sınıflama sistemlerinin, prognostik sınıflamada ise IPSS, WPSS ve R-IPSS sistemlerinin ve hastaların başvuru anındaki hemoglobulin, platelet, nötrofil, MCV, ve sitogenetik sonuçların öneminin tartışılmaz olduğu görülür.

Aynı şekilde tanıda hematopatolojinin, prognostik skorlama yaparken sitogenetiğin yardımı MDS tanı ve tedavisi için vazgeçilmez unsurlardır.

8. SONUÇ

Ekim 2012 ve Aralık 2014 tarihleri arasında İTF Hematoloji polikliniğince izlenen MDS tanılı hastalar retrospektif olarak hastane kayıtlarından edinilen bilgilerle dosya verileri ele alınarak değerlendirildi. Çalışmamıza yaşı 18’in üstünde olan 106 hasta alındı. 106

hastanın 52'si erkek, 54'ü kadındı. Kadın/erkek oranı: 1.03 olarak bulundu. Hastalarımızın median yaşı 60.5'di. Hastalarımız median 24 ay izlenmiş hastalardı.

Lösemi (+) ve (-) olan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, takip süresi, durumu anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Lösemi (+) ve (-) olan grupta Hb, WBC, PLT, nötrofil, MCV değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

RAEB grubunda öngörülen sağkalım süresi RA ve RARS grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. RA ve RARS grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

IPSS yüksek olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi IPSS düşük ve orta grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. IPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

R-IPSS orta ve düşük olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi R-IPSS yüksek grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. R-IPSS yüksek ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

WPSS yüksek olan grupta grubunda öngörülen sağkalım süresi WPSS düşük ve orta grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. WPSS düşük ve orta grubunda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Lösemi (+) ve lösemi negatif olan grupta öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Ancak lösemi geliştikten sonra yaşam süresi kısalmaktadır.

Sitogenetik anormal olan grupta öngörülen sağkalım süresi sitogenetik normal olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü.

Kadın ve erkek hastalarda öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Tek değişkenli modelde yaşın, R-IPSS dağılımının, WPSS dağılımının, MCV, sitogenetiğin sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p < 0,05$) etkisi gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde cinsiyet, FAB, IPSS, Hb, WBC, PLT, Nötrofil değerinin, hastanın lösemi olmasının sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0,05$) etkisi gözlenmemiştir. Çok değişkenli modelde WPSS in sağkalım üzerine anlamlı ($p < 0,05$) bağımsız etkisi gözlenmiştir.

Çalışmamız WPSS ve r-IPSS kullanılarak hastalık prognozunu belirlemek ve buna göre yapılacak tedaviyi seçmenin doğru olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sınıflamaların günlük hayatta kullanılabilmesi ise iyi bir hematopatoloji ve sonuçların elde edilme başarısının yüksek olduğu iyi bir genetik laboratuvar desteğini gerekli kılmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Pisani D F, Rainaldi A: Management of high-risk myelodysplastic syndromes. Clinical reviews in Oncology/ Hematology 2001; 40; 215-228.
2. Lindvall C, Nordenskjöld M et al: Molecular cytogenetic oa acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes with multiple chromosome rearrangement. Haematologica 2001; 86: 1158-1164.
3. Parker E J, Fishlock L K et al: ‘Low risk’ myelodyaplastic syndrome is associated with excessive apoptosis and an increased ratio of pro-versus anti-apoptotic bcl-2-related proteins. Br J Haematol 1998; 103:1075-1082.
4. Van de Loosdrecht A A, Brada J L S et al: Mitochondrial disruption and limited apoptosis of erythroblasts are associated with high risk myelodisplasia. Anultrastructural analysis. Leukemia research 2001; 25: 385-393.
5. Rothstein G: Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. JAGS 2003; 51(suppl), 522-526.
6. Sendi S H, Hichri H et al: Cytogenetic survey of 117 Tunisian patients with de novo myelodysplastic syndrome. Annalles de génétique 2002; 45:131-135.
7. Bakotic W B, Poniecka W A et al: Myelodysplastic syndrome with atypical eosinophilia in association with ring chromosome 7. A case report. Cancer genet cytogenet 1999; 115:19-22.
8. Kaneda K, Kojima K et al: Can t(8;21) oligoblastic leukemia be called a myelodysplastic syndrome?. Eur J Haematol 2002;69:165-170.

9. Boulton J, Fidler C et al: Telomere length in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1997; 56:266-271.
10. Minelli A, Maserati E et al: Familial partial monosomy 7 and myelodysplasia: different parental origin of the monosomy 7 suggests action of a mutator gene. *Cancer genetics and cytogenetics* 2001; 124:147- 151.
11. Garcia-Isidoro M, Tabernero D M et al: Clinical and biological characteristics of myelodysplastic syndromes with monosomy Y by FISH. *Haematologica* 1997;82;537-541.
12. Gilliland G D and Dunbar E C: Myelodysplastic syndromes. In: *Blood. Principles and Practice of Hematology*. Ed: Handin I R et al, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; pp355-377.
13. Fladrin G. Classification of myelodysplastic syndromes. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. May 2002.
14. Delforge M, Verhoef G, Boogaerts M. Understanding the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Fifth congress of the EHA, Birmingham, 2000, UK.
15. Charrin C. Del(5q) in Myeloid Malignancies. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. March 1998
16. Desangles F. -7/(del)7q in Adults. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. June 1999.
17. Johnson E, Cotter FE. Monosomy 7 and 7q- associated with myeloid malignancy. *Blood Rev* 1997; 11:46-55.
18. Bilhou-nabera C. Del (20q) in Myeloid malignancies. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Dec 2000

19. Mori N, Morosetti R, Hoflehner E, Lübbert M, Mizoguchi H, Koeffler P. Allelic loss in the progression of myelodysplastic syndrome. *Cancer Res* 2000; 60:3039-3042.
20. Kelly L, Clark J, Gilliland G. Comprehensive genotypic analysis of leukemia: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 10-18.
21. Hirai H. Molecular mechanisms of Myelodysplastic syndrome. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33:153-160.
22. Maki K, Mitani K, Yamagata T, Kurokawa M, Kanda Y, Yazaki Y, Hirai H. Transcriptional inhibition of p53 by the MLL/MEN chimeric protein found in myeloid leukemia. *Blood* 1999; 93: 3216-3224.
23. Lam DH, Aplan PD. NUP98 gene fusions in hematologic malignancies. *Leukemia* 2001; 15: 1689-1695.
24. Ahuja HG, Felix AC, Aplan PD. The t(11;20)(p15;q11) chromosomal translocation associated with therapy-related myelodysplastic syndrome results in an NUP98-TOP1 fusion. *Blood* 1999; 94: 3258-3261.
25. Jotterand BM, Parlier V, Muhlematter D, Grob JP, Beris P. Three new cases of chromosome 3 rearrangement in bands q21 and q26 with abnormal thrombopoiesis bring further evidence to the existence of a 3q21q26 syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 59:138-160.
26. Khosravi-Far R, Der CJ. The Ras signal transduction pathway. *Cancer metastasis Rev* 1994; 13: 67-89.
27. Ahmadian MR, Wiesmuller L, Lautwein A, Bischoff FR, Wittinghofer A. Structural differences in the minimal catalytic domains of the GTPase-activating proteins p120GAP and neurofibromin. *J. Biol Chem* 1996; 271: 16409-16415.
28. McCormick F. Ras signaling and NF1. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 51-55.

29. Shin MG, Kajigaya S, Levin BC, Young NS. Mitochondrial DNA mutations in patients with Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2003;101:3118-3125.
30. Gattermann N, Wulfert M, Germing U, Haas R, Hofhaus G. Ineffective hematopoiesis linked with mitochondrial tRNA mutation (G3242) in a patient with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2004; 103:1499-1502.
31. Voso MT, Scardocci A, Guidi F, Zini G, Mario AD, Pagano L, Hofhaus S, Leone G. Aberrant methylation of DAP-kinase in therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2004; 103: 698-700.
32. Bock O, Serinsöz E, Schlue J, Kreipe H. Different expression levels of the telomerase catalytic subunit hTERT in myeloproliferative and myelodysplastic diseases. *Leuk Res* 2004; 28: 457-460
33. Sashida G, Ohyashiki JH, Nakajima A, Sumi M, Kawakubo K, Tauchi T, Ohyashiki K. Telomere dynamics in myelodysplastic syndrome determined by telomere measurement of marrow metaphases. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1489-1496
34. Bennett JM ve Komrokj R S Myelodysplastic Syndromes The Myelodysplastic Syndromes Diagnosis molecular biology and risk assessment. *Hematology* 2005; 10 supplement 1 258-269
35. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079-88. Erratum in: *Blood* 1998 Feb 1;91(3):1100.
36. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
37. Pisani D F, Rainaldi A: Management of high-risk myelodysplastic syndromes. Clinical reviews in Oncology/Hematology 2001; 40; 215-228.
38. Verbeek W, Ganser A: Evolving treatment options of myelodysplastic syndromes. Review article. *Ann Hematol* 2001; 80: 499-509.

39. Gilliland G D and Dunbar E C: Myelodysplastic syndromes. In: Blood. Principles and Practice of Hematology. Ed: Handin I R et al, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; pp355-377.
40. Asano Y, Niho Y: Treatment of myelodysplastic syndromes. Review article. Int J Clin Oncol 2001; 6:74-79.
41. Raza A, Meyr P et al: Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood 2001; 98:958-965.
42. Guilhot F, Bouabdallah R et al: Topotecan, cytosine arabinoside and G-CSF (TAG) versus idarubicin, cytosine arabinoside and G-CSF (IDAG) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or MDS in transformation: A randomised phase III study. Blood 2002; 100(11): Abstract# 360.
43. Besa C E, Kunselman S et al: A pilot trial of 13-cisretinoic acid and alpha-tocopherol with recombinant human erythropoietin in myelodysplastic syndrome patients with progressive or transfusion-dependent anemias. Leukemia research 1998; 22:741-749.
44. Silverman R L, Demakos P E et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group. J Clin Oncol 2002; 20:2429-2440.
45. Gryn J, Zeigler R Z et al: Treatment of myelodysplastic syndromes with 5-azacytidine. Leukemia research 2002; 26: 893-897.
46. List F A, Brasfield F et al: Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. Blood 1997; 90:3364-3369.
47. Culy R C and Spencer M C: An update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. Drugs 2001; 61(5): 641-684.
48. Deeg J H, Shulman M H et al: Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. Blood 2000; 95(4): 1188-1194.

49. De Witte T, Biezen V A et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 1997; 90(10): 3853-3857.
50. De Witte T, Oosterveld M et al: Stem cell transplantation for leukemias following myelodysplastic syndromes or secondary to cytotoxic therapy. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.1:72-85.
51. Gotlib J, Greenberg L P: Myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia*. Ed ; Henderson S E et al, seventh edition, Saunders, Philadelphia, 2002; pp 545-582.
52. Greenberg PL, Stone RM, Bejar R, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2015. Available at: NCCN.org. Accessed February 6, 2015.
53. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079– 2088. Erratum in *Blood* 1998;2091:1100.
54. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503–3510.
55. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454–2465.
56. Schanz J, Tuechler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820–829.
57. Mishra A, Corrales-Yepez M, Ali NA, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2013;88:566–570.

58. Ayesha Ehsan, Mona Aziz, Sarah Arif, Muhammad Javed Asif, Tooba Ammar and Shahida Amjad Riaz Shah, Clinicopathological Analysis of Myelodysplastic Syndrome According to French-American-British Classification, A case series. The Department of Haematology, Shaikh Zayed Hospital, Lahore, from April 2004 to March, 2007.P.313-316
- 59.Ehsan A, Aziz M. Clinico-haematological characteristics in Pakistani patients of primary myelodysplastic syndrome according to World Health Organization classification. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; **20**:232-6.
60. Anila Rashid, Mohammad Khurshid, Usman Shaikh and Salman Adil Chromosomal Abnormalities in Primary Myelodysplastic Syndrome. Case series. The Clinical Laboratory, The Aga Khan University Hospital, Karachi, between January 2006 -June 2012.P.632-635
61. Kuendgen A, Matsuda A, Germing U. Differences in epidemiology of MDS between Western and Eastern countries: Ethnic differences or environmental influence? *Leuk Res* 2007;31:103-104.
62. Lv L, Lin G, Gao X, et al. Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *Am J Hematol* 2011;86:163-169.
63. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, J et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 2. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2008.
64. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
65. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465.
66. Seung-Won Jung, So-Young Lee, Dong-Wook Jekarl, Myungshin Kim, Jihyang Lim, Yonggoo Kim, Kyungja Hana, Yoo-Jin Kimb, Seok-Goo Cho b, Juhee Song, Cytogenetic characteristics and prognosis analysis in 231 myelodysplastic syndrome patients from a single institution. *Leukemia Research* 2011 P.736-40
67. Christina Avgerinou & Yannis Alamanos & Panagiotis Zikos & Polyxeni Lampropoulou & Maria Melachrinou & Vassiliki Labropoulou & Ioannis Tavernarakis & Anthi Aktypi & Panagiotis Kaiafas & Christos Raptis & Alexandra Kouraklis & Marina Karakantza & Argiris

Symeonidis, The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing, *Ann Hematol* (2013) 92:877–887

68. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol* 1999;17:3835–49.

69. Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;72:131–3.