T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK RİSKLİ MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARININ PROGRESYON KARAKTERİSTİĞİNE ETKİ EDEN KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Elif Naz KABUKCU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK RİSKLİ MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARININ PROGRESYON KARAKTERİSTİĞİNE ETKİ EDEN KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Elif Naz KABUKCU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK

ANKARA
2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, her aşamada değerli katkılarını ve akademik desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Elifcan Aladağ Karakulak'a;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, yoğun çalışma temposu içerisinde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecini birlikte paylaştığım, bu zorlu dönemde her zaman yanımda olan ve desteğiyle güç veren eşim Furkan Kabukcu'ya;

Tüm eğitim sürecim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, dostluğu ve anlayışıyla bu süreci daha kolay ve anlamlı kılan arkadaşım Dr. İrem Cihan'a;

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem Sakine Çelik**,** babam Ali Çelik ve kardeşim Emir Kağan Çelik'e teşekkür ederim.

Dr. Elif Naz KABUKCU

Ankara, 2025

ÖZET

Kabukcu E. Düşük Riskli Myelodisplastik Sendrom Hastalarının Progresyon Karakteristiğine Etki Eden Klinik ve Patolojik Faktörlerin Belirlenmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2025.

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), klinik seyri oldukça heterojen olan ve düşük riskli formlardan yüksek riskli MDS veya akut miyeloid lösemiye (AML) progresyon gösterebilen klonal hematopoetik hastalıklardır. Düşük ve orta riskli MDS hastalarında progresyon gelişimini etkileyen çok sayıda klinik, laboratuvar, patolojik ve sitogenetik faktör tanımlanmış olmakla birlikte, progresyon riskinin tanı anında doğru şekilde öngörülebilmesi, hastaların izlem sıklığı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, progresyon ile ilişkili faktörlerin tanı anındaki özellikler temelinde değerlendirilmesi, klinik pratikte kritik bir gereksinimdir.

Amaç: Bu çalışmada, tanı anında düşük ve orta riskli myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı alan hastalarda yüksek riskli MDS veya akut miyeloid lösemiye (AML) progresyon gelişimini etkileyen klinik, laboratuvar, patolojik ve sitogenetik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 01 Ocak 2010–01 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri erişkin hematoloji biriminde izlenen ve tanı anında IPSS-R sınıflamasına göre düşük, orta veya yüksek risk grubunda yer alan toplam 262 hasta retrospektif olarak incelendi. Progresyon, izlem sürecinde yüksek veya çok yüksek riskli MDS'ye ilerleme veya AML'ye dönüşüm olarak tanımlandı. Demografik, klinik, laboratuvar, patoloji ve sitogenetik veriler kaydedildi. Progresyon ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Sağkalım ve progresyona kadar geçen süre analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: İzlem süresince hastaların 23'ünde (%8,8) progresyon gelişti. Progresyon gelişen hastalarda mortalite oranı %82,6 olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet

ile progresyon arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Tanı anındaki IPSS-R risk grubu progresyon gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu (p=0,002). Hemoglobin, trombosit, mutlak nötrofil sayıları, ferritin düzeyi, displazi seri sayısı, sideroblast varlığı ve kemik iliği fibrozisi progresyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptanmadı. Tanı anında kemik iliği blast oranının ≥%5 olması progresyon gelişimi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak belirlendi (OR: 3,93; p =0,007). Sitogenetik değerlendirmede del(5q) varlığı progresyon riskini anlamlı olarak artırdı (OR: 4,06; p =0,031). Del(7q) ve del(11q) varlığı progresyon riskini artırma eğilimi göstermekle birlikte çok değişkenli analizlerde anlamlılığa ulaşmadı.

Sonuç: Düşük ve orta riskli MDS hastalarında progresyon gelişimini öngörmede tanı anındaki IPSS-R risk grubu, kemik iliği blast yüzdesi ve bazı sitogenetik anomaliler temel belirleyicilerdir. Sitopeniler, displazi özellikleri, ferritin düzeyi ve kemik iliği fibrozisi tek başına progresyon riskini öngörmede yeterli bulunmamıştır. Bu bulgular, düşük ve orta riskli MDS hastalarında özellikle blast yüzdesi ve sitogenetik özellikler temelinde daha yakın ve risk uyumlu izlem yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, progresyon, AML, IPSS-R, blast yüzdesi, prognostik faktörler

ABSTRACT

Kabukcu E. Evaluation of Clinical and Pathological Factors Affecting Disease Progression in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndromes. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Ankara, 2025.

Background: Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic disorders with a highly heterogeneous clinical course, ranging from indolent low-risk forms to progression to high-risk MDS or acute myeloid leukemia (AML). Although numerous clinical, laboratory, pathological, and cytogenetic factors have been associated with disease progression, accurately predicting progression at the time of diagnosis remains a major clinical challenge. Early identification of patients at higher risk is crucial for optimizing follow-up strategies and therapeutic decision-making.

Objective: The aim of this study was to evaluate clinical, laboratory, pathological, and cytogenetic factors associated with progression to high-risk MDS or AML in patients diagnosed with low- and intermediate-risk MDS at baseline.

Methods: A total of 262 adult patients followed in the adult hematology unit of Hacettepe University Hospitals between January 1, 2010, and January 1, 2024, and classified as low or intermediate risk according to the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) at diagnosis were retrospectively analyzed. Disease progression was defined as progression to high- or very high-risk MDS or transformation to AML during follow-up. Demographic, clinical, laboratory, pathological, and cytogenetic data were recorded. Factors associated with progression were assessed using univariate and multivariate logistic regression analyses. Overall survival and time-to-progression were analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results: During follow-up, disease progression occurred in 23 patients (8.8%). The mortality rate among patients with progression was 82.6%. No significant association was observed between progression and age or sex. Baseline IPSS-R risk category was significantly associated with disease progression (p=0.002). Hemoglobin level, platelet count, absolute neutrophil count, serum ferritin level, number of

dysplastic lineages, presence of sideroblasts, and bone marrow fibrosis were not identified as significant prognostic factors. A bone marrow blast percentage ≥5% at diagnosis was an independent and strong predictor of progression (OR: 3.93; p =0.007). Cytogenetic analysis demonstrated that the presence of del(5q) significantly increased the risk of progression (OR: 4.06; p =0.031). Although del(7q) and del(11q) showed a trend toward increased progression risk, they did not reach statistical significance in multivariate analyses.

Conclusion: In patients with low- and intermediate-risk MDS, baseline IPSS-R risk category, bone marrow blast percentage, and selected cytogenetic abnormalities are key determinants of disease progression. In contrast, cytopenias, dysplasia-related features, serum ferritin levels, and bone marrow fibrosis alone were insufficient to predict progression. These findings emphasize the importance of closer surveillance strategies, particularly focusing on blast percentage and cytogenetic characteristics, in low- and intermediate-risk MDS patients.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, disease progression, acute myeloid leukemia, IPSS-R, blast percentage, prognostic factors.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **i**

ÖZET **ii**

İÇİNDEKİLER **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR **viii**

TABLOLAR LİSTESİ **x**

ŞEKİLLER LİSTESİ **xi**

1.GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. Myelodisplastik Sendrom 5

2.1.1. Tanım 5

2.1.2. Epidemiyoloji 5

2.1.3. Etyoloji 5

2.1.4. Patogenez 7

2.1.5. Tanı 9

2.1.6. MDS Sınıflandırması 15

2.1.7. Yavaş Seyirli Klonal Hematopoetik Bozukluklar (ICUS, CHIP, CCUS) ve Myelodisplastik Sendrom ile İlişkisi 18

2.1.8. Risk Sınıflandırması 20

2.1.9. Sitogenetik ve Moleküler Anomaliler 25

2.1.10. Tedavi 27

3. GEREÇ VE YÖNTEM **33**

3.1. Çalışmanın Tipi 33

3.2. Etik Kurul Onayı 33

3.3. Çalışmanın Özellikleri, Örneklemi ve Veri Toplama Gereçleri 33

3.4. İstatiksel Değerlendirme 35

4. BULGULAR **37**

4.1. IPPS ile Değerlendirme Bulguları 37

4.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar 37
4.1.2. Demografik Özellikler 37
4.1.3. Klinik Özellikleri 37
4.1.4. Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguları 39
4.2. IPSS-R ile Değerlendirme Bulguları 45
4.2.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar 45
4.2.2. Demografik Özellikler 45
4.2.3. Klinik özellikler 46
4.2.4. Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguları 48
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ 67
7. KAYNAKÇA 69
8. EKLER 77
Ek-1. Etik Kurul Onayı 77
Ek-2. Veri Toplama Formu 78

SİMGELER VE KISALTMALAR

AML : Akut Miyeloid Lösemi

ANC : Mutlak Nötrofil Sayısı (Absolute Neutrophil Count)

BM : Kemik İliği (Bone Marrow)

CCUS : Önemi Belirlenmemiş Klonal Sitopeni (Clonal Cytopenia of Undetermined Significance)

CHIP : Potansiyeli Belirlenmemiş Klonal Hematopoez (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)

CMV : Sitomegalovirüs

DNA : Deoksiribonükleik Asit

ESA : Eritropoez Uyarıcı Ajan

FISH : Floresan İn Situ Hibridizasyon (Fluorescence In Situ Hybridization)

GA : Güven Aralığı

G-CSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

Hb : Hemoglobin

HR : Hazard Ratio

ICC : Uluslararası Konsensus Sınıflaması (International Consensus Classification)

ICUS : Önemi Belirlenmemiş İdyopatik Sitopeni (Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance)

IPSS : Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (International Prognostic Scoring System)

IPSS-R : Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (Revised International Prognostic Scoring System)

IPSS-M : Moleküler Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (Molecular IPSS)

IQR : Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)

KİT : Kök Hücre Nakli

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LR-MDAS: Düşük Riskli MD Anderson Prognostik Skorlama Sistemi (Low-Risk MD Anderson Scoring System)

MDS **:** Myelodisplastik Sendrom

MDAS **:** MD Anderson Prognostik Skorlama Sistemi

NGS **:** Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)

NOS **:** Başka Türlü Sınıflandırılamayan (Not Otherwise Specified)

OR **:** Olasılık Oranı (Odds Ratio)

PB **:** Periferik Kan (Peripheral Blood)

PNH **:** Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri

RDW **:** Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)

SPSS **:** Statistical Package for the Social Sciences

TP53 **:** Tümör Protein 53 Geni

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

WHO5 **:** Dünya Sağlık Örgütü 5. Baskı Sınıflaması

WPSS **:** WHO Tabanlı Prognostik Skorlama Sistemi (WHO-based Prognostic Scoring System)

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Myelodisplastik Sendromlar: Yatkınlık Faktörleri ve Epidemiyolojik İlişkiler	7
2.2.	MDS'de tekrarlayan mutasyonlar ve görülme sıklıkları	9
2.3.	Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler	11
2.4.	WHO5 Myelodisplastik Sendrom (MDS) Sınıflaması [33]	17
2.5.	WHO 2022 Myelodisplastik Sendrom (MDS) Sınıflaması [69]	18
2.6.	CHIP, ICUS, CCUS ve MDS Karşılaştırması [73]	20
2.7.	Myelodisplastik Sendromda IPSS ve IPSS-R Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması[3]	22
2.8.	Myelodisplastik Sendromda IPSS ve IPSS-R Skorlama Sistemlerinin Risk Grupları[3]	23
4.1.	IPSS Düşük ve Orta Riskli MDS Hastalarında Demografik ve Klinik Özellikler	44
4.2.	IPSS Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulgular ile Progresyon İlişkisi	45
4.3.	IPSS-R Risk Dağılımı, Klinik Özellikler ve Sağkalım Bulguları	54
4.4.	IPSS-R Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguların Progresyon ile İlişkisi	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

4.1. Progresyon durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri 55

1.GİRİŞ

Myelodisplastik sendromlar (MDS), kemik iliği kök hücrelerinin hematopoetik farklılaşma ve olgunlaşma süreçlerindeki bozulma sonucu fonksiyonel kan hücrelerinin yeterli düzeyde üretilememesiyle karakterize başlıca ileri yaş popülasyonunu etkileyen klonal hematopoetik neoplazm grubudur. Myelodisplastik sendromlarda (MDS) tedavi, semptomların ve sitopenilerin kontrol altına alınması ile hastalığın doğal seyrinin değiştirilerek akut myeloid lösemiye (AML) progresyon riskinin azaltılmasını hedefler [1, 2].

Tedavi yönetimi, hastaların prognozunu belirlemeye yönelik çeşitli skorlama sistemleriyle tanımlanan risk düzeylerine göre belirlenir. Başlıca skorlama sistemleri arasında Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS), Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) ve Moleküler Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-M) yer almaktadır [2-4]. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS), 1997 yılında geliştirilmiş ve myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı alan hastalarda prognozun değerlendirilmesinde temel bir referans standardı haline gelmiştir.

IPSS, hastaları dört risk grubuna ayırır:

a. Düşük risk,
b. Orta-1 risk,
c. Orta-2 risk,
d. Yüksek risk [2].

Bu sistem, aşağıdaki üç değişkene dayanmaktadır:

a. Kemik iliğindeki blast oranı,
b. Karyotip özellikleri,
c. Mevcut sitopeni sayısı [2].

Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) ise 2012 yılında geliştirilmiş olup, sitogenetik alt grupların daha ayrıntılı biçimde sınıflandırıldığı, sitopeni derecesi ve kemik iliği blast yüzdesinin daha hassas kategorilerle değerlendirildiği bir yapıya sahiptir. Bu sistem, MDS olgularını beş prognostik alt gruba ayırmaktadır:

a. Çok düşük risk,
b. Düşük risk,
c. Orta risk,
d. Yüksek risk
e. Çok yüksek risk [3].

Moleküler Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-M), 2022 yılında geliştirilmiş olup IPSS-R'ye ek olarak 31 genin mutasyon durumunu içeren moleküler verileri değerlendirmeye almaktadır. Bu sistem, MDS olgularını altı prognostik risk kategorisine ayırarak önemli bir hasta grubunda risk yeniden sınıflandırmasına olanak sağlamakta ve moleküler belirteçlerin eklenmesiyle prognozun daha hassas bir şekilde öngörülmesini amaçlamaktadır. Ancak IPSS-M henüz rutin klinik pratiğe sınırlı ölçüde girmiştir [4].

Bu sistemlere ek olarak, risk sınıflandırması amacıyla geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılan diğer araçlar arasında Global MD Anderson Modeli, düşük riskli MD Anderson modeli (LR-MDAS) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) temelli prognostik skorlama sistemi (WPSS) bulunmaktadır [5-7].

Düşük ve orta riskli myelodisplastik sendromlarda tedavinin temel amacı; anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni varlığında hematopoetik fonksiyonları iyileştirerek sitopenilerin düzelmesini sağlamak, bu yolla yaşam kalitesini artırmak, sitopenilere bağlı komplikasyonları önlemek ve genel sağkalımı uzatmaktır. Sitopeniyle ilişkili komplikasyonlar ile eşlik eden komorbiditelerin kötüleşmesi, hastalık yükünü anlamlı düzeyde artırmakta ve düşük riskli hastalarda hem yaşam kalitesi hem de sağkalım üzerinde olumsuz etki göstermektedir [8, 9]. Düşük riskli gruptaki hastalar tüm hasta grubunun yaklaşık %30'unu, orta-1 riskli grup ise %40'ını

oluşturmakta olup bu iki grup görece daha yavaş seyirli bir klinik gidiş göstermektedir. Buna karşın, AML'ye dönüşüm süresi, düşük riskli hastalarda ortalama 9,4 yıl, orta-1 riskli hastalarda ise 3,3 yıl olarak hesaplanmıştır. Medyan sağkalım süreleri ise sırasıyla 5,7 yıl ve 3,5 yıl olarak bildirilmiştir. Buna karşın, orta-2 (%22) ve yüksek riskli (%8) hasta gruplarında hem AML'ye progresyon süresi hem de sağkalım süreleri anlamlı düzeyde kısalmaktadır. Bu veriler, düşük ve orta-1 riskli MDS hastalarının her ne kadar görece daha iyi bir prognoza sahip olsa da, uzun dönem izlemde klinik açıdan anlamlı progresyon ve mortalite riski taşıdığını ve bu riskin yalnızca mevcut risk sınıflandırmalarıyla her zaman öngörülemeyebileceğini göstermektedir [2].

Düşük ve orta riskli MDS olgularında mortalite nedenlerinin yalnızca lösemik progresyonla açıklanamayacağı bilinmektedir. Düşük ve orta riskli MDS hastaları, genellikle yavaş seyirli bir klinik gidiş ve görece uzun sağkalım süreleri ile karakterize edilmekle birlikte, bu hasta grubunda da hastalığın zaman içerisinde ilerleme olasılığı tamamen ortadan kalkmamaktadır. Literatürde, tüm myelodisplastik sendrom olgularının yaklaşık %30–40'ının zaman içinde AML'ye dönüştüğü bildirilmektedir. Ancak hastaların önemli bir kısmının kaybı doğrudan lösemik dönüşüm nedeniyle değil; sitopeni, enfeksiyon, kanama veya mevcut komorbid hastalıkların etkisiyle gelişen komplikasyonlar sonucunda meydana gelmektedir [10, 11].

Düşük ve orta riskli MDS hastalarında hastalık ilerlemesinin biçimleri, mortalite nedenleri ve bu süreci belirleyen biyolojik mekanizmalar mevcut prognostik modellerde yeterince ayırt edilememiştir. Hastalık progresyonu iki temel klinik patern gösterebilir: birincisi, hematopoetik etkinliğin giderek azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan ileri derecede kemik iliği yetmezliği ve derin sitopenilerle seyreden tablo olup, bu patern sıklıkla enfeksiyonlar, kanama komplikasyonları ve sitopeniye bağlı morbidite ile ilişkilidir. İkincisi ise myeloblast oranında artışla birlikte daha yüksek riskli MDS'ye veya AML'ye dönüşüm biçiminde ortaya çıkmakta ve genellikle lösemik progresyona bağlı mortalite ile seyretmektedir. Bu progresyon biçimlerinin sıklığı ve klinik sonuçları, altta yatan genetik ve epigenetik değişikliklerin yapısına, hastanın eşlik eden hastalıklarına ve tedavi öyküsüne göre farklılık gösterebilmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, düşük ve orta riskli MDS hastalarında gözlenen farklı ilerleme paternlerinin, altta yatan klonal evrim süreçleri ve bu süreçlere

eşlik eden moleküler düzeydeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada moleküler verilerin sınırlı olması nedeniyle, söz konusu klonal ve moleküler değişimlerin hastalık seyrine etkisi doğrudan değerlendirilememiş; bu süreçlerin klinik ve patolojik yansımaları üzerinden dolaylı bir analiz yapılmıştır**.** Bu nedenle, moleküler mekanizmaların progresyon üzerindeki belirleyici rolü mevcut veriler ışığında sınırlı ölçüde yorumlanabilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde izlenen düşük ve orta riskli MDS hastalarında hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkili klinik, hematolojik ve patolojik faktörleri belirlemektir. Çalışma tek merkezli, retrospektif kohort tasarımında yürütülmüş olup hastalar tanı anında hem IPSS hem de IPSS-R sistemlerine göre sınıflandırılarak düşük risk grubuna dâhil edilmiştir. Progresyon, izlem sürecinde hastalığın yüksek riskli MDS'ye veya AML'ye dönüşmesi olarak tanımlanmış ve hastalar 10 yıla kadar takip verileri üzerinden değerlendirilmiştir. Bu kapsamda öncelikle hastaların sitopeni profilleri, displazi tipleri ve displazi seri sayıları ile mevcut sitogenetik özellikleri incelenmiş; elde edilen bulguların progresyon ve mortaliteyi öngörmedeki potansiyeli analiz edilerek, düşük riskli MDS'de erken dönemde daha yakın izlem veya erken tedavi yaklaşımından yarar görebilecek hasta alt gruplarının tanımlanması hedeflenmiştir. Bu yaklaşım, düşük ve orta riskli MDS hastalarında progresyonun yalnızca varlığını değil, biçimini ve zamanlamasını öngörebilecek belirteçlerin tanımlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Myelodisplastik Sendrom

2.1.1. Tanım

Myelodisplastik sendromlar, kemik iliği kök hücrelerinin hematopoetik farklılaşma ve olgunlaşma süreçlerindeki bozulma sonucu fonksiyonel kan hücrelerinin yeterli düzeyde üretilememesiyle karakterize klonal hematopoetik neoplazm grubudur. Bu hastalık grubu, periferik kanda sitopeniyle seyreden, AML'ye dönüşme potansiyeli taşıyan ve genel sağkalım süresi sınırlı olabilen klonal hematolojik malignitelerdir [1].

2.1.2. Epidemiyoloji

MDS yıllık insidansı her 100.000 kişi başına yaklaşık 4 olgu olarak bildirilmektedir. Ancak asemptomatik ya da hafif sitopenisi bulunan bireylerin yeterli hematolojik değerlendirmeden geçmemesi ve geçmişte ulusal kanser kayıt sistemlerinde düzenli raporlamanın sınırlı olması nedeniyle gerçek insidansın bilinen değerlerden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir [12]. MDS hastalarında sağkalım ve hastalık seyri, risk grupları arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Düşük ve orta-1 riskli hastalar genellikle daha yavaş seyirli bir klinik gidiş ve görece uzun sağkalım süreleri ile takip edilirken, bu grupta dahi uzun dönem izlemde progresyon riski tamamen ortadan kalkmamaktadır. Buna karşın, orta-2 ve yüksek riskli MDS hastalarında hem AML'ye dönüşüm oranları hem de genel sağkalım süreleri belirgin biçimde daha kısadır [1].

2.1.3. Etyoloji

İleri yaş, MDS gelişimi açısından en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir [13]. Bu durum, yaşam süresi boyunca hematopoetik kök hücrelerde meydana gelen somatik mutasyonların ve edinilmiş kromozomal anomalilerin birikimi ile açıklanmaktadır. Zaman içerisinde belirli genetik değişikliklerin veya moleküler düzeydeki bozuklukların bir araya gelmesi, hücrelere çoğalma ve yaşam avantajı

kazandırarak klonal hematopoez gelişimine yol açabilir. Bu genişlemiş klonal hücre popülasyonları, ek genetik değişiklikler kazandıklarında malign dönüşüm potansiyeli gösterebilir [14].

Erkek cinsiyet ise MDS için bağımsız bir risk faktörüdür [1, 13]. Myelodisplastik sendromların gelişiminde rol oynadığı bilinen ek risk faktörleri arasında; kemoterapi veya radyoterapiye maruziyet**,** aplastik anemi ya da paroksismal noktürnal hemoglobinüri gibi öncül hematolojik kökenli predispozan durumlar**;** romatoid artrit, hipotiroidi ve idyopatik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklar ve Fanconi aplastik anemisi veya hematopoetik kök hücrelerde kalıtsal varyantların eşlik ettiği kalıtsal hematolojik bozukluklar yer almaktadır [1, 15-18].

MDS'lerin çoğunun rastlantısal genetik değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte, bazı olgularda hastalığın etiyolojisinde belirgin bir yatkınlık faktörü tanımlanabilmektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün beşinci baskı (WHO5) myeloid neoplazmlar sınıflamasında, sitotoksik tedavilere maruz kalma veya kalıtsal yatkınlık sonucu gelişen olgular "sekonder myeloid neoplazm" başlığı altında ele alınmaktadır [19]. Sitotoksik kemoterapi ya da iyonizan radyasyon gibi deoksiribonükleik asidi (DNA) hasarlayan tedaviler, tedaviye bağlı myelodisplastik sendrom (therapy-related MDS, t-MDS) gelişme riskini anlamlı düzeyde artırmaktadır. Ayrıca, radyoaktif kirleticilere, diyoksinlere (örneğin Agent Orange) ve çeşitli endüstriyel toksik maddelere çevresel maruziyetin de t-MDS gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Tedaviye bağlı MDS, herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilmekle birlikte, ortalama tanı yaşı idiyopatik MDS olgularına kıyasla yaklaşık on yıl daha düşüktür. Bu durum, DNA hasarına neden olan ajanlara maruziyetin, hematopoetik kök hücrelerde genetik instabiliteyi hızlandırarak klonal evrimi tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, sekonder MDS olgularında hastalık patogenezinin daha kompleks bir biyolojik zemine dayandığı ve prognozun genellikle daha olumsuz seyrettiği kabul edilmektedir [4, 20].

Erişkin yaşta MDS ya da kalıcı sitopeni öyküsünün birden fazla aile bireyinde görülmesi, RUNX1 ve GATA2 gibi transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerde, DDX41 adlı RNA helikazında veya ANKRD26 isimli sentriyol proteininde kalıtsal mutasyon varlığını düşündürür [18] [21] [22]. RUNX1 ve ANKRD26 mutasyonlarının

bulunduğu ailelerde genellikle MDS gelişmeden önce trombositopeni ortaya çıkar [23]. Buna karşılık, DDX41 mutasyonları çoğunlukla öncül sitopeni olmaksızın, ileri yaşta saptanan MDS olgularında görülmektedir [18].

Tablo 2.1. Myelodisplastik Sendromlar: Yatkınlık Faktörleri ve Epidemiyolojik İlişkiler

Kategori	**Faktörler**
Genetik bozukluklar	• Konjenital genetik bozukluklar: -Down sendromu (trizomi 21) -Trizomi 8 mozaisizmi - Ailesel monozomi 7 • Nörofibromatozis tip 1 • Germ hücreli tümörler (embriyonal disgenezis) • Konjenital nötropeni (Kostmann veya Shwachman-Diamond sendromu) • DNA onarım yetersizlikleri: - Fanconi anemisi - Ataksi telenjiektazi - Bloom sendromu - Xeroderma pigmentosum
Edinilmiş nedenler	•Yaşlanma •Mutajenmaruziyeti: - Genotoksik tedavi (ör. alkilleyiciler, topoizomeraz II inhibitörleri) - Gama radyasyonu - Beta yayıcılar (ör. radyoaktif P-32) - Hematopoetik kök hücre nakli sonrası - Çevresel/mesleki maruziyet (ör. benzen) • Tütün kullanımı • Aplastik anemi • Paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) • Polisitemi vera • Obezite

2.1.4. Patogenez

MDS, malign hematopoetik kök hücrelerin klonal proliferasyonu, bozulmuş hücresel farklılaşma ve doku fonksiyonlarında azalma ile karakterizedir [24]. Moleküler düzeydeki anormallikler, özellikle kromozomal bozukluklar ve gen

mutasyonları, MDS'nin tanı, sınıflandırma, prognoz ve tedavi planlamasında temel bir rol oynar. MDS olgularının büyük çoğunluğunda bir veya birden fazla moleküler değişiklik saptanır. Bu genetik değişikliklerin büyük bölümü somatik olmakla birlikte daha nadir olarak kalıtsal mutasyonlar da görülebilir [3, 4].

MDS'nin altta yatan patofizyolojisi oldukça heterojendir. MDS'nin köken aldığı hücre, proliferasyon yeteneğini koruyan ve apoptozdan kaçabilen bir hematopoetik kök hücredir [25, 26]. Diğer neoplazmlara benzer şekilde, MDS zaman içinde kademeli olarak kazanılan somatik genetik değişikliklerle ilerler; bu süreç yıllar içerisinde artan displazi ve klonal heterojenite ile sonuçlanır [27]. Ayrıca kemik iliği mikroçevresi ve inflamatuvar sinyal yolları da MDS'nin gelişim ve progresyon hızını etkileyebilir [1, 18, 28]. Bu süreç Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) aşaması olarak adlandırılan ve kan sayımında belirgin anomali yaratmadan ilerleyen bir durumla başlamakta, ardından zaman içinde mutasyon birikimi ve klonal genişleme ile MDS'ye ya da AML'ye dönüşebilmektedir [29, 30].

CHIP ve MDS arasındaki bu evrimsel süreçte, epigenetik düzenleyici genler (örn. TET2, DNMT3A, ASXL1), RNA-splicing faktörleri (örn. SF3B1, SRSF2) ve transkripsiyon faktörleri (örn. RUNX1, TP53) sıklıkla mutant hale gelmekte ve bu mutasyonlar sadece başlangıç değil, klonal dominansın kazanılması, progresyon hızı ve tedavi yanıtı üzerinde de belirleyici olmaktadır [31-33]. En sık gözlenen mutasyonlar TET2, ASXL1, DNMT3A, SF3B1, SRSF2, RUNX1 ve TP53 genlerinde saptanmaktadır [31, 32].

MDS'nin moleküler patogenezinde epigenetik mekanizmaların rolü temel unsurlardan biridir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve alternatif RNA-splicing süreçlerinde bozulmalar gözlenmiştir [32, 34]. Bu epigenetik değişiklikler, hücresel farklılaşma blokajlarını ve displastik morfolojik değişimleri destekler; ilerleyen evrede hipometilasyon ajanlarına (örneğin azasitidin) verilen yanıt, bu mekanizmalara yönelik tedavi stratejilerinin bilimsel temelini oluşturmuştur [34].

MDS'nin ilerleyişinde immün sistemin rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır. Erken aşamalarda T-hücre aracılı sitotoksisite ve oto-inflamatuvar süreçler etkili iken, ilerleyen evrelerde klonal hücrelerin immün gözetimden kaçışı

baskın hale gelir [29]. MDS hastalarında $CD8^+$ T hücre, NK hücre ve dendritik hücre fonksiyonlarında bozulmalar saptanmış, immün kontrol noktası yolları (örn. PD-1/PD-L1 aktivasyonu) ve myeloid-derived suppressor cell (MDSC) artışı aracılığıyla immünsüpresif bir kemik iliği mikroçevresi gelişmiştir [29, 34]. Bu immün bozulma, yalnızca hastalığın progresyonunu değil, aynı zamanda tedaviye direnç gelişimini ve lösemik dönüşüm riskini de artırmaktadır [29].

Tablo 2.2. MDS'de tekrarlayan mutasyonlar ve görülme sıklıkları

Fonksiyon	**Mutasyon**	**Prognoz Üzerindeki Etki**	**MDS'de Görülme Sıklığı**
Epigenetik düzenleyiciler	DNMT3A	Kötü	%8–13
	TET2	Nötr	%30
	ASXL1	Kötü	%10–20
	EZH2	Kötü	%3–7
	IDH1 / IDH2	Miks	%4–5
RNA ekleme (splicing) faktörleri	SF3B1	İyi	%20 (Ring sideroblast içeren olguların %90'ında)
	SRSF2	Kötü	%12–15
	U2AF1	Kötü	%5–10
	ZRSR2	Nötr	%5
Transkripsiyon faktörleri	TP53	Kötü	%5–15 (tedaviye bağlı MDS)
	RUNX1	Kötü	%7–15
	BCOR	Kötü	%5–6
	ETV6	Kötü	%3
RAS yolu	NRAS / KRAS	Kötü	%10–35 (çoğunlukla –7/del(7q) ile ilişkili)

2.1.5. Tanı

Klinik Bulgular

MDS'nin erken dönem klinik bulguları genellikle hastalığa özgül nitelik taşımaz. Olguların çoğunda normositik veya makrositik anemiye bağlı yorgunluk, halsizlik ve iştahsızlık gibi nonspesifik sistemik semptomlar ön plandadır. Bunun yanı sıra, trombositopeni varlığında diş eti kanaması, burun kanaması (epistaksis) veya

kolay morarma gibi hemostatik bozukluklara bağlı klinik bulgular daha seyrek olarak gözlenebilir [35]. Nötropeniye ve granülosit fonksiyonlarındaki bozulmaya — özellikle kemotaksis ve mikrobiyal öldürme mekanizmalarındaki yetersizliklere— bağlı olarak hastalarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Bu enfeksiyonlar, MDS olgularının yaklaşık %2 - %50'sinden fazlasında gözlenmekte olup, en sık deri kökenli bakteriyel patojenlerle ilişkilidir [36-38].

MDS hastalarında otoimmün süreçler ve otoimmün anomaliler azımsanmayacak sıklıkta izlenmekte olup, olguların yaklaşık %25'inde eşlik edebilmektedir. MDS ile en sık bildirilen otoimmün hastalıklar arasında kronik romatizmal kalp hastalığı**,** romatoid artrit**,** pernisiyöz anemi**,** psoriasis ve polimiyaljia romatika yer almaktadır [39, 40].

Bunun dışında, MDS'ye eşlik edebilen diğer otoimmün ve inflamatuvar tablolar arasında Sweet sendromu**,** perikardit**,** plevral efüzyon**,** deri ülserleri**,** iritis**,** miyozit**,** periferik nöropati ve saf kırmızı hücre aplazisi sayılabilir. Bu klinik birliktelikler, MDS'nin yalnızca hematolojik bir hastalık olmayıp sistemik immün disregülasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [41]. MDS hastalarında deri bulguları genel olarak sık izlenmez. Ancak Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) varlığı klinik açıdan özel bir önem taşımakta olup, bazı olgularda akut lösemiye dönüşümün erken bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [42].

Laboratuvar Bulguları

MDS şüphesi bulunan hastalarda laboratuvar değerlendirmesinde ilk basamak inceleme tam kan sayımı ve periferik yayma olmalıdır. Periferik kan değerlendirmesinde hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, mutlak nötrofil sayısının 1.8 × 10^9/L'nin altında saptanması ve trombosit sayısının 100 × 10^9/L'nin altında bulunması, MDS açısından klinik olarak anlamlı sitopeni eşik değerleri olarak kabul edilmektedir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) çoğu hastada artmış olarak saptanmakta ve periferik kanda anizositozu yansıtmaktadır. İzole del(20q) karyotipik anomalisi bulunan bazı olgularda, tanı sırasında yalnızca trombositopeni ile minimal displazi bulgularının izlenebileceği bildirilmektedir. Bu hastalar, klinik ve laboratuvar özellikleri nedeniyle zaman zaman immün trombositopeni ile yanlış tanı

alabilmektedir. Buna karşın trombositoz, özellikle 5q- sendromu ve 3q21q26 sendromu gibi belirli sitogenetik alt gruplarda daha sık olarak gözlenmektedir [43, 44].

Periferik kan yaymasında displastik hematopoetik hücreler, bilobüle nötrofiller (pseudo–Pelger–Huët anomalisi), nükleuslu eritrositler ve blastlar izlenebilir. Bu morfolojik bulgular, altta yatan kemik iliği displazisini düşündüren önemli tanısal ipuçları sağlamaktadır [33, 45, 46]. Periferik kan ve kemik iliği hücrelerinde izlenen morfolojik değişiklikler Tablo 2.3'te yer almaktadır.

Tablo 2.3. Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler

Hücre serisi	Periferik kan	Kemik iliği
Eritroid	Ovalomakrositler Eliptositler Akantositler Stomatositler Gözyaşı hücreleri Çekirdekli eritrositler Bazofilik noktalanma Howell-Jolly cisimcikleri	Megaloblastoid değişiklikler Nükleer tomurcuklanma Nükleuslar arası köprüleşme Karyoreksis (nükleer fragmantasyon) Multinükleasyon Ring sideroblastlar Sitoplazmik vakuolizasyon Küçük ya da bazen büyük boyut Nükleo/sitoplazmik uyumsuzluk
Myeloid	Pseudo-Pelger-Huët anomalisi Granülaritede azalma Granül olmaması (agranülarite) Nükleer çubuklar Hipersegmentasyon Halka şeklinde çekirdek Pseudo-Chediak–Higashi granülleri Döhle cisimcikleri	Myeloid düzeyde olgunlaşma duraksaması Döhle cisimcikleri Auer rod Acayip nükleer şekiller Monositoit hücre formunda artış Olgunlaşmamış prekürsör hücrelerin anormal yerleşimi (ALIP)
Megakaryositer	Dev trombositler Hipogranüler veya agranüler trombositler	Mikromegakaryositler Nükleer hipolobülasyon Büyük mononükleer formlar Çok sayıda ayrık nükleus Multinükleasyon Hipogranülasyon

Ayırıcı tanıda sekonder nedenlerin dışlanması amacıyla vitamin B12 ve folat düzeyleri, demir parametreleri (ferritin, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi), tiroid fonksiyon testleri (TSH), bakır ve eritropoetin düzeyleri

değerlendirilmelidir. Hematolojik bozukluklara yol açabilecek enfeksiyöz nedenlerin ekarte edilmesi için HIV serolojisi de incelenmelidir. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile laktat dehidrogenaz (LDH) gibi biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi, hastalığın sistemik etkilerinin ortaya konulması ve ayırıcı tanının tamamlanması açısından önemlidir [47, 48].

Patolojik Bulgular

Tanısal süreçte temel yaklaşım, kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisinin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Kemik iliği aspirasyonunda displazi bulguları, blast oranı ve ring sideroblast varlığı incelenirken, biyopsi materyalinde hücresellik derecesi, fibrozis varlığı ve kemik iliğinin histopatolojik özellikleri değerlendirilir [49-52].

Kemik iliği genellikle hiperselüler veya normoselüler özellik gösterirken, hastaların yaklaşık %10'unda hiposelüler kemik iliği saptanabilmektedir. MDS'nin morfolojik açıdan ayırt edici temel özelliği, bir veya birden fazla hematopoetik hücre serisinde displazinin varlığıdır. Displastik değişikliklerin MDS lehine kabul edilebilmesi için, ilgili serideki hücrelerin en az %10'unda bu bulguların izlenmesi gerekmektedir. Displaziye ek olarak myeloblast oranında artış da gözlenebilir. AML ile MDS ayrımında, kemik iliğindeki myeloblast oranının %20'nin üzerinde olması AML tanısı için belirleyici kabul edilmektedir [49, 53].

Eritroid seride görülen displastik değişiklikler diseritropoez olarak tanımlanır. Bu seride megaloblastoid değişiklikler sık izlenir. Bu durum normal poli- ya da ortokromatik eritroblastlara kıyasla en az 1,5 kat artmış hücre boyutu, kaba kromatin kümelenmesi ve artmış nükleositoplazmik oran ile karakterizedir. Eritroid seride ayrıca nükleer tomurcuklanma, nükleuslar arası köprüleşme, karyoreksis ile seyreden nükleer fragmantasyon, hücrede iki veya daha fazla ayrı nükleusun bulunması şeklinde multinükleasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon gözlenebilir. [53] Ring sideroblastlar, nükleusun üçte birini veya daha fazlasını çevreleyen 5 ya da daha fazla demir granülünün varlığı ile tanımlanır [54, 55].

Myeloid serideki displastik değişiklikler disgranülopoez olarak adlandırılır. Hücreler normalden küçük ya da nadiren büyük boyutlu olabilir [53]. Nükleer hiposegmentasyon, Pseudo–Pelger–Huët anomalisi şeklinde monolobe ya da bilobe nükleus yapıları ile kendini gösterebilirken, bazı olgularda nükleer hipersegmentasyon da izlenebilir [56]. Granülositlerde granülaritenin belirgin şekilde azalması veya tamamen kaybolması agranülarite olarak tanımlanır. Nükleo-sitoplazmik asenkroni, matür nötrofil ve metamyelositlerde bazofilik sitoplazma varlığı ya da daha immatür hücrelerde nötrofilik sitoplazmanın izlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Myeloblastlar veya diğer myeloid öncüllerde pseudo–Chediak–Higashi granülleri olarak adlandırılan büyük, yuvarlak veya oval eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar görülebilir. Döhle cisimcikleri, nötrofillerin sitoplazmasında membrana yakın yerleşimli, açık mavi-gri renkli oval bazofilik inklüzyonlar olup granül endoplazmik retikulum kalıntıları olarak kabul edilmektedir. Myeloblastların sitoplazmasında izlenen azurofilik çubuk şeklindeki granüller Auer rod olarak tanımlanır. Ayrıca granülositlerde düzensiz lobülasyon, kromatin kümelenmesi, büyük ve kıvrıntılı bant formları, iri çomak ya da metamyelositler ve tamamen ayrı duran iki nükleus içeren multinükleasyon gibi bizar nükleer şekiller de izlenebilir [57, 58].

Megakaryositik seride dismegakaryopoezin değerlendirilmesi için en az 30 megakaryositin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu seride promyelosit boyutunda veya daha küçük, mononükleer yapıdaki mikromegakaryositler dikkat çekicidir. Nükleer hipolobülasyon, bilobe nükleus yapısı, çok sayıda ayrık nükleus ve multinükleasyon megakaryositik displazinin başlıca morfolojik özellikleri arasında yer almaktadır [56-58].

MDS'de kromozomal anomalilerin saptanmasında konvansiyonel sitogenetik analiz (karyotipleme) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri kullanılmaktadır. Klonal immünofenotipik özellikler ile moleküler düzeydeki değişiklikler ise akım sitometrisi ve yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri aracılığıyla ortaya konulmaktadır. Sitogenetik anomaliler olguların yaklaşık yarısında saptanırken, moleküler incelemeler ile olguların daha büyük bir kısmında somatik mutasyonların varlığı gösterilebilmektedir [59, 60].

Akım sitometrisi, MDS tanısında destekleyici bir yöntem olup multiparametrik değerlendirme sayesinde myeloid ve/veya progenitör hücrelerdeki anormal farklılaşma paternlerini ve aberan antijen ekspresyonlarını ortaya koyabilmektedir. Bu yöntem ayırıcı tanıda yarar sağlamakta, bazı olgularda prognostik bilgi sunabilmekte ve klonalitenin gösterilmesine olanak tanımaktadır. Özellikle morfolojik ve sitogenetik bulguların sınırlı olduğu şüpheli olgularda, tanısal sürece önemli katkı sağlayabilmektedir. Düşük riskli MDS hastalarında akım sitometrisinin tanısal değerini artırmak amacıyla, Ogata ve arkadaşları tarafından standardize edilmiş, değerlendiriciler arası değişkenliği düşük bir akım sitometrik skorlama sistemi tanımlanmış olup, bu skor sisteminin düşük riskli MDS olgularında tanısal güvenilirliği artırdığı gösterilmiştir [61, 62].

Söz konusu skorlama sistemi, 2012 yılında gerçekleştirilen çok merkezli bir validasyon çalışması ile desteklenmiş olup, bu çalışmada tanısal eşik değerlere ilişkin bazı farklılıklar tanımlanmıştır. Bu veriler, akım sitometrisinin özellikle düşük riskli MDS olgularında tanısal güvenilirliğini artıran tamamlayıcı bir aracı olduğunu göstermektedir [63].

MDS patogenezinde en sık mutasyona uğrayan genler arasında SF3B1, TET2, ASXL1, DNMT3A ve TP53 yer almakta olup, bu genetik değişiklikler hastalığın biyolojik davranışı, progresyon paterni ve prognozu üzerinde belirleyici rol oynamaktadır [64, 65].

ICC sınıflamasına göre MDS tanısının konulabilmesi için öncelikle iki temel koşulun sağlanması gerekmektedir. (1) sitopeninin en az 6 ay süreyle persiste etmesi. Ancak MDS ile ilişkili spesifik karyotipik anomalilerin veya belirgin displazi bulgularının varlığında bu süre 2 aya kadar kısaltılabilmektedir. (2) displazi veya sitopeni ile açıklanabilecek başka bir primer hastalığın ayrıntılı biçimde dışlanması.

Tanının desteklenmesi için MDS'ye özgü tanımlayıcı kriterlerden en az birinin bulunması gereklidir. Bu kriterler:

1. En az bir hematopoetik hücre serisinde hücrelerin %10'undan fazlasında displazi saptanması,

2. Kemik iliğinde blast oranının %5 -19 arasında olması ya da periferik kanda blast oranının %2-19 arasında bulunması

3. Del(5q), del(7q), trisomi 8 veya del(20q) gibi MDS ile ilişkili sitogenetik anomalilerin gösterilmesi

Bunlara ek olarak, tanıyı destekleyici nitelikte yardımcı bulgular da mevcuttur. Akım sitometrisi ile saptanan immünofenotipik anormallikler, CD34 ekspresyonunda düzensizlik, hücresel displazi bulguları, displastik megakaryosit varlığı, kemik iliğinde fibrozis, immatür progenitör hücrelerin atipik lokalizasyonu ve myeloid klonalitenin gösterilmesi bu destekleyici bulgular arasında yer almaktadır. Bu yardımcı kriterler, özellikle tanısal açıdan sınırda olgularda tanısal güvenilirliği artırmaktadır [59, 66].

Ayırıcı tanı sürecinde, MDS'yi taklit edebilecek veya benzer klinik ve laboratuvar bulgularına yol açabilecek çeşitli durumların dikkatle dışlanması gerekmektedir. Megaloblastik anemiler, hematopoetik sistemi etkileyebilen ilaçlara bağlı sitopeniler (takrolimus, mikofenolat mofetil, valproik asit, gansiklovir gibi), viral enfeksiyonlar (özellikle HIV), toksik maddelere maruziyet (arsenik, kurşun), otoimmün hastalıklar ve daha önce uygulanmış kemoterapi öyküsü ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ve konjenital diseritropoetik anemi gibi kalıtsal hematolojik hastalıkların da dışlanması önem taşımaktadır. Sideroblastik anemiler de morfolojik ve biyokimyasal özellikleri nedeniyle ayırıcı tanı kapsamında değerlendirilmelidir [20, 67, 68].

2.1.6. MDS Sınıflandırması

WHO5 sınıflamasında, myelodisplastik sendrom terimi yerine "myelodisplastik neoplazm" terimi tercih edilmiş ve tanısal yaklaşım bu çerçevede yeniden tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre tanı koyabilmek için, iyi tanımlanmış displazi bulgularına eşlik eden ve başka bir hastalıkla açıklanamayan, genellikle dört ila altı ay süreyle devam eden persistan sitopenilerin varlığı esas alınmaktadır. Bu sınıflamada alt tipler 2 ana grupta düzenlenir: (1) tanımlayıcı genetik anomali temelli alt tipler ve (2) morfoloji temelli alt tipler.

Bu sınıflama hastalığın biyolojik özelliklerini daha iyi yansıtmak amacıyla genetik temelli alt grupları ön plana çıkarmaktadır. Bu kapsamda,

1. SF3B1 mutasyonu ile ilişkili myelodisplastik neoplazmlar,
2. İzole del(5q) saptanan olgular,
3. Biallelik TP53 inaktivasyonu içeren olgular

ayrı alt tipler olarak tanımlanmıştır.

Kemik iliğinde blast oranının %5'in, periferik kanda ise %2'nin altında olduğu olgularda SF3B1 mutasyonunun klinik olarak anlamlı bir klonal düzeyde saptanması, WHO 5. baskı sınıflamasına göre bu hastalık grubunun SF3B1 mutasyonu ile ilişkili myelodisplastik neoplazm olarak tanımlanmasını sağlar. WHO5, ring sideroblast varlığı gösteren olguların önemli bir kısmının bu genetik alt tipe karşılık geldiğini vurgulamakta ve bu nedenle ring sideroblast varlığını bağımsız bir alt tip belirleyicisi olmaktan ziyade ikincil bir morfolojik özellik olarak değerlendirmektedir. Bu yaklaşım doğrultusunda SF3B1 mutasyonu, düşük blastlı myelodisplastik neoplazmların tanımlayıcı genetik özelliklerinden biri olarak kabul edilmekte ve sınıflandırmada merkezi bir rol üstlenmektedir. Düşük blastlı ve izole 5q delesyonu ile seyreden myelodisplastik neoplazmlar, kemik iliğinde blast oranının yüzde beşin ve periferik kanda blast oranının yüzde ikinin altında olduğu olgularda, sitogenetik incelemede 5q delesyonunun saptanması ile tanımlanmakta olup WHO 5. baskı sınıflamasında bu alt tipe ilişkin tanı kriterlerinin önceki WHO sürümlerine kıyasla büyük ölçüde korunduğu belirtilmektedir. Biallelik TP53 inaktivasyonu ile karakterize myelodisplastik neoplazmlar ise kemik iliğinde ve/veya periferik kanda blast oranı %20'nin altında olan olgular arasında, TP53 geninde iki vuruşlu bozulmanın gösterildiği durumları kapsamaktadır; bu biallelik inaktivasyon iki ayrı TP53 mutasyonunun varlığı ya da tek bir TP53 mutasyonuna eşlik eden diğer allelde delesyon veya kopya-nötr heterozigotluk kaybı gibi mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. WHO5'te TP53'ün biallelik inaktivasyonu, hastalığın biyolojik davranışını baskın biçimde belirleyen yüksek riskli bir genetik özellik olarak değerlendirilmekte ve diğer genetik veya morfolojik alt tiplerin önüne geçen bir sınıflandırma önceliği taşımaktadır [69].

Bunun yanı sıra, morfolojik özelliklere göre sınıflandırılan hipoplastik myelodisplastik neoplazm, artmış blastlı myelodisplastik neoplazm, kemik iliği fibrozisinin eşlik ettiği olgular ve çocukluk çağında görülen myelodisplastik neoplazmlar gibi özel kategoriler de sistematik biçimde yer almaktadır. AML ile ayrımı sağlamak amacıyla kemik iliğinde %20 blast eşiğini korumakta ve sitotoksik tedavi sonrasında gelişen olguları ise ayrı bir başlık altında "tedaviye bağlı myeloid neoplazm" olarak yeniden sınıflandırmaktadır [56, 69].

Tablo 2.4. WHO5 Myelodisplastik Sendrom (MDS) Sınıflaması [33]

Kategori	**Alt Tip**	**Blast Oranı**
Tanımlayıcı genetik anormallikleri olan MDS	İzole 5q delesyonu ve düşük blastlı MDS (MDS-5q)	Kemik iliği <%5 ve periferik kan <%2
	SF3B1 mutasyonu ve düşük blastlı MDS (MDS-SF3B1)	Kemik iliği <%5 ve periferik kan <%2
	Bialelik TP53 inaktivasyonu olan MDS (MDS-biTP53)	Kemik iliği ve periferik kan <%20
Morfolojik olarak tanımlanan MDS	Düşük blastlı MDS (MDS-LB)	
	Hipoplastik MDS (MDS-h)	
	Artmış blastlı MDS(MDS-IB)	
	MDS-IB1	Kemik iliği %5–9 veya periferik kan %2–4
	MDS-IB2	Kemik iliği %10–19 veya periferik kan %2–19
	Fibrozisli MDS	Kemik iliği %5–19 veya periferik kan %2–19

Tablo 2.5. WHO 2022 Myelodisplastik Sendrom (MDS) Sınıflaması [69]

WHO 2022 Tanı Adı	**BM / PB Blast Oranı**	**ICC Tanı Adı**	**Displastik Seri Sayısı**	**Sitopeni Sayısı**	**BM / PB Blast Oranı (ICC)**
Düşük blastlı MDS	BM <%5 PB <%2	Tek seri displazili MDS, NOS	1	1–3	BM <%5 PB <%2
Düşük blastlı ve ring sideroblastlı MDS	BM <%5 PB <%2 Ring sideroblast ≥%15	Çoklu seri displazili MDS, NOS	2–3	1–3	BM <%5 PB <%2
Artmış blastlı MDS-1	BM %5–9 PB %2–4	Fazla blastlı MDS*	1–3	1–3	BM %5–9 PB %2–9
Artmış blastlı MDS-2	BM %10–19 PB %5–19 veya Auer çubukları	MDS/AML	1–3	1–3	BM veya PB %10–19

Kısaltmalar: MDS: Myelodisplastik sendrom; BM: Kemik iliği; PB: Periferik kan; NOS: Başka türlü sınıflandırılamayan; AML: Akut myeloid lösemi

2.1.7. Yavaş Seyirli Klonal Hematopoetik Bozukluklar (ICUS, CHIP, CCUS) ve Myelodisplastik Sendrom ile İlişkisi

Myelodisplastik sendrom ile klinik ve hematolojik açıdan örtüşebilen, ancak biyolojik davranışı ve prognozu farklı olan önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni (ICUS), potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez (CHIP) ve önemi belirlenmemiş klonal sitopeni (CCUS) gibi durumlar ile de dikkatli bir ayrım yapılması gerekmektedir.

Yavaş seyirli myeloid hematopoetik bozukluklar; önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni (ICUS), potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez (CHIP) ve önemi belirlenmemiş klonal sitopeni (CCUS) olmak üzere üç ana grupta ele alınmaktadır. Bu tablolar, periferik sitopeninin varlığı, displazi bulguları, klonal hematopoezin gösterilmesi ve myeloid neoplazmlara ilerleme riski gibi temel özellikler doğrultusunda birbirinden ayrılmaktadır. MDS veya AML'ye dönüşme potansiyeli taşımaları nedeniyle, bu hastalık grupları tanısal değerlendirme ve uzun dönem izlem açısından klinik önem arz etmektedir [49].

ICUS, kemik iliği incelemesi dâhil olmak üzere tanısal değerlendirmelere rağmen etiyolojisi ortaya konulamayan, belirgin displazi bulgularının eşlik etmediği ve klonal hematopoezin gösterilemediği olguları tanımlamaktadır. Bu klinik tabloda, bir ya da birden fazla hematopoetik hücre serisinde sitopeni saptanmasına karşın, MDS için tanımlayıcı morfolojik veya genetik kriterler karşılanmamaktadır. Ancak izlem sürecinde bu olguların bir kısmında zaman içerisinde klonal genişleme ve ek genetik değişiklikler kazanabileceği bildirilmektedir [70, 71].

CCUS, klinik açıdan anlamlı ve etiyolojisi açıklanamayan sitopenilere ek olarak, hematolojik neoplazilerle ilişkili genlerde klonal mutasyonların saptandığı, ancak mevcut WHO tanı kriterlerine göre myelodisplastik sendrom veya başka bir hematolojik neoplazi tanısı konulamayan olguları ifade etmektedir. Bu yönüyle CCUS, ICUS'a kıyasla daha yüksek düzeyde klonalite içeren ve myeloid neoplazmlara ilerleme potansiyeli daha belirgin olan bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir.

CHIP ise sitopeninin eşlik etmediği durumlarda, hematolojik neoplazilerle ilişkili somatik mutasyonların varlığını tanımlamak için kullanılan bir kavramdır. Bu olgularda klonal hematopoez saptanmasına rağmen, morfolojik ve klinik açıdan myelodisplastik sendrom veya diğer hematolojik maligniteler için tanı kriterleri karşılanmamaktadır [72].

Bu bozukluklarda displazi ve klonalitenin varlığı, yalnızca tanısal ayrım açısından değil, aynı zamanda hastalığın doğal seyrinin ve ilerleme riskinin öngörülmesi bakımından da belirleyici öneme sahiptir. Literatürce CCUS olgularının CHIP'e kıyasla MDS/AML'ye dönüşüm açısından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiş; bazı çalışmalarda uzun dönem izlemde CCUS hastalarında malign progresyon oranlarının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir [73, 74]

Bu spektrum içerisinde MDS, persistan sitopeni ve belirgin displazi varlığı ile daha ileri bir biyolojik evreyi temsil etmektedir. Düşük riskli MDS olguları klinik olarak uzun süre stabil seyir gösterebilmekle birlikte, CHIP ve CCUS benzeri öncül durumlarda tanımlanan klonal evrim süreçlerinin bu hasta grubunda da zaman içinde hastalık progresyonu ve mortalite riskine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu biyolojik süreklilik, düşük riskli MDS hastalarında progresyonun öngörülmesine yönelik klinik ve patolojik belirteçlerin araştırılmasını anlamlı kılmaktadır [75, 76].

Tablo 2.6. CHIP, ICUS, CCUS ve MDS Karşılaştırması [73]

Özellikler	CHIP	ICUS	CCUS	MDS
Sitopeni	Hayır	Evet	Evet	Evet
Displazi	Hayır	Yok veya minimal (MDS tanısı için yetersiz)	Yok veya minimal (MDS tanısı için yetersiz)	Evet
Somatik mutasyonlar	Evet (varyant allel frekansı >%2). En sık: DNMT3A, TET2, ASXL1	Hayır (ICUS klonalite yokluğu ile tanımlanır)	Evet (CHIP ile benzer)	Evet (hastaların %85'ine kadar)
Progresyon riski	Çok düşük (%0,5–1/yıl, tedaviye bağlı olmayan durumlarda)	Çok düşük	5 yılda %80'e kadar (mutasyon paternlerine bağlı)	Yüksek

Kısaltmalar: CHIP: Potansiyeli Belirlenmemiş Klonal Hematopoez; ICUS: Önemi Belirlenmemiş İdyopatik Sitopeni; CCUS: Önemi Belirlenmemiş Klonal Sitopeni; MDS: Myelodisplastik Sendrom.

2.1.8. Risk Sınıflandırması

IPSS (Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi)

Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS), MDS'de hastalığın klinik gidişini ve AML'ye dönüşüm riskini öngörmeye yönelik geliştirilen ilk kapsamlı ve sistematik prognostik modeldir. Bu model, kemik iliği blast yüzdesi, mevcut sitopeni sayısı ve sitogenetik risk grupları olmak üzere üç temel parametreye dayanmaktadır. IPSS kapsamında kemik iliği blast oranları %5'in altında, yüzde %5-10 arasında, %10-20 arasında ve %21-30 arasında olacak şekilde kategorize edilmiştir. Sitopeniler; hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, mutlak nötrofil sayısının 1.8 × 10^9/L'nin altında bulunması ve trombosit sayısının 100 × 10^9/L'nin altında olması kriterleri üzerinden tanımlanmıştır. Sitogenetik bulgular ise prognozla ilişkilerine göre iyi, orta ve kötü olmak üzere üç ana risk grubuna ayrılmıştır. Bu parametrelerin belirli bir puanlama sistemi içerisinde değerlendirilmesi sonucunda hastalar düşük, orta-1,

orta-2 ve yüksek risk gruplarına sınıflandırılmaktadır. IPSS, kendisinden önce kullanılan sınıflama yaklaşımlarına kıyasla prognozun öngörülmesinde daha yüksek doğruluk sağlamış olmakla birlikte, yaş, performans durumu ve eşlik eden komorbiditeler gibi klinik açıdan önemli bazı değişkenleri içermemesi modelin başlıca sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Bu yönüyle IPSS, düşük riskli olarak sınıflandırılan hastalarda uzun dönem progresyon riskini göstermekte yetersiz kalabilmektedir [2].

IPSS-R (Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi)

Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R), IPSS'nin sınırlılıklarını gidermek amacıyla daha geniş hasta kohortları ve ayrıntılı istatistiksel analizler temel alınarak geliştirilmiş olup, günümüzde myelodisplastik sendromda en yaygın kullanılan prognostik modellerden biri haline gelmiştir. IPSS-R; sitogenetik bulguları beşli risk kategorisi altında ele almasının yanı sıra, sitopenilerin şiddetini, kemik iliği blast yüzdesini, hemoglobin düzeyini, trombosit sayısını ve nötrofil sayısını ayrı ayrı puanlayarak kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır. Bu parametrelerin her biri için 0 ile 4 arasında değişen puanlar verilmekte ve elde edilen toplam skor doğrultusunda hastalar çok düşük, düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere beş farklı risk grubuna ayrılmaktadır. Klinik pratikte, genellikle toplam skoru 3.5 ve altında olan hastalar düşük riskli, bu değerin üzerinde puan alanlar ise yüksek riskli olarak kabul edilmekte ve tedavi stratejileri buna göre şekillendirilmektedir. Bu sistemin prognostik değeri, farklı ve bağımsız hasta kohortlarında yapılan çalışmalarla doğrulanmış; özellikle genel sağkalım, AML'ye dönüşüm riski ve progresyonsuz sağkalım gibi klinik sonlanımların öngörülmesinde güvenilir sonuçlar sunduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte IPSS-R'nin bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. En önemli sınırlılıklardan biri, moleküler mutasyon verilerini içermemesi nedeniyle genetik değişikliklerin prognoz üzerindeki belirleyici etkisini tam olarak yansıtamamasıdır. Ayrıca, yalnızca tanı anındaki veriler üzerinden hesaplanması, hastalık sürecinde ortaya çıkan dinamik değişikliklerin değerlendirilmesine olanak tanımamaktadır. Son olarak, kemik iliğinde blast oranı %20'nin üzerinde olup güncel sınıflamalarda AML olarak kabul edilen bazı olguların IPSS-R veri setine dâhil edilmiş olması, bu modelin güncel sınıflama sistemleriyle tam

uyumlu olmadığını göstermektedir. Buna karşın, IPSS-R ile düşük risk grubunda sınıflandırılan hastaların bir kısmında izlem sürecinde beklenmeyen hastalık progresyonu ve erken mortalite gözlenebilmektedir. Bu durum, tanı anındaki skorlama sistemlerinin ötesinde, klinik, hematolojik ve patolojik ek belirteçlerin düşük riskli MDS hastalarında prognozu öngörmedeki rolünün araştırılmasını gerekli kılmaktadır [3, 60, 77, 78].

Tablo 2.7. Myelodisplastik Sendromda IPSS ve IPSS-R Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması[3]

Parametre	**IPSS kategorileri**	**IPSS puan**	**IPSS-R kategorileri**	**IPSS-R puan**
Kemik iliği blast (%)	<5	0	≤2	0
	5–10	0,5	>2 – <5	1
	11–20	1,5	5–10	2
	21–30	2,0	>10	3
Sitogenetik risk	İyi: normal, −Y, del(5q), del(20q)	0	Çok iyi: −Y, del(11q)	0
	Orta: diğer tüm anormallikler	0,5	İyi: normal, del(5q), del(12p), del(20q), çift (del(5q) içeren)	1
	Kötü: kompleks (≥3 anomali) veya kromozom 7 anomalisi (−7/7q−)	1,0	Orta: del(7q), +8, i(17q), +19, diğer tek/çift bağımsız klonlar	2
			Kötü: −7, inv(3)/t(3q)/del(3q), çift (−7/del(7q) içeren), kompleks (3 anomali)	3
			Çok kötü: kompleks (≥4 anomali)	4
Hemoglobin (g/dL)			≥10	0
			8 – <10	1
			<8	1,5
Trombosit (×10⁹/L)			≥100	0
			50 – <100	0,5
			<50	1
ANC (×10⁹/L)			≥0,8	0
			<0,8	0,5
Sitopeni sayısı	0–1 sitopeni	0		
	2–3 sitopeni	0,5		

IPSS sitopeni: Hb <10 g/dL; Plt <100×10⁹/L; ANC <1,8×10⁹/L (her biri 1 sitopeni)

Tablo 2.8. Myelodisplastik Sendromda IPSS ve IPSS-R Skorlama Sistemlerinin Risk Grupları[3]

IPSS toplam skor	**Risk grubu**
0	Düşük
0,5–1,0	Orta-1 (Int-1)
1,5–2,0	Orta-2 (Int-2)
≥2,5	Yüksek

IPSS-R toplam skor	**Risk grubu**
≤1,5	Çok düşük
>1,5–3,0	Düşük
>3,0–4,5	Orta
>4,5–6,0	Yüksek
>6,0	Çok yüksek

IPSS-M (Moleküler Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi)

Moleküler Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-M), 2022 yılında yayımlanmış olup IPSS-R'nin klinik ve sitogenetik değişkenlerine ek olarak 31 genin mutasyon durumunu değerlendirmeye dâhil eden bir prognostik modeldir. Bu sistem, moleküler verilerin eklenmesiyle birlikte hastaların risk sınıflamasında daha ayrıntılı bir ayrım yapılmasına olanak sağlamış ve özellikle bazı olgularda risk grubunun yeniden tanımlanmasına yol açmıştır. IPSS-M ile MDS olguları çok düşük, düşük, orta-düşük, orta-yüksek, yüksek ve çok yüksek olmak üzere altı prognostik kategoriye ayrılmaktadır. Bununla birlikte IPSS-M'nin klinik kullanım alanı, geniş kapsamlı ve standartlaştırılmış moleküler analizlerin rutin olarak uygulanabildiği merkezlerle sınırlıdır [4].

Global MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAS)

Global MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAS), MDS hastalarında prognozu öngörmek amacıyla IPSS'ye ek olarak klinik değişkenleri de içeren alternatif bir risk sınıflandırma modeli olarak geliştirilmiştir. Bu sistem; yaş, performans durumu, hemoglobin ve trombosit düzeyleri, kemik iliği blast oranı, sitogenetik risk grubu ve önceki transfüzyon gereksinimi gibi parametreleri birlikte değerlendirerek hastaları farklı risk kategorilerine ayırmaktadır. MDAS, özellikle IPSS ile yeterince açıklanamayan klinik heterojeniteyi ortaya koymayı hedeflemiş ve bazı çalışmalarda genel sağkalımın öngörülmesinde katkı sağladığı gösterilmiştir [5].

Low-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System (LR-MDAS)

Low-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System (LR-MDAS), IPSS'ye göre düşük riskli MDS hastaları arasındaki klinik heterojeniteyi daha iyi tanımlamak amacıyla geliştirilmiş bir prognostik modeldir. Bu sistem, özellikle IPSS düşük ve orta-1 risk grubunda sınıflandırılan hastalarda gözlenen farklı klinik seyirleri açıklamayı hedeflemektedir. LR-MDAS; yaş, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, kemik iliği blast oranı ve sitogenetik risk gibi klinik ve hematolojik parametreleri dikkate alarak düşük riskli hasta grubunu kendi içerisinde farklı prognostik alt gruplara ayırmaktadır.

LR-MDAS ile, IPSS'ye göre benzer risk grubunda yer alan hastalar arasında genel sağkalım ve hastalık progresyonu açısından anlamlı farklılıklar gösteren alt grupların tanımlanabildiği bildirilmiştir. Bu yönüyle LR-MDAS, düşük riskli MDS hastalarında progresyon riskinin daha hassas biçimde öngörülmesine katkı sağlamayı amaçlayan ilk modellerden biridir. Bununla birlikte, LR-MDAS sınırlı sayıda merkezde ve görece küçük hasta kohortlarında geliştirilmiş olup, geniş ve bağımsız popülasyonlarda yeterli düzeyde doğrulanmamıştır. Ayrıca klinik pratikte yaygın kullanım alanı bulmamış olması ve güncel kılavuzlarda standart bir risk sınıflandırma aracı olarak önerilmemesi, bu modelin rutin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle LR-MDAS, düşük riskli MDS hastalarında klinik heterojeniteyi açıklamaya yönelik önemli bir kavramsal katkı sunmakla birlikte, güncel pratikte daha çok araştırma amaçlı bir prognostik araç olarak değerlendirilmektedir [6].

WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS)

WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS), MDS hastalarında prognozu öngörmek amacıyla geliştirilen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasını temel alan dinamik bir risk sınıflandırma modelidir. WPSS; WHO morfolojik alt tipi, sitogenetik risk grubu ve eritrosit transfüzyon bağımlılığını birlikte değerlendirerek hastaları farklı prognostik kategorilere ayırmaktadır. Bu yönüyle WPSS, yalnızca tanı anındaki bulgulara dayanan statik modellerden farklı olarak, hastalık seyri boyunca risk düzeyinin yeniden değerlendirilmesine olanak tanıyan bir yaklaşım sunmaktadır.

WPSS'nin özellikle düşük riskli MDS hastalarında, transfüzyon gereksinimi ve hastalık progresyonu ile ilişkili klinik sonuçları öngörmede katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, modelin WHO morfolojik alt tiplerine olan bağımlılığı, sınıflamalar arası değişikliklerden etkilenebilmesi ve transfüzyon verilerinin retrospektif çalışmalarda homojen biçimde elde edilememesi, klinik uygulamadaki kullanımını sınırlayan başlıca faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenlerle WPSS, düşük riskli MDS hastalarında prognostik değerlendirmeye katkı sağlayan tamamlayıcı bir araç olmakla birlikte, güncel klinik pratikte IPSS-R'nin yerini alan standart bir risk sınıflandırma sistemi olarak kabul edilmemektedir [7].

2.1.9. Sitogenetik ve Moleküler Anomaliler

Sitogenetik Anomaliler

Yeni nesil dizileme (NGS) tekniklerinin kullanıma girmesiyle birlikte, MDS'de genetik bozuklukların sıklığı ve dağılımı ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur. Bejar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 439 MDS hastasını içeren çalışmada, hedeflenmiş 18 genlik panel kullanılarak yapılan analizlerde hastaların yaklaşık %78'inde en az bir somatik mutasyon saptanmıştır [64]. Bu çalışmayı takiben Papaemmanuil ve arkadaşları tarafından yürütülen, Avrupa merkezli ve 738 hastadan oluşan daha geniş bir kohortta ise 111 genin değerlendirildiği NGS analizleri sonucunda hastaların %85'inden fazlasında en az bir somatik mutasyonun varlığı gösterilmiştir [79]. Bu iki büyük kohort çalışması, MDS'lerin moleküler açıdan yüksek derecede heterojen bir yapıya sahip olduğunu ve genetik bozuklukların hastalığın klinik seyri üzerinde belirleyici rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle Haferlach ve arkadaşlarının 944 hastayı kapsayan çalışmasında, MDS olgularının yaklaşık %90'ında en az bir somatik mutasyon saptanmış ve 47'si anlamlı düzeyde mutasyon gösteren toplam 48 gen tanımlanmıştır.

Bu tanımlanan somatik mutasyonlar, belirli biyolojik yolaklarda kümelenme eğilimi göstermektedir. Bu kapsamda en sık etkilenen gen grupları arasında epigenetik düzenleyiciler (TET2, DNMT3A, ASXL1), RNA-splicing faktörleri (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), transkripsiyon faktörleri ve tümör baskılayıcı genler (RUNX1, TP53) ile kromatin düzenleyici genler (EZH2) yer almaktadır. [65] Bu mutasyon

spektrumu, MDS'lerin patogenezine ışık tutmanın ötesinde, hastalığın klinik fenotipi ve prognozu üzerinde de belirleyici etkiler ortaya koymaktadır. Özellikle TP53, RUNX1 ve EZH2 genlerindeki bozukluklar daha agresif hastalık biyolojisi, artmış progresyon riski ve kısalmış sağkalım ile ilişkilendirilirken; SF3B1 mutasyonu, birçok çalışmada daha indolent klinik seyir ve görece iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur [80, 81].

Moleküler belirteçlerin prognostik etkisi, klasik klinik ve sitogenetik değişkenlerden bağımsız olarak da gösterilmiştir. Papaemmanuil ve arkadaşlarının 738 hastayı içeren çalışmasında, çok değişkenli analizlerde TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 ve ASXL1 mutasyonlarının genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuş; bazı olgularda tanı anında "düşük risk" olarak sınıflandırılmasına rağmen bu tür yüksek riskli mutasyonların varlığının klinik gidişi belirgin biçimde kötüleştirebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, düşük riskli olarak değerlendirilen MDS hastalarında dahi moleküler düzeydeki heterojenitenin klinik sonuçlara yansıyabileceğini ve risk öngörüsünde ek bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. TP53 mutasyonu ise sıklıkla kompleks karyotip ve del(5q) anomalisi ile görülmekte olup, tedaviye dirençli hastalık biyolojisi ve olumsuz prognoz ile güçlü biçimde ilişkilendirilmektedir [22, 79].

Kromozomal Anomaliler

MDS'de kromozomal anomaliler, klonal hematopoezin genetik temelini oluşturan başlıca olaylar arasında yer alır ve hastalığın biyolojik heterojenliğini yansıtan önemli belirteçlerdir. Kromozomal bozukluklar genel olarak iki ana grupta ele alınabilir: sayısal anomaliler (ör. monozomiler ve trizomiler) ve yapısal anomaliler (ör. delesyonlar ve daha kompleks yeniden düzenlenmeler) [82].

MDS'de sık görülen yapısal anomaliler arasında del(5q), del(7q) ve del(20q) yer alırken; sayısal anomaliler arasında en tipik örneklerden biri trizomi 8'dir. Bu paternler hem tanısal yaklaşımda klonalite lehine destek sağlayabilir, hem de hastalığın klinik davranışıyla ilişkili olabilir. Örneğin izole del(5q) sıklıkla daha indolent bir biyoloji ile ilişkilendirilirken, monozomi 7 veya del(7q) daha agresif klinik gidiş ve artmış progresyon riski ile ilişkilendirilen anomaliler arasındadır [60, 82].

Kromozomal bozuklukların birden fazlasının birlikte bulunması “kompleks karyotip” paternini oluşturur ve bu durum genellikle belirgin genomik instabiliteyi yansıtır. Kompleks karyotip varlığında klonal evrimin daha hızlı olabileceği ve tedaviye dirençli hastalık biyolojisinin daha sık izlenebileceği kabul edilmektedir [83].

2.1.10. Tedavi

Düşük Riskli MDS’de Tedavi

Destekleyici Tedaviler (Transfüzyonlar ve Demir Şelasyonu)

Düşük riskli MDS’de tedavi yaklaşımının temelini destekleyici tedavi oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda amaç, sitopenilere bağlı semptomları kontrol altına almak, yaşam kalitesini artırmak ve hastalık progresyonunu hızlandırabilecek ikincil komplikasyonları önlemektir. Özellikle anemi, düşük riskli MDS’nin en sık karşılaşılan ve klinik açıdan en belirleyici bulgusu olup, tedavi stratejilerinin merkezinde yer almaktadır. [33]

Eritrosit transfüzyonları, semptomatik anemisi olan düşük riskli MDS hastalarında hızlı ve etkili bir semptom kontrolü sağlamakla birlikte, altta yatan klonal hematopoez bozukluğunu düzeltmez. Bu nedenle etkileri geçici olup, çoğu hastada düzenli aralıklarla tekrar gereksinimi doğmaktadır. Klinik pratikte eritrosit transfüzyonları genellikle hemoglobin düzeyinin 8–9 g/dL’nin altına düştüğü ve anemiye bağlı kardiyopulmoner semptomların ortaya çıktığı hastalarda uygulanmaktadır. Benzer şekilde, trombosit transfüzyonları aktif kanama varlığında veya trombosit sayısının 10×10^9/L’nin altına indiği durumlarda profilaktik ya da terapötik amaçla kullanılmaktadır [3, 84].

Uzun süreli ve tekrarlayan eritrosit transfüzyonları, düşük riskli MDS hastalarında klinik seyri belirgin şekilde etkileyebilen sekonder demir yüklenmesine yol açmaktadır. Transfüzyon ilişkili demir birikimi, başta karaciğer ve kalp olmak üzere çeşitli organlarda progresif hasara neden olmakta; aritmi, kardiyak disfonksiyon ve endokrin bozukluklar gibi morbiditeleri artırmaktadır. Ayrıca demir aşırı yükünün oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla enfeksiyon riskini artırabileceği ve klonal progresyona katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.

Bu bağlamda, yaklaşık 20–30 üniteden fazla eritrosit transfüzyonu almış veya serum ferritin düzeyi 1000–2500 ng/mL'nin üzerine çıkmış düşük riskli MDS hastalarında demir şelasyon tedavisi gündeme gelmektedir [84]. Literatürde, özellikle transfüzyon bağımlı düşük riskli MDS hastalarında demir şelasyon tedavisinin klinik sonuçlara etkisini değerlendiren gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda, deferoksamin veya deferasiroks ile şelasyon tedavisi alan hastalarda medyan sağkalımın, şelasyon almayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, demir yükünün yalnızca komorbidite kaynağı değil, aynı zamanda hastalık seyrini olumsuz etkileyen biyolojik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Trombosit transfüzyonları kanama riskini azaltmada etkili olmakla birlikte, tekrarlayan uygulamalar alloimmünizasyon ve transfüzyon refrakterliği gelişimine yol açabilmektedir. Destekleyici tedavinin bir diğer unsuru olan enfeksiyon profilaksisi ise rutinde önerilmemekte; yalnızca aktif antineoplastik tedavi alan veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunan ağır nötropenik hastalarda bireyselleştirilmiş şekilde değerlendirilmektedir [85].

Uluslararası kılavuzlar ve NCCN önerileri doğrultusunda destekleyici tedavi, düşük riskli MDS hastalarının izleminde vazgeçilmez bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Kılavuzlar, semptomatik anemide eritrosit transfüzyonlarını ve ciddi trombositopenide profilaktik trombosit transfüzyonlarını önermekte; ayrıca transfüzyon öncesinde kan ürünlerinin lökositten arındırılmış, mümkünse CMV-negatif ve ışınlanmış olmasına dikkat edilmesini vurgulamaktadır. Demir şelasyon tedavisi açısından ise ferritin düzeyinin 2500 ng/mL'nin üzerine çıktığı, uzun yaşam beklentisi olan ve özellikle transplant adayı olabilecek hastalarda tedaviye başlanması önerilmektedir. Destekleyici bakım altında izlenen hastaların, artan transfüzyon gereksinimi, yeni gelişen sitopeniler veya blast artışı gibi progresyon göstergeleri açısından düzenli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir [33, 85].

Eritropoez Uyarıcı Ajanlar

Düşük riskli MDS'de eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA), semptomatik aneminin yönetiminde ilk basamak tedaviler arasında yer almakta olup temel amaç transfüzyon gereksiniminin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir [84]. ESA

tedavisinin etkinliği, hastalığın klonal doğasını değiştirmekten ziyade mevcut eritroid rezervin desteklenmesine dayanmakta; bu nedenle klinik fayda büyük ölçüde hasta seçimine bağlı olmaktadır. Düşük transfüzyon yükü ve düşük endojen eritropoietin düzeyi, ESA yanıtı ile en güçlü ilişki gösteren klinik belirteçler olarak tanımlanmıştır [3, 86].

Randomize kontrollü çalışmalarda epoetin alfa ve darbepoetin alfa, seçilmiş düşük riskli MDS hastalarında eritroid yanıt oranlarını artırmış ve transfüzyon ihtiyacını azaltmıştır [87, 88]. Bununla birlikte, bu çalışmalar ESA tedavisinin hastalık progresyonunu önlediğine veya yüksek riskli MDS ya da AML'ye dönüşümü geciktirdiğine dair bir kanıt sunmamıştır. Bu durum, ESA'ların hastalık modifiye edici ajanlar olmaktan ziyade destekleyici tedaviler olarak konumlandırılması gerektiğini göstermektedir.

Gözlemsel kohort çalışmalarında ESA kullanan uygun hasta gruplarında daha iyi genel sağkalım bildirilmiş olsa da bu bulgunun tedavinin doğrudan etkisinden çok, daha indolent hastalık biyolojisine sahip olguların seçilmesi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir [89]. Klinik pratikte ESA tedavisine yanıtsızlık veya kısa süreli yanıt, altta yatan daha agresif hastalık biyolojisinin erken bir göstergesi olarak değerlendirilmekte ve bu hastalarda progresyon açısından daha yakın izlem önerilmektedir. Bu bağlamda ESA yanıtı, düşük riskli MDS hastalarında yalnızca semptom kontrolünü değil, aynı zamanda dolaylı olarak hastalık seyrine ilişkin prognostik ipuçlarını da yansıtan bir parametre olarak ele alınmaktadır [3, 86].

Lenalidomid

Lenalidomid, özellikle izole del(5q) sitogenetik anomalisi bulunan düşük riskli MDS hastalarında transfüzyon bağımlı aneminin tedavisinde standart bir ajan olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda lenalidomid, eritroid yanıt ve transfüzyon bağımsızlığı sağlayabilmekte; buna paralel olarak kemik iliğinde sitogenetik yanıtlar da gözlenebilmektedir. Ancak lenalidomidin temel etkisi semptomatik kontrol ve hematolojik iyileşme ile sınırlı olup, hastalık progresyonunu önleyici veya geciktirici bir ajan olarak değerlendirilmemektedir [84, 90].

Del(5q) düşük riskli MDS hastalarında lenalidomid tedavisine yanıt alınamaması ya da tedavi sırasında erken relaps gelişmesi, literatürde daha agresif hastalık biyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle TP53 mutasyonu eşlik eden del(5q) olgularda, lenalidomid yanıtlarının kısa süreli olduğu ve yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon oranlarının daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Bu nedenle lenalidomid başarısızlığı, düşük riskli MDS'de progresyon açısından dikkatle izlenmesi gereken klinik bir işaret olarak kabul edilmektedir [91].

Del(5q) olmayan düşük riskli MDS hastalarında ise lenalidomidin etkinliği daha sınırlıdır ve genellikle ESA başarısızlığı sonrası ikinci basamakta düşünülmektedir. Bu hasta grubunda elde edilen hematolojik yanıtlar daha düşük oranlarda olup, lenalidomidin progresyon riskini azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bu bağlamda lenalidomid, düşük riskli MDS'de hastalık modifiye edici değil, seçilmiş alt gruplarda destekleyici nitelikte bir tedavi olarak konumlandırılmaktadır [84].

Luspatercept

Luspatercept ve imetelstat, düşük riskli MDS'de ESA tedavisine yanıtsız veya ESA için uygun olmayan hastalarda transfüzyon bağımlı aneminin yönetimi amacıyla kullanılan yeni ajanlardır.[84] Luspatercept özellikle halka sideroblastlı veya SF3B1 mutasyonu bulunan hastalarda eritroid yanıt ve transfüzyon bağımsızlığı sağlayabilmektedir; imetelstat ise telomeraz inhibisyonu yoluyla bazı hastalarda daha uzun süreli hematolojik yanıtlar oluşturabilmektedir. Bununla birlikte her iki ajan da temel olarak semptomatik anemi kontrolüne yönelik olup, hastalık progresyonunu önleyici ya da geciktirici bir etki gösterdiklerine dair kanıt bulunmamaktadır [92, 93].

Klinik pratikte luspatercept veya imetelstat gereksiniminin ortaya çıkması, çoğunlukla ESA başarısızlığı sonrasında daha dirençli bir eritroid disfonksiyonun varlığını yansıtmaktadır ve bu durum düşük riskli MDS'de daha ileri biyolojik bozulmanın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle bu ajanların kullanımı, progresyon riskini azaltan bir tedavi stratejisinden ziyade, progresyon açısından daha yakın izlem gerektiren bir hasta alt grubunu tanımlayan klinik bir eşik olarak yorumlanmalıdır [84, 92, 93].

Hipometile edici ajanlar

Hipometile edici ajanlar (azasitidin ve decitabin), esas olarak yüksek riskli MDS tedavisinde kullanılan ajanlar olmakla birlikte, düşük riskli MDS hastalarında genellikle anemiye yönelik tedavilere yanıtsızlık, çoklu sitopenilerin gelişimi veya klinik olarak ilerleyici hastalık bulgularının ortaya çıkması sonrasında gündeme gelmektedir. Bu bağlamda düşük riskli MDS'de hipometile edici ajan kullanımı, çoğu zaman hastalığın biyolojik olarak daha agresif bir faza geçtiğinin klinik bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Mevcut veriler, bu ajanların düşük riskli MDS'de progresyonu önleyici bir etki sağladığını göstermemekte; aksine hipometile edici ajan ihtiyacının ortaya çıkması, yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşüm olasılığı daha yüksek olan bir hasta alt grubunu tanımlamaktadır. Bu nedenle hipometile edici ajanlar, düşük riskli MDS'de hastalık modifiye edici tedavilerden ziyade, progresyon eşiğini aşmış veya aşmak üzere olan hastalarda kullanılan bir tedavi basamağı olarak ele alınmalı ve bu hastalar daha yakın izlem veya ileri tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir [33, 84].

İmmünsüpresif tedaviler

İmmünsüpresif tedaviler (antitimosit globulin ve/veya siklosporin), düşük riskli MDS'de sınırlı ve seçilmiş bir hasta grubunda, özellikle hiposelüler kemik iliği, daha genç yaş ve immün aracılı hematopoez baskılanması bulguları bulunan olgularda uygulanabilmektedir. Bu tedavilerin amacı sitopenileri geçici olarak düzeltmek olup, hastalığın klonal doğasını ortadan kaldırıcı veya progresyonu önleyici bir etkileri gösterilememiştir. Randomize ve gözlemsel çalışmalarda bazı hastalarda hematolojik iyileşme sağlanabilse dahi, immünsüpresif tedavilerin yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşüm oranlarını azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle immünsüpresif tedavi gereksinimi, düşük riskli MDS'de genellikle hastalığın biyolojik heterojenitesini ve atipik seyir gösteren bir alt grubun varlığını yansıtmakta olup, progresyon açısından daha yakın klinik izlem gerektiren bir hasta grubunu tanımlayan yardımcı bir klinik belirteç olarak değerlendirilmelidir [84, 94].

Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik kök hücre nakli, MDS'lerde küratif potansiyele sahip tek tedavi seçeneği olmakla birlikte, düşük riskli MDS hastalarında başlangıç tedavisi olarak önerilmemektedir. Bu hasta grubunda KİT genellikle destekleyici ve anemiye yönelik tedavilere yanıtsızlık, çoklu sitopenilerin gelişimi, blast oranında artış veya sitogenetik/moleküler düzeyde hastalık progresyonunu düşündüren bulguların ortaya çıkması sonrasında gündeme gelmektedir. Dolayısıyla düşük riskli MDS'de KİT endikasyonunun oluşması, çoğu zaman hastalığın biyolojik olarak daha agresif bir faza ilerlediğini ve yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşüm olasılığının belirgin şekilde arttığını yansıtmaktadır. Bu bağlamda KİT, düşük riskli MDS'de progresyonu önleyici erken bir stratejiden ziyade, progresyon eşiğinin aşıldığı veya aşılmak üzere olduğu hastalarda değerlendirilen ileri bir tedavi basamağı olarak konumlandırılmalı ve bu hastalar risk–fayda dengesi gözetilerek bireyselleştirilmiş şekilde ele alınmalıdır [84, 95].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen düşük ve orta riskli MDS tanılı hastalarda hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkili klinik, hematolojik ve patolojik faktörleri değerlendirmek amacıyla planlanmış tek merkezli, retrospektif kohort bir çalışmadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kuruluna başvuruldu. Başvuru 10/12/2024 tarihli toplantıda değerlendirildi, 2024/21-09 numaralı kararla projenin etik açıdan uygunluğu belirtildi.

3.3. Çalışmanın Özellikleri, Örneklemi ve Veri Toplama Gereçleri

Çalışmaya, 01 Ocak 2010 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde erişkin hematoloji birimi tarafından izlenmiş ve tanı anında Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) ve Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) sınıflamalarına göre düşük veya orta risk grubunda yer alan hastalar dahil edildi.

Hastaların belirlenmesi amacıyla, etik kurul onayının alınmasının ardından Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde hasta verilerinin kaydedildiği Nucleus veri tabanı üzerinden tarama yapılmıştır. Tarama sırasında D46 (Myelodisplastik sendromlar) ana tanı kodu ile D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7 ve D46.9 alt tanı kodları kullanılarak 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalara ait kayıtlar incelenmiştir. Bu kodlar aracılığıyla Hematoloji Bilim Dalında izlenmiş olan olguların listesi oluşturulmuş ve hasta dosyaları elektronik kayıt sistemi ile gerektiğinde arşiv dosyaları üzerinden ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir.

Elde edilen hasta dosyalarından patolojik tanılar, tanı tarihleri, izlem süresince uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, hastalığın progresyon durumu, progresyon

gelişmişse progresyon tarihi ve süresi, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler, sitogenetik bulgular ve kemik iliği patolojisi verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Tüm veriler, çalışma için önceden oluşturulmuş standart veri toplama formuna uygun şekilde derlenmiştir.

Çalışma kapsamında hastalık progresyonu, izlem sürecinde hastalığın yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşmesi olarak tanımlanmış; progresyon gelişmeyen olgular stabil seyirli hasta grubu olarak değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım ile tanı anında düşük veya orta risk grubunda yer alan hastalar arasında uzun dönem izlemde ortaya çıkan klinik heterojenitenin ve progresyon riskini öngörebilecek belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- WHO 2016 kriterlerine göre düşük ve orta riskli MDS tanısı almış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Tanı anında MDS'den transforme AML tanılı olmak
- Tanı bilgilerinde eksiklik
- Başvuru sırasında MDS'ye yönelik aktif tedavi alıyor olmak

Hasta grupları, IPSS-R ve IPSS-M skorlarına göre risk gruplarına ayrılmıştır.

Hastaların tanı ve izlem sürecine ait klinik, hematolojik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda hastaların demografik verileri (cinsiyet, tanı tarihi ve tanı yaşı) kaydedilmiştir. Tanı anındaki tam kan sayımında hemoglobin düzeyi, mutlak nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve ferritin düzeyi kaydedilmiştir.

Patolojik değerlendirme kapsamında kemik iliği incelemesine ait bulgular analiz edilmiştir. Bu doğrultuda, kemik iliğindeki tanı anı blast yüzdesi belirlenmiş; eritroid, myeloid ve megakaryositik serilerde displazi varlığı ayrı ayrı kaydedilmiş ve displazi saptanan seri sayısına göre toplam displazi yükü hesaplanmıştır. Ayrıca ring

sideroblast varlığı ve yüzdesi ile kemik iliğinde fibrozis bulunup bulunmadığı ve fibrozis derecesi kayıt altına alınmıştır. Tanı anında mevcut olan moleküler mutasyonlar, mevcut veriler doğrultusunda değerlendirilmiş ve analizlerde kullanılmıştır.

Hastaların değerlendirme vizitlerinde eşlik eden klinik durumlar da kaydedilmiştir. Bu kapsamda otoimmün hastalık varlığı, daha önce geçirilmiş veya eşlik eden malignite öyküsü ve diğer klinik komorbiditeler değerlendirilmiştir. İzlem sürecinde hastalık progresyonu gelişip gelişmediği, progresyon gelişmişse zamanı ve süresi kaydedilmiş; progresyon, hastalığın yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşmesi olarak tanımlanmıştır.

Tedaviye ilişkin veriler kapsamında hastaların izlem süresince herhangi bir tedavi alıp almadıkları, tedavi başlanmışsa başlangıç tarihleri kayıt altına alınmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli uygulanıp uygulanmadığı ve nakil tarihi ayrıca değerlendirilmiştir. Hastaların son vizitteki klinik durumları ve hayatta kalım durumları izlem verileri üzerinden belirlenmiştir.

Tanı anında düşük veya orta risk grubunda yer alan hastalarda, izlem sürecinde yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimini öngörebilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla klinik, hematolojik, patolojik ve moleküler değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde değerlendirilmiştir.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada nitel veriler sayı ve yüzde olarak, nicel veriler ise ortalama ± standart sapma veya medyan (IQR) şeklinde tanımlanmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher'in exact testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan nicel verilerin ikili karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan nicel verilerin ikili karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi uygulanmıştır.

Progresyon gelişimini öngörebilecek bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmış, p değeri <0,20 olan

değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine aday olarak alınmıştır. Çok değişkenli analiz öncesinde değişkenler arası çoklu doğrusal bağlantı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiş, korelasyon katsayısı 0,70'in üzerinde olan değişken çiftlerinden yalnızca biri klinik anlamlılık ve istatistiksel uygunluk dikkate alınarak modele dahil edilmiştir. Aynı biyolojik süreci temsil eden ve yüksek korelasyon gösteren değişkenlerden yalnızca biri tercih edilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Backward Likelihood Ratio (LR) yöntemi kullanılmıştır. Nihai modelin uyumu Hosmer–Lemeshow uyum testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı ile sunulmuş olup, tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. IPPS ile Değerlendirme Bulguları

4.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

Çalışmaya, 01 Ocak 2010 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde erişkin hematoloji birimi tarafından izlenmiş ve tanı anında IPSS sınıflamasına göre düşük veya orta risk grubunda yer alan toplam 283 hasta dâhil edilmiştir. Bu hasta grubunda izlem süresi boyunca 23 hastada hastalığın yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşümü saptanmıştır.

4.1.2. Demografik Özellikler

Demografik özellikler değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunun tanı anındaki yaşları 18–88 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 65 yıl (IQR: 17) olarak saptanmıştır. Düşük riskli ve orta riskli MDS'den yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen hastalarda ise tanı anındaki medyan yaş 63 yıl (IQR: 26, minimum:20, maksimum:81) olarak bulunmuştur. Progresyon gelişen grupta ortalama yaşın sayısal olarak daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı izlenmiştir.

Düşük riskli ve orta riskli MDS tanılı hastaların %60.8'i (n =172) erkekti. Düşük riskli ve orta riskli MDS'den yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen hasta grubunun ise %60,9'u (n=14) erkek olarak saptandı. Progresyon gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.1.3. Klinik Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen toplam 283 düşük ve orta riskli MDS hastasının %51,6'sı (n=146) tanı anında düşük risk grubunda, %48,4'ü (n=137) ise orta risk grubunda yer almaktaydı. Tanı anındaki risk grubuna göre hastalar değerlendirildiğinde, izlem sürecinde yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastanın %30,4'ü (n=7) düşük risk grubunda, %69,6'sı (n=16) ise orta risk

grubunda yer almaktaydı. Tanı anındaki risk grubu ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,049).

Progresyon gelişen hastalarda tanıdan progresyona kadar geçen sürenin medyanı 17,1 aydı (IQR: 29,7 ay, 4,6 – 34.3).

Çalışma grubundaki hastaların 88'inde (%31,1) otoimmün hastalık öyküsü mevcutken, 195'inde (%68,9) otoimmün hastalık saptanmadı. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastanın 8'inde (%34,8) otoimmün hastalık öyküsü mevcutken, 15'inde (%65,2) otoimmün hastalık izlenmedi. Otoimmün hastalık varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, otoimmün hastalık saptanmayan hastalarda progresyon oranı %7,7 iken, otoimmün hastalık saptanan hastalarda bu oran %9,1 olarak bulundu. Otoimmün hastalık varlığı ile yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,815).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 37'sinde (%13,1) kanser öyküsü mevcutken, 246'sında (%86,9) kanser öyküsü saptanmadı. Progresyon gelişen 23 hastanın 5'inde (%21,7) kanser öyküsü mevcutken, 18'inde (%78,3) kanser öyküsü izlenmedi. Kanser öyküsü varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, kanser öyküsü olmayan hastalarda progresyon oranı %7,3 iken, kanser öyküsü olan hastalarda bu oran %13,5 olarak bulundu. Ancak kanser öyküsü ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,200)

Çalışmaya dâhil edilen 283 düşük ve orta riskli MDS hastasının 175'ine (%61,8) tanı sonrası tedavi uygulanırken, 108'inde (%38,2) tedavi uygulanmadı. Progresyon gelişen 23 hastanın tamamında (%100) tedavi uygulandığı saptandı. Bu 23 hastanın 7'sinde (%30,4) kök hücre nakli uygulanmış olup, 16 hastada (%69,6) kök hücre nakli uygulanmadığı saptandı.

Hastaların 10 yıllık takip verileri incelendiğinde, 176 hastanın (%62,2) takip süresi içinde exitus olduğu, 107 hastanın (%37,8) ise sağ olarak izlenmekte olduğu saptandı. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastada 10 yıllık takip sonuçları değerlendirildiğinde, 19 hastanın (%82,6) exitus olduğu, 4 hastanın

(%17,4) sağ olarak izlendiği görüldü. Progresyon gelişen ve KIT uygulanan 7 hastanın 10 yıllık takip verileri incelendiğinde ise 5 hastanın (%71,4) exitus olduğu, 2 hastanın (%28,6) sağ olarak izlenmekte olduğu saptandı.

Tanı tarihinden itibaren hesaplanan takip süresine göre, 10 yıllık takipte tahmini genel sağkalım oranı yaklaşık %65 olarak saptandı. Medyan genel sağkalım süresi yaklaşık 46 ay olarak hesaplandı. Sağkalım eğrisi erken dönemde daha belirgin bir düşüş göstermekte olup, izlem süresi uzadıkça eğrinin daha yatay bir seyir izlediği görüldü. Progresyon gelişen grupta medyan genel sağkalım 24,0 ay (%95 GA: 12,4–35,7) iken, progresyon gelişmeyen grupta 47,4 ay (%95 GA: 36,3–58,5) olarak saptandı. Ancak sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,344).

4.1.4. Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguları

Tüm hasta grubunda tanı anındaki hemoglobin düzeyi ortalama 9,81 ± 2,09 g/dL olup, medyan değer 9,8 g/dL (minimum–maksimum: 4,9–15,9 g/dL) olarak saptandı. Tanı anındaki hemoglobin değerleri geniş bir dağılım göstermekteydi. Progresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı anındaki hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında, progresyon gelişmeyen grupta ortalama hemoglobin değeri 9,86 ± 2,10 g/dL, progresyon gelişen grupta ise 9,22 ± 1,80 g/dL olarak saptandı. İki grup arasındaki tanı anındaki hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p = 0.161). Tanı anındaki hemoglobin düzeyi ≤10 g/dL olan hastalarda progresyon oranı daha yüksek saptanmakla birlikte, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0.074).

Tüm hasta grubunda tanı anındaki mutlak nötrofil sayısı ortalama 2,56 ± 2,18 $\times 10^9$/L olarak saptandı. Medyan mutlak nötrofil sayısı 1,9 $\times 10^9$/L olup, minimum–maksimum değerler 0–15 $\times 10^9$/L arasında değişmekteydi. Nötrofil dağılımının normal dağılım göstermediği izlendi (p <0.001). Progresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı anındaki mutlak nötrofil sayıları karşılaştırıldığında, progresyon gelişmeyen grupta medyan nötrofil değeri 1,9 $\times 10^9$/L (IQR: 1,1–3,3), progresyon gelişen grupta ise 2,0 $\times 10^9$/L (IQR: 1,45–2,9) olarak saptandı. İki grup arasında tanı anındaki mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı

(p = 0.734). Tanı anındaki mutlak nötrofil sayısı <0.8 ×10⁹/L ve ≥0.8 ×10⁹/L olacak şekilde kategorize edilerek analiz edildi. Mutlak nötrofil sayısı <0.8 ×10⁹/L olan hastalarda progresyon oranı %10,4 iken, ≥0.8 ×10⁹/L olan hastalarda bu oran %7,7 olarak saptandı. Tanı anındaki mutlak nötrofil kategorileri ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p = 0.561).

Tüm hasta grubunda tanı anındaki trombosit sayısı ortalama 167,9 ± 132,9 ×10⁹/L olarak saptandı. Medyan trombosit değeri 129 ×10⁹/L olup, minimum–maksimum değerler 6–690 ×10⁹/L arasında değişmekteydi. Trombosit dağılımının normal dağılım göstermediği izlendi (p <0.001). Progresyon gelişmeyen hastalarda tanı anındaki medyan trombosit sayısı 137 ×10⁹/L (IQR: 167) iken, progresyon gelişen hastalarda bu değer 100 ×10⁹/L (IQR: 78) olarak saptandı. Progresyon gelişen grupta trombosit sayıları daha düşük izlenmekle birlikte, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0.097). Tanı anındaki trombosit sayısı <100 ×10⁹/L olan hastalarda progresyon oranı %10,8 iken, trombosit sayısı ≥100 ×10⁹/L olan hastalarda bu oran %6,6 olarak saptandı. Ancak trombosit sayısının bu eşik değerine göre sınıflandırılması ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p = 0,219; p = 0,259).

Tüm hasta grubunda tanı anındaki serum ferritin düzeyinin ortalama değeri 450,8 ± 528,4 ng/mL, medyan değeri ise 257 ng/mL (minimum–maksimum: 0–2991; IQR: 486) olarak saptandı. Ferritin düzeylerinin normal dağılım göstermediği izlendi (p<0,001). Progresyon gelişmeyen hastalarda tanı anındaki ferritin düzeylerinin ortalama sıra değeri 130,05 iken, progresyon gelişen hastalarda bu değer 123,24 olarak saptandı. Tanı anındaki ferritin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p = 0,688). Tanı anındaki serum ferritin düzeyi <500 ng/mL ve ≥500 ng/mL olacak şekilde sınıflandırıldığında, ferritin <500 ng/mL olan hastalarda progresyon oranı %9,3, ferritin ≥500 ng/mL olan hastalarda ise %5,3 olarak saptandı. Ferritin düzeyinin bu eşik değere göre sınıflandırılması ile yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p = 0,291). Lojistik regresyon analizinde de ferritin ≥500 ng/mL olmasının progresyon gelişme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı (OR: 0,55; %95 GA: 0,18–1,69).

Tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesi <%5 ve ≥%5 olacak şekilde sınıflandırıldı. Tüm hasta grubunda blast yüzdesi <%5 olan hasta sayısı 204 (%72,1), blast yüzdesi ≥%5 olan hasta sayısı ise 79 (%27,9) olarak saptandı. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastanın tanı anındaki blast yüzdesi değerlendirildiğinde, hastaların 12'sinde (%52,2) blast yüzdesi <%5 iken, 11'inde (%47,8) blast yüzdesinin ≥%5 olduğu izlendi. Blast yüzdesi ≥%5 olan hastalarda progresyon oranının, blast yüzdesi <%5 olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (%13,9'a karşı %5,9; p = 0,026). Lojistik regresyon analizinde, tanı anındaki blast yüzdesi ≥%5 olan hastalarda yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişme olasılığının anlamlı derecede arttığı gösterildi (OR: 2,59; %95 GA: 1,09–6,14; p = 0,031).

Hastaların tamamında en az bir hematopoetik seride displazi saptandı. Hastaların 73'ünde (%25,8) tek seride displazi, 102'sinde (%36,0) iki seride displazi ve 108'inde (%38,2) üç seride displazi mevcuttu. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastada displazi sayısı değerlendirildiğinde, hastaların 6'sında (%26,1) tek seride, 6'sında (%26,1) iki seride ve 11'inde (%47,8) üç seride displazi saptandı. Displazi sayısı ile yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p = 0,522). Ayrıca displazi sayısı arttıkça progresyon riskinde artış olduğunu gösteren anlamlı bir doğrusal eğilim saptanmadı (p = 0,554).

Displazi dağılımı değerlendirildiğinde, myeloid seride displazi 183 hastada (%64,7), eritroid seride displazi 250 hastada (%88,3) ve megakaryositer seride displazi 169 hastada (%59,7) olarak saptandı. Myeloid seride displazi olmayan hasta sayısı 100 (%35,3), eritroid seride displazi olmayan hasta sayısı 33 (%11,7) ve megakaryositer seride displazi olmayan hasta sayısı ise 114 (%40,3) idi. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastada displazi dağılımı incelendiğinde, myeloid seride displazi 15 hastada (%65,2), eritroid seride displazi 21 hastada (%91,3) ve megakaryositer seride displazi 15 hastada (%65,2) olarak saptandı. Progresyon gelişen hastalarda eritroid seri displazisinin en sık izlenen displazi tipi olduğu görüldü. Eritroid, myeloid ve megakaryositer seri displazilerinin progresyon riski üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, hiçbir seri displazisinin yüksek riskli MDS veya AML'ye

progresyon gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı. Eritroid seri displazisi bulunan hastalarda progresyon oranı %8,4 iken, displazi bulunmayan hastalarda bu oran %6,1 olarak izlendi (p = 0,644). Benzer şekilde, myeloid seri displazisi olan ve olmayan hastalar arasında progresyon oranları sırasıyla %8,2 ve %8,0 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,954). Megakaryositer seri displazisi varlığında progresyon oranı %8,9, yokluğunda ise %7,0 olarak saptandı ve bu fark da anlamlı bulunmadı (p = 0,575). Yapılan lojistik regresyon analizlerinde eritroid, myeloid ve megakaryositer seri displazilerinin hiçbiri progresyon gelişme olasılığı üzerinde bağımsız ve anlamlı bir etki göstermedi (sırasıyla OR: 1,42; %95 GA: 0,32–6,36; OR: 1,03; %95 GA: 0,42–2,51; OR: 1,29; %95 GA: 0,53–3,15).

Tanı anındaki kemik iliği değerlendirmelerinde hastaların 118'inde (%41,7) sideroblast saptanırken, 165'inde (%58,3) sideroblast izlenmedi. Progresyon gelişen hastaların 10'unda (%43,5) sideroblast saptanırken, 13'ünde (%56,5) sideroblast izlenmedi. Sideroblast saptanan hastalarda progresyon oranı %8,5, sideroblast izlenmeyen hastalarda ise %7,9 olarak saptandı. Sideroblast varlığı ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p = 0,856). Lojistik regresyon analizinde de sideroblast varlığının progresyon gelişme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı (OR: 1,08; %95 GA: 0,46–2,56).

Genel popülasyonun 139'unda (%49,1) fibrozis saptanırken, 144'ünde (%50,9) fibrozis izlenmedi. Progresyon gelişen hastaların 7'sinde (%30,4) fibrozis saptanırken, 16'sında (%69,6) fibrozis izlenmedi. Kemik iliği fibrozisinin progresyon riski üzerine etkisi değerlendirildiğinde, fibrozis izlenmeyen hastalarda progresyon oranı %11,1 iken, fibrozis saptanan hastalarda bu oran %5,0 olarak bulundu. Fibrozis varlığı ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte, fibrozis varlığının daha düşük progresyon oranı ile ilişkili olabileceğini düşündüren sınırda bir ilişki izlendi (p = 0,062). Lojistik regresyon analizinde fibrozis varlığı için hesaplanan OR 0,42 olup, bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (%95 GA: 0,17–1,07).

Tüm hasta grubunda kemik iliği fibrozis dereceleri değerlendirildiğinde, hastaların 144'ünde (%50,9) fibrozis izlenmezken (grade 0), 80'inde (%28,3) grade 1,

46’sında (%16,3) grade 2 ve 13’ünde (%4,6) grade 3 fibrozis saptandı. Orta–ileri dereceli fibrozis (grade 2–3) toplam hasta grubunun %20,9’unu oluşturmaktaydı. Progresyon gelişen 23 hastada kemik iliği fibrozis dereceleri değerlendirildiğinde, hastaların 16’sında (%69,6) fibrozis izlenmezken (grade 0), 3’ünde (%13,0) grade 1, 2’sinde (%8,7) grade 2 ve 2’sinde (%8,7) grade 3 fibrozis saptandı. Kemik iliği fibrozis derecesi ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, grade 0 fibrozisi olan hastalarda progresyon oranı %11,1, grade 1 fibrozisi olan hastalarda %3,8, grade 2 fibrozisi olan hastalarda %4,3 ve grade 3 fibrozisi olan hastalarda %15,4 olarak saptandı. Fibrozis derecesi arttıkça progresyon oranlarında düzenli bir artış izlenmedi. Kemik iliği fibrozis derecesi ile yüksek riskli MDS veya AML’ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal eğilim saptanmadı (p = 0,311).

Çalışmaya dâhil edilen 283 düşük ve orta riskli MDS hastasının 19’unda (%6,7) tanı anında 5q delesyonu saptanırken, 264’ünde (%93,3) 5q delesyonu izlenmedi. Yüksek riskli MDS veya AML’ye progresyon gelişen 23 hastanın 3’ünde (%13,0) 5q delesyonu mevcutken, 20’sinde (%87,0) 5q delesyonu saptanmadı.

Tanı anında 5q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 5q delesyonu olmayan hastalarda progresyon oranı %7,6 iken, 5q delesyonu olan hastalarda bu oran %15,8 olarak bulundu. Ancak 5q delesyonu varlığı ile yüksek riskli MDS veya AML’ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,192).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %10’unda (%3,5) tanı anında 7q delesyonu saptanırken, 273’ünde (%96,5) 7q delesyonu izlenmedi. Progresyon gelişen 23 hastanın 3’ünde (%13,0) 7q delesyonu mevcutken, 20’sinde (%87,0) 7q delesyonu saptanmadı. Tanı anında 7q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 7q delesyonu olmayan hastalarda progresyon oranı %7,3 iken, 7q delesyonu olan hastalarda bu oran %30,0 olarak saptandı. 7q delesyonu varlığı ile yüksek riskli MDS veya AML’ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p = 0,039). Lojistik regresyon analizinde 7q delesyonu olan hastalarda progresyon gelişme olasılığının, 7q delesyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi (OR: 5,42; %95 GA: 1,30–22,59).

Hastaların 4'ünde (%1,4) tanı anında 11q delesyonu saptanırken, 279'unda (%98,6) 11q delesyonu izlenmedi. Yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen 23 hastanın 2'sinde (%8,7) 11q delesyonu mevcutken, 21'inde (%91,3) 11q delesyonu saptanmadı.Tanı anında 11q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 11q delesyonu olmayan hastalarda progresyon oranı %7,5 iken, 11q delesyonu olan hastalarda bu oran %50,0 olarak saptandı. 11q delesyonu varlığı ile yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p = 0,034). Lojistik regresyon analizinde 11q delesyonu olan hastalarda progresyon gelişme olasılığının, 11q delesyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi (OR: 12,29; %95 GA: 1,65–91,67).

Tablo 4.1. IPSS Düşük ve Orta Riskli MDS Hastalarında Demografik ve Klinik Özellikler

Özellik	**Tüm Hasta Grubu (n=283)**	**Progresyon Gelişenler (n=23)**	**p değeri**
Yaş (medyan, IQR)	65 (17)	63 (26)	0,106
Cinsiyet (erkek), n (%)	172 (60,8)	14 (60,9)	>0,05
Düşük risk, n (%)	146 (51,6)	7 (30,4)	0,049
Orta risk, n (%)	137 (48,4)	16 (69,6)	
Tanıdan progresyona süre (ay), medyan (IQR)	-	17,1 (29,7)	-
Otoimmün hastalık öyküsü, n (%)	88 (31,1)	8 (34,8)	0,815
Kanser öyküsü, n (%)	37 (13,1)	5 (21,7)	0,200
Tedavi uygulanması, n (%)	175 (61,8)	23 (100)	-
10 yıllık mortalite, n (%)	176 (62,2)	19 (82,6)	-
10 yıllık sağkalım, n (%)	107 (37,8)	4 (17,4)	-
Medyan genel sağkalım (ay)	46,0	24,0	0,344

Tablo 4.2. IPSS Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulgular ile Progresyon İlişkisi

Parametre	Tüm Hasta Grubu	Progresyon Gelişenler	p değeri
Hemoglobin (g/dL, ort±SS)	9,81 ± 2,09	9,22 ± 1,80	0,161
ANC (×10⁹/L, medyan)	1,9	2,0	0,734
Trombosit (×10⁹/L, medyan)	129	100	0,097
Ferritin (ng/mL, medyan)	257	-	0,688
Blast ≥%5	27,9%	47,8%	0,026
Displazi sayısı (3 seri)	38,2%	47,8%	0,522
Sideroblast varlığı	41,7%	43,5%	0,856
Fibrozis varlığı	49,1%	30,4%	0,062
Orta–ileri fibrozis (2–3)	20,9%	-	0,311
del(5q)	6,7%	13,0%	0,192
del(7q)	3,5%	13,0%	0,039
del(11q)	1,4%	8,7%	0,034

4.2. IPSS-R ile Değerlendirme Bulguları

4.2.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

Çalışmaya, 01 Ocak 2010 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde erişkin hematoloji birimi tarafından izlenmiş ve tanı anında IPSS-R sınıflamasına göre düşük, orta veya yüksek risk grubunda yer alan toplam 262 hasta dâhil edilmiştir. Bu hasta grubunda izlem süresi boyunca 23 hastada hastalığın yüksek, çok yüksek riskli MDS veya AML'ye dönüşümü saptanmıştır.

4.2.2. Demografik Özellikler

Demografik özellikler değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunun tanı anındaki yaş medyanı 65 ± 13,61 yıl (IQR: 17; minimum–maksimum: 18–88) olarak bulunmuştur. Progresyon gelişen hastaların tanı anındaki yaş medyanı 63 yıl olarak saptanmıştır (IQR: 26; minimum–maksimum: 20–81). Progresyon gelişen grupta ortalama yaşın daha küçük olduğu görülmüştür. Progresyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.104).

Hasta grubunun 104'ü kadın (%39,7) ve 158'i erkek (%60,3) olup, progresyon gelişen hastaların 9'u kadın (%39,1) ve 14'ü erkekti (%60,9). Cinsiyet ile progresyon

gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, progresyon oranları kadın ve erkek hastalarda benzer bulunmuştur (p=0,992).

4.2.3. Klinik özellikler

IPSS-R risk sınıflamasına göre hastalar tanı anında hastaların 84'ü çok düşük, 99'u düşük, 65'i orta, 13'ü yüksek ve 1'i çok yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Progresyon gelişen hastaların tanı anındaki IPSS-R risk dağılımı incelendiğinde, 4'ü (%17,4) çok düşük, 7'si (%30,4) düşük, 8'i (%34,8) orta, 3'ü (%13,0) yüksek ve 1'i (%4,3) çok yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Bu hastaların 15'inde (%65,2) yüksek/çok yüksek risk grubuna ilerleme, 8'inde (%34,8) ise AML'ye dönüş saptanmıştır. Tanı anındaki IPSS-R risk grubu ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,002); bazı gruplarda beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle sonuçlar dikkatle yorumlanmıştır. Tanı anındaki birleştirilmiş IPSS-R risk grubuna göre progresyon oranı düşük risk grubunda %6,0, yüksek risk grubunda ise %15,2 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,016).

Progresyon süresi ay cinsinden değerlendirildiğinde ortalama 33,83 ay olarak saptandı. Medyan progresyon süresi 17 ay olup IQR 30 ay olarak hesaplandı. En kısa progresyon süresi 1 ay, en uzun progresyon süresi ise 195 ay idi. Ortalama için güven aralığı 13,35 ile 54,31 ay arasında bulundu.

Tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde, hastaların 176'sında otoimmün hastalık saptanmazken, 86'sında otoimmün hastalık mevcuttu. Buna göre otoimmün hastalık prevalansı tüm hasta grubunda %32,8 olarak belirlendi. Progresyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, 15 hastada otoimmün hastalık bulunmazken, 8 hastada otoimmün hastalık saptandı. Progresyon gelişen hasta grubunda otoimmün hastalık oranı %34,8 olarak hesaplandı.

Otoimmün hastalık varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, otoimmün hastalığı olmayan hastaların %8,5'inde progresyon gelişirken, otoimmün hastalığı olan hastalarda bu oran %9,3 olarak saptandı. Otoimmün hastalık bulunan ve bulunmayan hastalar arasında progresyon gelişme

oranları benzer olup, otoimmün hastalık varlığının progresyon gelişimini artırdığı gösterilemedi (p = 0,83).

Çalışma popülasyonu değerlendirildiğinde, hastaların 228'inde kanser öyküsü bulunmazken 34'ünde kanser öyküsü mevcuttu ve tüm hasta grubunda kanser öyküsü oranı %13,0 olarak saptandı. Progresyon gelişen hastalar arasında ise 5 hastada kanser öyküsü bulunurken, bu grupta kanser öyküsü oranı %21,7 olarak belirlendi. Kanser öyküsü olmayan hastaların %7,9'unda progresyon gelişirken, kanser öyküsü bulunan hastalarda bu oran %14,7 idi. Kanser öyküsü bulunan hastalarda progresyon oranı daha yüksek olmakla birlikte, kanser öyküsünün progresyon gelişimini artırdığı gösterilemedi (p = 0,19).

Hastaların %59,9'una tedavi uygulanmış olup 105 hastada tedavi uygulanmadığı saptandı. Progresyon gelişen hastaların tamamı tedavi almıştı. Bu hasta grubunda kök hücre nakli oranı %30,4 olup, 7 hastaya kök hücre nakli uygulanırken 16 hastada nakil uygulanmamıştı.

Hastaların 10 yıllık izlem verileri değerlendirildiğinde, 262 hastanın 162'sinde (%61,8) mortalite geliştiği, 100 hastanın (%38,2) ise sağ olarak izlenmekte olduğu saptandı. Progresyon gelişen hastalar incelendiğinde, bu gruptaki 23 hastanın 19'unda (%82,6) mortalite gözlenirken, 4 hastanın (%17,4) sağ olduğu belirlendi. Progresyon gelişen ve KT uygulanan hastaların on yıllık takip sonuçları değerlendirildiğinde ise, 7 hastanın 5'inde (%71,4) mortalite geliştiği, 2 hastanın (%28,6) sağ olarak izlenmekte olduğu saptandı.

Tanı tarihinden itibaren hesaplanan takip süresine göre yapılan sağkalım analizinde, tüm hasta grubunda on yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %62 olarak saptandı. Ortalama genel sağkalım süresi 68,6 ay, medyan 47.24 ay olarak hesaplandı. Genel sağkalım oranı yaklaşık olarak 1. yılda %81, 5. yılda %81 ve 10. yılda %62 olarak hesaplandı. Sağkalım eğrisi erken dönemde daha belirgin bir düşüş göstermekte, izlem süresi uzadıkça ise daha yatay bir seyir izlemektedir. 10 yıllık izlem süresi sonunda hastaların %37.9'sinin sağ olduğu, %62,1'inde ise mortalite geliştiği izlendi. Progresyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, bu grupta medyan genel sağkalım süresi 24,0 ay (%95 GA: 12,4–35,7 ay) olarak saptandı. Ortalama genel

sağkalım süresi 57,5 ay idi. Bu hasta grubunda on yıllık izlemde mortalite oranı %82,6 olarak belirlenirken, hastaların %17,4'ünün sağ olarak izlenmekte olduğu görüldü. Progresyon gelişmeyen hastalarda ise sağkalımın daha uzun olduğu izlendi.

4.2.4. Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguları

Popülasyonun tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde, 262 hastada hemoglobin düzeyinin ortalama 9,88 ± 2,08 g/dL olduğu saptandı. Hemoglobin değerleri 4,9–15,9 g/dL aralığında değişmekteydi. Progresyon gelişen 23 hastada ise ortalama hemoglobin düzeyi 9,22 ± 1,80 g/dL olarak belirlendi ve değerlerin 5,3–13,6 g/dL arasında dağıldığı izlendi. Hemoglobin düzeyinin progresyon gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, hemoglobin düzeyindeki her 1 g/dL'lik artışın progresyon gelişme olasılığını azalttığı saptandı (OR = 0,84; %95 GA: 0,67–1,04; p = 0,115). Çalışma popülasyonunda hemoglobin düzeyi <8 g/dL olan 45 hasta (%17,2), 8–10 g/dL aralığında olan 101 hasta (%38,5) ve ≥10 g/dL olan 116 hasta (%44,3) bulundu. Hemoglobin düzeyi <8 g/dL olan hastaların %6,7'sinde progresyon gelişirken, hemoglobin düzeyi 8–10 g/dL olan hastalarda progresyon oranı %13,9 ve hemoglobin düzeyi ≥10 g/dL olan hastalarda %5,2 olarak saptandı. Hemoglobin kategorileri ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,067).

Hastaların nötrofil sayısının ortalaması 2,65 ± 2,23 ×10⁹/L olup, değerlerin 0–15 ×10⁹/L aralığında dağılım gösterdiği saptandı. Progresyon gelişen 23 hastada ise ortalama nötrofil sayısı 2,11 ± 1,26 ×10⁹/L olarak bulundu ve dağılımın 0–4 ×10⁹/L arasında olduğu belirlendi. Progresyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, 4 hastada (%17,4) nötrofil sayısının <0,8 ×10⁹/L, 19 hastada (%82,6) ise ≥0,8 ×10⁹/L olduğu saptandı. Tüm hasta grubunda nötrofil sayısı <0,8 ×10⁹/L olan hastaların %12,1'inde progresyon gelişirken, nötrofil sayısı ≥0,8 ×10⁹/L olan hastalarda bu oran %8,3 olarak belirlendi. Nötrofil kategorileri ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,468).

262 hastada trombosit sayısının ortalaması 169,7 ± 133,9 ×10⁹/L olup, değerlerin 6–690 ×10⁹/L aralığında dağıldığı saptandı. Progresyon gelişen 23 hastada ise trombosit sayısının ortalaması 130,7 ± 124,8 ×10⁹/L olarak bulundu ve trombosit değerlerinin 10–582 ×10⁹/L arasında değiştiği belirlendi. Progresyon gelişen

hastalarda trombosit kategorileri incelendiğinde, 5 hastada (%21,7) trombosit sayısının <50 ×10⁹/L, 7 hastada (%30,4) 50–100 ×10⁹/L aralığında ve 11 hastada (%47,8) >100 ×10⁹/L olduğu saptandı. Trombosit sayısı <50 ×10⁹/L olan 45 hastanın 5'inde (%11,1), trombosit sayısı 50–100 ×10⁹/L olan 52 hastanın 7'sinde (%13,5) ve trombosit sayısı >100 ×10⁹/L olan 165 hastanın 11'inde (%6,7) progresyon geliştiği saptandı. Trombosit kategorileri ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,266). Trombosit sayısının progresyon gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, trombosit sayısındaki her 1 ×10⁹/L'lik artışın progresyon gelişme olasılığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 0,997; %95 GA: 0,993–1,001; p = 0,148). Trombosit kategorisi ordinal değişken olarak değerlendirildiğinde, trombosit kategori düzeyindeki her bir basamaklık azalmanın progresyon gelişme olasılığı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,40; %95 GA: 0,84–2,34; p = 0,203).

Çalışma popülasyonunda ferritin düzeyinin ortalaması 442,7 ± 535,6 ng/mL olup, medyan ferritin değeri 257 ng/mL (IQR: 88–558 ng/mL) olarak saptandı. Ferritin değerleri 0–2991 ng/mL aralığında dağılım göstermekteydi. Progresyon gelişmeyen hastalarda ferritin düzeyinin ortalaması 444,1 ± 531,2 ng/mL iken, progresyon gelişen hastalarda 428,8 ± 593,8 ng/mL olarak belirlendi. Progresyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ferritin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,804). Ferritin düzeyi <500 ng/mL olan 172 hastanın 17'sinde (%9,9) progresyon gelişirken, ferritin düzeyi ≥500 ng/mL olan 67 hastanın 4'ünde (%6,0) progresyon saptandı. Ferritin kategorileri ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,337). Ferritin düzeyi kategorik değişken olarak modele dahil edildiğinde, ferritin düzeyi <500 ng/mL olan hastalar ile ≥500 ng/mL olan hastalar arasında progresyon gelişme olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (OR = 0,58; %95 GA: 0,19–1,75; p = 0,342). Ferritin düzeyi sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde de ferritin düzeyinin progresyon gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,899).

Hastaların 200'ünde (%76,3) tanı anı kemik iliği blast oranı <%5 iken, 62 hastada (%23,7) blast oranının ≥%5 olduğu saptandı. Progresyon gelişen 23 hasta değerlendirildiğinde, tanı anında 12 hastada (%52,2) blast oranının <%5, 11 hastada

(%47,8) ise ≥%5 olduğu belirlendi. Blast kategorileri ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, tanı anı blast oranı ≥%5 olan hastalarda progresyon gelişme olasılığının, blast oranı <%5 olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (OR = 3,38; %95 GA: 1,38–8,29; p = 0,006). Tanı anı kemik iliği blast oranına göre progresyona kadar geçen süre değerlendirildi. Blast oranı <%5 olan 199 hastada izlem süresince 12 progresyon olayı gözlenirken, blast oranı ≥%5 olan 62 hastada 11 progresyon olayı saptandı. Blast oranı <%5 olan hastalarda progresyona kadar ortalama süre 176,1 ay (%95 GA: 161,2–191,0) olarak hesaplandı. Bu grupta medyan progresyona kadar süreye ulaşılamadı. Blast oranı ≥%5 olan hastalarda ise progresyona kadar ortalama süre 94,3 ay (%95 GA: 81,0–107,7) olup, medyan progresyona kadar süre 107,4 ay (%95 GA: 100,3–114,6) olarak belirlendi. Blast kategorilerine göre progresyona kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, blast oranı ≥%5 olan hastalarda progresyona kadar geçen sürenin blast oranı <%5 olan hastalara kıyasla daha kısa olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı (p = 0,008).

262 hastanın 72'sinde (%27,5) tek seride displazi, 95'inde (%36,3) iki seride displazi ve 95'inde (%36,3) üç seride displazi saptandı. Displazi seri sayısı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, tek seride displazisi olan hastaların %8,3'ünde, iki seride displazisi olan hastaların %6,3'ünde ve üç seride displazisi olan hastaların %11,6'sında progresyon geliştiği belirlendi. Displazi seri sayısı ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,434). Displazi seri sayısı ordinal değişken olarak lojistik regresyon modeline dahil edildiğinde, displazi seri sayısındaki her bir artışın progresyon gelişme olasılığı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,26; %95 GA: 0,73–2,18; p = 0,414).

Displazi dağılımı değerlendirildiğinde, myeloid seride displazi 165 hastada (%63,0), eritroid seride displazi 230 hastada (%87,8) ve megakaryositer seride displazi 153 hastada (%58,4) saptandı. Progresyon gelişen 23 hasta değerlendirildiğinde, myeloid seride displazi 15 hastada (%65,2), eritroid seride displazi 21 hastada (%91,3) ve megakaryositer seride displazi 15 hastada (%65,2) olarak belirlendi. Progresyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, eritroid seride displazinin en sık izlenen displazi

tipi olduğu saptandı. Eritroid, myeloid ve megakaryositer serilerde displazi varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; eritroid seride displazi bulunmayan hastalarda progresyon oranı %6,3 iken displazi bulunan hastalarda %9,1 olarak saptandı (p=0,590). Myeloid seride displazi varlığında progresyon oranı %9,1, displazi saptanmayan hastalarda ise %8,2 olarak belirlendi (p=0,816). Megakaryositer seride displazi bulunmayan hastalarda progresyon oranı %7,3 iken displazi bulunan hastalarda bu oran %9,8 olarak izlendi (p=0,487). Lojistik regresyon analizlerinde eritroid (OR:1,51; %95 GA: 0,34–6,68; p =0,592) ve myeloid (OR:1,11; p =0,816) seri displazilerinin progresyon gelişme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmazken, megakaryositer seri displazisi için progresyon olasılığında artış eğilimi izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR:1,37; p =0,489) ve modelin açıklayıcılığı düşük düzeyde kaldı (Nagelkerke R^2=0,004).

Popülasyonun sideroblast varlığı incelendiğinde 260 hastanın 109'unda (%41,9) sideroblast varlığı saptanırken, 151 hastada (%58,1) sideroblast izlenmedi. Progresyon gelişen 23 hasta incelendiğinde ise 10 hastada (%43,5) sideroblast varlığı, 13 hastada (%56,5) sideroblast yokluğu bulundu. Sideroblast varlığına göre progresyon oranları değerlendirildiğinde, sideroblast saptanmayan hastaların %8,6'sında, sideroblast bulunan hastaların ise %9,2'sinde progresyon geliştiği görüldü (p=0,874). Sideroblast varlığının progresyon gelişimi üzerindeki etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, sideroblast varlığının progresyon olasılığını artırmadığı saptandı (OR:1,07; %95 GA: 0,45–2,56; p =0,874).

Çalışma popülasyonu değerlendirildiğinde 262 hastanın 129'unda (%49,2) fibrozis varlığı saptanırken, 133 hastada (%50,8) fibrozis izlenmedi. Progresyon gelişen 23 hasta incelendiğinde ise 7 hastada (%30,4) fibrozis varlığı, 16 hastada (%69,6) fibrozis yokluğu bulundu. Fibrozis varlığına göre progresyon oranları değerlendirildiğinde, fibrozis saptanmayan hastaların %12,0'sinde progresyon gelişirken, fibrozis bulunan hastalarda bu oran %5,4 olarak izlendi (p =0,059). Fibrozis varlığının progresyon gelişimi üzerindeki etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, fibrozis varlığının progresyon gelişme olasılığını azalttığı yönünde bir eğilim izlenmekle birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (OR:0,42; %95 GA: 0,17–1,04; p =0,056).

Fibrozis derecesi değerlendirildiğinde, hastaların %50,8'inde fibrozis saptanmazken (0/3), %28,6'sında 1/3, %15,6'sında 2/3 ve %5,0'ında 3/3 derece fibrozis izlendi. Progresyon gelişen hastalar incelendiğinde ise fibrozis derecesi 0/3 olan hastalar %69,6 ile en sık grubu oluştururken, 1/3, 2/3 ve 3/3 fibrozis sırasıyla %13,0, %8,7 ve %8,7 oranlarında saptandı. Fibrozis derecesi 0–1 (0/3–1/3) ve 2–3 (2/3–3/3) olarak iki grupta birleştirilerek progresyon gelişimi açısından değerlendirildi. Fibrozis derecesi 0–1 olan 208 hastanın 19'unda (%9,1) progresyon gelişirken, fibrozis derecesi 2–3 olan 54 hastanın 4'ünde (%7,4) progresyon izlendi. Fibrozis derecesi ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0,689). Fibrozis derecesinin progresyon gelişimi üzerindeki etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, orta–ileri derece fibrozis (2–3) varlığının progresyon gelişme olasılığını artırmadığı görüldü (OR = 1,26; %95 GA: 0,41–3,85; p = 0,690). Fibrozis derecesi 2–3 olan hastalarda progresyon oranı, fibrozis derecesi 0–1 olan hastalara kıyasla sayısal olarak daha düşük izlendi (%7,4'e karşı %9,1). Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 1,26; %95 GA: 0,41–3,85; p = 0,690) ve fibrozis derecesinin progresyon gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi gösterilemedi.

5q delesyonu 15 hastada (%5,7) saptanırken, 247 hastada (%94,3) 5q delesyonu izlenmedi. Progresyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde ise 4 hastada (%17,4) 5q delesyonu mevcutken, 19 hastada (%82,6) 5q delesyonu bulunmadığı görüldü. Progresyon oranı, 5q delesyonu olmayan hastalarda %7,7 iken, 5q delesyonu bulunan hastalarda %26,7 olarak saptandı. 5q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 5q delesyonu bulunan hastalarda progresyon gelişme olasılığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (OR = 4,36; %95 GA: 1,27–14,99; p = 0,020). Bu bulgular, 5q delesyonu varlığının progresyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Tanı tarihinden itibaren hesaplanan genel sağkalım analizinde, 5q delesyonu bulunmayan hastalarda medyan genel sağkalım süresi 47,3 ay (%95 GA: 37,6–57,1) olarak saptanırken, 5q delesyonu bulunan hastalarda medyan genel sağkalım süresinin 26,4 ay (%95 GA: 0,0–63,8) olduğu görüldü. Ortalama genel sağkalım süresi 5q delesyonu olmayan grupta 69,6 ± 5,4 ay, 5q delesyonu bulunan grupta ise 53,5 ± 11,7 ay olarak hesaplandı. Sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde, 5q delesyonu bulunan hastalarda genel

sağkalımın daha erken dönemde azaldığı izlendi. Gruplar arasındaki genel sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,035). Cox regresyon analizinde 5q delesyonu varlığının genel sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirildi. Analizde, 5q delesyonu için tehlike oranı 1,15 olarak hesaplandı (HR=1,15). Ancak 5q delesyonu varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p =0,634). Modelin genel uyumu değerlendirildiğinde, modele 5q delesyonunun eklenmesi ile anlamlı bir katkı izlenmedi (model χ^2=0,227, p =0,634).

Çalışma popülasyonunda 7q delesyonu 7 hastada (%2,7) saptanırken, 255 hastada (%97,3) 7q delesyonu izlenmedi. Progresyon gelişen 23 hasta değerlendirildiğinde, 2 hastada (%8,7) 7q delesyonu mevcutken 21 hastada (%91,3) 7q delesyonu bulunmadığı görüldü. Progresyon oranı 7q delesyonu olmayan hastalarda %8,2 iken, 7q delesyonu bulunan hastalarda bu oran %28,6 olarak hesaplandı. 7q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, progresyon oranı 7q delesyonu bulunan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p = 0,061). Lojistik regresyon analizinde, 7q delesyonu varlığının progresyon gelişme olasılığını yaklaşık 4,5 kat artırdığı izlendi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR = 4,46; %95 GA: 0,82–24,1; p = 0,085).

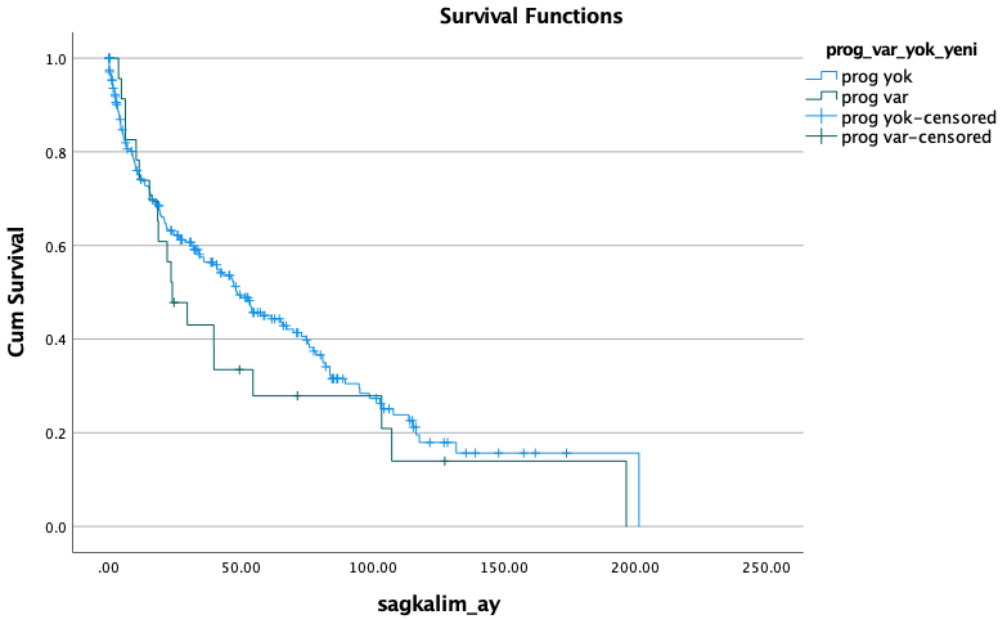
11q delesyonu 4 hastada (%1,5) saptanırken, 258 hastada (%98,5) 11q delesyonu izlenmedi. Progresyon gelişen 23 hasta değerlendirildiğinde, 2 hastada (%8,7) 11q delesyonu mevcutken, 21 hastada (%91,3) 11q delesyonu bulunmadığı görüldü. Progresyon oranı 11q delesyonu olmayan hastalarda %8,1 iken, 11q delesyonu bulunan hastalarda bu oran %50,0 olarak hesaplandı. 11q delesyonu varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 11q delesyonu bulunan hastalarda progresyon gelişiminin anlamlı derecede daha sık olduğu saptandı (p = 0,003). Lojistik regresyon analizinde, 11q delesyonu varlığının progresyon gelişme olasılığını anlamlı düzeyde artırdığı görüldü (OR = 11,29; %95 GA: 1,42–89,7; p = 0,030). Modelin açıklayıcılığı sınırlı olmakla birlikte Nagelkerke R^2 değeri 0,040 olarak hesaplandı. Bu bulgular, 11q delesyonunun progresyon gelişimi açısından güçlü bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Progresyon gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, blast yüzdesi artışı progresyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (OR: 3,93; %95 GA: 1,46–10,56; p =0,007). Hemoglobin, trombosit ve mutlak nötrofil sayısı ile displazi sayısı modele dahil edilmesine rağmen progresyon gelişimi açısından bağımsız bir etki göstermedi.

Sitogenetik anomalilerin progresyon gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, blast yüzdesi ile ayrı ayrı çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Analizlerde blast yüzdesi tüm modellerde progresyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Del(5q) varlığı, blast yüzdesinden bağımsız olarak progresyon riskini anlamlı şekilde artırmıştır (OR: 4,06; %95 GA: 1,13–14,54; p =0,031). Del(7q) ve del(11q) varlığı progresyon riskini artırma eğilimi göstermekle birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tablo 4.3. IPSS-R Risk Dağılımı, Klinik Özellikler ve Sağkalım Bulguları

Parametre	**Tüm Hasta Grubu**	**Progresyon Gelişenler**	**p değeri**
IPSS-R Çok düşük, n (%)	84	4 (17,4)	0,002
IPSS-R Düşük, n (%)	99	7 (30,4)	
IPSS-R Orta, n (%)	65	8 (34,8)	
IPSS-R Yüksek, n (%)	13	3 (13,0)	
IPSS-R Çok yüksek, n (%)	1	1 (4,3)	
Birleştirilmiş IPSS-R düşük riskte progresyon (%)	6,0	-	0,016
Birleştirilmiş IPSS-R yüksek riskte progresyon (%)	15,2	-	0,016
Progresyon süresi (ay), medyan (IQR)	-	17 (30)	-
Otoimmün hastalık prevalansı (%)	32,8	34,8	0,83
Kanser öyküsü (%)	13,0	21,7	0,19
Tedavi uygulanması (%)	59,9	100	-
Kök hücre nakli (%)	-	30,4	-



Şekil 4.1. Progresyon durumuna göre Kaplan–Meier genel sağkalım eğrileri

Tablo 4.4. IPSS-R Laboratuvar, Patoloji ve Sitogenetik Bulguların Progresyon ile İlişkisi

Değişken	Tüm Hasta Grubu	Progresyon Gelişenler (n=23)	p / Etki (OR, %95 GA)
Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS: 9,88 ± 2,08 (4,9–15,9)	Ort±SS: 9,22 ± 1,80 (5,3–13,6)	OR:0,84 (0,67–1,04); p =0,115
Nötrofil (×10⁹/L)	Ort±SS: 2,65 ± 2,23 (0–15)	Ort±SS: 2,11 ± 1,26 (0–4)	—
Trombosit (×10⁹/L)	Ort±SS: 169,7 ± 133,9 (6–690)	Ort±SS: 130,7 ± 124,8 (10–582)	OR:0,997 (0,993–1,001); p =0,148
Ferritin (ng/mL)	Ort±SS: 442,7 ± 535,6; Medyan: 257 (IQR 88–558); 0–2991	Ort±SS: 428,8 ± 593,8	p =0,804
Ferritin ≥500 ng/mL	<500: 172 (prog 17; %9,9); ≥500: 67 (prog 4; %6,0)	—	p =0,337; OR:0,58 (0,19–1,75); p =0,342
Kemik iliği blast oranı	<%5: 200 (%76,3); ≥%5: 62 (%23,7)	<%5: 12 (%52,2); ≥%5: 11 (%47,8)	OR:3,38 (1,38–8,29); p =0,006
Progresyona kadar süre (blast <%5)	n=199, olay=12	—	Ortalama: 176,1 ay (%95 GA 161,2–191,0); medyan ulaşılamadı

Tablo 4.4. (devam)

Değişken	Tüm Hasta Grubu	Progresyon Gelişenler (n=23)	p / Etki (OR, %95 GA)
Progresyona kadar süre (blast ≥%5)	n=62, olay=11	—	Ortalama: 94,3 ay (%95 GA 81,0–107,7); medyan: 107,4 ay (%95 GA 100,3–114,6); p =0,008
Displazi seri sayısı	Tek: 72 (%27,5); İki: 95 (%36,3); Üç: 95 (%36,3)	Tek: %8,3 prog; İki: %6,3 prog; Üç: %11,6 prog	p =0,434; OR:1,26 (0,73–2,18); p =0,414
Seri bazında displazi	Myeloid: 165 (%63,0); Eritroid: 230 (%87,8); Megakaryosit: 153 (%58,4)	Myeloid: 15 (%65,2); Eritroid: 21 (%91,3); Megakaryosit: 15 (%65,2)	Eritroid OR:1,51 (0,34–6,68); p =0,592 | Myeloid OR:1,11; p =0,816 | Megakaryosit OR:1,37; p =0,489
Sideroblast	Var: 109/260 (%41,9); Yok: 151/260 (%58,1)	Var: 10 (%43,5); Yok: 13 (%56,5)	p =0,874; OR:1,07 (0,45–2,56)
Fibrozis (var/yok)	Var: 129 (%49,2); Yok: 133 (%50,8)	Var: 7 (%30,4); Yok: 16 (%69,6)	p =0,059; OR:0,42 (0,17–1,04); p =0,056
Fibrozis derecesi (0/3–3/3)	0/3: %50,8; 1/3: %28,6; 2/3: %15,6; 3/3: %5,0	0/3: %69,6; 1/3: %13,0; 2/3: %8,7; 3/3: %8,7	—
del(5q)	Var: 15 (%5,7); Yok: 247 (%94,3)	Var: 4 (%17,4); Yok: 19 (%82,6)	OR:4,36 (1,27–14,99); p =0,020
del(7q)	Var: 7 (%2,7); Yok: 255 (%97,3)	Var: 2 (%8,7); Yok: 21 (%91,3)	p =0,061; OR:4,46 (0,82–24,1); p =0,085
del(11q)	Var: 4 (%1,5); Yok: 258 (%98,5)	Var: 2 (%8,7); Yok: 21 (%91,3)	p =0,003; OR:11,29 (1,42–89,7); p =0,030; R^2=0,040

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada prognostik değerlendirme amacıyla IPSS ve IPSS-R risk sınıflama sistemleri kullanılmıştır. Çalışmaya 2010–2024 yılları arasında merkezimizde MDS tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. IPSS hesaplaması için 288 hasta değerlendirilirken, IPSS-R analizi 262 hasta ile sınırlı kalmıştır. Bu hasta sayısı farkının temel nedeni, merkezimizde detaylı FISH analizlerinin 2017 yılından itibaren daha yaygın ve rutin olarak uygulanmaya başlanmış olmasıdır.

IPSS-R skorlaması için gerekli olan ayrıntılı veriler, FISH çalışması bulunmayan hastalarda elde edilemediğinden bu hastalarda IPSS-R hesaplanamamış, yalnızca IPSS sınıflaması yapılabilmiştir. Sitogenetik değerlendirme tüm hastalarda kemik iliği örneklerinden planlanmış olmakla birlikte, uygun metafaz elde edilemeyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bununla birlikte, LR-MDAS, WPSS ve IPSS-M gibi diğer prognostik sınıflama sistemleri; moleküler analizlerin ve seri klinik verilerin retrospektif olarak tüm hasta grubunda standart biçimde elde edilememesi nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durum, çalışmanın metodolojik kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Demografik özellikler değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunun tanı anındaki medyan yaşı 65 yıl olarak saptanmıştır. Progresyon gelişen hastalarda ise tanı anındaki medyan yaş 63 yıl olarak bulunmuştur. Progresyon gelişen grupta yaşın daha düşük olduğu izlenmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde MDS medyan tanı yaşı genellikle 65–70 yıl civarında bildirilmektedir; bazı büyük serilerde tanı yaşı ortalama 70 yıl düzeyinde rapor edilmiştir [1]. Bizim çalışmamızda da yaş ortalamaları benzerdir. Progresyon gelişen hastaların daha genç yaş grubunda yer alma eğilimi göstermesi; ileri yaş hastalarda genel sağkalımın daha düşük olması ve bu hastaların izlem süreçlerinin daha kısa veya daha seyrek olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca genç hastalarda daha düzenli ve yakın takip yapılabilmesi, progresyonun daha erken dönemde saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum, progresyonun genç hastalarda daha sık izleniyor gibi görünmesine yol açmış olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda yaş değişkeninin progresyon gelişimi üzerine bağımsız bir etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda düşük riskli ve orta riskli MDS tanılı hastaların %60.8'i ve progresyon gelişen hasta grubunun iste %60.9'u (n=14) erkek olarak saptandı. Mevcut literatür, miyelodisplastik sendrom olgularında erkek cinsiyetinin kadın cinsiyetine göre daha baskın olduğunu göstermektedir [96]. Bizim çalışmamızın sonuçları da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızda 262 MDS tanılı hastanın yaklaşık %9'unun (23 hasta) yüksek riskli MDS veya AML'ye progrese olduğu saptanmıştır. Bu oran, önceki yıllarda literatürde düşük riskli MDS grupları için bildirilen progresyon oranları ile uyumludur. Nitekim IPSS-R'ın düşük/çok düşük risk kategorilerini içeren de Swart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oran yaklaşık %8 olarak rapor edilmiştir [97]. Genel olarak tüm MDS hastalarında %30-40'a varan AML dönüşüm oranlarından söz edilse de düşük riskli grupta progresyonun çok daha az oranda gerçekleşmesi beklenir [3]. Jain ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı çalışmada ise medyan izlem süresi 99 ay olup, bu süre boyunca hastaların %32'sinde yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon izlenmiştir [10]. Çalışmamızda izlem süresinin daha uzun olmasına rağmen progresyon oranının daha düşük saptanmış olması, hasta popülasyonunun özellikleri ile ilişkili olabilir. Özellikle sitogenetik analizlerin tüm hastalarda yapılamamış olması nedeniyle IPSS-R değerlendirmesi yalnızca uygun verisi bulunan hastalarda gerçekleştirilebilmiş, bu durum analiz popülasyonunun daha seçilmiş ve biyolojik olarak daha indolent seyirli bir hasta grubunu yansıtmasına yol açmış olabilir. Buna ek olarak, uzun süreli izlemde progresyon göstermeyen hastaların varlığı, düşük riskli MDS'nin heterojen bir hastalık grubu olduğunu ve belirli bir hasta alt grubunun uzun dönem stabil seyir gösterebildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, düşük risk tanısının mutlak olarak benign bir seyri ifade etmediğini, ancak uygun seçilmiş hasta gruplarında uzun dönem stabilitenin mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda progresyon süresi ortalama 33,83 ay olarak saptandı. Medyan progresyon süresi 17 ay olarak görüldü. Literatürde düşük riskli MDS hastalarında progresyon paternleri incelenmiş ve düşük riskten yüksek risk MDS'ye median progresyon süresi yaklaşık 22 ay, düşük riskten doğrudan AML'ye medyan progresyon süresi ise yaklaşık 29 ay olarak bulunmuştur [10]. Bu veriler, düşük riskli

MDS'de progresyonun nispeten uzun sürede gerçekleştiğini ve progresyon sürecinin heterojen olduğunu göstermektedir.

Adrianzen-Herrera ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otoimmün hastalığı olanlarda MDS ölüm riskinin %11azaldığını ancak AML'ye progresyon riskinin 1,9 kat arttığını bulmuşlardır. [98] Biz de çalışmamızda bu sebeple otoimmün hastalık varlığı ile progresyon gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Otoimmün hastalık bulunan ve bulunmayan hastalar arasında progresyon gelişme oranları benzer olup, otoimmün hastalık varlığının progresyon gelişimini artırdığı gösterilemedi (%8,5 – %9,3, p = 0,83).

Progresyon gelişen hastaların tamamına en az bir tedavi modalitesi uygulanmış olması dikkat çekici bir bulgudur. Bu hasta grubunda kök hücre nakli oranı %30,4 olup, 7 hastaya allojenik kök hücre nakli uygulanırken 16 hastada nakil uygulanmamıştır. Bu durum, progresyon gelişen hastaların klinik olarak daha ağır bir hasta profiline sahip olduğunu ve daha agresif tedavi yaklaşımlarına yönlendirildiklerini düşündürmektedir. Progresyon gelişen hastalarda uygulanan tedaviler incelendiğinde, hastaların önemli bir kısmında eritropoietin, G-CSF, eltrombopag ve replasman tedavileri gibi destekleyici tedavilerin kullanıldığı görülmüştür. Bu tedaviler, çoğunlukla daha belirgin ve klinik olarak anlamlı sitopenileri bulunan hastalara uygulanmaktadır. Çalışmamızda hemoglobin, trombosit ve mutlak nötrofil sayıları progresyon gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiş olsa da progresyon gelişen hastaların tamamının tedavi almış olması, sitopenilerin progresyon sürecinde dolaylı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, özellikle retrospektif tasarıma sahip çalışmalarda tedavinin, hastalığın daha ağır klinik seyri nedeniyle uygulanmasına bağlı karıştırıcı etkinin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Literatürde sitopeniler progresyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır [99]. Sitopeniler çalışmamızın analizlerinde bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlı saptanmamış olsa da destek tedavi gereksiniminin progresyon gelişen hastalarda daha yüksek olması, sitopenilerin hastalık seyrinin daha agresif olduğuna işaret eden dolaylı bir klinik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Greenberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen IPSS-R risk sınıflamasına ait kohortlarda, düşük riskli MDS hastalarında genel sağkalımın uzun olduğu ve medyan genel sağkalım süresinin 5–9 yıl arasında değiştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda yapılan alt grup analizlerinde, başlangıçta düşük risk grubunda yer almasına rağmen yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişen hastalarda**,** progresyon sonrası medyan sağkalım süresinin yaklaşık 10–14 ay düzeyine düştüğü bildirilmiştir [3]. Çalışmamızda tüm hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi 68,6 ay ve on yıllık genel sağkalım oranı %62 olarak saptanırken, progresyon gelişen hastalarda medyan genel sağkalım süresi 24,0 ay (%95 GA: 12,4–35,7) bulunmuştur. Çalışmamızda progresyon gelişen hastalarda medyan sağkalım süresinin literatürde bildirilen 10–14 aylık sürelere kıyasla daha uzun bulunması, progresyon tanımının yüksek riskli MDS ve AML'yi birlikte içermesi, progresyonun daha erken evrede saptanmış olması ve bazı hastalarda kök hücre nakli gibi küratif tedavi seçeneklerinin uygulanabilmiş olması ile ilişkili olabilir. Bu durum, düşük riskli MDS hastalarında yakın izlem ve erken müdahalenin, progresyon sonrası sağkalımı kısmen uzatabileceğini düşündürmektedir.

Ferritin düzeyinin MDS prognozu üzerindeki etkisine ilişkin literatür bulguları çelişkilidir. Düşük riskli MDS hastalarını içeren MDS kohortunda Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tanı anındaki serum ferritin düzeyinin bazı klinik özelliklerle ilişkili olabileceği gösterilmiş olmakla birlikte, ferritin yüksekliğinin AML'ye progresyon üzerinde olumsuz bir etkisi saptanmamış ve progresyon açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilemediği bildirilmiştir. [100] Benzer şekilde, IPSS-R risk sınıflamasını tanımlayan Greenberg ve arkadaşlarının geniş kohort analizlerinde de serum ferritin düzeyinin sağkalım üzerinde sınırlı katkı sağlayabildiği, ancak AML transformasyonunu öngörmede anlamlı bir belirteç olmadığı vurgulanmıştır [3]. Çalışmamızın bulguları bu literatür verileriyle uyumludur. Çalışma popülasyonunda ferritin düzeyinin ortalaması 442,7 ± 535,6 ng/mL, medyan değeri 257 ng/mL (IQR: 88–558 ng/mL) olup, ferritin düzeyleri 0–2991 ng/mL aralığında geniş bir dağılım göstermiştir. Progresyon gelişmeyen hastalarda ferritin düzeyinin ortalaması 444,1 ± 531,2 ng/mL, progresyon gelişen hastalarda ise 428,8 ± 593,8 ng/mL olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,804$). Ferritin düzeyi <500 ng/mL olan hastalarda

progresyon oranı %9,9, ≥500 ng/mL olan hastalarda ise %6,0 olarak izlenmiş; ferritin kategorileri ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,337). Bu sonuçlar, ferritin düzeyinin düşük riskli MDS hastalarında yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyonu öngören bağımsız bir prognostik belirteç olmadığını desteklemektedir.

Elde ettiğimiz bulgular, tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesinin MDS'in progresyon riski üzerindeki en güçlü belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde blast oranının %5 ve üzerinde olması, hastalığın yüksek riskli MDS'e veya AML'ye ilerlemesi açısından en kuvvetli bağımsız risk faktörüydü (OR:3.5-3.9, p<0.01). Bu sonuç, MDS'de blast yüzdesinin prognostik önemini vurgulayan mevcut literatürle tutarlılık göstermektedir. IPSS ve özellikle IPSS-R'de de kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik risk ile en önemli belirteçlerden biridir. IPSS-R, blast yüzdesini <%2, %2-<5, %5-10 ve >%10 gibi kategorilere ayırarak risk puanına eklemekte; bu doğrultuda blast oranındaki her artış, risk kategorisini yükseltmektedir [2, 3]. Çalışmamızın bulguları, başlangıç blast oranının %5'i aşmasının progresyon ihtimalini belirgin biçimde artırdığını göstererek IPSS-R'nin öngörülerini desteklemektedir.

Yeni sınıflandırma ve risk değerlendirme sistemleri de blast yüzdesinin önemini teyit etmektedir. WHO 2022 sınıflamasında MDS, blast yüzdesine dayalı olarak "düşük blastlı" ve "artmış blastlı" alt gruplara ayrılmış; bu terminolojik değişiklik, tanısal blast eşiklerinde belirgin bir değişiklik yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Bu sınıflamada %5'in altında blastı olan olgular düşük blastlı, %5–19 arası blastı olanlar ise artmış blastlı MDS olarak tanımlanmakta, böylece blast yüzdesine göre alt gruplar belirlenmektedir [101]. Benzer şekilde Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC) 2022, %10–19 blast oranına sahip olgular için MDS ile AML arasındaki bir geçiş durumunu ifade eden "MDS/AML" kategorisini tanımlamıştır. Bu değişiklikler, yüksek blast yüzdesine sahip MDS olgularının prognoz ve tedavi yaklaşımlarının AML'ye benzeyebileceği yönündeki verileri yansıtmaktadır [4]. Nitekim bazı çalışmalarda %10–19 blastlı MDS hastalarının sağkalım ve sonlanımlarının, klasik olarak ≥%20 blast ile tanı konulan AML hastalarına yakın olduğu gösterilmiştir [33]. Bu nedenle, güncel sınıflandırmalarda

blast yüzdesine verilen önem artarak sürmektedir. Bizim çalışmamızın sonucu da bu yaklaşımı destekler niteliktedir: başlangıçta %5 veya üzerinde blastı olan hastalar, daha düşük blast yüzdesine sahip hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek oranda progresyon yaşamıştır.

Literatürde düşük riskli MDS hastalarında dahi düşük düzeyde (%3–5 aralığında) blast artışının zaman içinde kötüleşmeye işaret edebileceği belirtilmektedir. Örneğin, LR MD Anderson prognostik modelinde kemik iliğinde ≥%4 blast bulunması daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir [10]. Çalışmamıza kullanılan eşik değer olan %5, IPSS-R kategorilerinden "%5–10 arası blast" dilimine girmektedir ve bulgumuz, bu eşik üzerinde blast varlığının progresyon potansiyelini yaklaşık 3-4 kat artırdığını göstermiştir. Bu bulgunun klinik uygulama açısından da önemli yansımaları bulunmaktadır. Düşük riskli MDS tanısı ile izlem altında tutulan hastalarda, blast yüzdesinin %5'e yaklaşması veya bu değerin aşılması durumunda, daha yakın klinik izlem ve tedavi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 sınıflandırmasında blast yüzdesine dayalı alt grupların daha net biçimde tanımlanmış olması da blast artışının erken dönemde fark edilmesinin klinik karar verme sürecindeki önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda displazi seri sayısı değerlendirildiğinde hastaların %27,5'inde tek seri, %36,3'ünde iki seri ve %36,3'ünde üç seri displazi saptanmıştır. Progresyon oranları tek seri displazisi olan hastalarda %8,3, iki seri displazisi olan hastalarda %6,3 ve üç seri displazisi olan hastalarda %11,6 olarak izlenmiş; ancak displazi seri sayısı ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Jain ve arkadaşlarının düşük riskli MDS hastalarını içeren çalışmasında, tek seri displazilerinin progresyonu öngörmede anlamlı olmadığı, buna karşılık iki veya üç seri displaziyi içeren multilineage displazinin yüksek riskli MDS ve AML'ye progresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [10]. Çalışmamızda üç seri displazisi olan hastalarda progresyon oranının numerik olarak daha yüksek izlenmesine rağmen bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, progresyon gelişen hasta sayısının sınırlı olması ve displazinin diğer sitogenetik ve klinik parametrelerden bağımsız değerlendirilmiş olmasına bağlı olabilir. Bu sonuçlar, displazinin hastalık prognozunu tek başına

yansıtmadığını ve klinik seyri belirlemede diğer biyolojik belirteçlerle etkileşim içinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Literatürde, özellikle Della Porta ve arkadaşlarının çalışmalarında, kemik iliği fibrozisinin düşük riskli MDS hastalarında daha agresif hastalık biyolojisini yansıtabileceği ve yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda fibrozisin özellikle orta–ileri derecede olması ve eşlik eden olumsuz sitogenetik veya moleküler özelliklerle birlikte bulunması durumunda prognostik etkisinin belirginleştiği vurgulanmaktadır. Fibrozisin tek başına histopatolojik bir bulgudan ziyade, altta yatan klonal ve genetik yükün bir yansıması olabileceği öne sürülmektedir [102]. Çalışmamızda 262 hastanın 129'unda (%49,2) fibrozis varlığı saptanmış olup, progresyon gelişen 23 hastanın yalnızca 7'sinde (%30,4) fibrozis izlenmiştir. Fibrozis saptanmayan hastalarda progresyon oranı %12,0 iken, fibrozis bulunan hastalarda bu oran %5,4 olarak izlenmiş ve bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte sınırda bir eğilim göstermiştir (p =0,059). Lojistik regresyon analizinde de fibrozis varlığının progresyon gelişme olasılığını azalttığı yönünde bir eğilim izlenmiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p =0,056). Fibrozis derecesi değerlendirildiğinde hastaların %50,8'inde fibrozis saptanmazken (0/3), %28,6'sında 1/3, %15,6'sında 2/3 ve %5,0'ında 3/3 derece fibrozis izlenmiştir. Progresyon gelişen hastalarda en sık fibrozis derecesi 0/3 olarak saptanmış (%69,6), fibrozis derecesi 0–1 olan hastalarda progresyon oranı %9,1, fibrozis derecesi 2–3 olan hastalarda ise %7,4 olarak izlenmiştir. Ancak fibrozis derecesi ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p=0,689). Literatürde bildirilen olumsuz prognostik etkinin çalışmamızda gösterilememesinin olası nedenlerinden biri, fibrozisi olan hastalarda eşlik eden yüksek riskli sitogenetik anomalilerin ve olumsuz genetik mutasyonların daha az sıklıkta izlenmiş olması olabilir. Nitekim fibrozisin prognostik etkisinin çoğu çalışmada genetik ve moleküler bozukluklarla birlikte anlam kazandığı bildirilmektedir. Bu bağlamda, hasta popülasyonumuzda fibrozis varlığının daha sınırlı genetik yük ile seyretmesi, fibrozisin progresyon üzerindeki olası olumsuz etkisinin ortaya konamamasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda sitogenetik risk faktörleri arasında özellikle del(5q) varlığının, MDS progresyon riskini artırdığı saptanmıştır. Del(5q) anomalisine sahip hastalarda blast yüzdesinden bağımsız progresyon oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir (çok değişkenli analizde anlamlı, $p<0.05$). Bu bulgu dikkat çekicidir, çünkü klasik olarak izole del(5q) anomalisi, MDS'nin ayrı bir alt tipi olarak tanımlanmış ve genellikle göreceli olarak iyi prognozlu kabul edilmiştir.[101] IPSS-R sitogenetik risk skorlama sisteminde de izole del(5q) "iyi risk" kategorisinde yer almaktadır . Ancak literatürde del(5q) varlığının prognostik etkisinin, eşlik eden diğer genetik anormalliklere ve mutasyonlara bağlı olarak heterojen olabileceği gösterilmiştir. Özellikle TP53 mutasyonu gibi ek moleküler bozukluklar taşıyan del(5q) hastalarının prognozunun belirgin şekilde kötüleştiği bildirilmiştir. Bersanelli ve arkadaşlarının yakın tarihli bir genomik alt grup analizinde, del(5q) taşıyan MDS hastalarının iki farklı prognostik kümeye ayrıldığı; ek mutasyonu olmayan veya tek bir ek mutasyonu olan del(5q) hastalarının prognozunun daha iyi, buna karşın özellikle TP53 eş-mutasyonu bulunan del(5q) hastalarının belirgin olarak daha kötü seyirli olduğu vurgulanmıştır [103]. Bu bulgular, del(5q) anomalisinin tek başına prognostik değerlendirme için yeterli olmadığını ve hasta bazında değişen biyolojik özelliklerin klinik seyri belirlemede önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Hasta popülasyonumuzda del(5q) çoğu olguda izole olmayıp, eşlik eden diğer genetik anomalilerin varlığı, 5q delesyonunun prognostik etkisinin literatürde bildirilen sonuçlardan farklı izlenmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Sitogenetik analizlerimizde del(7q) ve del(11q) anomalileri progresyon açısından değerlendirilmiştir. Del(7q) varlığı, progresyon oranlarının daha yüksek olması ile ilişkili bulunmakla birlikte, bu ilişki hem tek değişkenli analizde ($p = 0,061$) hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizinde (OR = 4,46; %95 GA: 0,82–24,1; $p = 0,085$) istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Buna karşın, del(11q) varlığı progresyon gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş; hem tek değişkenli analizde ($p = 0,003$) hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizinde progresyon riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (OR = 11,29; %95 GA: 1,42–89,7; $p = 0,030$). Del(7q) varlığına ilişkin gözlenen eğilim, 7. kromozom anomalilerinin MDS'de olumsuz prognostik özelliklerle ilişkili olabileceğini bildiren literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir [104]. IPSS ve IPSS-R'de del(7q) yüksek risk puanı

getiren sitogenetik gruptadır [3]. Tam veya kısmi 7. kromozom kaybı, özellikle kompleks karyotipin bir bileşeni olarak sıklıkla izlenmekte olup, bu hasta grubunda AML'ye dönüşüm oranlarının arttığı ve sağkalım sürelerinin belirgin şekilde kısaldığı bildirilmektedir. 2023 yılında 600'ün üzerinde −7/del(7q) taşıyan myeloid neoplazi olgusunun değerlendirildiği geniş ölçekli bir genomik analizde, bu sitogenetik anormalliğin hastalığın biyolojisini anlamlı düzeyde etkilediği ve daha agresif bir klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir [104]. Bizim serimizde del(7q) saptanan hasta sayısının sınırlı olması, bu değişkenin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında rol oynamış olabilir; buna karşın gözlenen artmış progresyon eğilimi, literatürde bildirilen olumsuz prognostik etkilerle tutarlı bir görünüm sergilemektedir.

Del(11q) anomalisi, MDS'de nadir görülen sitogenetik alt gruplardan biridir. IPSS-R'de izole del(11q) "çok iyi" sitogenetik risk kategorisinde yer almakta olup, bu gruptaki hastaların genel olarak daha uzun sağkalım ve daha düşük progresyon riski ile seyredebildiği bildirilmiştir [3]. Takaoka ve arkadaşlarının izole del(11q) MDS olgularının karakteristiklerini inceleyen çalışmasın, bu hastaların IPSS-R tarafından "çok iyi risk" olarak sınıflandırılmasına rağmen, uzun dönem sağkalımlarının beklenenden kadar iyi olmayabileceğini ve prognozların tamamen risksiz olmadığını belirtmektedir [105]. Çalışmamızda del(11q) saptanan sınırlı sayıdaki hastada progresyon oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgu, izole del(11q) anomalilerinin çoğu sınıflamada düşük riskli olarak değerlendirilmesine rağmen, klinik seyrin her zaman indolent olmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir. İzole del(11q) anomalisi nadir görüldüğünden, bu hasta grubuna ilişkin mevcut literatür sınırlı olup farklı serilerde değişken sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızın bulguları, del(11q) pozitif MDS olgularında progresyon riskinin hasta bazında değişkenlik gösterebileceğini ve bu hastaların tek başına sitogenetik sınıflamaya dayanarak düşük riskli kabul edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda sitogenetik bulguların progresyon riskinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Del(5q) anomalisinin bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması, genellikle düşük riskli kabul edilen bazı sitogenetik özelliklerin belirli hasta gruplarında artmış progresyon riski ile ilişkili olabileceğini

ortaya koymaktadır. Del(7q) ve del(11q) anomalileri için örneklem büyüklüğümüz sınırlı olmakla birlikte, mevcut literatür bu sitogenetik bozuklukların da progresyon potansiyeli taşıyabileceğine işaret etmektedir. MDS hastalarının değerlendirilmesinde sitogenetik analiz sonuçlarının klinik izlem ve hastalığın doğal seyri ile ele alınması gerekmektedir. Özellikle del(5q) gibi hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin bulunduğu hasta alt gruplarında dahi, hastaların progresyon açısından yakından izlenmesi ve gerektiğinde tedavi yaklaşımlarının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, tanı anında düşük ve orta riskli MDS grubunda yer alan hastalarda yüksek riskli MDS veya AML'ye progresyon gelişimini etkileyen klinik, laboratuvar, patolojik ve sitogenetik faktörler kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. İzlem süresi boyunca hastaların %8,8'inde progresyon gelişmiş olup, progresyon gelişen hasta grubunda mortalite oranının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Demografik özellikler incelendiğinde, progresyon gelişen hastaların tanı anındaki yaşlarının daha genç olduğu izlenmiş olmakla birlikte, yaş ve cinsiyetin progresyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Klinik özellikler açısından bakıldığında, tanı anındaki IPSS-R risk grubunun progresyon gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve özellikle orta risk grubunda progresyon oranlarının belirgin olarak arttığı görülmüştür.

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; hemoglobin, trombosit ve mutlak nötrofil sayılarının progresyon gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır. Benzer şekilde ferritin düzeyi, sideroblast varlığı, displazi seri sayısı ve tek tek hematopoetik serilerde displazi varlığı progresyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmemiştir. Kemik iliği fibrozisi ve fibrozis derecesi ile progresyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış, fibrozis varlığının progresyonu azaltıcı yönde bir eğilim gösterdiği ancak bu ilişkinin anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Buna karşılık, tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesinin ≥%5 olması progresyon gelişimi açısından güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Blast yüzdesi ≥%5 olan hastalarda progresyon riski anlamlı derecede artmış ve bu grupta progresyona kadar geçen sürenin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlerde de blast yüzdesi, diğer klinik ve laboratuvar değişkenlerinden bağımsız olarak progresyon gelişimini öngören en güçlü parametre olmuştur.

Sitogenetik değerlendirmede del(5q) varlığı progresyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Del(7q) ve del(11q) varlığı progresyon

riskini artırma eğilimi göstermekle birlikte, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bununla birlikte, bu anomalilerin progresyon açısından klinik olarak önemli olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma düşük ve orta riskli MDS hastalarında progresyon gelişimini belirleyen en önemli faktörlerin tanı anındaki IPSS-R risk grubu, kemik iliği blast yüzdesi ve bazı sitogenetik anomaliler olduğunu göstermektedir. Sitopeniler, displazi özellikleri, ferritin düzeyi ve fibrozis gibi parametreler tek başına progresyonu öngörmede yeterli bulunmamıştır. Elde edilen bulgular, düşük ve orta riskli MDS hastalarında progresyon riskinin daha hassas biçimde belirlenebilmesi için özellikle blast yüzdesi ve sitogenetik özelliklerin yakından izlenmesi gerektiğini ve risk temelli bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Sekeres, M.A. and J. Taylor, *Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review*. JAMA, 2022. **328**(9): p. 872-880.

2. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.* Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.

3. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes.* Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.

4. Bernard, E., et al., *Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes.* NEJM Evidence, 2022. **1**(7): p. EVIDoa2200008.

5. Kantarjian, H., et al., *Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System.* Cancer, 2008. **113**(6): p. 1351-61.

6. Garcia-Manero, G., et al., *A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome.* Leukemia, 2008. **22**(3): p. 538-43.

7. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes.* J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.

8. Komrokji, R.S., L. Zhang, and J.M. Bennett, *Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification.* Hematol Oncol Clin North Am, 2010. **24**(2): p. 443-57.

9. Volpe, V.O., G. Garcia-Manero, and R.S. Komrokji, *Myelodysplastic Syndromes: A New Decade.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022. **22**(1): p. 1-16.

10. Jain, A.G., et al., *Patterns of lower risk myelodysplastic syndrome progression: factors predicting progression to high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.* Haematologica, 2024. **109**(7): p. 2157-2164.

11. Dayyani, F., et al., *Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome.* Cancer, 2010. **116**(9): p. 2174-9.

12. Rotter, L.K., et al., *Epidemiology and Pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome.* Cancer J, 2023. **29**(3): p. 111-121.

13. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes.* Blood, 2015. **126**(1): p. 9-16.

14. Tefferi, A. and D.P. Steensma, *Myelodysplastic Syndromes*, in *American Society of Hematology Self-Assessment Program (ASH-SAP)*, H. American Society of, Editor. 2021, American Society of Hematology: Washington, DC. p. 861-884.

15. Bhatia, S., *Therapy-Related Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukemia.* Seminars in Oncology, 2013. **40**(6): p. 666-675.

16. Negoro, E., et al., *Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia.* Blood, 2017. **130**(17): p. 1953-1957.

17. Komrokji, R.S., et al., *Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes.* American Journal of Hematology, 2016. **91**(5): p. E280-E283.

18. Polprasert, C., et al., *Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms.* Cancer Cell, 2015. **27**(5): p. 658-670.

19. Li, W., *The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors*, in *Leukemia*. 2022, Exon Publications: Brisbane (AU). p. Chapter 1.

20. Banerjee, R., et al., *Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil.* Transplantation, 2000. **70**(11): p. 1608-10.

21. Calvo, K.R. and D.D. Hickstein, *The spectrum of GATA2 deficiency syndrome.* Blood, 2023. **141**(13): p. 1524-1532.

22. Haase, D., et al., *TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups.* Leukemia, 2019. **33**(7): p. 1747-1758.

23. Cunningham, L., et al., *Natural history study of patients with familial platelet disorder with associated myeloid malignancy.* Blood, 2023. **142**(25): p. 2146-2158.

24. Allampallam, K., et al., *Biological Significance of Proliferation, Apoptosis, Cytokines, and Monocyte/Macrophage Cells in Bone Marrow Biopsies of 145 Patients With Myelodysplastic Syndrome.* International Journal of Hematology, 2002. **75**(3): p. 289-297.

25. Woll, P.S., et al., *Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo.* Cancer Cell, 2014. **25**(6): p. 794-808.

26. Nilsson, L., et al., *The molecular signature of MDS stem cells supports a stem-cell origin of 5q myelodysplastic syndromes.* Blood, 2007. **110**(8): p. 3005-14.

27. Jaiswal, S., et al., *Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes.* N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2488-98.

28. Shastri, A., et al., *Stem and progenitor cell alterations in myelodysplastic syndromes.* Blood, 2017. **129**(12): p. 1586-1594.

29. Kannan, S., R.A. Vedia, and J.J. Molldrem, *The immunobiology of myelodysplastic neoplasms: a mini-review.* Frontiers in Immunology, 2024. **Volume 15 - 2024**.

30. Luger, S.M., *A CHIP off the old (MDS) block.* Haematologica, 2025.

31. Sperling, A.S., C.J. Gibson, and B.L. Ebert, *The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia.* Nat Rev Cancer, 2017. **17**(1): p. 5-19.

32. Bravo, G.M., et al., *Integrating genetics and epigenetics in myelodysplastic syndromes: advances in pathogenesis and disease evolution.* Br J Haematol, 2014. **166**(5): p. 646-59.

33. Garcia-Manero, G., *Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management.* American Journal of Hematology, 2023. **98**(8): p. 1307-1325.

34. Bahmani, F., et al., *Bone marrow microenvironment in myelodysplastic neoplasms: insights into pathogenesis, biomarkers, and therapeutic targets.* Cancer Cell International, 2025. **25**(1): p. 175.

35. Sekeres, M.A., et al., *Characteristics of US Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results of Six Cross-sectional Physician Surveys.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(21): p. 1542-1551.

36. Andréa, T., et al., *Infections in myelodysplastic syndromes.* Haematologica, 2012. **97**(10): p. 1459-1470.

37. Boogaerts, M.A., et al., *Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes.* Br J Haematol, 1983. **55**(2): p. 217-27.

38. Pomeroy, C., et al., *Infection in the myelodysplastic syndromes.* Am J Med, 1991. **90**(3): p. 338-44.

39. Arinobu, Y., et al., *Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis.* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(13): p. e25406.

40. Jachiet, V., et al., *Inflammatory and Immune Disorders Associated with Myelodysplastic Syndromes.* Hemato, 2021. **2**(2): p. 329-346.

41. Grignano, E., et al., *Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes.* Ann Hematol, 2018. **97**(11): p. 2015-2023.

42. Vignon-Pennamen, M.-D., et al., *Chronic Recurrent Lymphocytic Sweet Syndrome as a Predictive Marker of Myelodysplasia: A Report of 9 Cases.* Archives of Dermatology, 2006. **142**(9): p. 1170-1176.

43. Gupta, R., et al., *Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation.* Br J Haematol, 2007. **139**(2): p. 265-8.

44. Türk Hematoloji, D., *Myelodisplastik Sendrom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2020, Türk Hematoloji Derneği: Türkiye.

45. Davey, F.R., et al., *Abnormal neutrophils in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* Hum Pathol, 1988. **19**(4): p. 454-9.

46. Hast, R., et al., *Diagnostic significance of dysplastic features of peripheral blood polymorphs in myelodysplastic syndromes.* Leuk Res, 1989. **13**(2): p. 173-8.

47. Oster, H.S. and M. Mittelman, *How we diagnose Myelodysplastic syndromes.* Front Oncol, 2024. **14**: p. 1415101.

48. Poijaya Medical Education, G., *Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Workup*. 2021, Poijaya: India.

49. Greenberg, P.L., et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes.* J Natl Compr Canc Netw, 2011. **9**(1): p. 30-56.

50. Lambertenghi-Deliliers, G., et al., *Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity.* Br J Haematol, 1991. **78**(2): p. 161-6.

51. Parmentier, S., et al., *Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors.* Haematologica, 2012. **97**(5): p. 723-30.

52. Della Porta, M.G., et al., *Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes.* Leukemia, 2015. **29**(1): p. 66-75.

53. Polyatskin, I.L., A.S. Artemyeva, and Y.A. Krivolapov, *[Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]*. Arkh Patol, 2019. **81**(3): p. 59-65.

54. *Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.* Blood, 2016. **128**(3): p. 462-463.

55. Bennett, J.M., P.A. Kouides, and S.J. Forman, *The myelodysplastic syndromes: morphology, risk assessment, and clinical management (2002).* Int J Hematol, 2002. **76 Suppl 2**: p. 228-38.

56. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.* Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.

57. Bennett, J.M., *World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome.* Int J Hematol, 2000. **72**(2): p. 131-3.

58. Foucar, K., et al., *Concordance among hematopathologists in classifying blasts plus promonocytes: A bone marrow pathology group study.* Int J Lab Hematol, 2020. **42**(4): p. 418-422.

59. Arber, D.A., et al., *International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data.* Blood, 2022. **140**(11): p. 1200-1228.

60. Schanz, J., 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**(8): p. 820-9.

61. Satoh, C., et al., *Flow cytometric parameters with little interexaminer variability for diagnosing low-grade myelodysplastic syndromes.* Leuk Res, 2008. **32**(5): p. 699-707.

62. Porwit, A., et al., *Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS.* Leukemia, 2014. **28**(9): p. 1793-8.

63. Della Porta, M.G., et al., *Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study.* Haematologica, 2012. **97**(8): p. 1209-17.

64. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes.* N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2496-506.

65. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes.* Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-7.

66. Valent, P., et al., *Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference.* Leuk Res, 2007. **31**(6): p. 727-36.

67. Singh, N.K. and S. Nagendra, *Reversible neutrophil abnormalities related to supratherapeutic valproic acid levels.* Mayo Clin Proc, 2008. **83**(5): p. 600.

68. Takahashi, K., et al., *Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndrome in patients with HIV infection.* Leuk Res, 2012. **36**(11): p. 1376-9.

69. Alaggio, R., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1720-1748.

70. Malcovati, L., et al., *Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia.* Blood, 2017. **129**(25): p. 3371-3378.

71. Kwok, B., et al., *MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance.* Blood, 2015. **126**(21): p. 2355-61.

72. Steensma, D.P. and K.L. Bolton, *What to tell your patient with clonal hematopoiesis and why: insights from 2 specialized clinics.* Blood, 2020. **136**(14): p. 1623-1631.

73. Veiga, C.B., et al., *Myelodysplasia Syndrome, Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease.* Cancers, 2021. **13**(8): p. 1968.

74. Hansen, J.W., et al., *Mutations in idiopathic cytopenia of undetermined significance assist diagnostics and correlate to dysplastic changes.* Am J Hematol, 2016. **91**(12): p. 1234-1238.

75. Xie, Z., et al., *Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence.* Blood, 2024. **144**(19): p. 2033-2044.

76. Malcovati, L., et al., *Clinical significance of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndromes.* Haematologica, 2023. **108**(2): p. 259-271.

77. Pfeilstöcker, M., et al., *Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS.* Blood, 2016. **128**(7): p. 902-10.

78. Neukirchen, J., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study.* Leuk Res, 2014. **38**(1): p. 57-64.

79. Papaemmanuil, E., et al., *Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes.* Blood, 2013. **122**(22): p. 3616-27; quiz 3699.

80. Bejar, R., et al., *Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes.* J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3376-82.

81. Malcovati, L., et al., *SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts.* Blood, 2015. **126**(2): p. 233-41.

82. Haase, D., *Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes.* Ann Hematol, 2008. **87**(7): p. 515-26.

83. Bao, Z., et al., *Molecular characteristics and clinical implications of TP53 mutations in therapy-related myelodysplastic syndromes.* Blood Cancer Journal, 2025. **15**(1): p. 58.

84. National Comprehensive Cancer, N., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes*. 2024, National Comprehensive Cancer Network: Fort Washington, PA.

85. Shenoy, N., et al., *Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome.* Blood, 2014. **124**(6): p. 873-81.

86. Park, S., et al., *Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience.* Blood, 2008. **111**(2): p. 574-82.

87. Platzbecker, U., et al., *A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes.* Leukemia, 2017. **31**(9): p. 1944-1950.

88. Fenaux, P., et al., *A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS.* Leukemia, 2018. **32**(12): p. 2648-2658.

89. Messa, E., et al., *Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study.* Haematologica, 2019. **104**(1): p. e4-e8.

90. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion.* N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.

91. Jädersten, M., et al., *TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression.* J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 1971-9.

92. Fenaux, P., et al., *Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes.* N Engl J Med, 2020. **382**(2): p. 140-151.

93. Platzbecker, U., et al., *Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet, 2024. **403**(10423): p. 249-260.

94. Passweg, J.R., et al., *Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99.* J Clin Oncol, 2011. **29**(3): p. 303-9.

95. de Witte, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel.* Blood, 2017. **129**(13): p. 1753-1762.

96. Tinsley-Vance, S.M., et al., *Sex Disparities in Myelodysplastic Syndromes: Genotype, Phenotype, and Outcomes.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2023. **23**(5): p. 355-359.

97. de Swart, L., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry.* Br J Haematol, 2015. **170**(3): p. 372-83.

98. Adrianzen-Herrera, D., et al., *Impact of preexisting autoimmune disease on myelodysplastic syndromes outcomes: a population analysis.* Blood Adv, 2023. **7**(22): p. 6913-6922.

99. Brunner, A.M., et al., *Management of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes.* Blood Cancer Journal, 2022. **12**(12): p. 166.

100. Park, S., et al., *Ferritin level at diagnosis is not correlated with poorer survival in non RBC transfusion dependent lower risk de novo MDS.* Leukemia Research, 2011. **35**(11): p. 1530-1533.

101. Arber, D.A., et al., *The 5th edition World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome neoplasms.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1703-1719.

102. Della Porta, M.G. and L. Malcovati, *Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis.* Haematologica, 2011. **96**(2): p. 180-3.

103. Bersanelli, M., et al., *Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes.* J Clin Oncol, 2021. **39**(11): p. 1223-1233.

104. Mori, M., et al., *Genomics of deletion 7 and 7q in myeloid neoplasm: from pathogenic culprits to potential synthetic lethal therapeutic targets.* Leukemia, 2023. **37**(10): p. 2082-2093.

105. Takaoka, K., et al., *Characteristics and survival outcomes of patients with myelodysplastic syndromes with isolated 11q deletion.* Leukemia Research, 2025. **150**: p. 107661.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Tarih: 16/12/2024 14:30
Sayı: E-16969557-050.04-00003926971
00003926971

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	**OTURUM SAYISI**	**KARAR SAYISI**
10.12.2024	2024/21	2024/21-09
Araştırma Numarası : SBA 24/1208	**Değerlendirme Tarihi :** 10.12.2024	

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Elif Naz ÇELİK'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/1208 kayıt numaralı ***"Düşük Riskli Myelodisplastik Sendrom Hastalarının Progresyon Karakteristiğine Etki Eden Klinik ve Patolojik Faktörlerin Belirlenmesi"*** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2010 - 01 Ocak 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Ocak 2025 – 31 Aralık 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi
Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi
Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Doç. Dr. Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Burcu ERSÖZ ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Beren KARAOSMANOĞLU Kurul Üyesi

Ek-2. Veri Toplama Formu

VERİ TOPLAMA FORMU

Ad Soyad(Yalnızca baş harfleri):	
Cinsiyet:	
Tanı anındaki yaşı:	
Komorbiditeler:	
Tanı:	
Tanı tarihi:	
Son vizit tarihi:	
Son vizit tarihindeki durumu (sağ/ exitus):	
Tanıda Laboratuar Değerleri	
LDH düzeyi(U/L) :	
B2 mikroglobulin(ng/ml):	
Total protein(g/dl):	
Albümin(g/dl):	
Kalsiyum(mg/dl):	
Hemoglobin(g/dl):	
Lökosit(10 3 /µL):	
Nötrofil(10 3 /µL):	
Trombosit(10 3 /µL):	
Ferritin..(mcg/dL):	
Tanidaki Patolojik Degerlendirme:	
Tanıdaki kemik iliğindeki displastik seri:	
Tanıdaki kemik iliğindeki displastik seri sonucu:	
Tanıdaki kemik iliğindeki blast yüzdesi:	
Tanıdaki kemik iliğindeki sideroblast varlığı:	
Tanıdaki kemik iliğindeki fibrozis grade yüzdesi:	
Tanı anında tespit edilen genetik mutasyon:	
Tanı anındaki sınıflandırma skorları:	
LR-MDAS:	
WHO 2016:	
IPSS-R:	
Tedaviler	
1.Basamak kemoterapi:	
1.Basamak kemoterapi başlama tarihi:	
1.basamak tedaviye yanıtı (tam yanıt/parsiyel yanıt/stabil hastalık/progresif hastalık):	
Yüksek Riskli MDS'ye progresyon (Var/ Yok):	
Progresyon tarihi:	

AML’ye progresyon(Var/Yok):	
Progresyon tarihi:	
2.basamak kemoterapi:	
2.basamak kemoterapi başlama tarihi	
2.basamak tedaviye yanıtı: (tam yanıt/parsiyel yanıt/stabil hastalık/progresif hastalık):	
Yüksek Riskli MDS’ye progresyon (Var/ Yok):	
Progresyon tarihi:	
AML’ye progresyon(Var/Yok):	
Progresyon tarihi:	
Diğer kemoterapi başlama tarihi:	
Diğer tedaviye yanıtı(tam yanıt/parsiyel yanıt/stabil hastalık/progresif hastalık):	
Yüksek Riskli MDS’ye progresyon (Var/ Yok):	
Progresyon tarihi:	
AML’ye progresyon(Var/Yok):	
Progresyon tarihi:	
Seri stimüle edici ajan kullanımı (Var/Yok):	
Varsa kullanılan ajan:	
Sağkalım:	
Remisyonda hastalık süresi:	
Sağkalım süresi:	