

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE KRONİK
MİYELOMONOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA
OTOİMMÜN / OTOİNFLAMATUVAR HASTALIK
BİRLİKTELİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra KAZANCI

Trabzon-2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE KRONİK
MİYELOMONOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA
OTOİMMÜN / OTOİNFLAMATUVAR HASTALIK
BİRLİKTELİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra KAZANCI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nergiz ERKUT

Trabzon-2025

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. NERGİZ ERKUT’a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma, Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bulduğum noktaya gelmemde karşılıksız emekleri olan, hayatım boyunca verdiğim her kararı sorgusuz destekleyen, her daim gölgelerinde kendime yer edindiğim sevgili aileme,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Kübra KAZANCI

Trabzon, 2025

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kurumumuzda ayaktan veya yatarak takip ve tedavi edilen Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Kronik Miyelomonositik Lösemi (KMML) tanılı olgularda otoimmün / otoinflamatuar hastalık birlikteliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2014–2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve servisinde değerlendirilmiş ve MDS veya KMML tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar verileri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, MDS tanısına yönelik sitogenetik incelemeleri, klinik özellikleri ile tanı ve tedavi yaklaşımları, otoimmün / otoinflamatuar hastalık varlığı ve tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 277 MDS ve 42 KMML tanılı olmak üzere toplam 319 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %44,8'i kadın, %55,2'si erkek olup, tanı anındaki ortalama yaş 69,4 yıl olarak saptanmıştır. Tanı anında hastalarının %73,4'ü (n=237) düşük risk ve %25,7'si (n=82) yüksek risk olarak tespit edilmiştir. Hastaların %16,9'unda (n=54) otoimmün / otoinflamatuar hastalık tespit edilmiştir. En sık izlenen otoimmün / otoinflamatuar hastalıklar kollajen doku hastalığı ve Hashimoto tiroiditi idi. Otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre lenfosit sayısı daha düşük olarak izlenmiştir. Ayrıca otoimmün / otoinflamatuar hastalıklı olanlarda olmayanlara göre lösemik transformasyon oranı daha az ve hayatta kalma oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Tanı sonrası ortalama sağkalım süresi tüm hasta grubu için 52,9 ay olup idi. Tek değişkenli analizde MDS ve KMML hastalarında kadın cinsiyet, lösemik transformasyon yokluğu, düşük hastalık riski, daha az sitopeni sayısı, otoimmün hastalık varlığı, steroid ve sentetik konvansiyonel DMARD kullanımı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği ile lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve ferritin düzeyi düşüklüğünün daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise, lösemik transformasyon yokluğu, daha az sitopeni sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği ve ferritin düzeyi düşüklüğünün sağkalım için bağımsız olumlu faktör olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: MDS ve KMML hastalarında edinisel bağışıklık sistemindeki değişimlerin hastalığın seyri ve prognozunda önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, lenfosit sayısının prognostik bir belirteç olabilir. Ek olarak CRP, abümin ve ferritin gibi inflamatuvar markırlarıda prognozu değerlendirmede yol gösterici olabilir. Bu bulguların prognostik değere sahip olduğu, ancak mevcut uluslararası skorlama sistemlerine entegrasyonu için daha fazla çalışmaya ve bu bulguların farklı kohortlarda doğrulanmasına ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom, Kronik Miyelomonositik Lösemi, Otoimmün Hastalık, Otoinflamatuvar Hastalık, Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to evaluate the coexistence of autoimmune and autoinflammatory diseases in patients diagnosed with Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) who were followed up and treated as inpatients or outpatients at our institution.

Materials and Methods: This retrospective study included patients diagnosed with MDS or CMML between 2014 and 2024 at the Hematology outpatient clinic and inpatient wards of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine. Demographic characteristics, laboratory parameters at the time of diagnosis, bone marrow aspiration and biopsy findings, cytogenetic analyses for MDS diagnosis, clinical features, diagnostic and therapeutic approaches, presence of autoimmune/autoinflammatory diseases, and their treatments were reviewed retrospectively.

Results: A total of 319 patients were included, comprising 277 with MDS and 42 with CMML. Of the patients, 44.8% were female and 55.2% male, with a mean age at diagnosis of 69.4 years. At diagnosis, 73.4% (n=237) were classified as low-risk, and 25.7% (n=82) as high-risk. Autoimmune/autoinflammatory diseases were identified in 16.9% (n=54) of the patients. The most frequently observed conditions were connective tissue diseases and Hashimoto's thyroiditis. Patients with autoimmune/autoinflammatory diseases had significantly lower lymphocyte counts compared to those without such conditions. Additionally, this group had a lower rate of leukemic transformation and a higher overall survival rate. The mean survival time after diagnosis for the entire cohort was 52.9 months.

In univariate analysis, female sex, absence of leukemic transformation, lower disease risk, fewer cytopenias, presence of autoimmune disease, use of corticosteroids and conventional synthetic DMARDs, higher leukocyte, neutrophil, platelet, and albumin levels, as well as lower lymphocyte count, CRP level, and ferritin level, were all associated with longer survival. In multivariate analysis, absence of leukemic transformation, fewer cytopenias, higher platelet and albumin

levels, and lower ferritin levels were identified as independent favorable prognostic factors for survival.

Conclusion: This study suggests that alterations in the adaptive immune system may play a significant role in the course and prognosis of MDS and CMML. Specifically, lymphocyte count may serve as a prognostic biomarker. Moreover, inflammatory markers such as CRP, albumin, and ferritin may provide valuable insights into prognosis assessment. While these findings appear to carry prognostic significance, further studies and validation in different cohorts are required for their integration into current international prognostic scoring systems.

Keywords: Myelodysplastic Syndrome, Chronic Myelomonocytic Leukemia, Autoimmune Disease, Autoinflammatory Disease, International Prognostic Scoring System (IPSS)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Miyelodisplastik Sendrom.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.4. Sınıflama.....	5
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Bulguları	6
2.1.7. Periferik Yayma ve Kemik İliğindeki Morfolojik Anormallikleri	9
2.1.8. Prognostik Özellikler	10
2.1.9. Tedavi	11
2.2. Kronik Miyelomonositik Lösemi	15
2.2.1. Tanım.....	15
2.2.2. Epidemiyoloji.....	15
2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez	15
2.2.4. Klinik Bulgular	16
2.2.5. Tanı ve Laboratuvar Bulguları	16
2.2.6. Prognostik Özellikler	17
2.2.7. Tedavi	18
2.3. Otoimmün / Otoinflamatuar Hastalıklar.....	18
2.3.1. Otoimmün / Otoinflamatuar Hastalıklara Genel Bakış	18
2.3.2. Epidemiyoloji.....	22
2.3.3. Tedavi	22

2.4. Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Miyelodisplastik Sendrom / Kronik Miyelomonositik Lösemi	22
2.4.1. Otoimmun/Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Miyelodisplastik Sendrom / Kronik Miyelomonositik Lösemi Birlikteliği	22
2.4.2. VEXAS Sendromu	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. MDS ve KMML Tanılı Hastaların Özellikleri	33
4.2. MDS ve KMML Hastalarının Sağkalım Analizleri	39
4.2.1. MDS ve KMML Hastalarının Cinsiyete Göre Sağkalım Analizleri.....	40
4.2.2. MDS ve KMML Hastalarının Lösemik Transformasyon Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	41
4.2.3. MDS ve KMML Hastalarının Risk Skoruna Göre Sağkalım Analizleri	42
4.2.4. MDS ve KMML Hastalarının Sitopeni Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	43
4.2.5. MDS ve KMML Hastalarının Yanıt Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	44
4.2.6. MDS ve KMML Hastalarının Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalık Varlığına Göre Sağkalım Analizleri	45
4.2.7. MDS ve KMML Hastalarının Biyolojik Hedefe Yönelik Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	46
4.2.8. MDS ve KMML Hastalarının Steroid Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	47
4.2.9. MDS ve KMML Hastalarının Sentetik Konvansiyonel DMARD Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	48
4.2.10. MDS ve KMML Hastalarının Kolşisin Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri	49
4.2.11. MDS ve KMML Hastalarının Yaşa Göre Sağkalım Analizleri.....	50
4.2.12. MDS ve KMML Hastalarının Lökosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	51
4.2.13. MDS ve KMML Hastalarının Nötrofil Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	52

4.2.14. MDS ve KMML Hastalarının Lenfosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	53
4.2.15. MDS ve KMML Hastalarının Monosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	54
4.2.16. MDS ve KMML Hastalarının Hemoglobin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri	55
4.2.17. MDS ve KMML Hastalarının Trombosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri	56
4.2.18. MDS ve KMML Hastalarının C-Reaktif Protein Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri	57
4.2.19. MDS ve KMML Hastalarının Albümin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri	58
4.2.20. MDS ve KMML Hastalarının Sedimentasyon Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri	59
4.2.21. MDS ve KMML Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri	60
4.2.22. MDS ve KMML Hastalarının Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Miyelodisplastik sendromun etiyolojik nedenleri (10).....	4
Tablo 2.	Dünya Sağlık Örgütü 5 miyelodisplastik sendrom sınıflaması (14)	5
Tablo 3.	Miyelodisplastik sendromda izlenen kromozomal anormallikler (24)	7
Tablo 4.	Miyelodisplastik sendromda izlenen somatik mutasyonlar (23).....	8
Tablo 5.	Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler (10).....	9
Tablo 6.	Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (27).....	10
Tablo 7.	Revize - Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (22)	10
Tablo 8.	Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi (28).....	11
Tablo 9.	Düşük riskli miyelodisplastik sendromlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar (35)	12
Tablo 10.	Otoimmünite / otoinflamatuvar hastalıkların genetik ve hücre sel temeli (58)	19
Tablo 11.	Otoimmün hastalıklar ve otoinflamatuvar hastalıkların immünolojik özellikleri (58).....	20
Tablo 12.	Ekstrahematolojik özelliklere sahip miyelodisplastik sendrom ilişkili otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklara ait veriler (18)	23
Tablo 13.	MDS ve KMML hastalarının klinik özellikleri	33
Tablo 14.	MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumları	34
Tablo 15.	MDS ve KMML hastalarında izlenen otoimmün / otoinflamatuvar hastalık tipleri	35
Tablo 16.	MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık için aldığı tedavileri	36
Tablo 17.	MDS ve KMML hastalarının biyokimyasal parametreleri.....	37
Tablo 18.	MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre yaş ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 19.	MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre cinsiyet ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	39
Tablo 20.	MDS ve KMML hastalarının sağkalım oranları ve beklenen sağkalım süresi	40
Tablo 21.	MDS ve KMML hastalarının cinsiyete göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	40
Tablo 22.	MDS ve KMML hastalarında lösemik transformasyon durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	41

Tablo 23.	MDS ve KMML hastalarının risk skoruna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	42
Tablo 24.	MDS ve KMML hastalarında sitopeni sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	43
Tablo 25.	MDS ve KMML hastalarının yanıt durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	44
Tablo 26.	MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuar hastalık varlığına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	45
Tablo 27.	MDS ve KMML hastalarında biyolojik hedefe yönelik tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	46
Tablo 28.	MDS ve KMML hastalarında steroid tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	47
Tablo 29.	MDS ve KMML hastalarında sentetik konvansiyonel DMARD tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	48
Tablo 30.	MDS ve KMML hastalarında kolşisin tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	49
Tablo 31.	MDS ve KMML hastalarında yaşa göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	50
Tablo 32.	MDS ve KMML hastalarında lökosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	51
Tablo 33.	MDS ve KMML hastalarında nötrofil sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	52
Tablo 34.	MDS ve KMML hastalarında lenfosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	53
Tablo 35.	MDS ve KMML hastalarında monosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	54
Tablo 36.	MDS ve KMML hastalarında hemogloblin düzeyi göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	55
Tablo 37.	MDS ve KMML hastalarında trombosit sayısı göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	56
Tablo 38.	MDS ve KMML hastalarında CRP düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	57
Tablo 39.	MDS ve KMML hastalarında albümin düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	58
Tablo 40.	MDS ve KMML hastalarında sedimentasyon düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi	59

Tablo 41.	MDS ve KMML hastalarında ferritin düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi.....	60
Tablo 42.	MDS/KMML olan hastalarda risk faktörlerinin ölüme etkisinin çok değişkenli analizi	62



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Örneklerle immünolojik hastalık sürekliliği (58).....	21
Şekil 2.	Miyelodisplastik sendromlu hastalarında sık görülen otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar (63)	24
Şekil 3.	Tanımlanmamış klonal hematopoez, miyelodisplastik sendrom, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki ve gelişimindeki risk faktörleri (63).....	25
Şekil 4.	VEXAS sendromu patofizyolojisi (69)	27
Şekil 5.	VEXAS sendromunda görülen cilt tutulumları (70)	28
Şekil 6.	VEXAS sendromunda görülen klinik bulgular (68).....	28
Şekil 7.	Vexas Sendromunda görülen klinik bulgular (71)	29
Şekil 8.	Otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların dağılımı	35
Şekil 9.	MDS ve KMML hastalarının sağkalım grafiği	40
Şekil 10.	MDS ve KMML hastalarında cinsiyete göre sağkalım analizi	41
Şekil 11.	MDS ve KMML hastalarında lösemik transformasyon durumuna göre sağkalım analizi	42
Şekil 12.	MDS ve KMML hastalarında risk skoruna göre sağkalım analizi	43
Şekil 13.	MDS ve KMML hastalarında sitopeni sayısına göre sağkalım analizi	44
Şekil 14.	MDS ve KMML hastalarının yanıt durumuna göre sağkalım analizi	45
Şekil 15.	MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığına göre sağkalım analizi.....	46
Şekil 16.	MDS ve KMML hastalarının biyolojik hedefe yönelik tedavi durumuna göre sağkalım analizi.....	47
Şekil 17.	MDS ve KMML hastalarının steroid tedavi durumuna göre sağkalım analizi	48
Şekil 18.	MDS ve KMML hastalarının sentetik konvansiyonel DMARD tedavi durumuna göre sağkalım analizi.....	49
Şekil 19.	MDS ve KMML hastalarının kolşisin tedavi durumuna göre sağkalım analizi	50
Şekil 20.	MDS ve KMML hastalarının yaşa göre sağkalım analizi	51
Şekil 21.	MDS ve KMML hastalarının lökosit sayısına göre sağkalım analizi	52
Şekil 22.	MDS ve KMML hastalarının nötrofil sayısına göre sağkalım analizi	53
Şekil 23.	MDS ve KMML hastalarında lenfosit sayısına göre sağkalım analizi	54

Şekil 24.	MDS ve KMML hastalarında monosit sayısına göre sağkalım analizi	55
Şekil 25.	MDS ve KMML hastalarında hemoglobin düzeyine göre sağkalım analizi	56
Şekil 26.	MDS ve KMML hastalarında trombosit sayısı göre sağkalım analizi	57
Şekil 27.	MDS ve KMML hastalarında CRP düzeyine göre sağkalım analizi	58
Şekil 28.	MDS ve KMML hastalarında albümin düzeyine göre sağkalım analizi	59
Şekil 29.	MDS ve KMML hastalarında sedimentasyon düzeyine göre sağkalım analizi	60
Şekil 30.	MDS ve KMML hastalarında ferritin düzeyine göre sağkalım analizi	61

KISALTMALAR DİZİNİ

AA :	Aplastik anemi
Allo-HKHN :	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
AML :	Akut miyeloid lösemi
AZA :	Azasitidin
ATG :	Anti-timosit globulin
cnLOH:	heterozigotluk kayıplı nötral kopya. a%≤25 yaşa göre ayarlanmış kemik iliği selülaritesi
CsA :	Siklosporin A
DA :	Darbopoetin
DER :	Derive kromozom
DFO :	Deferoksamin
DFX :	Deferasiroks
DİC :	Disentrik kromozom
DLI :	Donör lenfosit infüzyonu
DMARD :	Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
DNA:	Deoksiriboz nükleik asit
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
EMA :	Avrupa İlaç Kurumu
EPO :	Eritropoetin
ES :	Eritrosit süspansiyonu
EUI :	Eritropoez uyarıcı ilaçlar
EWOG-MDS:	Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom Avrupa Çalışma Grubu
FDA :	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FISH :	Floresan in situ hibridizasyon

G-CSF :	Granülosit koloni stimülan faktör
Hb :	Hemoglobin
HLA :	Human lökosit antijen
HMA :	Hipometile edici ajanlar
ICUS :	Önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni
IDIC :	İzodisentrik kromozom
IL :	İnterlökin
IPSS :	Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi
İST :	İmmünosupresif tedavi
IWG:	Uluslararası Çalışma Grubu
Kİ :	Kemik iliği
KMPN :	Kronik miyeloproliferatif neoplaziler
KML :	Kronik myeloid lösemi
KMML :	Kronik miyelomonositik lösemi
MDS :	Miyelodisplastik sendrom
MDS-EB :	Artmış blastlı miyelodisplastik sendrom
MDS/MPN :	Miyelodisplastik sendrom / miyeloproliferatif neoplazi
MDS-U :	Sınıflanmamış miyelodisplastik sendrom
MHC :	Majör histokompatibilite kompleksi
ML-DS :	Down sendromlu çocuklarda lösemi
MM :	Multiple Myelom
MMM :	Mayo moleküler model
MMS :	Mutlak monosit sayısı
MNS :	Mutlak nötrofil sayısı
NGS :	Yeni nesil sekanslama

NK :	Doğal öldürücü
PK :	Perikerik kan
PNH :	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
PMF :	Primer miyelofibrozis
RARS :	Halka sideroblastlı refrakter anemi
RCUD :	Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeni
R-IPI :	Revize Uluslararası Prognostik Skorlama
TNF :	Tümör nekrozis faktör
TPO-RA :	Trombopoetin reseptör agonisti
TS :	Trombosit süspansiyonu
VEXAS :	Vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoinflamatuar, somatik
VOD :	veno-oklizif hastalık
WPSS :	Dünya Sağlık Örgünü Sınıflamasını Temel Alan Prognostik Skorlama Sistemi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mielodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik kök hücrelerdeki mutasyonlardan kaynaklanan klonal hematopoez, sitopeniler (anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni) ve displastik değişiklikler ile karakterize edilen heterojen bir hematolojik neoplazi grubudur (1). MDS ile ilişkili mutasyonların nedeninin çoğu bilinmemekle birlikte, sitotoksik kemoterapi, iyonize radyasyon, çevresel toksinler, aşırı alkol tüketimi, kronik infeksiyon veya otoimmün hastalıklar muhtemel risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (2). Ayrıca genetik anormallikler de MDS gelişimine katkıda bulunabilir (1).

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), miyelodisplastik ve miyeloproliferatif özellikleri içeren heterojen klonal hematolojik bir hastalıktır (3). KMML'nin etiopatogenezi net olmamakla birlikte, özellikle miyeloproliferatif varyantında RAS yolağı genlerindeki mutasyonlar suçlanmaktadır (4).

MDS ve KMML hastalarında kemik iliği mikroçevresinde inflamatuvar değişiklikler izlenmektedir. Bu durum sistemik otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkları doğal veya adaptif immün tepkinin uyarılması yoluyla desteklemektedir. 2020 yılında keşfedilen ilk Vexas sendromu vakası ile patofizyolojik ortak yolağı destekler niteliktedir (5). MDS ve KMML’de lenfosit hücrelerinde fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Ayrıca MDS dahil olmak üzere tedaviye bağlı miyeloid neoplazmların, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların immünosüpresyon yapan ve DNA’yı hasarlayan tedavileri sonucunda gelişebilmektedir (6). Tümör nekroz faktörü- (TNF)-a ve interferon (IF)-g gibi inflamatuvar sitokinlerin artan salınımı, miyeloid öncü hücrelerin apoptozunu tetikleyerek sitopenilere yol açtığı bilinmekte olup, MDS / KMML patogenezinde kemik iliği mikroçevresinde inflamatuvar süreçlerin de rol aldığı bilinmektedir (7).

Bu uzmanlık tez çalışmasında MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliğini ortaya koymak; tanı, tedavi ve hastalık yönetiminde yeni yöntemler geliştirilmesine katkı sunmak amaçlanmıştır. Bu amaçla

2014 ve 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde MDS ve KMML tanısı alan 1067 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyelodisplastik Sendrom

2.1.1. Tanım

Miyelodisplastik sendrom (MDS); klonal hematopoez, sitopeniler ve displastik değişiklikler ile karakterize heterojen bir hematolojik neoplazi grubudur. Hastalarda anemi, trombositopeni, nötropeni ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm ile ilişkili çeşitli semptom ve bulgular izlenebilir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

MDS genel popülasyonda 100.000’de 4 kişide görülmektedir. Hastalığın ortanca tanı yaşı 70’tir ve MDS gelişme riski yaşla birlikte artış göstermektedir (8). 50 yaş altı kişilerde görülme sıklığı nadirdir. Çocuklarda germline mutasyonu olanlarda izlenebilir. Ek olarak tedavi ve bazı hematolojik hastalıklara sekonder olarak görülebilmektedir (9). MDS sıklıkla erkeklerde görülmekle birlikte, del(5q)’lu MDS daha çok kadınlarda izlenir (8).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

MDS hastalarının %80’inde etiyoloji bilinmemekle birlikte, çevresel toksinler (sigara, benzen vb.), sitotoksik kemoterapi, iyonize radyasyon, yaşlılık, obezite, otoimmün hastalıklar ve yapısal genetik değişiklikler predispozan faktörler olarak belirtilmektedir (2)

Tablo 1. Miyelodisplastik sendromun etiyolojik nedenleri (10)

Kalıtsal nedenler
Yapısal genetik değişiklikler
Down sendromu (trizomi 21)
Trizomi 8 mozaikliği
Ailevi monozomi 7
Nörofibromatozis 1
Germ hücreli tümörler (embriyonal disgenezis)
Konjenital nötropeni (Kostmann sendromu veya Shwachman-Diamond sendromu)
DNA onarım bozuklukları
Fanconi anemisi
Ataksi telenjiektazi
Bloom sendromu
Kseroderma pigmentozum
Mutajen-detoksifikasyon (GSTq1-null)
Edinilse faktörler
Yaşlılık
Mutajen maruziyeti
Genotoksik tedavi
Alkilleyici ajanlar
Topoizomera II inhibitörleri
İyonize radyasyon
Beta yayıcılar (örneğin, radyoaktif P-32)
Hematopoetik hücre nakli
Çevresel/mesleki etkenler (benzen vb.)
Tütün kullanımı
Aplastik anemi
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Polisitemi vera
Obezite

DNA: Deoksiriboz nükleik asit.

MDS hastalarında hematopoetik kök hücrede çeşitli mutasyonlar ile birlikte, inefektif hematopoez ve displazi izlenmektedir (11). Belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoezde (CHIP) ise, MDS ilişkili mutasyonlar izlenmekle birlikte, inefektif hematopoez ve displazi gözlenmemektedir (12). Ayrıca MDS hastalarının %90'ından fazlasında somatik mutasyonlar gözlenmektedir (13) .

2.1.4. Sınıflama

MDS’de kemik iliği blast sayısı, displazi derecesi, sitogenetik ve moleküler anormallikler dikkate alınarak sınıflama yapılmaktadır. En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5 MDS sınıflamalarıdır (14) .

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 5 miyelodisplastik sendrom sınıflaması (14)

	Blast	Sitogenetik	Mutasyon
Genetik anormallikler ile tanımlanmış MDS			
Düşük blastlı ve izole 5q delesyonlu MDS (MDS-5q)	<%5 Kİ ve <%2 PK	Yalnız del(5q) veya -7/del(7q) dışında bir başka anormallikle birlikte	
Düşük blastlı ve SF3B1 mutasyonlu MDS (MDS-SF3B1)	<%5 Kİ ve <%2 PK	del(5q), -7 veya kompleks karyotipin yokluğu	SF3B1
Biallelik TP53 inaktivasyonlu MDS (MDS-biTP53)	<%20 Kİ ve PK	Genellikle kompleks karyotip	≥2 TP53 mutasyonu veya >1 mutasyon, TP53 kopya sayısı kaybı veya cnLOH kanıtı ile birlikte
Morfolojik olarak tanımlanmış MDS			
Düşük blastlı MDS (MDS-LB)	<%5 Kİ ve <%2 PK		
Hipoplastik MDS (MDS-h) ^a	<%5 Kİ ve <%2 PK		
Artmış blastlı MDS (MDS-IB)			
MDS-IB1	%5-9 Kİ veya %2-4 PK		
MDS-IB2	%10-19 Kİ veya %5-19 PK veya Auer cisimciği		
Fibrozisli MDS (MDS-f)	%5-19 Kİ veya %2-19 PK		

MDS: miyelodisplastik sendrom, Kİ: kemik iliği, PK: periferik kan, cnLOH: heterozigotluk kayıplı nötral kopya. ^a%≤25 yaşa göre ayarlanmış kemik iliği selülaritesi

2.1.5. Klinik Bulgular

MDS'nin klinik belirtileri anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığına göre değişkenlik göstermektedir. Anemiye bağlı halsizlik, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, baş dönmesi, dengesizlik, çarpıntı ve kognitif bozukluklar, lökopeniye bağlı ateş, infeksiyon bulguları ve trombositopeniye bağlı kolay morarma, kanama izlenmektedir. Hastaların bazıları ise asemptomatik olup rutin kan tetkikleri değerlendirilmesi esnasında tanı alabilmektedir (15).

MDS'de hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati nadirdir. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar nadirdir ve genellikle MDS'nin akut lösemiye dönüşümü temsil etmektedir (16).

MDS'de lenfositler malign klonal köken almamasına rağmen adaptif immünyetede anormallikler izlenmektedir. Bu hastalarda immünglobulin üretiminde çeşitli anormallikler gözlenir ve hipogammaglobunemi veya hipergammaglobunemi gibi patolojiler dikkati çekmektedir (17).

MDS'de otoimmün ve otoinflamatuvar durumlar, genel popülasyona kıyasla daha yaygındır ve MDS hastalarının %10 ile %20'sinde görülebilmektedir. Bu durum yüksek riskli MDS hastalarında daha da artmaktadır (18). En sık görülen otoimmün durumlar; kronik romatizmal kalp hastalığı (%7), romatoid artrit (%6), pernisiyöz anemi (%6), psöriyazis (%2) ve polimiyaljia romatikadır (%2). Diğer otoimmün anomaliler arasında sweet sendromu, perikardit, plevral efuzyon, deri ülserleri, iritis, miyozit, periferik nöropati ve saf kırmızı hücre aplazisi bulunur (19).

2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

MDS hastalarında sıklıkla makrositik veya normositik anemi mevcuttur. Pansitopeni %50 civarında görülebilir. İzole nötropeni veya trombositopeni görülme oranı %5'den azdır (20).

Periferik kan yaymasında eritrosit, lökosit ve trombositlerde displazi bulguları izlenmektedir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi sıklıkla hipersellüler veya normosellülerdir, fakat hastaların yaklaşık %10'unda hiposellüler olarak

gözlenebilir. MDS'nin morfolojik olarak karakteristik özelliği bir ya da birden fazla seride displazi görülmesidir. Bu displastik değişikliklerin MDS lehine değerlendirilebilmesi için serideki hücrelerin eşik değer olarak %10 ya da fazlasında görülmesi gereklidir. Megakaryositler için bu sınır yaklaşık %30-40 olmalıdır (21).

MDS'de sitogenetik ve moleküler anormallikler tanı, sınıflandırma, prognostik risk grubunun belirlenmesi ve tedavinin seçilmesi için gereklidir (22). Kromozom bantlama yöntemi ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile hastalarda kromozomal anormalliler saplanmaktadır. Sitogenetik anormalliklerin hiçbirisi MDS için spesifik değildir. Somatik mutasyonlar hastaların %90'ından fazlasında izlenmektedir. En yaygın olarak mutasyona uğramış genler arasında DNMT3A, TET2, IDH, ASXL1, TP53, RUNX1, SF3B1, U2AF1, SRSF2 ve ZRSR2 bulunur (23). MDS'de sık görülen kromozom anormallikler ve gen mutasyonları tablo 3 ve tablo 4'de yer verilmiştir.

Tablo 3. Miyelodisplastik sendromda izlenen kromozomal anormallikler (24)

Hastalık	Kromozom anomalik	Sıklık	İlgili genler*
Dengeli olmayan kromozomal anormallikler	+8	%10	
	-7/del(7q)	%10	
	del(5q)	%10	
	del(20q)	%5-%8	
	-Y	%5	
	del(17p)	%3-%5	TP53
	-13/del(13q)	%3	
	del(11q)	%3	
	del(12p)/t(12p)	%3	
	del(9q)	%1-%2	
	idic(X)(q13)	%1-%2	
Dengeli kromozomal anormallikler	t(1;3)(p36.3;q21.3)	%1	PRDM16
	t(2;11)(p21;q23.3)/t(11q23.3)	%1	KMT2A
	inv(3)(q21.3q26.2)	%1	MEKOM
	t(6;9)(p23.3;q34.1)	%1	DEK
Tedavi ilişkili MDS kromozomal anormallikler	-7/del(7q)	%50	
	del(5q)	%40 ila %45	
	dic(5;17)(q11.1-13;p11.1-13)	%5	TP53
	der(1;7)(q10;p10)	%3	
	t(3;21)(q26.2;q22.1)	%2	MEKOM
	t(11;16)(q23.3;p13.3)/t(11q23)	%3	KMT2A

MDS: Miyelodisplastik sendrom , - : monozomi , + : trizomi , del : delesyon , t : translokasyon , idic : izodisentrik kromozomu , dic : disentrik kromozom , der : derive kromozom

Tablo 4. Miyelodisplastik sendromda izlenen somatik mutasyonlar (23)

Gen fonksiyonu	Mutant gen	Sıklık	Fenotip	Prognoz
Epigenetik düzenleyicileri	DNMT3A	%5-10	AML transformasyonu Düşük TS	Kötü
	TET2	%20		Etkisiz
	IDH1 ve IDH2	%5-10	Düşük LS	Kötü
Splicing komponentleri	SF3B1	MDS'de %20 RARS-T'de %65	İnefektif eritropoez Halka sideroblast Makrositik anemi	İyi
	SRSF2	%10-20		Kötü
	U2AF1	<%10		Kötü
	ZRSR2	<%10	İzole nötropeni Kemik iliğinde artmış blast AML transformasyonu	Kötü
Kromatin modifiye edicileri	ASXL1	%10-20		Kötü
	EZH2	%10		Kötü
Transkripsiyon düzenleyicileri	ETV6	%2-5		Kötü
	RUNX1	%15		Kötü
	BCOR	%5		Kötü
Kohezin kompleks komponentleri	STAG2	<%10		Kötü
	CTCF	<%5		Kötü
	SMC1A	<%5		Kötü
DNA tamir geni	TP53	%5-10	Düşük TS Kompleks karyotip Tedavi ilişkili - MDS	Kötü
Sinyal transdüksiyon genleri	JAK	RARS-T'de %50		Kötü
	KRAS	%2-5		Kötü
	CBL	%2-5		Kötü

AML: akut miyeloid lösemi, TS: toplam sağ kalım, LS: lösemisiz sağ kalım, MDS: miyelodisplastik sendrom, RARS-T: halka sideroblast refrakter anemi - trombositoz.

Multiparametrik akım sitometri miyeloid veya progenitor hücrelerde anormal farklılaşma paterni veya anormal antijen sunumunu gösterebilir. Akım sitometri ile klonalite belirlenebilir ve şüpheli olgularda tanı koymada yardımcı olabilir (25).

MDS genellikle sitopeni veya sitopeni ile ilişkili semptom ve bulguların varlığında düşünülmelidir. Tanı persistant sitopeni (>4 ay), displazi, MDS ilişkili sitogenetik ve/veya moleküler özelliklere göre konulmaktadır. Tanı için ilaç, toksin, vitamin eksikliği, infeksiyöz veya diğer bir durumla açıklanamayan bir veya daha fazla sitopeni;

- Hemoglobin – <10 g/dL (100 g/L)
- Mutlak nötrofil sayısı (MNS) – <1.8 x 10⁹ /L (<1800/mikroL)
- Trombosit – <100 x 10⁹ /L (<100.000/mikroL)

MDS tanısında kemik iliği ve/veya periferik kanda blast oranı %20'den az olmalıdır. Kemik iliği ve/veya periferik kanda eritroid seri, miyeloid seri ve megakaryositik seride %10 üzerinde displazi bulguları gereklidir (26). MDS ilişkili kromozomal anormallikler ve/veya somatik mutasyonların varlığı tanıyı desteklemektedir. AML'ye spesifik olan t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) ve t(15;17)(q22;q21.1) genetik anormallikler olmamalıdır (26).

2.1.7. Periferik Yayma ve Kemik İliğindeki Morfolojik Anormallikleri

MDS'de izlenen periferik yayma ve kemik iliğindeki hücrelerin morfolojik anormallikleri tablo 5'de gösterilmiştir (10).

Tablo 5. Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler (10)

Hücre serisi	Periferik kan	Kemik iliği
Eritroid	Makroovalositler Eliptositler Akantositler Stomatositler Gözyaşı hücreleri Çekirdekli eritrositler Bazofilik noktalanma Howell-Jolly cisimcikleri	Megaloblastoid değişiklikler Nükleer tomurcuklanma Nükleuslar arası köprüleşme Nükleer fragmentasyon Multinükleasyon Ring sideroblastlar Sitoplazmik vakuolizasyon
Miyeloid	Pseudo-Pelger-Huet anomalisi Granülaritede azalma Granül olmaması Nükleer çubuklar Hipersegmentasyon Halka şeklinde çekirdek Pseudo-Chediak-Higashi granülleri Döhle cisimcikleri	Küçük ya da bazen büyük boyut Nükleo/sitoplazmik uyumsuzluk Miyeloid düzeyde olgunlaşma duraksaması Döhle cisimcikleri Auer rod Anormal nükleer şekil Monosit hücre artışı Olgunlaşmamış ALIP
Megakaryositer	Dev trombositler Hipogranüler veya agranüler trombositler	Mikromegakaryositler Nükleer hipolobülasyon Büyük mononükleer formlar Çok sayıda ayrı nükleus Multinükleasyon Hipogranülasyon

ALIP: Olgunlaşmamış öncül hücrelerin anormal yerleşimi

2.1.8. Prognostik Özellikler

MDS’de sıklıkla kullanılan prognostik skarlama sistemleri aşağıda belirtilmiştir; (22).

Tablo 6. Uluslararası Prognostik Skarlama Sistemi (27)

	Skor				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip ^a	İyi	Orta	Kötü	-	-
Sitopeni ^b	0/1	2/3	-	-	-
^a Sitogenetik, iyi: normal, yalnız -Y, yalnız del(5q), yalnız del(20q), kötü: kompleks (≥3 anormallik) veya kromozom 7 anormallik, orta: diğer anormallikler					
^b Sitopeni, hemoglobin düzeyi <10 g/dl, nötrofil sayısı < 1.8×10 ⁹ /l ve trombosit sayısı < 100×10 ⁹ /l					
Düşük risk: 0 puan; orta-1 risk: 0.5-1.0 puan; orta-2 risk: 1.5-2.0 puan; yüksek risk: ≥2.5 puan					
Sağ kalım, düşük risk: 5.7 yıl; orta-1 risk: 3.5 yıl; orta-2 risk: 1.1 yıl; yüksek risk: 0.4 yıl					

Tablo 7. Revize - Uluslararası Prognostik Skarlama Sistemi (22)

	Skor						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Kemik iliği blast (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Sitogenetik ^a	Çok iyi	-	İyi	-	Orta	Kötü	Çok kötü
Hemoglobin	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Trombosit	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Nötrofil	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-
^a Sitogenetik, çok iyi risk: -Y, del(11q); iyi risk: normal, del(5q), del (12p), del (20q), çiftli del (5q); orta risk: del (7q), +8, +19, i(17q), kötü risk: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) ve 3 kompleks anormallik çifti; çok kötü risk: >3 kompleks anormallik							
Çok düşük risk: ≤1.5 puan, düşük risk: >1.5-≤3.0 puan; orta risk: >3.0-≤4.5 puan; yüksek risk: >4.5-≤6.0 puan; çok yüksek risk: >6.0 puan							
Sağ kalım, çok düşük risk: 8.8 yıl, düşük risk: 5.3 yıl; orta risk: 3 yıl; yüksek risk: 1.6 yıl; çok yüksek risk: 0.8 yıl							

Tablo 8. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi (28)

	Skor			
	0	1	2	3
DSÖ kategorisi	RCUD, RARS, izole del(5q) MDS	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip ^a	İyi	Orta	Kötü	
Ciddi anemi	Yok	Mevcut	-	-
^a Sitogenetik, iyi: normal, yalnız -Y, yalnız del(5q), yalnız del(20q), kötü: kompleks (≥ 3 anormallik) veya kromozom 7 anormallik, orta: diğer anormallikler				
Çok düşük risk: 0 puan; düşük risk: 1 puan; orta risk: 2 puan; yüksek risk: 3-4 puan; çok yüksek risk: 5-6 puan				
Sağ kalım: çok düşük risk: 11.6 yıl; düşük risk: 9.3 yıl; orta risk: 5.7 yıl; yüksek risk: 1.8 yıl; çok yüksek risk: 1.1 yıl				

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, RCUD: tek seri displazili refrakter sitopeni, RARS: halka sideroblastlı refrakter anemi, MDS: miyelodisplastik sendrom, RCMD: çok seri displazili refrakter sitopeni, RAEB: artmış blastlı refrakter anemi.

2.1.9. Tedavi

Asemptomatik hastaların tedavisi ile sağkalımın düzeldiği gösterilememiştir. Semptomatik anemi, trombositopeni ve/veya nötroopenisi olan hastalarda tedavi önerilmektedir. Tedavi seçenekleri risk sınıflaması ve hastaların tıbbi tedaviye uygunluklarına göre belirlenir (29).

Düşük Risk: IPSS'ye göre düşük risk ve orta I risk grubu,

Yüksek Risk: IPSS'ye göre orta II ve yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir (29).

2.1.9.1. Düşük Riskli Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarında Tedavi

Del(5q) olmayan ve anemisi olan hastalarda; rekombinant eritropoetin (EPO) veya darbepoetini içeren eritropoez uyarıcı ilaçların (EUI) kullanılması önerilmektedir. Serum EPO düzeyi <500 mU/mL olan hastalarda tedavide EPO+/- granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) verilmesi düşünülmelidir. EPO dozu 60.000 Ü/hafta ile başlanır ve doz haftada üçe bölünerek veya tek seferde verilebilir. Darbepoetin ise 150 µg/hafta veya 300 µg/14 gün şeklinde başlanmalıdır. Sekiz

haftalık tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılır. Tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir (30). Del(5q) olmayan, anemisi olan EÜI yanıtı olmayan veya serum EPO>500 mÜ/mL olan hastalarda; azasitidin (AZA) ve desitabinin gibi hipometile edici ajanlar (HMA), luspatercept ve lenalidomid kullanılması önerilmektedir (31). Luspatercept, geç evre eritropoezi artırarak MDS’de anemiyi iyileştirebilen bir eritroid olgunlaşma ajanıdır. Ring sideroblast (RS) oranı >%15 olan veya >%5 olup SF3B1 mutasyonu taşıyan ve kemik iliği blast oranı <%5 hastalar için luspatercept uygun tedavi seçeneğidir (32). ATG ve siklosporin A’yı (CsA) içeren immünsupresif tedavi (IST) ise; 60 yaş altı, düşük veya orta 1 IPSS’li olan, eritrosit süspansiyon (ES) transfüzyon bağımlılığı kısa süreli olan, hiposellüler kemik iliği, kemik iliğinde blast oranı <%5, normal sitogenetik veya trizomi 8, HLA-DR 15 pozitifliği, PNH klonu olan hastalarda önerilmektedir (31).

Del(5q) ve anemisi olan hastalarda; lenalidomid tercih edilmektedir. Lenalidomid hastaların 2/3’ünde transfüzyon ihtiyacını azaltır. Önerilen tedavi dozu 28 günde bir kez, 21 gün süreyle 10 mg/gündür . İlk yanıt değerlendirmesi için en az 4 ay tedaviye devam edilmelidir (33).

İki veya üç seride sitopenileri olan semptomatik hastaların tedavi seçeneklerini belirlerken belirli patolojik ve/veya klinik özellikler göz önünde bulundurulur. Bu hastalarda tedavisi seçenekleri arasında HMA, lenalidomid veya IST yer almaktadır (34)

Tablo 9. Düşük riskli miyelodisplastik sendromlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar (35)

İlaç adı	Doz
Epoetin alfa	Toplam 60.000 ünite, haftada 3’e bölünmüş doz
Darbepoietin	150 µg/hafta veya 300 µg/14 gün
Lenalidomid	5-10 mg 28 günde 1kez 21 gün
Luspatercept	1mg/kg başlangıç dozu (yanıtı göre doz ayarlanır) 3 haftada bir 8 siklus
ATG	40 mg/kg, 1-4 gün (at kaynaklı)
Azasitidin	75 mg/m ² subkütan 1-7 gün
Decitabin	20 mg/m ² IV 1-5 gün

ATG: Anti-timosit globulin

2.1.9.2. Yüksek Riskli Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarında Tedavi

Yüksek risk grubundaki hastalarda uzun süreli sağ kalıma ulaşmak ve hastalığın doğal seyrini değiştirmek hedeflenmelidir. MDS'li hastalar çoğunlukla ileri yaşta olup, eşlik eden hastalıklar nedeniyle tedaviye uyumda güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesi ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) vb. ve komorbidite değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek yoğunluklu tedavilere genel durumu iyi olan hastaların çoğu ve genel durumu orta olan hastaların bir kısmı uygunken, düşük yoğunluklu tedavilere genel durumu orta olan hastaların çoğu ve genel durumu kötü olan hastaların bir kısmı uygundur. İleri derecede genel durumu kötü olan hastalar için sadece destek tedavisi de tercih edilebilmektedir (30).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN), yüksek riskli MDS hastaları için kür şansı sağlamaktadır. Yüksek riskli ve/veya IPSS'ye göre orta I risk grubunda olan genç, tedaviye yanıtız ve semptomatik hastalarda tercih edilebilir. <75 yaş ve ECOG 0-2 olan hasta grubu allo-HKHN açısından değerlendirilmelidir. Allo-HKHN indüksiyonunda hasta kliniğine göre HMA veya AML benzeri remisyon indüksiyon / konsolidasyon tedavileri kullanılabilir (36). Yüksek yoğunluklu kemoterapi, tedaviye uygun olup allo-HKHN için uygun olmayan (verici yokluğu veya hasta tercihi gibi sebeplerle) hastalarda uygulanabilir. Ayrıca blast oranı >%10 olan hastalarda allo-HKHN öncesi blast yükünü azaltmak amacı ile verilebilir (37). Düşük yoğunluklu tedaviler arasında HMA'lar ve düşük yoğunluklu kemoterapi yer almaktadır. HMA'lar olan azasitidin ve desitabin, allo-HKHN için uygun olmayan yüksek riskli MDS hastalarında tedavi seçeneklerinden biridir. Azasitidin, standart kemoterapi veya destek tedavisine göre lösemiye dönüşüm riskini azalttığı, lösemisiz sağ kalım ve genel sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. Decitabin'in ise destek tedavisine göre progresyonsuz sağ kalımı uzattığı, lösemi dönüşüm riskini azalttığı, fakat genel sağ kalım ve lösemisiz sağ kalım üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (38) Venetoklaks, AML tedavisinde olduğu gibi HMA'lara eklenebilir (39). Ek olarak düşük doz kemoterapi olarak düşük doz sitozin arabinozid, yüksek doz kemoterapi için uygun olmayan semptomatik hastalarda kullanılabilir (40).

2.1.9.3. Relaps ve Refrakter Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarında Tedavi

Relaps veya refrakter MDS hastalarında performans durumu, komorbidite ve daha önce aldığı tedaviler değerlendirilerek planlama yapılır. Allo-HKHN sonrası relaps olan hastalarda tedavi seçenekleri; destek tedavisi, HMA, düşük veya yüksek yoğunluklu kemoterapiler, donör lenfosit infüzyonu (DLI) ve ikinci allo-HKHN'den oluşur (41). HMA sonrası relaps olan hastalarda, diğer HMA'nın kullanılması geçici bir yanıt sağlayabilir. Tedaviye HMA venetoklaks eklenebilir (42).

2.1.9.4. Destek Tedaviler

Hem anemiye ait semptomların giderilmesinde hem de hayat kalitesinin artırılmasında ES transfüzyonu önerilmektedir. Yaşa ve komorbiditeye göre Hb hedefi değişmekle birlikte, asemptomatik hastada transfüzyon için eşik Hb değeri 8 gr/dL, komorbidite varlığında 10 gr/dL olarak kabul edilmektedir (43).

Proflaktif trombosit süspansiyonu(TS) replasmanı, trombosit <10.000/mikroL olan hastalarda önerilmektedir. Aktif kanama, ateş, şiddetli enfeksiyon, hipoksi, koagülopati gibi durumlarda trombosit sayısı daha yüksek tutulmalıdır (43).

Demir şelasyonunun özellikle düşük-orta risk grubundaki MDS hastalarında, genel sağ kalım ve olaysız sağ kalımı uzattığı ve hematopoezi iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltabileceği yönünde de çalışmalar yayınlanmıştır. Demir yüklenmesinin kardiyak olaylar, karaciğer disfonksiyonu ve fibrozisi, enfeksiyon riskinde artış, allo-HKHN'ye düşük yanıt gibi olumsuz sonuçları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşam beklentisi 1 yılın üzerinde olan ve transfüzyona bağımlı düşük ve orta-1 risk grubundaki hastalarda, serum ferritin >1.000 mcg/L veya toplam 20 Ü ES transfüzyonu sonrası demir şelasyon tedavisi başlanmalıdır. Demir şelasyon tedavisi olarak, deferoksamin 20-60 mg/kg deri altı infüzyon, 8-12 saat /5-7 gün, deferasiroks suda dağılan tablet formu için ≥ 20 mg/kg/gün, günde 1 kez, tablet formu için ≥ 14 mg/kg/gün günde 1 kez ve deferipron 75 mg/kg/gün bölünmüş dozda günde 3 kez kullanılmaktadır (44).

Rutinde koruyucu antibiyotik, antifungal ve antiviral kullanımı önerilmez. Yüksek infeksiyon riski olan hastalarda (MNS <500/ μ L, yakın zamanda antibiyotik tedavisi alan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda HMA ile tedavi planlanıyorsa ilk 2-3 kürde koruyucu antibiyotik ve/veya antifungal tedavi önerilebilir. Tekrarlayan infeksiyonu olan hastalarda koruyucu antibiyotik, antifungal ve/veya antiviral kullanılabilir. Rutin G-CSF kullanımı önerilmemekle birlikte, tekrarlayan infeksiyonu ve MNS <500 /microL olan hastalarda G-CSF tedaviye eklenebilir (45). İnfeksiyon koruyucu önlemler arasında, influenza aşısının yıllık, konjuge pnömokok aşısı 13'ün tanı konmuş her hastaya tedavi kararına bakılmadan yapılması önerilmektedir. Diğer aşılarla ilgili spesifik bir endikasyon olmamakla birlikte; canlı atenué aşılar ciddi immün yetmezlikte kontrendikedir (45).

2.2. Kronik Miyelomonositik Lösemi

2.2.1. Tanım

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), hem miyeloproliferatif neoplazm (MPN) hem de MDS'nin klinik ve patolojik özelliklerine sahip bir hematolojik malignensidir. KMML periferik kanda monositoz, kemik iliğinde displazi, splenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve sitopeniler ile karakterizedir (46).

2.2.2. Epidemiyoloji

KMML en sık ileri yaş erkeklerde görülmektedir. Tanı yaşı ortalama 65 yıldır. Erkek / kadın oranı yaklaşık 1.5 ile 3 arasındadır (47) İnsidansı yaklaşık 100,000'de 1-2 kişidir (48).

2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez

KMML patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, en yaygın olarak trizomi 8 ve 7. kromozom anormallikleri görülmektedir (3). Ayrıca RAS yolağı gen mutasyon varlığı izlenebilmektedir. Kemik iliğinde inflamatuvar sitokinlerin arttığı mikroçevre ile karakterizedir (49)

2.2.4. Klinik Bulgular

Hastalarda halsizlik, tekrarlayan infeksiyonlar, peteşi, kanama, ekimoz, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi konstitusyonel semptomlar ile karakterizedir. Hepatosplenomegali özellikle proliferatif subtipte izlenmektedir (47) .

2.2.5. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

KMML tanısı, DSÖ5 sınıflamasına göre belirli ön koşulların ve destekleyici kriterlerin bir arada değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Tanının kesinleştirilebilmesi için tüm olgularda DSÖ5 tarafından tanımlanan ön koşulların eksiksiz biçimde sağlanması gerekmektedir (50).

Öncelikle, mutlak monosit sayısı (MMS) $\geq 1 \times 10^9/L$ olan hastalarda, DSÖ5 tarafından tanımlanan destekleyici kriterlerden en az birinin varlığı tanı için yeterlidir. Ancak MMS düzeyinin 0.5 ile $1 \times 10^9/L$ arasında olması durumunda, destekleyici kriterlerin hem birinci hem de ikinci maddeleri birlikte karşılanmalıdır.

DSÖ5'in ön koşul kriterleri dört temel başlıkta toplanmaktadır. Bunlar ;

- MMS $\geq 500/\mu L$ ($0.5 \times 10^9/L$) olması ve monosit oranının toplam lökositler içinde %10'un üzerinde bulunması,
- Periferik kan ve kemik iliğinde miyeloblast, monoblast ve promonositlerden oluşan blast oranının %20'nin altında seyretmesi,
- Kronik miyeloid lösemi (KML) ya da diğer kronik miyeloproliferatif neoplazilerin (KMPN) tanı kriterlerinin karşılanmadığı gösterilmesi
- irozin kinaz füzyonları içeren myeloid ya da lenfoid neoplazilerin dışlanmasını içermektedir (50).

Tanının desteklenmesi amacıyla üç temel kriter daha değerlendirilmektedir. Bunlar arasında, en az bir miyeloid hücre soyunda %10'un üzerinde morfolojik displazi varlığı, edinilmiş klonal sitogenetik veya moleküler düzeyde saptanan anormallikler ile periferik kan monosit alt gruplarında görülen anormal dağılım yer almaktadır. Bu son özellik, özellikle bilinen aktif otoimmün hastalıklar ya da

sistemik inflamatuvar sendromların bulunmadığı durumlarda klasik monosit oranının %94'ün üzerinde olmasıyla tanımlanır (50).

Bu yapılandırılmış tanı yaklaşımı, KMML'nin diğer hematolojik hastalıklardan ayırt edilmesinde ve uygun klinik yönetim stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (50).

2.2.6. Prognostik Özellikler

KMML'nin prognozu genellikle kötü seyretmektedir. Prognoz lökosit sayısı, periferik kan / kemik iliği blast yüzdesi, Hb düzeyi, transfüzyon ihtiyacı, karyotip, mutasyon durumuna (en sık *SRSF2*, *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH2*, *EZH2*, *UTX*) bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Medyan sağ kalım 20 ile 40 aydır. Hastaların 3'te 1'inde AML'ye dönüşüm izlenmektedir (51).

Prognozu değerlendirme de sıklıkla MMM (Mayo moleküler model) kullanılmaktadır (52).

MMM (Mayo moleküler model);

- MMS- >10.000/mikroL (10×10^9 /L) (1 puan)
- Periferik kanda miyeloblast, miyelosit, metamiyelosit ve/veya promiyelosit varlığı (1 puan)
- Azalmış Hb düzeyi – <10 g/dL (<100 g/L) (1 puan)
- Azalmış trombosit sayısı – <100.000/mikroL (1 puan)
- ASXL1 veya nonsense mutasyon varlığı (1 puan) puanlama kriterlerini içermektedir.

Mayo klinik modeli;

Düşük risk (0 puan) 97 ay, orta-1 risk (1 puan) 59 ay, orta-2 risk (2 puan) 31 ay, yüksek risk (≥ 3 puan) 16 ay şeklinde hastaları 4 risk grubu şeklinde sınıflamaktadır (52).

2.2.7. Tedavi

Anemi ve trombositopeni varsa rehberlere uygun destek tedavisi yapılır. Ciddi infeksiyonu olan nötropeni hastalarında G-CSF kullanılabilir. Ancak aşırı lökositoz veya monositoz izlenebileceğinden uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır (53).

Hidroksiüre proliferatif tipte lökositoz ve organomegaliyi kontrol altına almak için kullanılabilir. Başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg tablet olarak önerilmekte olup, MNS 500 ile 1000/microL olacak şekilde proliferatif semptomların kontrolüne göre doz titrasyonu sağlanmalıdır (54).

HMA'lar yüksek dozlarda deoksinükleik asit (DNA) sentezini inhibe ederek sitotoksik olurken, düşük dozlarda hücre büyüme ve farklılaşmasındaki genleri modüle ederek etki gösterirler. HMA'lar özellikle sitopeni ilişkili semptomların giderilmesini sağlamaktadır. HMA ile tedavi sonrası hastaların %30 ila %60'ında yanıt izlenirken, %15'inden azında tam remisyon görülmektedir (55).

KMML hastaları için allo-HKHN, potansiyel olarak tek küratif tedavi seçeneğidir. Fakat graft-versus-host hastalığı (GVHD), veno-oklüzif hastalık (VOD) gibi hayatı tehdit eden yan etkileri mevcuttur. KMML sıklıkla ileri yaşta izlenmesinden dolayı özellikle miyeloablatif allo-HKHN'e uygun olmamaktadır. Donörü olan uygun hastalara non-miyeloablatif veya azaltılmış yoğunlukta allo-HKHN uygulanmaktadır. Hastaların %20 ile %50'sinde uzun dönem kür sağlanabilmektedir (56).

2.3. Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalıklar

2.3.1. Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalıklara Genel Bakış

Otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar; normal vücut bileşenlerine karşı anormal bir bağışıklık yanıtı sonucu inflamasyon ve hücre hasarı ile karakterize durumdur (57). Bu hastalıkta primer ve sekonder lenfoid organlardaki dendritik, B ve T hücreleride anormal yanıtlar izlenmekte ve ototolerans azalmaktadır (58). Otoimmun hastalıklar akut veya kronik ve sistemik (sistemik lupus eritematozus vb.)

veya organa spesifik (Hashimoto tiroiditi vb.) ile prezente olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla anormal B ve T lenfositik yanıtın genetik altyapısı ortaya çıkarılmıştır (59) (Tablo 10)

Tablo 10. Otoimmünite / otoinflamatuar hastalıkların genetik ve hücresel temeli (58)

Hastalık türü	İnflamatuar hastalık	Gen/protein	Hücresel dağılım/fonksiyonu
Monojenik otoimmün hastalık	APS-1	AIRE/AIRE	Timik epitel/negatif T hücre seçimi
	IPEX	FOXP3/FOXP3	Düzenleyici T hücreleri / immün modülasyon
	ALPS	FAS/FAS	Yaygın / lenfosit apoptozunda anahtar rol
Belirgin otoimmün bileşeni olan poligenik hastalık	SLE, T1D, AITD	CTLA-4/CTLA-4	T lenfosit aktivasyonunun düzenlenmesi
	RA, SLE, T1D	PTPN22/PTPN22	T lenfosit aktivasyonunun düzenlenmesi
	Çeşitli hastalıklar	MHC ilişkileri	Çoklu T hücre fonksiyonları, B hücre desteği dahil
Monojenik otoinflamatuar hastalık	FMF	MEFV/Pyrin	Nötrofiller, erken monositler seri, stromal hücreler/inflamasyon düzenlemesi
	HIDS	MVK/Mevalonat kinaz	Yaygın / kolesterol biyosentezi, prenilasyon
	TRAPS	TNFRSF1A/TNFR1	Yaygın / TNF reseptörü
	FCAS	CIAS1/NALP3/Cryopyrin/NALP3	Monositler, stromal hücre seri/inflamasyon düzenlemesi
	MWS	CIAS1/NALP3/Cryopyrin/NALP3	
	CINCA	CIAS1/NALP3/Cryopyrin/NALP3	
	PAPA	PSTPIP1/PSTPIP1	Nötrofiller ve monositler / inflamasyon düzenlemesi
	CRMO	LPIN2(İnsanlarda)/Tanımlanmamış	Yaygın dağılım / tanımlanmamış
		PSTPIP2 (Farelerde)/MAYP	Makrofajlar / inflamatuvar yanıt düzenlemesi
	Blau sendromu	NOD2/NOD2	Makrofajlar, paneth hücreleri / bakteriyel algılama
Belirgin otoinflamatuar bileşenli poligenik hastalık	Crohn hastalığı	NOD2/NOD2	Makrofajlar, paneth hücreleri / bakteriyel algılama

APS-1 : Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1 ; IPEX : İmmün Disregülasyonu, Poliendokrinopati ve Enteropati ile Seyreden X'e Bağlı Sendrom ; ALPS : Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom ; SLE : Sistemik Lupus Eritematozus , T1D : Tip 1 Diyabet ; AITD : Otoimmün Tiroid Hastalıkları ; RA : Romatoid Artrit ; FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi ; HIDS: Hiper immünglobulin D Sendromu ; TRAPS: TNF Reseptörle İlişkili Periyodik Sendrom ; FCAS: Ailevi Soğukla Tetiklenen Otoinflamatuar Sendrom ; MWS: Muckle-Wells Sendromu ; CINCA : Yenidoğan Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuar Hastalık ; PAPA: Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu ; CRMO: Kronik Rekürren Multifokal Osteomiyelit

Otoinflamasyonda makrofaj ve nötrofil gibi doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve bunun sonucunda hedef doku hasarı oluşması söz konusudur (58).

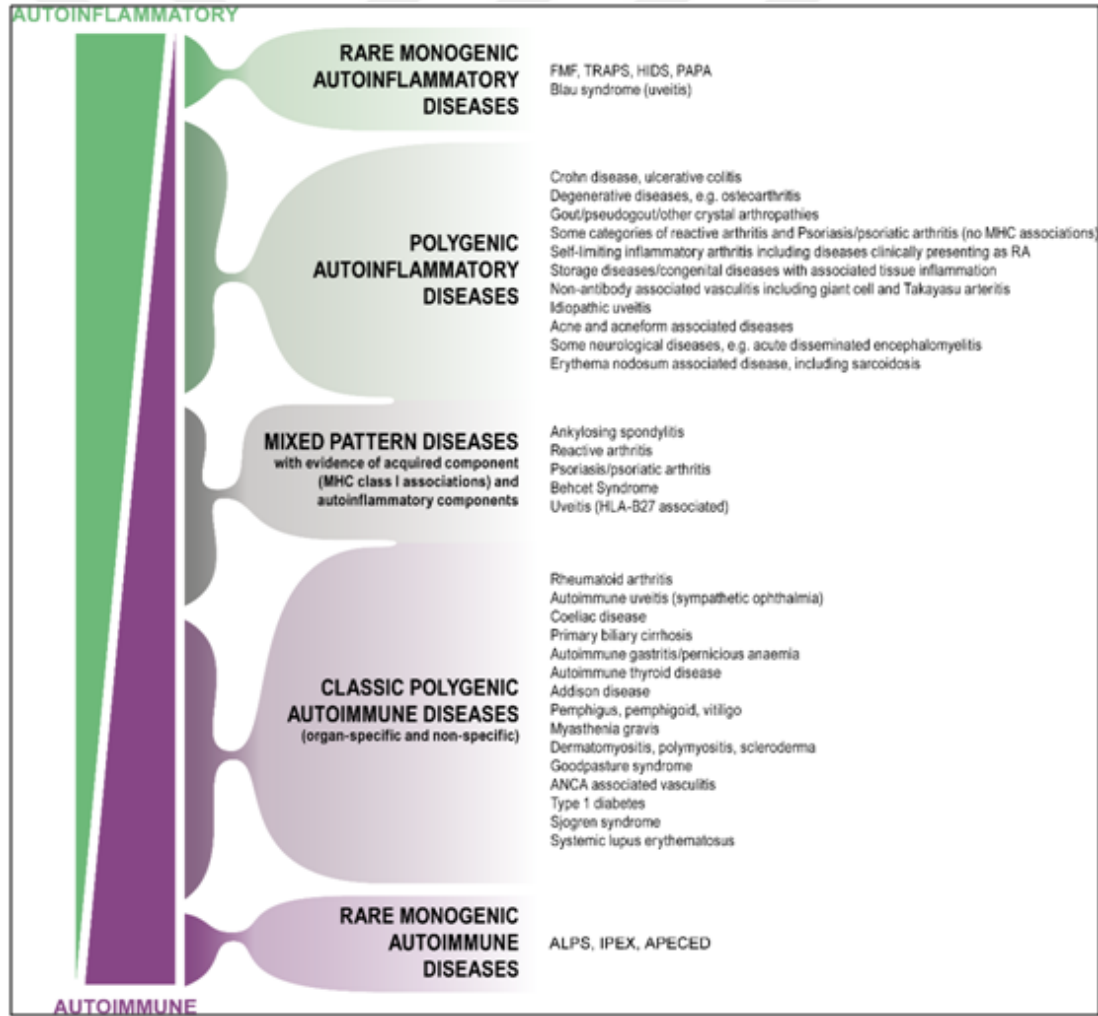
Doğal immün yanıtta infeksiyon, travma veya stresten kaynaklanan uyarıya karşı hızlı ve spesifik olmayan bir yanıt mevcuttur. Edinsel immünite de ise daha yavaş bir şekilde gelişen ve antijen spesifik B veya T hücrelerinin üretimini söz konusudur. Otoimmün hastalıklarda edinsel immün yanıt ve antikor aracılı yanıt mevcutken, otoinflamatuvar hastalıklarda ise hastalığa yatkın dokularda doğal immün yanıt söz konusudur (Tablo 11) (58)

Tablo 11. Otoimmün hastalıklar ve otoinflamatuvar hastalıkların immünolojik özellikleri (58)

Değişken	Otoinflamatuvar	Otoimmün
Hastalığın belirlenmesini etkileyen faktörler	Hastalığa yatkın bölgelerde lokal doku faktörleri, doku travması, nekroz, mekanik faktörler ve bakteriler veya bunların bileşen molekülleri	Hastalığın klinik belirtileri, kemik iliği, timus, lenf nodları ve dalak gibi birincil ve ikincil lenfoid dokularda gerçekleşen olaylarla belirlenir
	Doğal bağışık yanıt	Edinsel bağışık yanıt
Hastalığın ifade edilmesine ilişkin temel teori	Matzinger'in tehlike sinyali teorisi, hastalık lokalizasyonunu belirleyen dokuya özgü faktörler	Hastalığı belirleyen ana faktör, anormal yapısal /yapısal olmayan ayrımıdır; bağışıklık toleransının bozulmasıyla ilişkilidir
İmmünolojik temel	Doğal bağışıklık fonksiyonlarındaki bozulmalarla genetik olarak ilişkilidir, proinflamatuvar sitokin sinyalleşme anormallikleri/bakteri algılama/lokal doku anormallikleri içerir	Edinilmiş bağışıklık bozulmaları hastalık ifadesinde kilit rol oynar
Hücresel temel	Doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri (nötrofiller , monositler, makrofajlar vb.) veya bağışıklık dışı hücreler tarafından belirlenir	Hastalığın ifadesi, B ve T hücre aktivitesini etkileyen faktörler tarafından belirlenir. Otoantikor veya otoantijen spesifik T hücresi aracılıdır
Genetik temel	TRAPS ve FMF gibi otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili nadir genetik mutasyonlar bu hücreleri etkiler	Otoimmün hastalıklarda genetik mutasyonlar nadir bu hücreleri veya timusta seçimlerini etkiler
Tedavide kullanılan sitokin hedefleri	TNF, IFN α , IL-1, IL-2, IL-12, IL-23, IL-18	IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL- 23

FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi ; TRAPS: TNF Reseptörle İlişkili Periyodik Sendrom ; TNF : Tümör nekrozis faktör ; IL : İnterlökin ; IFN : İnterferon

Tek genli otoinflatuvar hastalıklar sadece lokal dokuya özgü faktörler tarafından belirlenebilmektedir. Nadir görülen tek genli otoimmün hastalıklar ise, hastalık lokalizasyonu baskın olarak edinsel bağışıklık yanıtı tarafından belirlenmektedir. Otoinflatuvar ve otoimmün faktörlerin değişkenliğine bağlı olarak immünolojik hastalıkların kliniğinde heterojenite gözlenebilmektedir. Örneğin, nadir görülen tek gen otoimmün hastalıklar dışında üveitin tüm hastalık kategorilerine girdiğine dair önemli genetik ve moleküler kanıtlar vardır. Ayrıca, poligenik otoinflatuvar hastalıklar ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 ile ilişkili hastalıklar arasında önemli bir örtüşme söz konusudur, ancak sınıflandırmayı basitleştirmek için bunlar farklı kategorilere ayrılmıştır (58) (Şekil 1).



Şekil 1. Örneklerle immünolojik hastalık sürekliliği (58)

2.3.2. Epidemiyoloji

Otoimmün hastalıklar en sık genç ve orta yaş kadınlarda izlenmektedir. Çoğu hastalık her yaşta ortaya çıkabilse de bazı hastalıklar öncelikli olarak çocukluk ve ergenlik (tip 1 diyabet vb.), orta yaş (miyastenia gravis, multipl skleroz vb.) veya ileri yaşlarda (romatoid artrit, primer sistemik vaskülit vb.) ortaya çıkabilmektedir (60).

Otoinflamatuvar hastalıklar, değişkenlik göstermekle birlikte 1.000'de 1 ile 1.000.000'de 1 arasında izlenmektedir (61).

2.3.3. Tedavi

Genel olarak, bir otoimmün/otoinflamatuvar hastalığın tedavisinde immünsüpresif ilaçlar ve / veya anti-inflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır. Ek olarak işlevsel bozuklukla ilgili olarak tedavi verilebilmektedir (tip 1 diyabet mellitusta insülin, hashimato tiroiditinde levotiroksin replasmanı vb.) (62).

2.4. Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Miyelodisplastik Sendrom / Kronik Miyelomonositik Lösemi

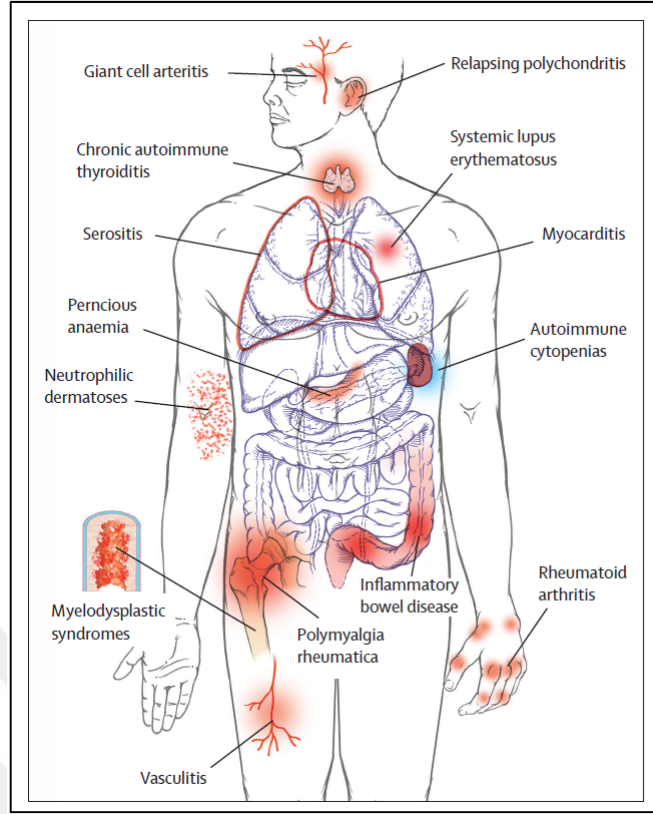
2.4.1. Otoimmun/Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Miyelodisplastik Sendrom / Kronik Miyelomonositik Lösemi Birlikteliği

Uzun yıllardır yapılan geniş vaka serilerinden elde edilen verilere göre, sistemik otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar ile MDS ve KMML'nin birlikteliği olduğu sonucuna varılmıştır. MDS ve KMML birlikteliğinde sıklıkla otoimmün tiroid hastalığı, nötrofilik dermatozlar, poliartritler, bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler ve otoimmün sitopeniler mevcuttur (Şekil 2). Otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların kendisi ve tedavileri, MDS ve KMML gelişimine neden olabileceği gibi, MDS ve KMML'nin kendisi de otoimmün / otoinflamatuvar süreçlere neden olabilmektedir (Tablo 12) (63). MDS ilişkili otoimmün / otoinflamatuvar hastalık patogenezinde kromozomal anormallik olarak trizomi 8 (Behçet hastalığı birlikteliği) hariç herhangi bir benzerlik bulunamamıştır (64).

Tablo 12. Ekstrahematolojik özelliklere sahip miyelodisplastik sendrom ilişkili otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklara ait veriler (18)

	MDS ilişkili otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar	Diğerleri
Her iki hastalığın tanısı arasındaki süre	Eşzamanlı / birkaç ay önce veya sonra	Süre > 5 yıl MDS başlangıcından önce miyelodisplazi indükleyen ilaçların kullanımı (siklofosfamid, azatioprin) = sekonder MDS?
Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık alt türü	Sweet sendromu Lökositoklastik vaskülit veya poliarteritis nodosa Tekrarlayan polikondrit Sınıflandırılmamış artrit	Dev hücreli arterit ANCA pozitif vaskülit Sarkoidoz Sistemik skleroz
MDS alt türü	MDS-SLD MDS-MLD MDS-EB	MDS-RS
Karyotip	Trizomi 8 ve Behçet hastalığı	

MDS. Miyelodisplastik sendrom, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, MDS-SLD: Tekli seride displazi ile ilişkili miyelodisplastik sendrom, MDS-MLD: Çoklu seride displazi ile ilişkili miyelodisplastik sendrom, MDS-EB: Artmış blastlı miyelodisplastik sendrom, MDS-RS: Ring sideroblastlı miyelodisplastik sendrom.

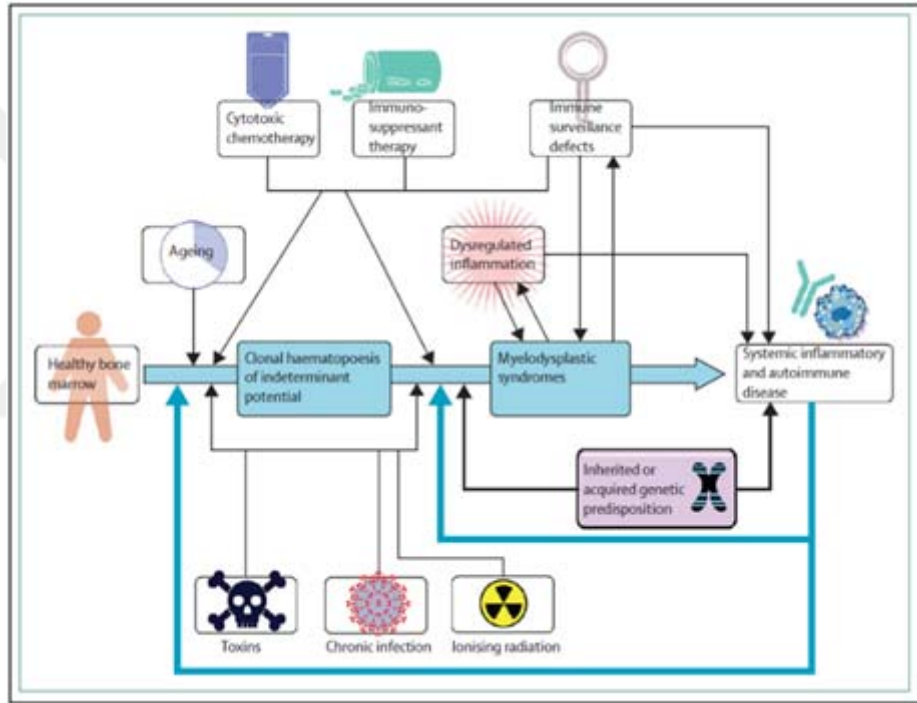


Şekil 2. Miyelodisplastik sendromlu hastalarında sık görülen otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar (63)

Otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar, MDS hastalarının %10 ile %20'sinde görülmektedir ve MDS olmayan hastalardaki prevalansına göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Mevcut veriler otoimmün / otoinflamatuvar ilişkili MDS'lerin daha yüksek IPSS'li ve daha genç hastalar (66.7–70 yaş vs. 71–73 yaş) olduğunu göstermektedir. Otoimmün / otoinflamatuvar ilişkili MDS alt tipleri çoğunlukla tek seri displazili MDS (MDS-SLD) ve artmış blastlı MDS'dir (MDS-EB) oluşturmaktadır. MDS birlikteliğinde otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar tek organ tutulumundan çoklu sistem tutulumuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. %30 hastada eş zamanlı klinik olabileceği gibi MDS / KMML tanısından önce veya sonra da otoimmün / otoinflamatuvar hastalık izlenebilmektedir (18).

MDS ile ilişkili otoimmün / otoinflamatuvar hastalarda fizyopatolojik mekanizmalarda; doğal öldürücü (NK) hücreler, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, T regülatuvar (Treg) lenfositler veya B lenfositlerde anormal immün sistem yanıtı mevcuttur. Özellikle yüksek risk ve kötü prognozlu MDS hastalarında CD4+ Treg lenfosit düzeylerinin arttığı görülmüştür. Treg hücrelerin artışı, sitotoksik hücrelerin

anti-tümör yanıtının bozulmasına neden olduğundan dolayı malign hücre progresyonuna katkı sağlamaktadır (65). Ek olarak yapılan çalışmalarda düşük riskli MDS hastalarında B lenfositlerin farklılaşmasında bozulma olduğu gösterilmiştir. MDS hastalarının yaklaşık olarak %50'sinde otolog eritroblastlara karşı antikor üretildiği görülmektedir (66). Yine artmış tümör nekrotizan faktör (TNF- α) düzeylerinin, azalmış kemik iliği sellülaritesi, artmış apoptoz ve anemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Sonuç olarak, bu mekanizmalar malign klonal hücrelere karşı anti-tümöral yanıtın azalmasına neden olmakta ve malign klonal hücrelerin yayılması için uygun bir kemik iliği mikroçevre oluşturmaktadır (Şekil 3) (18).



Şekil 3. Tanımlanmamış klonal hematopoez, miyelodisplastik sendrom, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki ve gelişimindeki risk faktörleri (63)

MDS ilişkili otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların tedavisi altta yatan sitopeniler ve enfeksiyon riski sebebi ile zor olabilmektedir. Terapötik endikasyon ve tedavi rejimleri, otoimmün / otoinflamatuvar hastalık alt tipini, hastalığın şiddetini ve altta yatan MDS için spesifik hematolojik tedaviye olan ihtiyacı hesaba katmalıdır. Steroidler birinci basamakta en çok kullanılan ilaç grubu olup, steroid bağımlılığı ve yüksek relaps riski sebebi ile sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) veya biyolojik ajanlar [anti TNF- α , anti-interlökin (IL-1), rituximab vb.]

gibi ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak metotreksat ve siklofosfamid gibi ilaçlarda hematolojik toksisiteden dolayı kullanım sınırlanmaktadır (18).

2.4.2. VEXAS Sendromu

Vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoinflamatuvar, somatik (VEXAS) sendromu, ilk olarak ekim 2020'de Beck ve Ark. tarafından tanımlanmıştır. Ubiquitin aktive edici enzim E1 (UBA1) genindeki somatik mutasyonların neden olduğu, geç başlangıçlı otoinflamatuvar bir hastalıktır. UBA1 geni, ubiquitin benzeri modifiye edici aktive eden enzim l'i kodlar ve bu enzim, ubiquitilasyonu başlatan hücre içi sinyalleme ve protein yıkımının çeşitli yönlerinde rol oynayan bir enzimdir. Daha çok erkeklerde görülmekle birlikte, somatik X monozomi mevcut kadın hastalarda da görüldüğü vaka verileri mevcuttur. Hastalığın kalıtsal geçişi yoktur. En çok 50 – 70 yaş aralığında görülmekte olup, ortalama tanı yaşı 64 /yıl olarak bildirilmiştir. VEXAS sendromunun insidansı henüz belirlenmemiş olmakla birlikte nadir bir hastalık olduğu düşünülmektedir (68).

VEXAS, aşağıdaki şekilde tanımlanan bir kısaltmadır:

V – Kemik iliği hücrelerinde sıklıkla vakuoller görülür.

E - Hastalarda mutasyona uğramış UBA1 geni tarafından kodlanan E1 ubiquitin aktive edici enzim anormalliği mevcuttur.

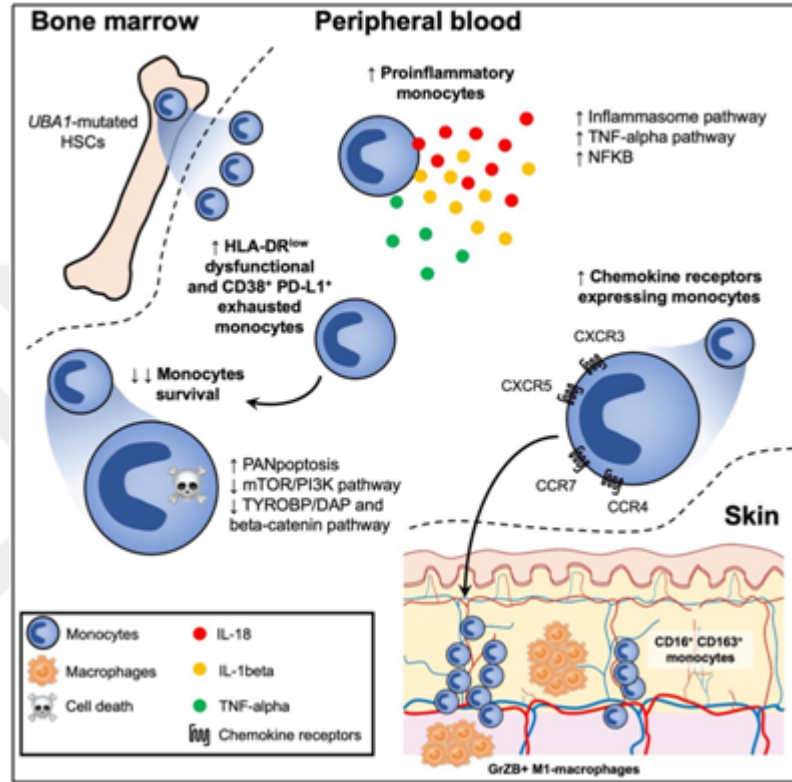
X - UBA1 geni X kromozomunda bulunur.

A - Otoinflamasyon vardır.

S - Mutasyonlar somatiktir (68).

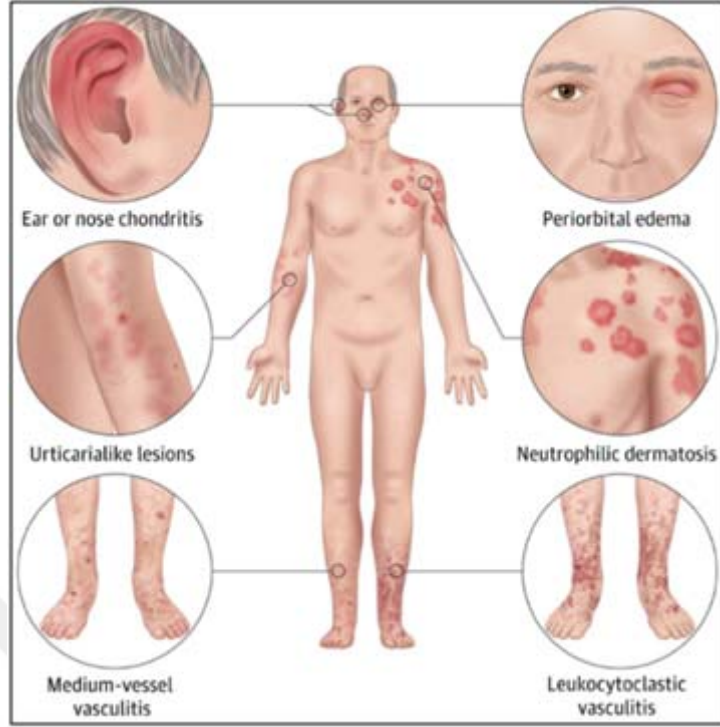
Hastalığın patogeneğinde UBA1 geni mutasyonu sonucu gelişen katlanmamış protein yanıtı aktivitesinde artış söz konusudur. Bu hastaların monosit hücrelerinde tükenmişlik fenotipi görülmektedir. Tükenmişlik fenotipi, bağışıklık hücrelerinin kronik inflamasyon, uzun süreli antijen maruziyeti veya genetik mutasyonlar nedeniyle tükenmişlik durumuna girmesidir. Bu durum, hücrelerin normal işlevlerini

yerine getirme kapasitesinde azalmayla karakterize olup, doğal bağışıklık yanıtında bozulmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda VEXAS sendromundaki otoinflamatuvar belirtilerden sorumlu olabilecek interferon (INF) γ , IL-8 veya INF indüklenbilir protein 10 gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna neden olmaktadır (Şekil 4) (68).

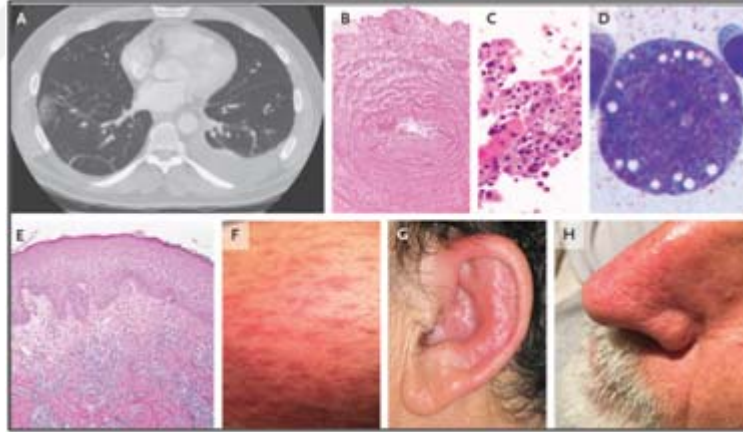


Şekil 4. VEXAS sendromu patofizyolojisi (69)

VEXAS sendromu kliniğinde ağırlı cilt lezyonları, eklemlerde ağrı ve kızarıklık, öksürük, nefes darlığı, vasküler inflamasyon, derin ven trombozu, ateş ve halsizlik izlenmektedir (Şekil 5,6) (68).



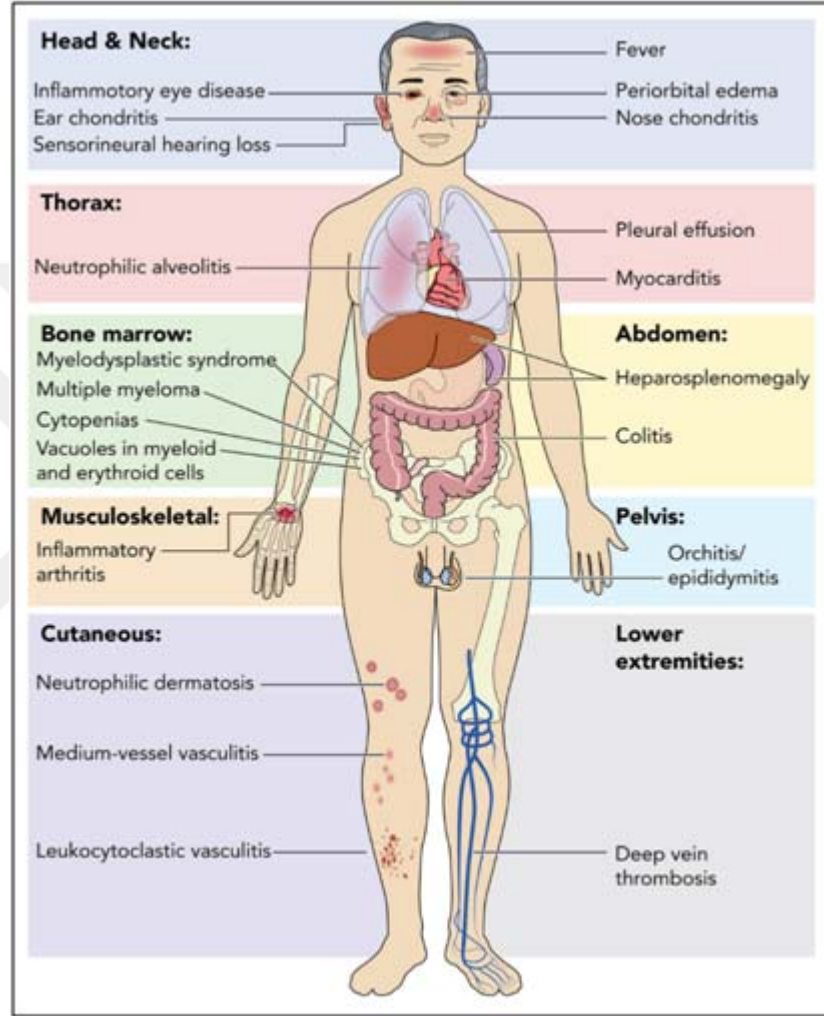
Şekil 5. VEXAS sendromunda görülen cilt tutulumları (70)



Şekil 6. VEXAS sendromunda görülen klinik bulgular (68)

Panel A : pulmoner infiltrasyon ve plevral eufzyon , Panel B : orta çaplı bronşial arterlerin vaskülit , Panel C : nötrofilik alveolitis , Panel D : myeloid prekursor hücrelerdeki karakteristik vakuoller , Panel E : nötrofilik dermatoz ve küçük – orta çaplı vaskülit ile karakterize cilt bulguları , Panel F : plaklar , Panel G : Aurikular kondrit , Panel H : Nazal kondrit

VEXAS sendromunda tekrarlayan polikondrit, poliarteritis nodoza, Sweet sendromu, MDS, multipl miyelom (MM) gibi klinik tanımlar eşlik edebilmektedir. Hematolojik bulgularla ise makrositer anemi, sitopeniler, kemik iliğinde displastik değişiklikler, kemik iliği öncül hücrelerinde spesifik vakuoller görülebilmektedir. Ayrıca hastalara MDS veya MM eşlik edebilmektedir (Şekil 7) (68).



Şekil 7. Vexas Sendromunda görülen klinik bulgular (71)

Özellikle 50 yaş üzeri, erkek, MDS veya MM tanılı, tekrarlayan sistemik inflamatuvar klinik ile seyreden, standart hematolojik tedaviye dirençli hastalarda VEXAS sendromundan şüphelenilmesi gerekmekte olup, UBA1 gen mutasyonu çalışılması önerilmektedir (68).

VEXAS sendromu için önerilen tedaviler arasında steroid tedavi, azasitidin gibi DNA hipometilasyon ajanları, tocilizumab gibi anti-IL6 monoklonal antikorları

ve ruxolitinib gibi Janus kinaz inhibitörleri yer almaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalar az sayıda çalışma hastası içermesi sebebi ile mevcut önerilen tedavilerin etkinliği belirsiz olup, henüz belirlenmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Ayrıca tedavide Allo-HKHN'nin hem kemik iliği bulgularını hem de sistemik otoinflamatuar klinik semptomları iyileştirmede etkili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (72).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 2014-2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve servisinde MDS ve KMML tanısı alan 319 hasta değerlendirildi. MDS ve KMML tanıları DSÖ kılavuzuna göre yapıldı (26) (50). MDS tanılı hastalar için “IPSS skorlama sistemi”, KMML tanılı hastalar için ise “Yetişkinlerde Mayo KMML Prognostik Modeli” risk sınıflaması için kullanıldı (27) (52). Tanı anında verileri eksik olan, MDS ve KMML tanısı sonrası ikinci bir malignensisi olan (AML tanısı hariç), tanı anında infeksiyon hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’nun 31.07.2024 tarihli, 24237859-452 sayılı onayı alınmıştır.

MDS ve KMML tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların bilgileri hastanenin otomatik veri sisteminden alındı. Tanı tarihi, tanı yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki laboratuvar tetkiklerini [lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, hemoglobin (Hb) düzeyi, trombosit sayısı, c-reaktif protein (CRP) düzeyi, sedimentasyon düzeyi, ferritin düzeyi] içeren bilgiler not edildi.

MDS ve KMML hastaların aldığı tedavi, tedavi yanıtı, AML transformasyon durumu, son takip tarihi ve son durumu (hayatta/exitus) tespit edildi. Bu hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı ve tipi [Hashimoto tiroiditi, kollajen doku hastalığı, sistemik vaskülit, spondiloartropati, Tip1 DM, inflamatuvar barsak hastalıkları, Myastenia gravis, Gut artriti, ailevi akdeniz ateşi (FMF), Vexas sendromu, Psöriyazis, diğer otoimmün / otoinflamatuvar cilt hastalıkları (atopik dermatit, kronik spontan ürtiker, Sweet sendromu, kutanöz vaskülit), polimiyaljiya romatika, immün sitopeni, diğer otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar (psödogut, primer biliyer siroz, primer membranöz glomerülonefrit, graves hastalığı, polikondrit, serözit)] belirlendi. Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığa yönelik tedavi öyküsü varlığı kaydedildi. Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık tanısı durumu, MDS ve KMML tanı tarihinden 2 yıl öncesine kadar, 2 yıl içinde ve 2 yıl sonrasında sonra olacak şekilde gruplandırıldı.

Öncelikli MDS ve KMML hastaların tümü için otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, laboratuvar tetkikler, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkları için aldığı tedaviler, yanıt oranları, hayatta kalma oranları ve sağ kalım açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Ardından MDS ve KMML hastaları için ayrı ayrı olarak subgrup analizleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 25.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım koşulu sağlanan bağımsız grupların ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılım koşulu sağlanmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise Ki-kare testi kullanıldı. OS, tanı ile herhangi bir nedenden ölüm veya son kontrol muayenesi arasındaki zaman olarak tanımlandı. OS analizi için Kaplan-Meier yöntemi hesaplandı. Prognozu etkileyen değişkenleri analiz etmek için Cox regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MDS ve KMML Tanılı Hastaların Özellikleri

Araştırmaya MDS tanısı olan 277 hasta ve KMML tanısı olan 42 hasta olmak üzere toplam 319 hasta dahil edildi. Hastaların %44,8'i (n=143) kadın ve %55,2'si (n=176) erkekti. Ortanca tanı yaşı 71/yıl (aralık 18-99), ortalama tanı yaşı 69,4±12,9 /yıl idi. Lösemik transformasyon hastaların %21,3'ünde (n=68) izlendi. Hastaların %74,3'ü (n=237) düşük risk, %25,7'si (n=82) yüksek risk grubunda idi. Hastaların %48,6'sında (n=155) monositopeni, %33,9'unda (n=108) bisitopeni ve %16,3'ünde (n=52) pansitopeni mevcuttu. Hastaların %94,4'ü (n=301) tedavi aldı. Bunların çoğunluğu bir basamak (%59,9) veya iki basamak (%26,6) tedavi idi. Hastaların %59,9'unda (n=191) tedavi yanıtı vardı. Hastaların %63,6'sı (n=203) ex oldu, %36,4'ü (n=116) hayattaydı (Tablo 13).

Tablo 13. MDS ve KMML hastalarının klinik özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	176	55,2
	Kadın	143	44,8
Hastalık tipi	MDS	277	86,8
	KMML	42	13,2
Lösemik transformasyon durumu	Yok	172	53,9
	Var	68	21,3
	Bilinmiyor	79	24,8
Risk skoru	Düşük	237	74,3
	Yüksek	82	25,7
Sitopeni derecesi	Yok	4	1,3
	Monositopeni	155	48,6
	Bisitopeni	108	33,9
	Pansitopeni	52	16,3
Primer hastalık için aldığı tedavi durumu	Hayır	12	3,8
	Evet	301	94,4
	Bilinmiyor	6	1,9
Kaç basamak aldığı tedavi sayısı	0	18	5,6
	1	191	59,9
	2	85	26,6
	3	21	6,6
	4	4	1,3
Yanıt durumu	Yok	107	33,5
	Var	191	59,9
	Bilinmiyor	21	6,6
Son durum	Ex	203	63,6
	Hayatta	116	36,4

MDS : Miyelodisplastik Sendrom , KMML : Kronik Miyelomonositer Lösemi , Ex : Eksitus

MDS ve KMML tanılı hastaların %16,9'unda (n=54) otoimmün / otoinflamatuvar hastalık mevcuttu. Zamana göre değerlendirildiğinde, hastaların %4,7'sinde (n=15) tanıdan 2 yıl önce veya sonra, %11,3'ünde (n=36) tanıdan 2 yıl önce, %1,6'sında (n=5) tanıdan 2 yıl sonra idi (Tablo 14).

Tablo 14. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tüm hastalar			
Tanıdan +/- 2 yıl otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	304	95,3
	Evet	15	4,7
Tanıdan 2 yıl önce otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	283	88,7
	Evet	36	11,3
Tanıdan 2 yıl sonra otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	314	98,4
	Evet	5	1,6
Toplam otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	265	83,1
	Evet	54	16,9
Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlar			
Tanıdan +/- 2 yıl otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	39	72,2
	Evet	15	27,8
Tanıdan 2 yıl önce otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	18	33,3
	Evet	36	66,7
Tanıdan 2 yıl sonra otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Hayır	49	90,7
	Evet	5	9,3

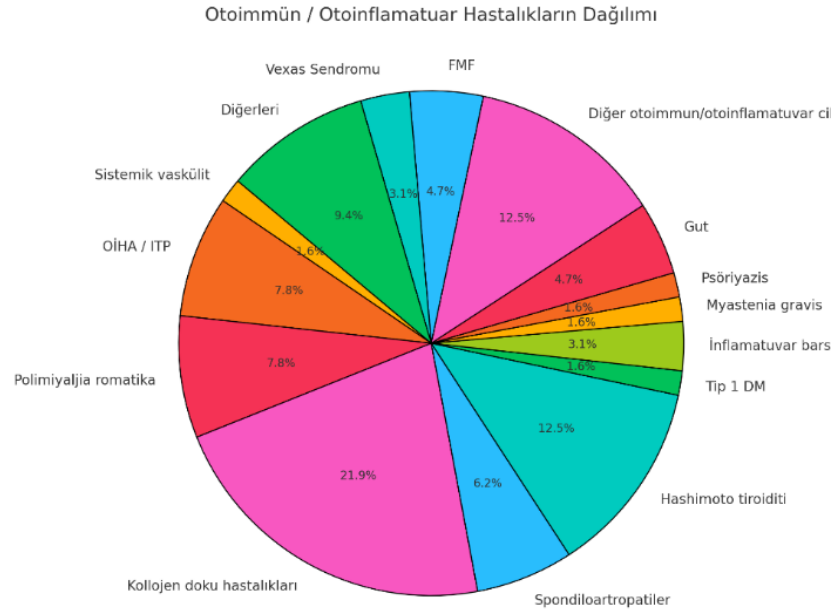
MDS ve KMML tanılı hastaların %4,4'ünde (n=14) kollajen doku hastalığı, %2,5'inde (n=8) Hashimoto tiroiditi, %2,5'inde (n=8) cilt inflamatuvar hastalıkları (2 atopik dermatit, 2 kronik spontan ürtiker, 2 Sweet sendromu, 2 kutanöz vaskülit), %1,9'unda (n=6) diğer otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar (1 psödogut, 1 primer biliyer siroz, 1 primer membranöz glomerülonefrit, 2 graves hastalığı, 2 polikondrit, 2 serözit), %1,6'sında (n=5) immün sitopeni, %1,6'sında (n=5) polimiyaljiya romatika, %1,3'ünde (n=4) spondiloartropati (SPA), %0,9'unda (n=3) FMF, %0,9'unda (n=3) Gut, %0,6'sında (n=2) inflamatuvar barsak hastalığı, %0,6'sında (n=2) Vexas sendromu, %0,3'ünde (n=1) sistemik vaskülit, %0,3'ünde (n=1) Tip 1

Diyabetes Mellitus, %0,3'ünde (n=1) Myastenia gravis ve %0,3'ünde (n=1) psöriyazis mevcuttu (Tablo 15) (Şekil 8).

Tablo 15. MDS ve KMML hastalarında izlenen otoimmün / otoinflatuar hastalık tipleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Kollajen doku hastalıkları	Evet	14	4,4
Hashimoto tiroiditi	Evet	8	2,5
Cilt inflamatuvar hastalıkları diğer	Evet	8	2,5
Diğerleri	Evet	6	1,9
OİHA / ITP	Evet	5	1,6
Polimiyaljiya romatika	Evet	5	1,6
SPA	Evet	4	1,3
FMF	Evet	3	0,9
Gut	Evet	3	0,9
İBH	Evet	2	0,6
Vexas sendromu	Evet	2	0,6
Sistemik vaskülit	Evet	1	0,3
Tip 1 DM	Evet	1	0,3
Myastenia gravis	Evet	1	0,3
Psöriyazis	Evet	1	0,3

OİHA : otoimmün hemolitik anemi , ITP : immün trombositopeni , SPA : spondiloartropati , FMF : Ailevi akdeniz ateşi , İBH : inflamatuvar barsak hastalıkları , DM : diyabetes mellitus



Şekil 8. Otoimmün / otoinflatuar hastalıkların dağılımı

MDS ve KMML tanılı hastaların %14,4'ü (n=46) otoimmün / otoinflamatuvar hastalık için tedavisi aldı. Hastaların %11,3'ü (n=36) steroid tedavisi, %6,9'u (n=22) sentetik konvansiyonel hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi, %3,8'i (n=12) diğer ilaç tedavileri, %2,5'i (n=8) kolşisin tedavisi ve %2,2'si (n=7) biyolojik hedefe yönelik tedavi aldı (Tablo 16).

Tablo 16. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık için aldığı tedavileri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Otoimmün hastalık tedavisi	Hayır	270	84,6
	Evet	46	14,4
	Bilinmiyor	3	0,9
Steroid	Hayır	283	88,7
	Evet	36	11,3
Sentetik konvansiyonel DMARD	Hayır	297	93,1
	Evet	22	6,9
Diğer ilaçlar	Hayır	307	96,2
	Evet	12	3,8
Kolşisin	Hayır	311	97,5
	Evet	8	2,5
Biyolojik hedefe yönelik tedavi	Hayır	312	97,8
	Evet	7	2,2

DMARD : hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç

MDS ve KMML tanılı hastaların tanı yaşı ortalama $69,4 \pm 12,9$ yıl, nötrofil sayısı ortalama $3755,6 \pm 7984,1/\mu\text{L}$, lökosit sayısı ortalama $6605,1 \pm 10083,4/\mu\text{L}$, lenfosit sayısı ortalama $1635,7 \pm 1164,4/\mu\text{L}$, monosit sayısı ortalama $1101 \pm 2442,7/\mu\text{L}$, Hb düzeyi ortalama $9,1 \pm 1,7\text{g/dL}$, trombosit sayısı ortalama $167019 \pm 135022/\mu\text{L}$, CRP düzeyi ortalama $19,1 \pm 35,3\text{ mg/L}$, albümin düzeyi ortalama $37,8 \pm 4,4\text{ g/L}$, sedimentasyon düzeyi ortalama $43,5 \pm 30,2\text{ mm/saat}$ ve ferritin düzeyi ortalama $379,6 \pm 586,5\text{ ng/mL}$ idi (Tablo 17).

Tablo 17. MDS ve KMML hastalarının biyokimyasal parametreleri

	Ort	SS (±)	Ortanca	Min	Mak
Tanı yaşı (yıl)	69,4	12,9	71	18	99
Tanı nötrofil sayısı (/µL)	3755,6	7984,1	1980	2	119290
Tanı lökosit sayısı (/µL)	6605,1	10083,4	4060	700	130480
Tanı lenfosit sayısı (/µL)	1635,7	1164,4	1405	300	13660
Tanı monosit sayısı (/µL)	1101,0	2442,7	400	0	21990
Tanı hemoglobin düzeyi (g/dL)	9,1	1,7	9,1	3,9	16,8
Tanı trombosit sayısı (/µL)	167019	135022	129000	6000	929000
Tanı CRP düzeyi (mg/L)	19,1	35,3	7,1	0,3	367,7
Tanı albümin düzeyi (g/L)	37,8	4,4	40,6	20,3	52
Tanı sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	43,5	30,2	38	2	140
Tanı ferritin düzeyi (ng/mL)	379,6	586,5	221,3	3,6	7381

Ort : ortalama, SS: standart sapma , min : minimum , mak: maksimum

MDS ve KMML tanılı hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların lenfosit sayısı ortalama $1498,3 \pm 1075,5/\mu\text{L}$ iken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların $1663,8 \pm 1181,7/\mu\text{L}$ idi ve otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların lenfosit sayısı anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,017$). Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlar ile olmayan hastaların diğer biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı durumuna göre yaş ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre yaş ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Toplam otoimmün hastalık								p
	Hayır				Evet				
	Ort	SS	Med	Min-Max	Ort	SS	Med	Min-Max	
Tanı yaşı (yıl)	69,5	13,4	71,4	18 - 99	69,3	10,4	69,7	35-91	0,421
Tanı nötrofil sayısı (/µL)	3665,3	8397,9	1900	100-119290	4198,9	5562,5	2575	2-29260	0,111
Tanı lökosit sayısı (/µL)	6386,6	10111,7	3900	700 -130480	7676,9	9967,1	4385	1200 - 47060	0,251
Tanı lenfosit sayısı (/µL)	1663,8	1181,7	1425	330 - 13660	1498,3	1075,5	1280	300 - 7230	0,017*
Tanı monosit sayısı (/µL)	974,8	1935,1	400	0 - 14400	1715,6	4074,3	460	0 - 21990	0,108
Tanı hemoglobin düzeyi (g/dL)	9,0	1,8	9	3,9 – 16,8	9,1	1,5	9,4	5 – 12,7	0,303
Tanı trombosit sayısı (/µL)	164125	134021	126000	6000 -929000	181222	140249	148500	22000-873000	0,214
Tanı CRP düzeyi (mg/L)	18,8	35,8	7,2	0,3 -367,8	20,5	33,2	6,7	0,3 - 192,9	0,729
Tanı albümin düzeyi (g/L)	40,0	4,1	40,8	29-52	38,7	5,5	40	20,3 - 46	0,258
Tanı sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	42,0	29,1	36	2-140	50,4	34,1	44	3-140	0,113
Tanı ferritin düzeyi (ng/mL)	382,6	603,8	233,9	3,6 -7381	364,7	497,6	171	12,4 - 1969	0,196

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ort : ortalama, SS: standart sapma , min : minimum , mak: maksimum , Med : Medyan , CRP : C-reaktif protein , µL : mikrolitre , g:gram , dL:desilitre , mg:miligram , L:litre , mL: mililitre , ng:nanogram , mm: milimetre

MDS ve KMML tanılı hastalarda otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların %5,6'ında (n=3) lösemik transformasyon izlenirken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların %24,5'inde (n=65) lösemik transformasyon gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,006$). Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların %53,7'si (n=29) hayattayken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların %32,8'i (n=87) hayattaydı ve otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların hayatta kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,004$). Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre cinsiyet ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre cinsiyet ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Otoimmün/otoinflamatuvar hastalık				p
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	152	57,4	24	44,4	0,082
	Kadın	113	42,6	30	55,6	
Hastalık tipi	MDS	232	87,5	45	83,3	0,539
	KMML	33	12,5	9	16,7	
Lösemik transformasyon	Yok	135	50,9	37	68,5	0,006*
	Var	65	24,5	3	5,6	
	Bilinmiyor	65	24,5	14	25,9	
Risk skoru	Düşük	193	72,8	44	81,5	0.185
	Yüksek	72	27,2	10	18,5	
Sitopeni derecesi	Yok / Monositopeni	127	47,9	32	59,3	0,116
	Bisitopeni	90	34,0	18	33,3	
	Pansitopeni	48	18,1	4	7,4	
Yanıt durumu	Yok	88	33,2	19	35,2	0,618
	Var	161	60,8	30	55,6	
	Bilinmiyor	16	6,0	5	9,3	
Son durum	Ex	178	67,2	25	46,3	0,004*
	Hayatta	87	32,8	29	53,7	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

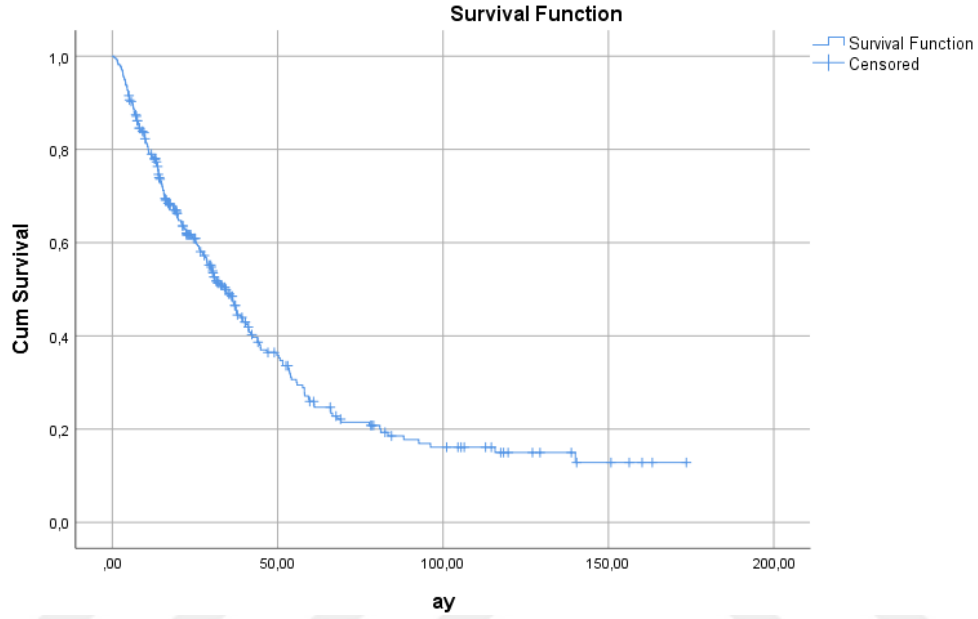
Ex : eksitus

4.2. MDS ve KMML Hastalarının Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanılı hastaların %36,4'ü (n=116) sağdı ve beklenen sağkalım süresi 52,9 aydı (Tablo 20 ve Şekil 9).

Tablo 20. MDS ve KMML hastalarının sağkalım oranları ve beklenen sağkalım süresi

	N	Beklenen süre			Sağkalım	
		Ort	%95 GA		n	%
Genel sağkalım	319	52,853	45,378	60,328	116	36,4



Şekil 9. MDS ve KMML hastalarının sağkalım grafiği

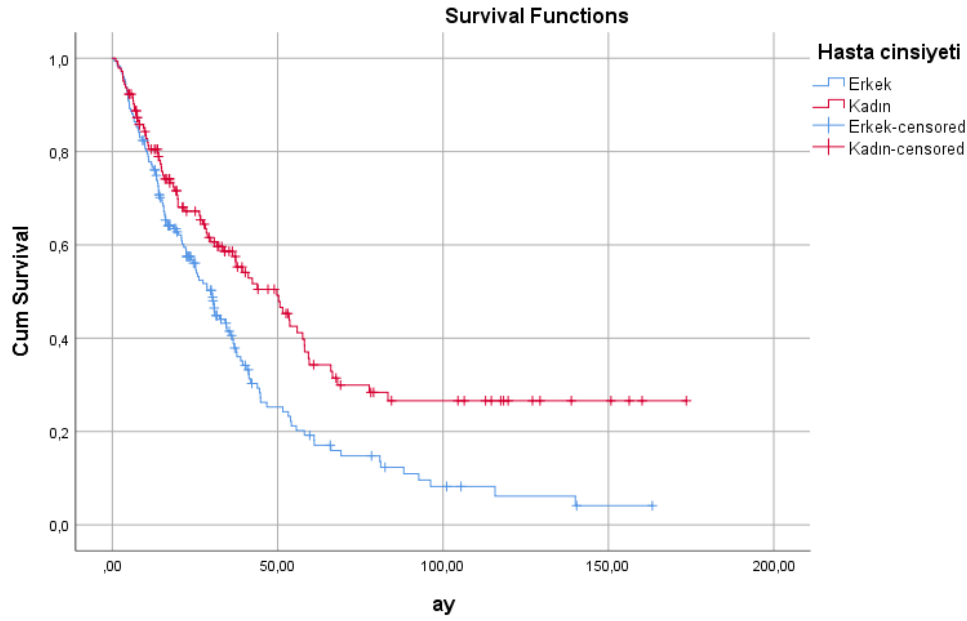
4.2.1. MDS ve KMML Hastalarının Cinsiyete Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanıılı hastalarında erkeklerin %27,8'i (n=49) ve kadınların %46,9'u (n=67) sağdı. Erkek hastaların beklenen sağkalım süresi 39,9 ay, kadın hastaların ise 69,9 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 21 ve Şekil 10).

Tablo 21. MDS ve KMML hastalarının cinsiyete göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Cinsiyet	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Erkek	176	39,884	32,821	46,947	49	27,8	<0,001*
Kadın	143	69,913	56,572	83,254	67	46,9	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 10. MDS ve KMML hastalarında cinsiyete göre sağkalım analizi

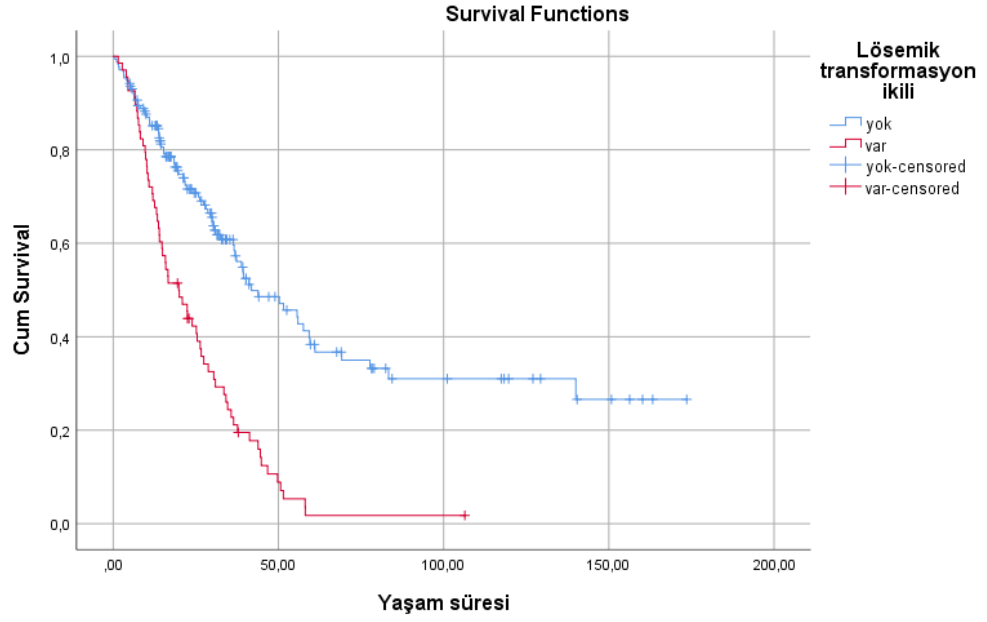
4.2.2. MDS ve KMML Hastalarının Lösemik Transformasyon Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanıli hastaların, lösemik transformasyonu olmayanların %57,4'ü (n=94), transformasyonu olanların ise %7,4'ü (n=5) sağdı. Transformasyon olmayan hastaların beklenen sağkalım süresi 74,6 ay iken, transformasyonu olan hastaların ise 24,6 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 22 ve Şekil 11).

Tablo 22. MDS ve KMML hastalarında lösemik transformasyon durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Lösemik transformasyon	N	Beklenen süre (ay)		Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA	n	%	
Yok	172	74,590	60,901 88,280	94	57,4	<0,001*
Var	68	24,573	19,993 29,153	5	7,4	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 11. MDS ve KMML hastalarında lösemik transformasyon durumuna göre sağkalım analizi

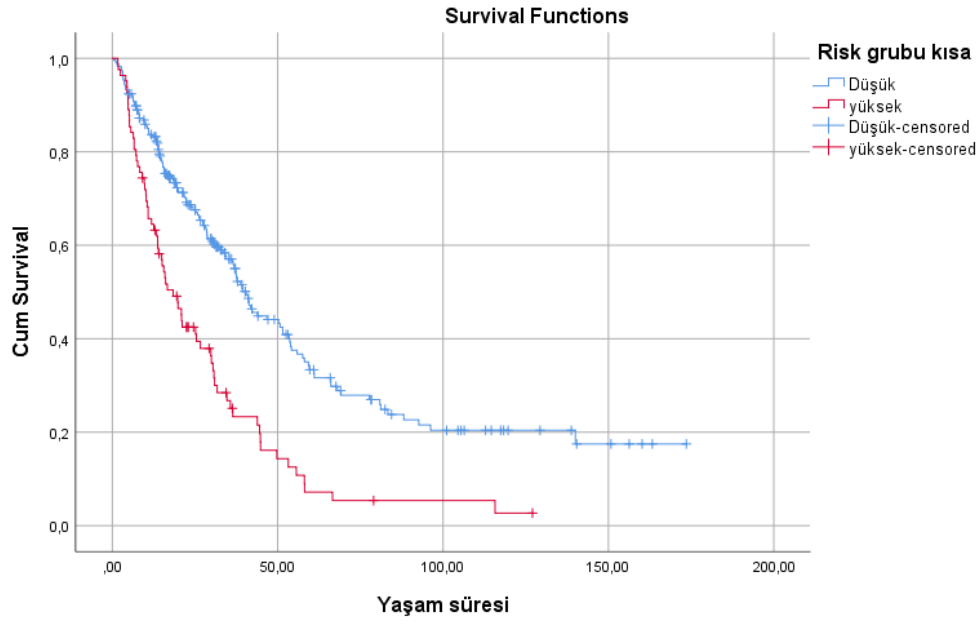
4.2.3. MDS ve KMML Hastalarının Risk Skoruna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanılı hastaların risk skoru düşük olanların %43,5'i (n=134), risk skoru yüksek olanların %15,9'u (n=13) sağdı. Risk skoru düşük olanların beklenen sağkalım süresi 62,4 ay iken, risk skoru yüksek olan hastaların 27,8 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 23 ve Şekil 12).

Tablo 23. MDS ve KMML hastalarının risk skoruna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Risk Skoru	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Düşük	237	62,354	52,763	71,946	134	43,5	<0,001*
Yüksek	82	27,830	21,198	34,462	13	15,9	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 12. MDS ve KMML hastalarında risk skoruna göre sağkalım analizi

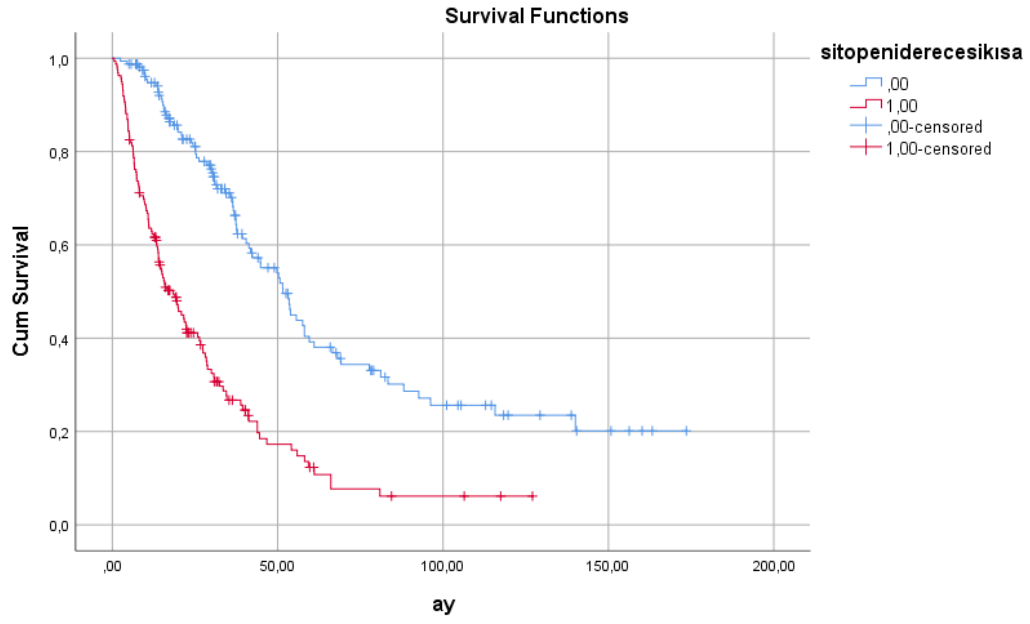
4.2.4. MDS ve KMML Hastalarının Sitopeni Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanılı hastaların sitopeni sayısı 0/1 (yok/monositopeni) olanların %49,1'i (n=78), sitopeni sayısı 2/3 (bisitopeni/pansitopeni) olanların ise %23,8'i (n=38) sağdı. Sitopeni sayısı 0/1 olan hastaların beklenen sağkalım süresi 73,5 ay iken, sitopeni sayısı 2/3 olan hastaların 29,1 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,001$) (Tablo 24 ve Şekil 13).

Tablo 24. MDS ve KMML hastalarında sitopeni sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Sitopeni sayısı	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
0/1	159	73,529	61,929	85,128	78	49,1	<0,001*
2/3	160	29,109	23,294	34,923	38	23,8	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.



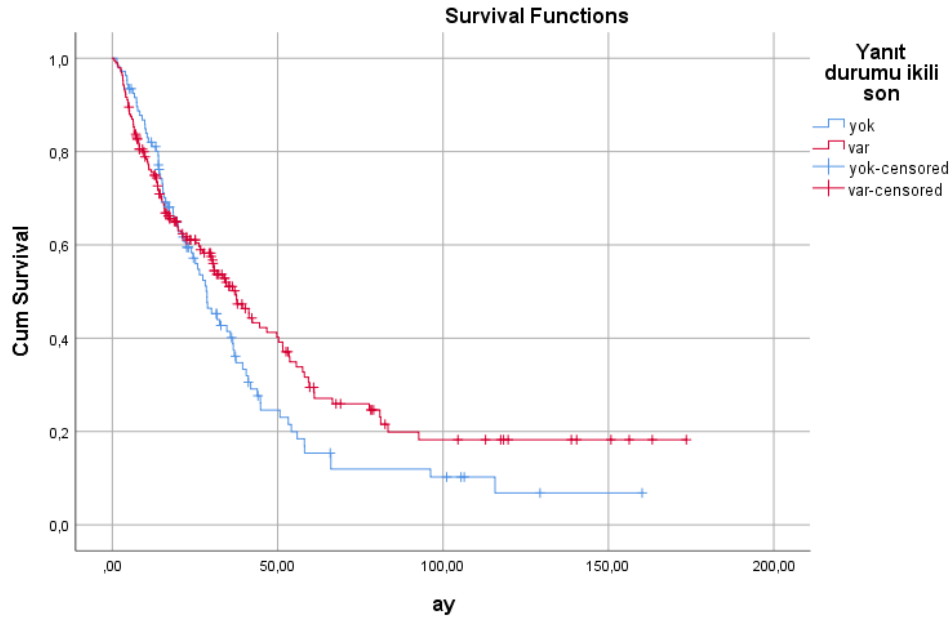
Şekil 13. MDS ve KMML hastalarında sitopeni sayısına göre sağkalım analizi

4.2.5. MDS ve KMML Hastalarının Yanıt Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML tanılı hastaların tedavi yanıtı olmayanların %27,1'i (n=29), tedavi yanıtı olanların ise %41,4'ü (n=79) sağdı. Tedavi yanıtı olmayan hastaların beklenen sağkalım süresi 40,7 ay iken, tedavi yanıtı olan hastaların 57,6 aydı ve aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,102$) (Tablo 25 ve Şekil 14).

Tablo 25. MDS ve KMML hastalarının yanıt durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Yanıt durumu	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Yok	107	40,710	31,536	49,883	29	27,1	0,102
Var	191	57,591	46,667	68,515	79	41,4	



Şekil 14. MDS ve KMML hastalarının yanıt durumuna göre sağkalım analizi

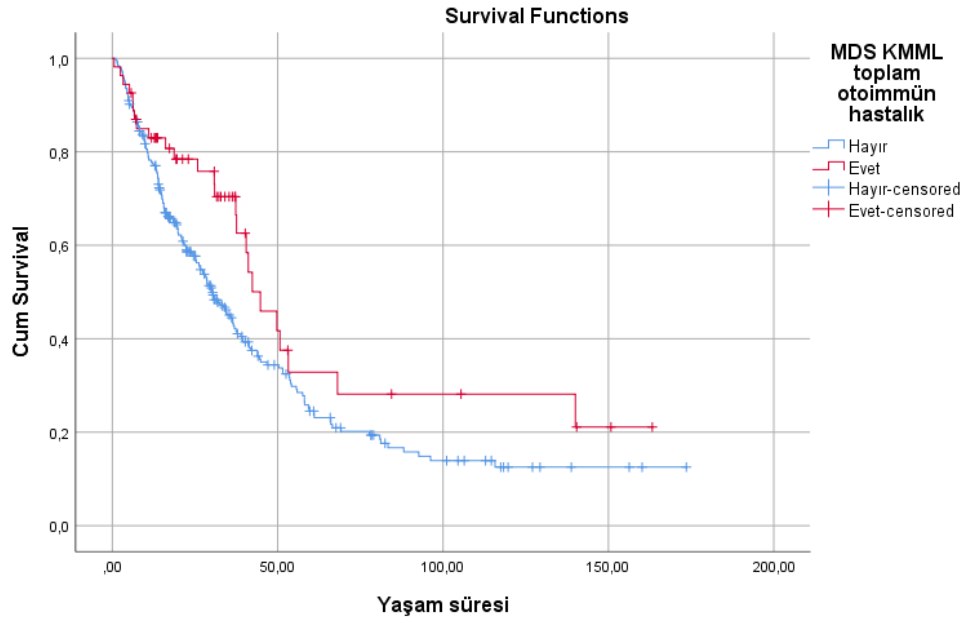
4.2.6. MDS ve KMML Hastalarının Otoimmün / Otoinflamatuvar Hastalık Varlığına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların %32,8'i (n=87), otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların %53,7'si (n=29) sağdı. Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayan hastaların beklenen sağkalım süresi 49,9 ay iken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olan hastaların 68,3 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,030$) (Tablo 26 ve Şekil 15).

Tablo 26. MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Yok	265	49,923	42,130	57,717	87	32,8	0,030*
Var	54	68,263	46,837	44,780	29	53,7	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



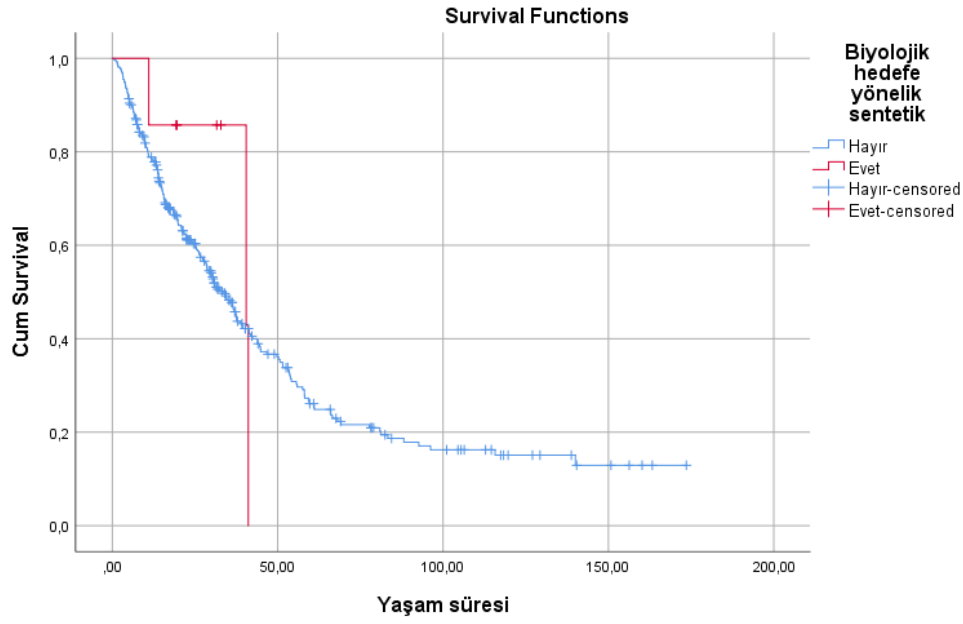
Şekil 15. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuar hastalık varlığına göre sağkalım analizi

4.2.7. MDS ve KMML Hastalarının Biyolojik Hedefe Yönelik Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların biyolojik hedefe yönelik tedavisi almayanların %35,9'u (n=112), biyolojik hedefe yönelik tedavisi alanların %57,1'i (n=4) sağdı. Biyolojik hedefe yönelik tedavisi almayan hastaların beklenen sağkalım süresi 52,8 ay iken, biyolojik hedefe yönelik tedavisi alan hastaların 36,5 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,584$ (Tablo 27 ve Şekil 16)).

Tablo 27. MDS ve KMML hastalarında biyolojik hedefe yönelik tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Biyolojik hedefe yönelik tedavi durumu	Beklenen süre (ay)				Sağkalım		LogRank testi p
	N	Ort	%95 GA		n	%	
Yok	312	36,548	45,300	60,375	112	35,9	0,584
Var	7	52,838	27,075	46,021	4	57,1	



Şekil 16. MDS ve KMML hastalarının biyolojik hedefe yönelik tedavi durumuna göre sağkalım analizi

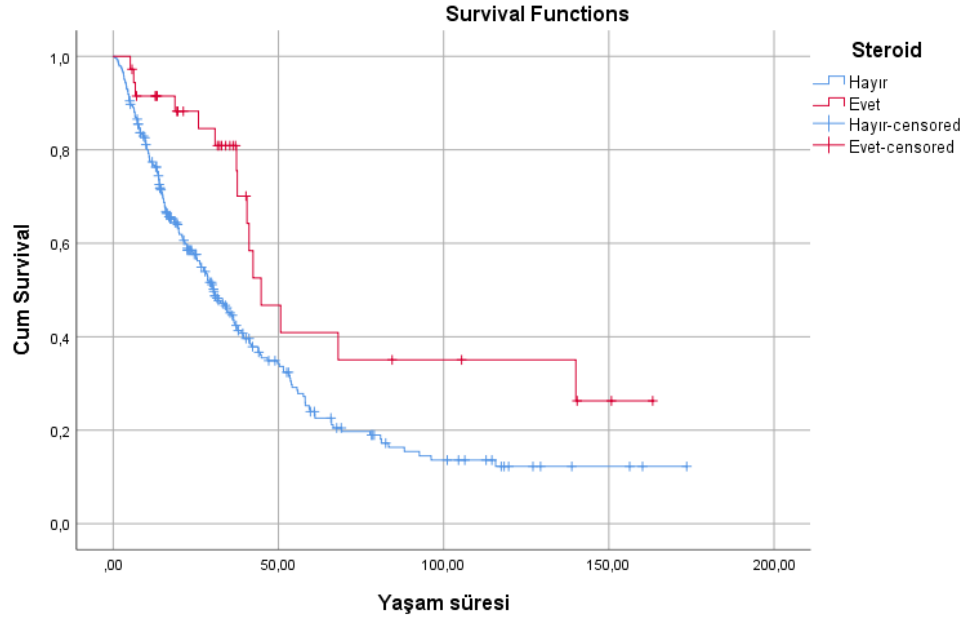
4.2.8. MDS ve KMML Hastalarının Steroid Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların steroid tedavi almayanların %33,6'sı (n=95), steroid tedavi alanların %58,3'ü (n=21) sağdı. Steroid tedavisi almayan hastaların beklenen sağkalım süresi 49,4 ay iken, Steroid tedavisi alan hastaların 79,2 ayı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$) (Tablo 28 ve Şekil 17).

Tablo 28. MDS ve KMML hastalarında steroid tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Steroid tedavi durumu	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Yok	283	49,447	41,856	57,037	95	33,6	0,004*
Var	36	79,228	52,992	105,463	21	58,3	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 17. MDS ve KMML hastalarının steroid tedavi durumuna göre sağkalım analizi

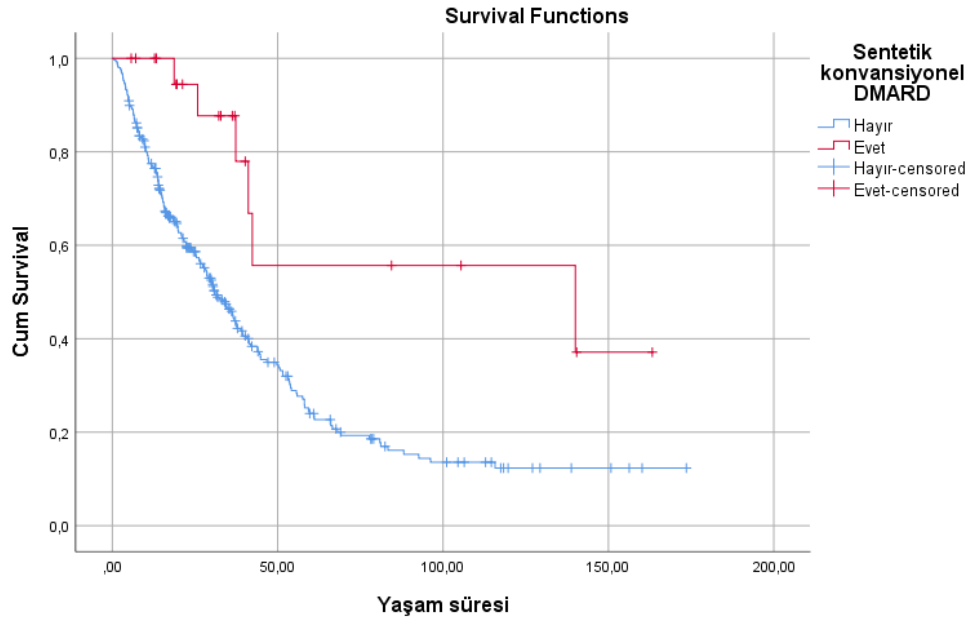
4.2.9. MDS ve KMML Hastalarının Sentetik Konvansiyonel DMARD Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların sentetik konvansiyonel DMARD tedavi almayanların %33,7'si (n=197), sentetik konvansiyonel DMARD tedavi alanların %72,7'si (n=6) sağdı. Sentetik konvansiyonel DMARD tedavisi almayan hastaların beklenen sağkalım süresi 49,7 ay iken, sentetik konvansiyonel DMARD tedavisi alan hastaların 102,3 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Tablo 29 ve Şekil 18).

Tablo 29. MDS ve KMML hastalarında sentetik konvansiyonel DMARD tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Sentetik konvansiyonel DMARD tedavi durumu	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
	N	Ort	%95 GA	n	%	
Yok	297	49,691	42,307 57,076	197	33,7	0,002*
Var	22	102,309	65,159 140,025	6	72,7	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 18. MDS ve KMML hastalarının sentetik konvansiyonel DMARD tedavi durumuna göre sağkalım analizi

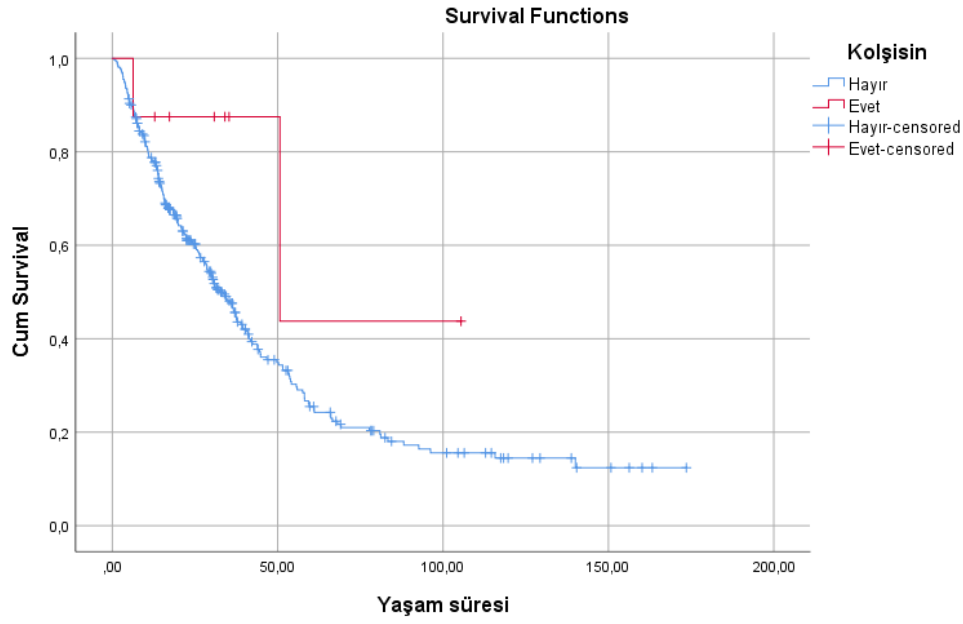
4.2.10. MDS ve KMML Hastalarının Kolşisin Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların kolşisin tedavi almayanların %35,4'ü (n=110), kolşisin tedavi alanların %75'i (n=6) sağdı. Kolşisin tedavisi almayan hastaların beklenen sağkalım süresi 52,0 ay iken, kolşisin tedavisi alan hastaların 69,1 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Tablo 30 ve Şekil 19).

Tablo 30. MDS ve KMML hastalarında kolşisin tedavi durumuna göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Kolşisin tedavi durumu	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
Yok	311	51,966	44,527	59,406	110	35,4	0,002*
Var	8	69,092	32,054	106,131	6	75,0	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 19. MDS ve KMML hastalarının kolşisin tedavi durumuna göre sağkalım analizi

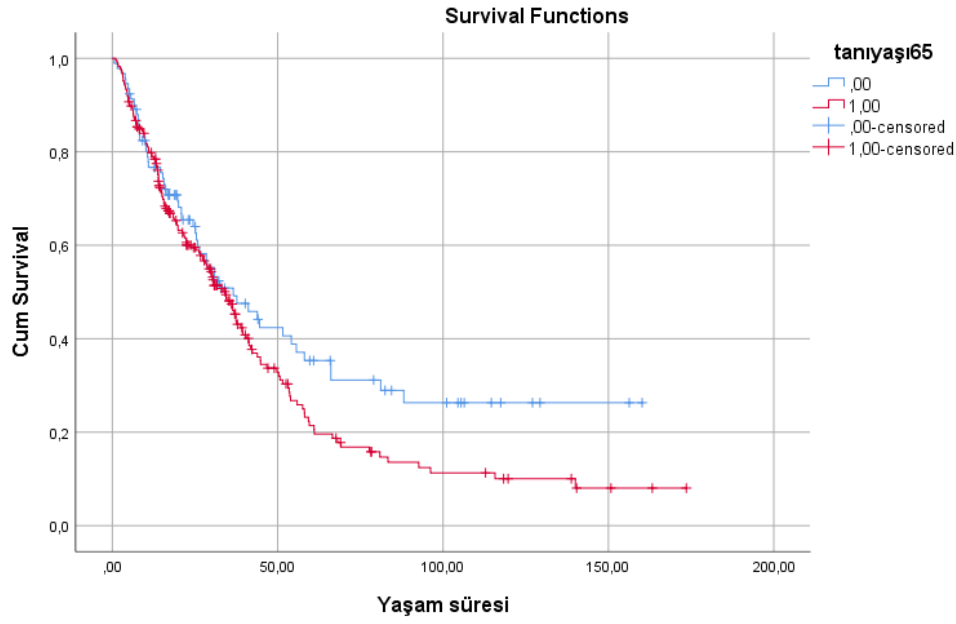
4.2.11. MDS ve KMML Hastalarının Yaşa Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların yaşı 65 ve altında olanların %33,9'u (n=76), yaşı 65 yaş üstü olanların ise %42,4'ü (n=39) sağdı. 65 ve altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 64 ay iken, 65 yaş üstü olan hastaların 46,5 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,065$) (Tablo 31 ve Şekil 20).

Tablo 31. MDS ve KMML hastalarında yaşa göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Yaş	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
65 ≥	226	46,514	38,732	54,296	76	33,9	0,065
65 <	92	64,009	49,368	78,651	39	42,4	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 20. MDS ve KMML hastalarının yaşa göre sağkalım analizi

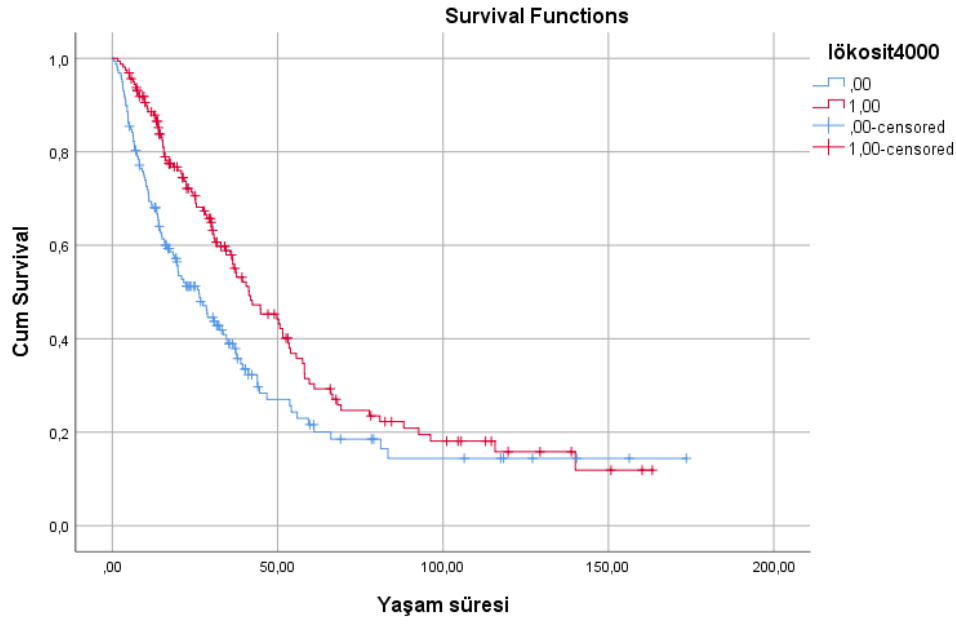
4.2.12. MDS ve KMML Hastalarının Lökosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların lökosit sayısı 4000/ μ L altında olanların %32,9'u (n=52), 4000/ μ L ve üstü olanların ise %39,8'i (n=64) sağdı. Lökosit sayısı 4000/ μ L altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 46,8 ay iken, lökosit sayısı 4000/ μ L ve üstü olan hastaların 57,9 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$) (Tablo 32 ve Şekil 21).

Tablo 32. MDS ve KMML hastalarında lökosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Lökosit sayısı	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
4000/ μ L $\geq$	161	57,919	48,393	67,446	64	39,8	0,002 *
4000/ μ L <	158	46,835	35,677	57,992	52	32,9	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 21. MDS ve KMML hastalarının lökosit sayısına göre sağkalım analizi

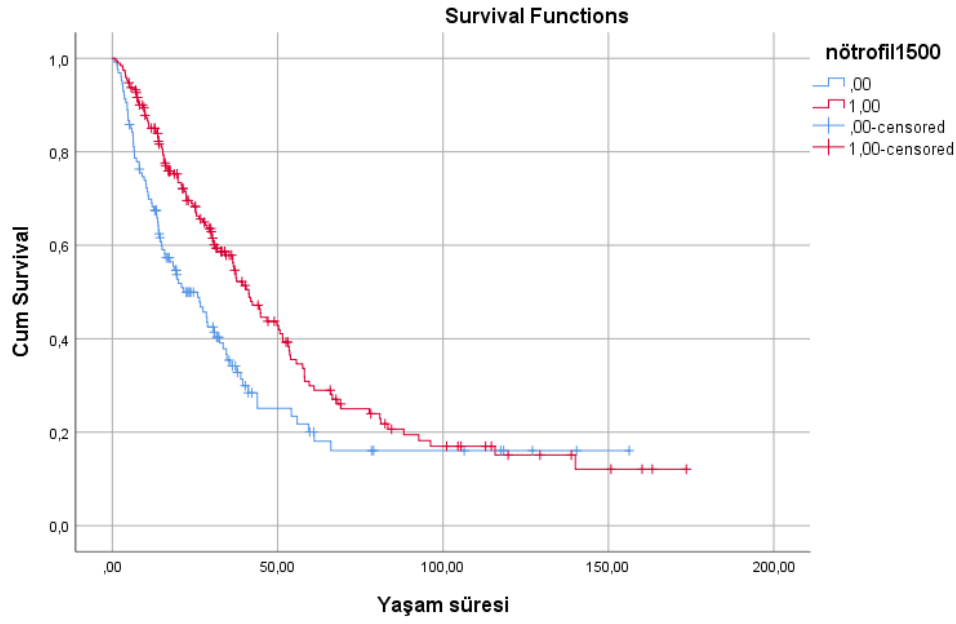
4.2.13. MDS ve KMML Hastalarının Nötrofil Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların nötrofil sayısı $1500/\mu\text{L}$ altında olanların %32,3'ü ($n=41$), $1500/\mu\text{L}$ ve üstü olanların ise %39,1'i ($n=75$) sağdı. Nötrofil sayısı $1500/\mu\text{L}$ altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 43,9 ay iken, nötrofil sayısı $1500/\mu\text{L}$ ve üstü olan hastaların 57,8 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$) (Tablo 33 ve Şekil 22).

Tablo 33. MDS ve KMML hastalarında nötrofil sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Nötrofil sayısı	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
$1500/\mu\text{L} \geq$	192	57,812	48,461	67,164	75	39,1	0,002 *
$1500/\mu\text{L} <$	127	43,960	32,803	55,117	41	32,3	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 22. MDS ve KMML hastalarının nötrofil sayısına göre sağkalım analizi

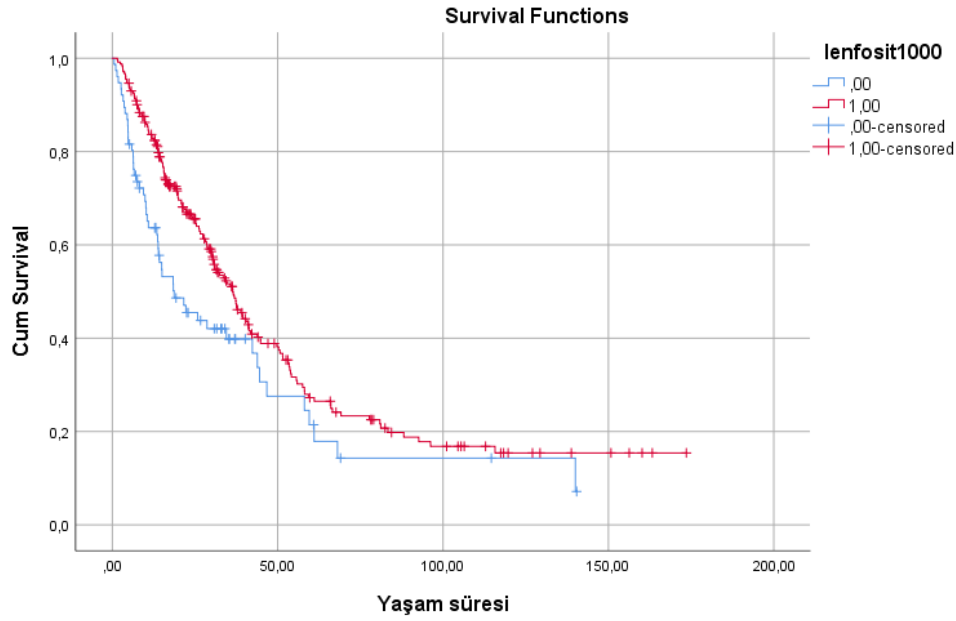
4.2.14. MDS ve KMML Hastalarının Lenfosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların lenfosit değeri $1000/\mu\text{L}$ altı olanların %32,9'u ($n=25$), lenfosit değeri $1000/\mu\text{L}$ üstü olanların ise %37,2'si ($n=90$) sağdı. Lenfosit değeri $1000/\mu\text{L}$ altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 40,5 ay iken, lenfosit değeri $1000/\mu\text{L}$ üstü olan hastaların 56,2 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$) (Tablo 34 ve Şekil 23).

Tablo 34. MDS ve KMML hastalarında lenfosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Lenfosit	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
$1000 <$	76	40,502	27,682	53,323	25	32,9	0,012*
$1000 \geq$	242	56,207	47,608	64,806	90	37,2	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



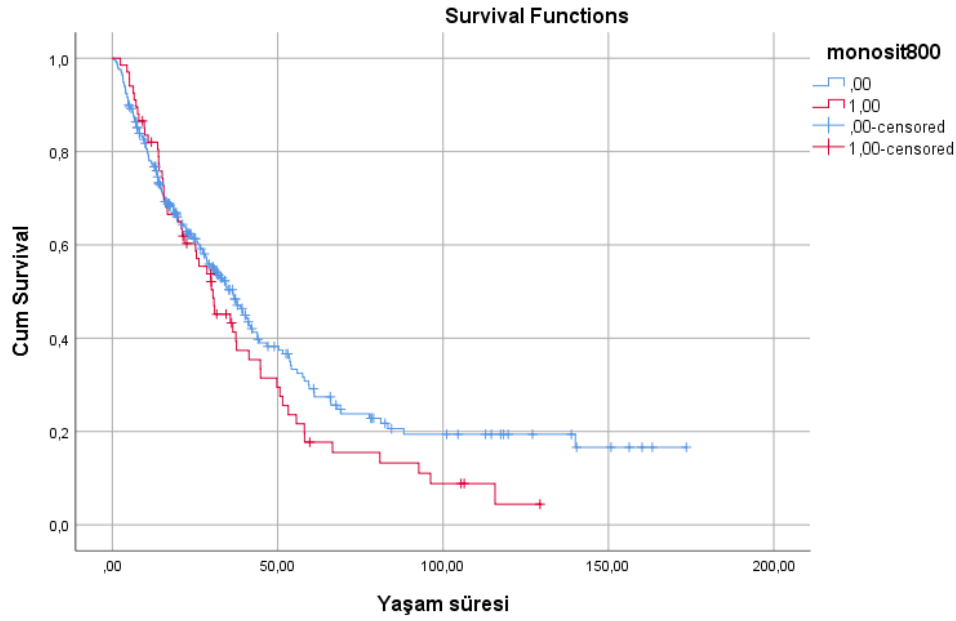
Şekil 23. MDS ve KMML hastalarında lenfosit sayısına göre sağkalım analizi

4.2.15. MDS ve KMML Hastalarının Monosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların monosit değeri 800 / μL altı olanların %40,8'i (n=102), monosit değeri 800 / μL üstü olanların %19,4'ü (n=13) sağdı. Monosit değeri 800 / μL altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 57,3 ay iken, monosit değeri 800/ μL üstü olan hastaların 40,4 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$) (Tablo 35 ve Şekil 24).

Tablo 35. MDS ve KMML hastalarında monosit sayısına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Monosit	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
800 <	250	57,303	47,926	66,681	102	40,8	0,162
800 $\geq$	67	40,358	31,550	49,165	13	19,4	



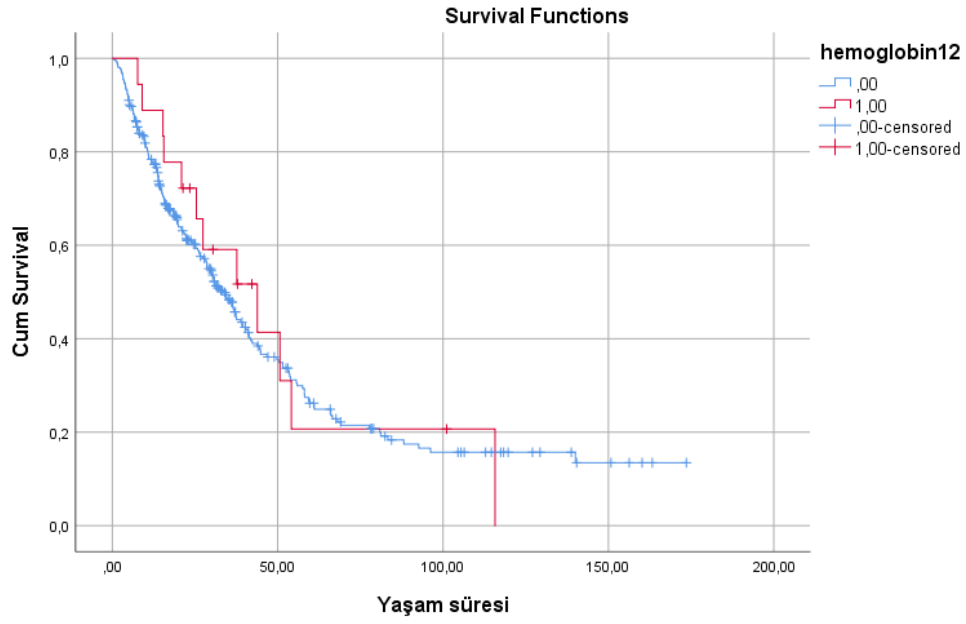
Şekil 24. MDS ve KMML hastalarında monosit sayısına göre sağkalım analizi

4.2.16. MDS ve KMML Hastalarının Hemoglobin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların Hb düzeyi 12g/dL altı olanların %36,5'i (n=110), Hb düzeyi 12g/dL ve üstü olanların %33,3'ü (n=6) sağdı. Hb düzeyi 12g/dL altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 52,9 ay iken, Hb düzeyi 12g/dL ve üstü olan hastaların 49,4 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,677$) (Tablo 36 ve Şekil 25).

Tablo 36. MDS ve KMML hastalarında hemoglobin düzeyi göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Hemoglobin düzeyi	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
12 g/dL $\geq$	18	49,358	28,332	70,384	6	33,3	0,677
12 g/dL <	301	52,916	45,137	60,694	110	36,5	



Şekil 25. MDS ve KMML hastalarında hemoglobin düzeyine göre sağkalım analizi

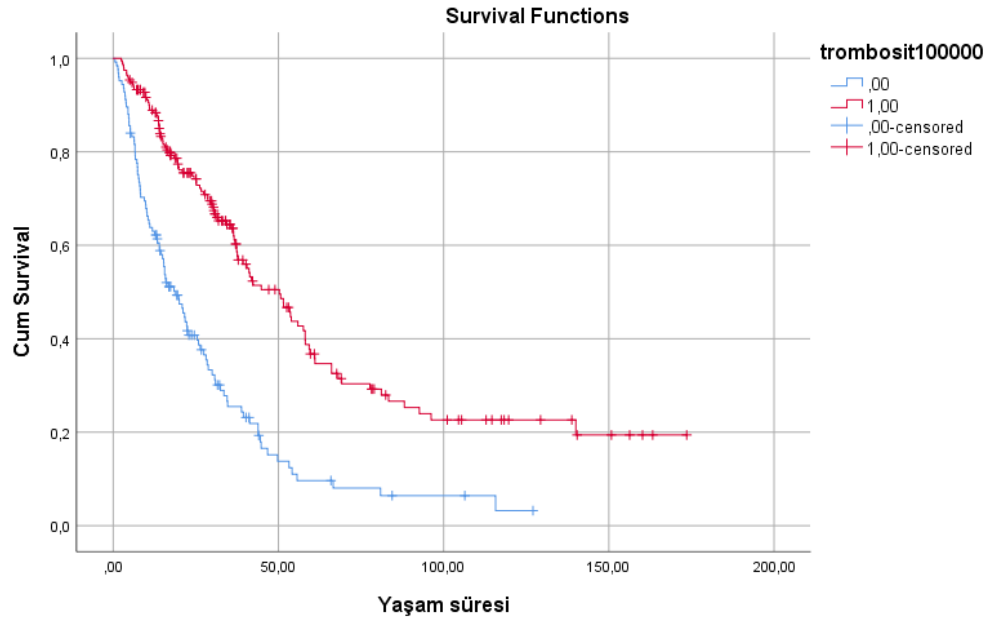
4.2.17. MDS ve KMML Hastalarının Trombosit Sayısına Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların trombosit sayısı 100.000/ μ L altı olanların %20'si (n=25), trombosit sayısı 100.000/ μ L ve üstü olanların %46,9'u (n=91) sağdı. Trombosit sayısı 100.000/ μ L altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 28,3 ay iken, trombosit sayısı 100.000/ μ L ve üstü olan hastaların 68,1 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 37 ve Şekil 26).

Tablo 37. MDS ve KMML hastalarında trombosit sayısı göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Trombosit sayısı	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
100.000/ μ L $\geq$	194	68,134	57,414	78,853	91	46,9	<0.001*
100.000/ μ L <	125	28,309	22,290	34,327	25	20	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 26. MDS ve KMML hastalarında trombosit sayısı göre sağkalım analizi

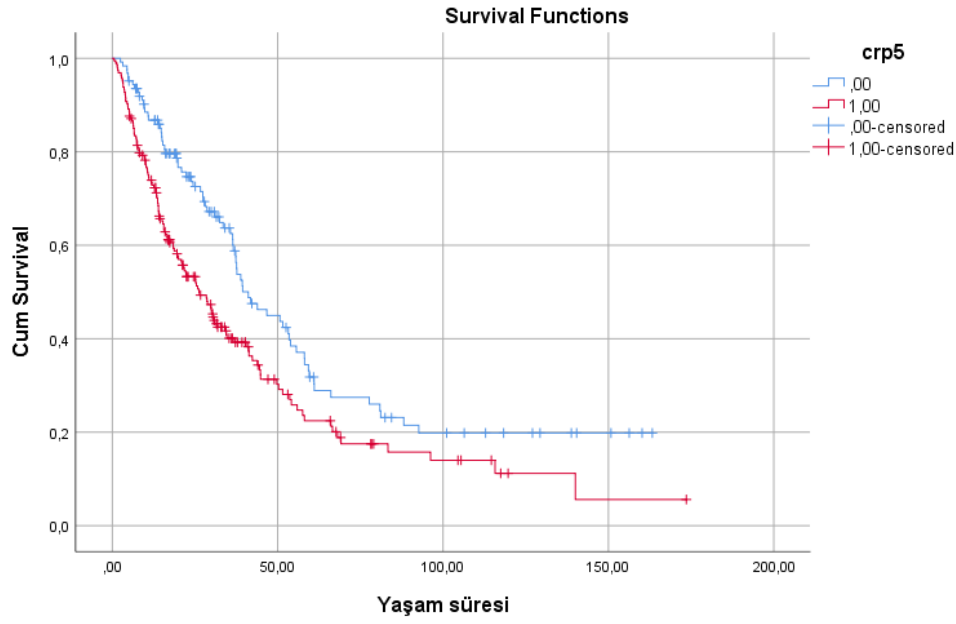
4.2.18. MDS ve KMML Hastalarının C-Reaktif Protein Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların CRP düzeyi 5 mg/L altı olanların %41,9'u (n=52), CRP düzeyi 5 mg/L ve üstü olanların %33'ü (n=64) sağdı. CRP düzeyi 5 mg/L altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 62,3 ay iken, CRP düzeyi 5 mg/L ve üstü olan hastaların 44,6 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$) (Tablo 38 ve Şekil 27).

Tablo 38. MDS ve KMML hastalarında CRP düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

CRP düzeyi	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
5 mg/L $\geq$	194	44,631	35,722	53,540	64	33	0,002*
5 mg/L <	124	62,311	50,731	73,891	52	41,9	

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 27. MDS ve KMML hastalarında CRP düzeyine göre sağkalım analizi

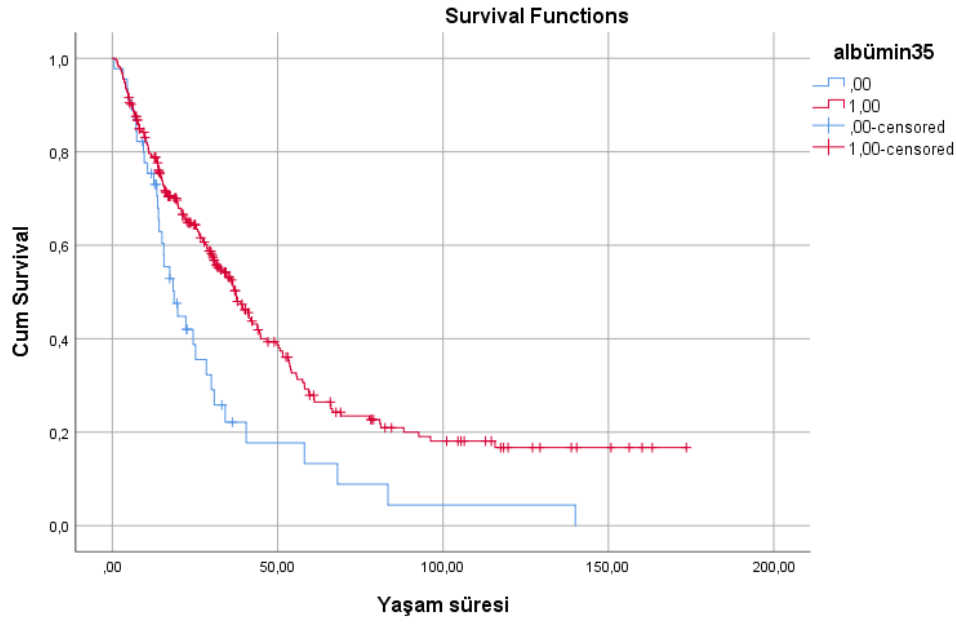
4.2.19. MDS ve KMML Hastalarının Albümin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların albümin düzeyi 3,5 g/dL altı olanların %22,2'si (n=10), albümin düzeyi 3,5 g/dL ve üstü olanların %38,7 (n=106) sağdı. Albümin düzeyi 3,5 g/dL altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 30 ay iken, albümin düzeyi 3,5 g/dL ve üstü olan hastaların 57 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 39 ve Şekil 28).

Tablo 39. MDS ve KMML hastalarında albümin düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Albümin düzeyi	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
3,5 g/dL $\geq$	274	57,031	48,654	65,590	106	38,7	0,001*
3,5 g/dL <	45	30,031	18,928	41,135	10	22,2	

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



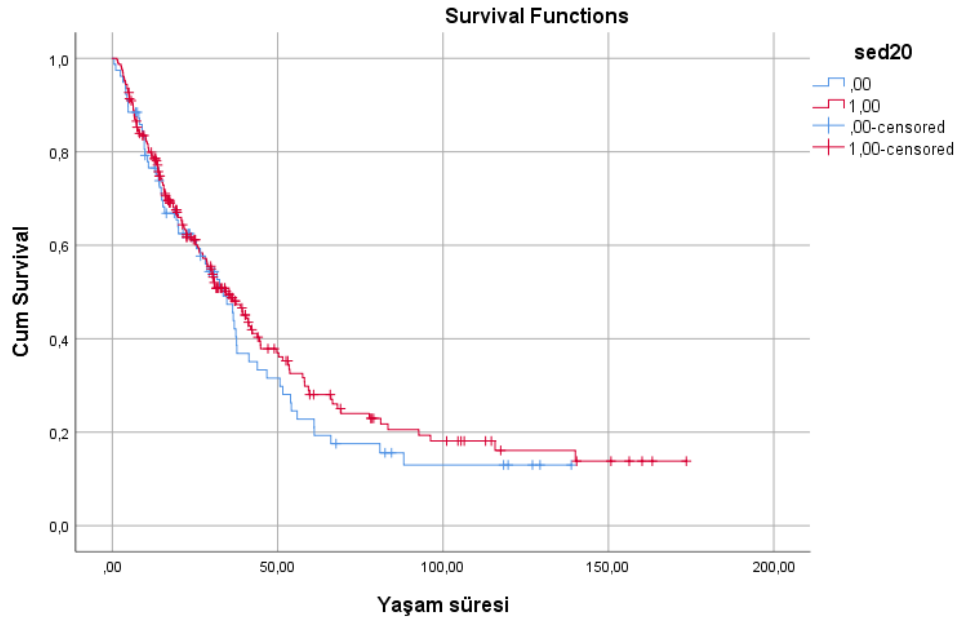
Şekil 28. MDS ve KMML hastalarında albümin düzeyine göre sağkalım analizi

4.2.20. MDS ve KMML Hastalarının Sedimentasyon Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların sedimentasyon düzeyi 20 mm/saat altı olanların %28,2'si (n=22), sedimentasyon düzeyi 20 mm/saat ve üstü olanların %39,2'si (n=91) sağdı. Sedimentasyon düzeyi 20 mm/saat altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 44,3 ay iken, sedimentasyon düzeyi 20 mm/saat ve üstü olan hastaların 55,4 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.415$) (Tablo 40 ve Şekil 29).

Tablo 40. MDS ve KMML hastalarında sedimentasyon düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Sedimentasyon düzeyi	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
20 mm/saat $\geq$	232	55,364	46,069	64,659	91	39,2	0,415
20 mm/saat $<$	78	44,340	33,937	54,743	22	28,2	



Şekil 29. MDS ve KMML hastalarında sedimentasyon düzeyine göre sağkalım analizi

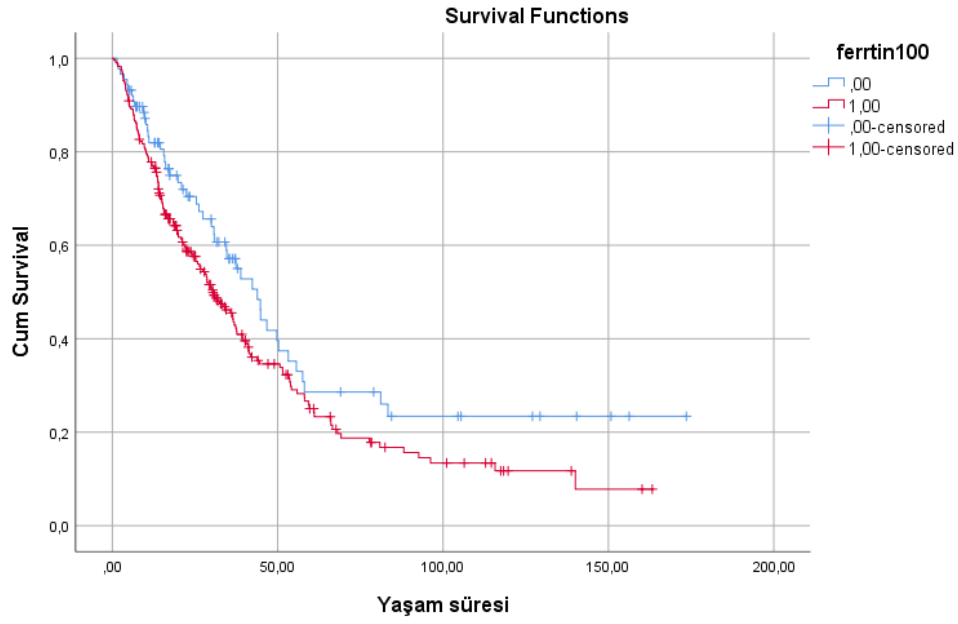
4.2.21. MDS ve KMML Hastalarının Ferritin Düzeyine Göre Sağkalım Analizleri

MDS ve KMML hastaların ferritin düzeyi 100 ng/mL altı olanların %47,7'si (n=42), ferritin düzeyi 100 ng/mL ve üstü olanların %32'si (n=74) sağdı. Ferritin düzeyi 100 ng/mL altı olan hastaların beklenen sağkalım süresi 65,9 ay iken, ferritin düzeyi 100 ng/mL ve üstü olan hastaların 46,9 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.040$) (Tablo 41 ve Şekil 30).

Tablo 41. MDS ve KMML hastalarında ferritin düzeyine göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Ferritin düzeyi	N	Beklenen süre (ay)			Sağkalım		LogRank testi p
		Ort	%95 GA		n	%	
100 ng/mL $\geq$	231	46,907	39,427	54,387	74	32	0,040*
100 ng/mL <	88	65,872	49,157	82,587	42	47,7	

. * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 30. MDS ve KMML hastalarında ferritin düzeyine göre sağkalım analizi

4.2.22. MDS ve KMML Hastalarının Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Lösemik transformasyonu olan hastalar olmayanlara, sitopeni sayısı 2/3 olan hastalar 0/1 olanlara, trombosit değeri 100.000 / μ L altı olanlar 100.000 / μ L üstü olanlara, albümin düzeyi düşük olanlar yüksek olanlara ve ferritin düzeyi yüksek olanlar düşük olanlara göre ölüm riski artmaktadır (Tablo 42).

Tablo 42. MDS/KMML olan hastalarda risk faktörlerinin ölüme etkisinin çok değişkenli analizi

	OR	%95 GA		p
Hasta cinsiyeti (ref: erkek)	0,736	0,503	1,077	0,114
Lösemik transformasyon (ref: yok)	1,758	1,187	2,605	0,005*
Risk grubu (ref: düşük)	1,303	0,854	1,989	0,220
Sitopeni derecesi (ref: 0/1)	2,011	1,182	3,422	0,010*
Toplam otoimmün hastalık (ref: hayır)	1,516	0,640	3,590	0,344
Steroid (ref: hayır)	0,679	0,176	2,620	0,574
Sentetik konvansiyonel DMARD (ref: hayır)	0,343	0,088	1,340	0,124
Tanı yaşı (ref: 65 yaş altı)	1,272	0,846	1,913	0,248
Lökosit (ref: 4000/ μ L altı)	1,206	0,701	2,075	0,498
Nötrofil (ref: 1500 / μ L altı)	0,967	0,585	1,598	0,896
Lenfosit (ref: 1000/ μ L altı)	0,799	0,490	1,303	0,369
Trombosit (ref: 100000/ μ L altı)	0,585	0,363	0,943	0,028*
CRP (ref: 5 mg/L altı)	1,430	0,976	2,094	0,066
Albümin (ref: 35 g/L altı)	0,588	0,344	1,004	0,052*
Ferritin (ref: 100 ng/mL altı)	1,730	1,095	2,732	0,019*

Omnibus chi-square=104,690 df=7, p<0.001 *p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

OR : Odds ratio , GA : güven aralığı , CRP : C-reaktif protein , μ L : mikrolitre , g:gram , dL:desilitre , mg: miligram , L: litre , mL: mililitre , ng: nanogram , mm: milimetre

5. TARTIŞMA

MDS, asemptomatik yavaş ilerleyen hastalıktan kemik iliği yetmezliği veya lösemi transformasyonu nedeniyle ölüme kadar çeşitlilik gösteren kemik iliği mikroçevresinde inflamasyon, inefektif hematopoez ve periferik kan sitopenileri ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (73) . Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), hem miyeloproliferatif neoplazm (MPN) hem de MDS'nin klinik ve patolojik özelliklerine sahip bir hematolojik malignensidir (46).

MDS ve KMML hastalarında otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarla olan ilişki uzun yıllardır hem prospektif hem de retrospektif çalışmalarla desteklenmektedir. İmmün sistem hücrelerini düzenleyen sinyaller, hücresel düzeydeki sinyal iletim kaskadları tarafından belirlenmektedir. Sitogenetik instabiliteye bağlı doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevsizlik kazanarak inflamatuvar kaskadı tetiklemesi ve bu sürecin özellikle anti-inflamatuvar yanıtların yetersiz kaldığı durumlarda sürdürülmesi yer almaktadır. Bu bağlamda, inflamatuvar yanıtları düzenleyen genlerde meydana gelen belirli allelik polimorfizmler veya de novo mutasyonlar yalnızca kanser gelişimi için değil, aynı zamanda otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar açısından da risk faktörü oluşturmaktadır (74) . Lee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, Sweet sendromu 5q delesyonu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş ($P = 0,001$) ve Sweet sendromunun MDS hastalarında mortalite riskini 1,8 kat artırdığı saptanmıştır (95% CI; $P = 0,038$). Behçet hastalığı ise trisomi 8 ile ilişkilendirilmiştir ($P = 0,015$). Her iki mutasyonun MDS patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (73). Ayrıca Watad ve ark.'nın yaptığı çalışmada transkripsiyon faktörü olarak mutasyonlarının (RUNX1, BCOR, WTI, TP53) ($OR = 2,20$ [95% CI 1,02-4,75] ; $P = 0,0451$) ve anormal karyotiplerin ($OR = 2,76$ [95% CI 1,22-6,26] ; $P = 0,0153$) otoimmün / otoinflamatuvar komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca MDS hastalarında Th17 ve T-reg hücrelerinin artışı gibi immün hücre düzeyindeki dengesizlikler, klasik otoimmün hastalıklar (RA, SLE) için predispozisyon oluşturmaktadır. MDS'de saptanan B ve T hücre fonksiyon bozuklukları, immünofenotipik anormallikler, TCR gen yeniden düzenlenmesi ve lenfoid klonal anomaliler otoimmün hastalık gelişimine katkıda bulunabilmektedir (76).

Normal popülasyona göre MDS ve KMML hastalık grubunda artmış otoimmün / otoinflamatuvar hastalık prevalansı mevcuttur. MDS hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların görülme sıklığı %10 ile %20 arasında değişmektedir. Lee ve ark. ve Anderson ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, MDS tanılı 2471 hasta ile hematolojik malignite tanısı olmayan 42.886 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, MDS tanılı hastaların %23,2'sinde otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği saptanmış olup, bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (73) (19). Benzer şekilde Berthier ve ark. tarafından gerçekleştirilen, 60 MDS ve KMML tanılı hasta ve 120 sağlıklı kontrol bireyini içeren çalışmada, MDS ve KMML tanılı hastaların %23'ünde sistemik otoimmün / otoinflamatuvar bulgular saptanmış olup, MDS tanısı olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (76). Ayrıca otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği, Hamidou ve ark. tarafından gerçekleştirilen 4 yıllık prospektif bir çalışmada %18,5, Okamoto ve ark. tarafından yapılan Asya kökenli hastaları içeren çalışmada %12, S. Giannouli ve ark. tarafından yürütülen 4 yıllık prospektif çalışmada %18,6, Billström ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada %12, De Hollanda ve ark. tarafından yürütülen retrospektif çalışmada %19,6, Enright ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada %13 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde MDS ve KMML'li hastalarda otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği %16,9 olarak bulunmuştur (77) (78) (79) (80) (74) (81).

Anderson ve ark.'nın MDS tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, otoimmün / otoinflamatuvar hastalık dağılımı; kollajen doku hastalıkları %32,4, immünoisitopeniler %1, Hashimoto tiroiditi %25,9, psöriyazis %9,9, inflamatuvar barsak hastalıkları %6,2, Myasthenia gravis %<1 şeklinde tespit edilmiştir (19). Enright ve ark.'nın çalışmasında kollajen doku hastalıkları %20, Bouali ve ark.'nın çalışmasında, kollajen doku hastalığı %25 ve Hashimoto tiroiditi %10 ve Montoro ve ark.'nın çalışmasında Hashimoto tiroiditi %8 olarak bulunmuştur (81) (82) (83). Bizim çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların dağılımı incelendiğinde, %21,9'unun kollajen doku hastalıkları, %12,5'inin Hashimoto tiroiditi, %12,5'inin diğer otoimmün / otoinflamatuvar cilt hastalıkları, %7,8'inin polimiyaljiya romatika, %7,8'inin immünoisitopeniler ve %9,4'ünün diğer otoimmün

/ otoinflamatuvar hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. Litertüre uygun şekilde bizim çalışmamızda da en sık izlenen otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların kollajen doku hastalıkları ve Hashimoto tiroiditi olduğu gözlenmektedir.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalığın başlama zamanı farklılık gösterebilmektedir. Berthier ve ark.'nın çalışmasında MDS'nin otoimmün / otoinflamatuvar hastalık tanısından önce geliştiği vakalar %28,5 iken, sonra geliştiği vakalar %71,5 olarak bildirilmiş. Giannouli ve ark.'nın çalışmasında otoimmün / otoinflamatuvar hastalık, hastaların %30,8'inde MDS tanısından önce, %61,5'inde MDS tanısından sonra tespit edilmiştir (76) (79). Seguiet ve ark.'nın çalışmasında ise, otoimmün / otoinflamatuvar hastalık, hastaların %21'inde MDS tanısından 1 yıldan daha uzun süre öncesinde, %11'inde MDS tanısından 1 yıldan daha uzun süre sonra ve %68'inde MDS tanısının 1 yıl öncesi ve sonrasında tespit edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda MDS ve KMML hastalarının tüm birlikte değerlendirildiğinde, %11,3'ünde tanıdan 2 yıl önce, %4,7'sinde tanının 2 yıl öncesi ve sonrası içinde ve %1,6'sı tanıdan 2 yıl sonra otoimmün / otoinflamatuvar hastalık tespit edilmiştir. Sadece otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda değerlendirildiğinde, %66,7'sinde tanıdan 2 yıl önce, %27,8'inde tanının 2 yıl öncesi ve sonrası içinde ve %9,3'ünde tanıdan 2 yıl sonra otoimmün / otoinflamatuvar hastalık tespit edilmiştir. Bu bulgular Berthier ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların %66,7'sinin MDS ve KMML tanısından 2 yıl önce tanı aldığı saptanmıştır.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkları olan hastaların yaşları değerlendirildiğinde, Berthier ve ark. ortalama yaşı 81 yıl, De Hollanda ve ark. ortalama yaşı 78 yıl olarak tespit etmişlerdir (76). Billström ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MDS hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği olanlarda yaşı daha genç olduğunu bulmuşlardır (birlikte olanlar; 66 yıl vs. birlikte olmayanlar; 76 yıl) (80). Benzer şekilde, Giannouli ve ark.'nın yaptığı çalışmada (birlikte olanlar; 66 yıl vs. birlikte olmayanlar; 72 yıl) ve Mekinian ve ark.'nın yaptığı çalışmada (birlikte olanlar; 70 yıl vs. birlikte olmayanlar; 73 yıl) otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda yaşı daha küçük olduğunu tespit etmişlerdir (79) (85). Diğer taraftan Berthier ve ark.'nın çalışmasında ise, otoimmün /

otoinflamatuvar hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (76). Bizim çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda ortalama yaş 69 yıl idi ve otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında bir fark yoktu. Bu durum Berthier ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer nitelikteydi.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkları olan hastaların cinsiyetleri değerlendirildiğinde, De Hollanda ve ark.'nın çalışmasında, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda erkek cinsiyet oranı %55, Komroki ve ark.'nın çalışmasında %66 idi (74) (86). Benzer şekilde Mekinian ve ark.'nın çalışmasında, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu izlendi (85). Diğer taraftan Marisavljević ve ark.'nın çalışmasında ise otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadın cinsiyetin daha fazla olduğu gözlemlendi (87). Bizim çalışmamızda ise otoimmün / otoinflamatuvar hastalık grubunda kadın cinsiyet %55,6 oranında tespit edilmiştir. Marisavljević ve ark. benzer şekilde otoimmün / otoinflamatuvar hastalık grubunda kadın cinsiyet hakimiyeti vardı, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkları olan hastaların risk grubu değerlendirildiğinde, De Hollanda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MDS ile otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği olan hastaların %30,4'ü düşük IPSS skoru iken, kontrol grubunda ise bu oran %28,6 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (74). Giannouli ve ark. ve Lee ve ark.'nın çalışmalarında da, gruplar arası risk skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (79) (73). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek oranda düşük risk skoru oranı (%51,1 vs %35,8) bulunmasına karşın, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkları olan hastaların lösemik transformasyonu değerlendirildiğinde, De Hollanda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği bulunan MDS hastalarında lösemik transformasyonu oranı %17,4, otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği bulunmayanlarda %17 olarak belirlenmiştir (74). Giannouli ve

ark. ve Mekinian ve ark.'nın çalışmalarında da benzer şekilde, lösemik transformasyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (79) (85). Diğer taraftan Billström ve ark. ve Watad ve ark.'nın çalışmalarında ise, otoimmün / otoinflamatuar hastalık birlikteliği olan grupta birliktelik olmayan gruba kıyasla artmış lösemik transformasyon oranı mevcuttu (80) (75). Komrokji ve ark.'nın çalışmasında ise, diğer çalışmalardan farklı olarak otoimmün / otoinflamatuar birlikteliği olan grupta daha düşük oranda lösemik transformasyon oranı tespit edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuar hastalığı bulunan hastaların %5,6'sında lösemik transformasyon gelişmişken, bulunmayan hastaların %24,5'inde lösemik transformasyon gözlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu, Komrokji ve ark çalışmasındaki oranlar ile benzer şekilde otoimmün / otoinflamatuar hastalık birlikteliği bulunmayan grupta anlamlı düzeyde artmış lösemik transformasyon oranı olduğunu göstermekteydi.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuar hastalıkları olan hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, De Hollanda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ortalama lökosit sayısı 2950/ μ L, nötrofil sayısı 1200/ μ L, Hb düzeyi 8,6 mg/dl, trombosit sayısı 53.000/ μ L olarak tespit edilmiştir (74). Giannouli ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olan ve olmayan grubun hemogram verileri karşılaştırılmış ve ortalama Hb düzeyi sırası ile 9,1 mg/dl vs. 8,5 mg/dl, lökosit sayısı 4140/ μ L vs. 4848/ μ L trombosit sayısı 86.300/ μ L vs. 110.800/ μ L olarak saptanmıştır (79). Bu çalışmada otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olan ve olmayanlar arasında lenfosit düzeyi harici hemogram değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ortalama lökosit sayısı 4060/ μ L, nötrofil sayısı 1980/ μ L, Hb düzeyi 9,1 mg/dl , trombosit sayısı 129.000/ μ L olarak bulunmuştur. Ayrıca otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olan ve olmayanlar arasında lökosit sayısı, nötrofil sayısı, Hb düzeyi ve trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durum Giannouli ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Marisavljević ve ark.'nın çalışmasında, 38 hastanın periferik kanında CD3(+), CD4(+), CD8(+), CD19(+) ve CD56(+) hücreleri aynı yaş sağlıklı grup ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada MDS hastalarının çoğunda lenfositopeni tespit

edilmiş ve bu durum çoğunlukla MDS hastalarında T-helper seri hücrelerinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. B hücre ve doğal öldürücü hücre sayıları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (87). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olanlarda olmayanlara göre lenfosit sayısının daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum MDS ve otoimmün / otoinflamatuar hastalıkların benzer şekilde artmış lenfosit apoptozu, kronik inflamasyon ve kemik iliğinde süpresyon sonucu olabilir. Ayrıca otoimmün / otoinflamatuar hastalıkların gerek kendisi gerekse bu hastalık için aldığı tedavi nedeniyle olabilir.

Son çalışmalar, MDS'nin patogeneğinde inflamasyonda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (88).Yapılan çalışmalarda MDS hastalarında CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin ve IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinin sıklıkla arttığı gözlemlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olan ve olmayanlar arasında sedimentasyon, CRP ve ferritin açısından herhangi bir fark izlenmedi.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuar hastalıkları olan hastaların son durumları değerlendirildiğinde, De Hollanda ve ark.'nın yaptığı çalışmada, MDS tanılı otoimmün / otoinflamatuar belirtiler gösteren hastaların %67'si yaşamını kaybetmişken, kontrol grubunda bu oran %69 olarak saptanmıştır (74). Benzer şekilde, Billström ve ark. , Giannouli ve ark. , Marisavljević ve ark. , Lee ve ark. , Mekinian ve ark. ve Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda sağkalım oranları açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (80) (79) (87) (73) (83) (85) (90). Bizim çalışmamızda ise, MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuar hastalıkları olanların %53,7'si, olmayanların %32,8'ü hayattaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi.

MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuar hastalıkları olan hastaların sağkalımları değerlendirildiğinde, literatürde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Komrokji ve ark'nın çalışmasında, otoimmün / otoinflamatuar hastalığı olanlarda sağkalım anlamlı şekilde daha uzun olarak bulunmuştur (birlikte olanlar; 60 ay vs. birlikte olmayanlar; 45 ay) (86). Benzer şekilde Seguer ve ark.'nın çalışmasında da, otoimmün / otoinflamatuar hastalık grubunda daha uzun sağkalım

tespit edilmiştir (birlikte olanlar; 10.3 yıl vs. birlikte olmayanlar; 4.8 yıl) (84). Tersine Montoro ve ark.'nın çalışmasında ise, otoimmün / otoinflamatuvur hastalık birlikteliği olan grubun sağkalım oranı, diğer gruba kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur (birlikte olanlar; %69 vs. birlikte olmayanlar; %88) (83). Bizim çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olanlarda sağkalım 81,5 ay, olmayanlarda ise 52,6 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olanlarda, Komrokji ve ark. ve Seguiet ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde sağkalım daha uzun izlenmiştir.

Çalışmamızda MDS ve KMML tanılı hastaların sağkalım süresi 52,9 aydı. MDS ve KMML hastaların otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olanların sağkalım süresi 68,3 ay, otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olmayanların sağkalım süresi 49,9 ay idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat bizim çalışmamızın tersine, De Hollanda ve ark.'nın çalışmasında , bildirilen 4 vakada MDS ile birlikte gözlenen sistemik vaskülit varlığının olumsuz bir risk prognostik faktör olduğu izlenmiştir (74). Bu 4 hastanın tamamında MDS, ortalama 6 ay içinde lösemik transformasyon izlenmiştir. Elde edilen bu bulgular, literatürde sistemik vaskülit sendromu ile ilişkili MDS olgularında daha kötü prognoz, hızlı klinik kötüleşme ve yüksek mortalite oranlarına işaret eden verilerle uyumludur (74). Bizim çalışmamızda otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olanların sağkalımının daha yüksek olmasının nedenini açıklayan çeşitli nedenler mevcuttur. Bunlardan biri, MDS ve KMML tanılarında ortalama 2 yıl önce otoimmün / otoinflamatuvur hastalık tanısını alma oranı yüksekti ve bu dönemde başlanan immünsüpresif tedavi, sistemik inflamasyonun ve dolayısıyla kemik iliği mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtının baskılanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum, kemik iliğinde displastik sürecin ilerlemesini yavaşlatarak MDS ve KMML'nin daha erken evrede tanı almasına zemin hazırlayabilir. Bu bulgular, otoimmün / otoinflamatuvur hastalık birlikteliği bulunan MDS hastalarında, immünsüpresif tedavilerin hematolojik yanıt üzerindeki etkisini gösteren çeşitli çalışmalarla da desteklenmektedir (91) (92) (81). Ayrıca, otoimmün / otoinflamatuvur hastalık nedeniyle hastaların daha sık hastane kontrollerine gelmeleri, MDS ve KMML tanısının daha erken konmasına ve dolayısıyla düşük risk skorlarıyla daha uzun sağkalım sürelerine ulaşmalarına katkı sağlıyor olabilir. Nitekim, otoimmün / otoinflamatuvur hastalık birlikteliği bulunan

grupta düşük risk skoru oranı %51,1 iken, bu birlikteliği olmayan grupta oran %35,3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde, kadın cinsiyet, lösemik transformasyon yokluğu, düşük hastalık riski, daha az sitopeni sayısı, otoimmün hastalık varlığı, steroid ve sentetik konvansiyonel DMARD kullanımı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği, lenfosit sayısı, CRP düzeyi ve ferritin düzeyi düşüklüğünün daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise, lösemik transformasyon yokluğu, daha az sitopeni sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği ve ferritin düzeyi düşüklüğünün sağkalım için bağımsız olumlu faktör olduğu tespit edilmiştir.

Lösemik transformasyon, MDS'nin ilerleyici evresini temsil etmekte ve hastalık seyri açısından olumsuz prognoz anlamına gelmektedir. IPSS ve IPSS-R gibi mevcut risk sınıflama sistemleri, AML'ye dönüşüm riskini temel belirleyici parametrelerden biri olarak içermektedir (27). Malcovati ve ark ile Itzykson ve ark.'nın çalışmalarında lösemik transformasyonun olumsuz prognostik faktör olduğu, lösemik transformasyon mevcut hastalarda medyan sağkalımın 6 ayın altında olduğu izlenmiştir (93) (94). Bizim çalışmamızda benzer şekilde tek değişkenli analizde lösemik transformasyon yokluğunun daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve çok değişkenli analizde ise, lösemik transformasyon yokluğunun sağkalım için bağımsız olumlu faktör olduğu tespit edilmiştir.

Giannouli ve ark. ve De Hollanda ve ark.'nın gerçekleştirdikleri her iki çalışmada da, tanı anındaki risk skoru ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş; yüksek risk skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (79) (74). Bizim çalışmada da benzer şekilde risk skoru düşük olanlarda yüksek olanlara göre sağkalım daha uzundu. Fakat çok değişkenli analizde bu desteklenemedi.

Yapılan çalışmalarda lenfosit sayısının MDS hastalarında prognostik bir faktör olarak önem taşıdığını göstermektedir. Lenfopeni, daha kısa genel sağkalım ve lösemik transformasyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun hastalığın ilerlemesinde immün yanıtın önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Silzle

ve ark.'nın yaptığı 1023 MDS hastasını kapsayan bir çalışmada, lenfosit sayısı 1200/ μ L altında olan hastaların ortanca sağkalım süresi 36 ay iken, daha yüksek olan hastaların 46 ay olarak belirlenmiştir .Özellikle IPSS-R'ye göre düşük riskli MDS hastalarında, lenfopeni bağımsız bir prognostik faktör olarak sonuçlanmıştır (95) . Berthier ve ark. ve Enright ve ark.'nın çalışmalarında, otoimmün / otoinflamatuvur hastalıklarının tedavisine yanıt veren hastalarda daha uzun sağkalım süreleri gözlemlenmiştir (76) (81). Nitekim bizim çalışmamızda da benzer şekilde, lenfosit değeri 1000/ μ L altı olan hastaların sağkalım süresi 40,5 ay iken, lenfosit değeri 1000/ μ L üstü olan hastaların 56,2 aydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olan hastaların %85,2'si bu hastalıklarına yönelik tedavi almış olup, özellikle steroid ve sentetik konvansiyonel DMARD tedavilerinin uygulanmasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvur hastalığı olanlarda sağkalımın daha uzun tespit edilmesi immün baskılanmanın önemini göstermektedir.

MDS ve KMML'li hastalarda inflamasyon markırların prognozunu değerlendiren çeşitli çalışmaları mevcuttur. Yuta ve ark.'nın çalışmasında, MDS ve KMML tanı anında yüksek CRP düzeylerinin, Kikuchi ve ark.'nın çalışmasında yüksek ferritin düzeyinin, Komrokji ve ark.'nın çalışmasında ise düşük albümin düzeyinin genel sağkalımda kısalma ve lösemik dönüşüm riskinde artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (96) (97) (98). Nitekim çalışmamızda sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde, albümin düzeyi yüksekliği, CRP düzeyi ve ferritin düzeyi düşüklüğünün daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum çok değişkenli analiz ile desteklenmiştir. Bu sonuç inflamasyonun, yalnızca eşlik eden bir durum değil, MDS'nin biyolojisini ve prognozunu doğrudan etkileyebilen bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (88) . Ayrıca inefektif immün sistemin temsili olarak otoimmün / otoinflamatuvur semptomlarla prezentasyon gösteren hastalarda MDS ve KMML kliniğinin immünsüpresif tedavilere daha iyi yanıt alınabileceği öne sürülmüştür (81).

Elde edilen veriler, MDS ve KMML hastalarında edinsel bağışıklık sistemindeki değişimlerin hastalığın seyri ve prognozunda önemli bir rol

oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, lenfosit sayısının prognostik bir belirteç olabilir. Ek olarak CRP, aşbümin ve ferritin gibi inflamatuvar markırlarında prognozu değerlendirmede yol gösterici olabilir. Bu bulguların prognostik değere sahip olduğu, ancak mevcut uluslararası skorlama sistemlerine entegrasyonu için daha fazla çalışmaya ve bu bulguların farklı kohortlarda doğrulanmasına ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak araştırmaların, lenfopeninin MDS’de klonal hematopoez ile ilişkisini ve immün modülatör tedavilerin bu süreç üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı biçimde incelemesi gerekmektedir (99).

Bu retrospektif çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmaya dâhil edilen hasta grubu tek bir merkezden sağlanmış olup, hasta sayısının nispeten düşük olması güven aralıklarının genişlemesine ve sonuçların genellenebilirliğinin kısıtlanmasına neden olmuştur. Bir başka önemli sınırlılık, MDS ve KMML tanısı alan bazı hastaların tanı sonrasında takip ve tedavilerinin farklı sağlık merkezlerinde sürdürülmesi nedeniyle, bu hastalıkların güncel klinik durumu ve uygulanan tedavilere ilişkin bilgilere eksiksiz şekilde erişilememesidir. Ayrıca, hastane kayıt sisteminde yer alan anamnez bilgilerindeki eksiklikler, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların farklı merkezlerde takip edilmesi, dış merkezlerde yapılan otoantikör testleri ve biyokimyasal tetkiklere ulaşılamaması gibi nedenler, bu hastalıkların tanısı ve alınan tedavilerin tam olarak belgelenmesini zorlaştırmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 2014 – 2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 18 yaş üzeri 319 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların %55,2'si erkek, %44,8'i kadın olup ortalama tanı yaşı 71'dir. Hastaların %74,3'ü (n=237) düşük risk, %25,7'si (n=82) yüksek risk grubunda idi. Hastaların %48,6'sında (n=155) monositopeni, %33,9'unda (n=108) bisitopeni ve %16,3'ünde (n=52) pansitopeni mevcuttu. Hastaların %94,4'ü (n=301) tedavi aldı. Bunların çoğunluğu bir basamak (%59,9) veya iki basamak (%26,6) tedavi idi. Hastaların %59,9'unda (n=191) tedavi yanıtı vardı. Hastaların %63,6'sı (n=203) ex oldu, %36,4'ü (n=116) hayattaydı. Hastaların %4,7'sinde (n=15) tanıdan 2 yıl önce veya sonra, %11,3'ünde (n=36) tanıdan 2 yıl önce, %1,6'sında (n=5) tanıdan 2 yıl sonra ; toplamda %16,9'unda yaşamının herhangi bir zamanında otoimmün/otoinflamatuvar hastalık birlikteliği mevcut olup ; hastaların %4,4'ünde (n=14) kollajen doku hastalığı, %2,5'inde (n=8) Hashimoto tiroiditi, %2,5'inde (n=8) cilt inflamatuvar hastalıkları (2 atopik dermatit, 2 kronik spontan ürtiker, 2 Sweet sendromu, 2 kutanöz vaskülit), %1,9'unda (n=6) diğer otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar (1 psödogut, 1 primer biliyer siroz, 1 primer membranöz glomerülonefrit , 2 graves hastalığı , 2 polikondrit, 2 serözit) , %1,6'sında (n=5) immün sitopeni , %1,6'sında (n=5) polimiyaljia romatika, %1,3'ünde (n=4) spondiloartropati(SPA), %0,9'unda (n=3) ailevi akdeniz ateşi(FMF) , %0,9'unda (n=3) Gut , %0,6'sında (n=2) inflamatuvar barsak hastalığı(İBH) , %0,6'sında (n=2) Vexas sendromu , %0,3'ünde (n=1) sistemik vaskülit , %0,3'ünde (n=1) Tip 1 Diyabetes Mellitus(DM) , %0,3'ünde (n=1) Myastenia gravis ve %0,3'ünde (n=1) Psöriyazis mevcuttu. Hastaların %14,4'ü (n=46) otoimmün / otoinflamatuvar hastalık için tedavisi aldı. Hastaların %11,3'ü (n=36) steroid tedavisi , %6,9'u (n=22) sentetik konvansiyonel DMARD (hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç) tedavisi, %3,8'i (n=12) diğer ilaç tedavileri, %2,5'i (n=8) kolşisin tedavisi ve %2,2'si (n=7) biyolojik hedefe yönelik tedavi aldı. MDS ve KMML tanılı hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların lenfosit sayısı ortalama $1498,3 \pm 1075,5/\mu\text{L}$ iken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların $1663,8 \pm 1181,7/\mu\text{L}$ idi ve otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların lenfosit sayısı anlamlı şekilde düşüktü. MDS ve KMML tanılı

hastalarda otoimmün/otoinflamatuvar hastalık varlığına göre cinsiyet , hastalık tipi , risk skoru , sitopeni derecesi ve yanıt durumunda fark saptanmamış olup ; otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların %5,6'ında (n=3) lösemik transformasyon izlenirken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların %24,5'inde (n=65) lösemik transformasyon gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,006$). Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların %53,7'si (n=29) hayattayken, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların %32,8'i (n=87) hayattaydı ve otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların hayatta kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Çalışmamızda MDS ve KMML tanılı hastaların sağkalım süresi 52,9 aydı. MDS ve KMML hastaların otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanların sağkalım süresi 68,3 ay, otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olmayanların sağkalım süresi 49,9 ay idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde, kadın cinsiyet, lösemik transformasyon yokluğu, düşük hastalık riski, daha az sitopeni sayısı, otoimmün hastalık varlığı, steroid ve sentetik konvansiyonel DMARD kullanımı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği, lenfosit sayısı, CRP düzeyi ve ferritin düzeyi düşüklüğünün daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise, lösemik transformasyon yokluğu, daha az sitopeni sayısı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği ve ferritin düzeyi düşüklüğünün sağkalım için bağımsız olumlu faktör olduğu tespit edilmiştir.

MDS ve KMML hastalarının belirli bir grubunda otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıklarla birliktelik gözlenmektedir. Bu birlikteliğin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mevcut veriler prognoz ve mortalitenin öncelikle altta yatan hematolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Günümüzde MDS ve KMML hastalarında kullanılan risk sınıflama sistemleri, hastalığın seyri ve yaşam süresi açısından en güvenilir araçlar olmayı sürdürmektedir (79) .

İmmünolojik bozuklukların MDS'nin klinik seyri ve tedavi yanıtları üzerindeki etkisi henüz netleşmemiştir. Ancak bazı araştırmalarda, otoimmün süreçlerin hastalığın gidişatını olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebileceği ortaya

konmuştur. Bu bağlamda, otoimmün / otoinflamatuvar hastalıkların MDS ve KMML ile birlikteliği yalnızca klinik yükü artırmakla kalmayıp, aynı zamanda prognoz ve tedaviye yanıt üzerinde de belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle bu hasta grubunda immünsüpresif tedaviler bazı gruplarda hematolojik düzelme sağlayabilmektedir (82) .



7. KAYNAKÇA

1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1358–74.
2. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Nov 21;104(22):1724–37.
3. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespi T, Luño E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2011 Mar;96(3):375–83.
4. Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2013 Jul;27(7):1441–50.
5. *Lancet Haematol* 2022; 9: e523–34 Division of Hematologic Malignancies and Bone Marrow Transplantation, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (M J Hochman MD, A E DeZern MD MHS).
6. Rosenthal NS, Farhi DC. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in connective tissue disease after single-agent chemotherapy. *Am J Clin Pathol.* 1996 Nov;106(5):676–9.
7. Kordasti SY, Ingram W, Hayden J, Darling D, Barber L, Afzali B, et al. CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood.* 2007 Aug 1;110(3):847–50.
8. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Explorer. Breast: Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2019.
9. Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1406–14.
10. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition, Greer JP (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2008.
11. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1090–8.
12. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014 Dec 25;371(26):2477–87.

13. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017 Jan;17(1):5–19.
14. 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 Jul 21;128(3):462–3.
15. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):788–93.
16. Efficace F, Gaidano G, Breccia M, Criscuolo M, Cottone F, Caocci G, et al. Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(3):361–70.
17. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Rajkumar SV, Singh PP, Ketterling RP, et al. Polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict survival in myeloid neoplasms. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1087–94.
18. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2015–23.
19. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):822–8.
20. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):872–80.
21. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017. In.
22. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
23. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3616–27; quiz 3699.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.

25. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, 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 Sep;28(9):1793–8.
26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200–28.
27. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079–88.
28. Luca Malcovati, Ulrich Germing, Andrea Kuendgen, Matteo G. Della Porta, Rosangela Invernizzi, Aristoteles Giagounidis, Barbara Hildebrandt, Paolo Bernasconi, Sabine Knipp, Mario Lazzarino, Corinna Strupp, Mario Cazzola; A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for Predicting Survival in Myelodysplastic Syndromes.. *Blood* 2005; 106 (11): 788. .
29. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943–64.
30. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):142–56.
31. Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, Aul C, Dobbelsstein C, Stadler M, 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 Jan 20;29(3):303–9.
32. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):462–9.
33. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AAN, Wride K, Knight R, Raza A, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5943–9.
34. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1514–22.

35. Giagounidis A. Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):453–9.
36. Lin RJ, Artz AS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):254–63.
37. Alessandrino EP, Della Porta MG, Pascutto C, Bacigalupo A, Rambaldi A. Should cytoreductive treatment be performed before transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 20;31(21):2761–2.
38. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1850–6.
39. Azizi A, Ediriwickrema A, Dutta R, Patel SA, Shomali W, Medeiros B, et al. Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;61(11):2700–7.
40. Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol*. 1992 Oct;65(4):162–8.
41. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013 Jun;27(6):1229–35.
42. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.
43. Kaphan E, Laurin D, Lafeuillade B, Drillat P, Park S. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: Current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. *Blood Rev*. 2020 May;41:100649.
44. Leitch HA, Gattermann N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep;141:54–72.
45. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1459–70.

46. Onida F, Beran M. Diagnosis and management of chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2008 Jan;3(1):31–6.
47. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C. Problems in the classification of CMML--dysplastic versus proliferative type. *Leuk Res*. 1998 Oct;22(10):871–8.
48. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011 Dec;35(12):1591–6.
49. Niyongere S, Lucas N, Zhou JM, Sansil S, Pomicter AD, Balasis ME, et al. Heterogeneous expression of cytokines accounts for clinical diversity and refines prognostication in CMML. *Leukemia*. 2019 Jan;33(1):205–16.
50. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19.
51. Hunter AM, Al Ali N, Mai A, Shah S, Swoboda DM, Kuykendall A, et al. Leukocytosis is associated with end organ damage and mortality in chronic myelomonocytic leukemia and can be mitigated by cytoreductive therapy. *Leuk Res*. 2021 Oct;109:106640.
52. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia*. 2013 Jul;27(7):1504–10.
53. Ansell SM. *Rare Hematological Malignancies*. New York, NY: Springer ;2008. In.
54. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahé B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group. *Blood*. 1996 Oct 1;88(7):2480–7.
55. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Jun;93(6):824–40.
56. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 5;100(21):1542–51.
57. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340–50.

58. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e297.
59. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature*. 2005 Jun 2;435(7042):584–9.
60. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003 May;2(3):119–25.
61. Stedman I. Igniting an autoinflammatory disease community: an interview with Ian Stedman. *Dis Model Mech*. 2024 Jun 1;17(6).
62. Chandrashekara S. The treatment strategies of autoimmune disease may need a different approach from conventional protocol: a review. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(6):665–71.
63. Hochman MJ, DeZern AE. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin? *Lancet Haematol*. 2022 Jul;9(7):e523–34.
64. Becker K, Fitzgerald O, Green AJ, Keogan M, Newbury-Ecob R, Greenhalgh L, et al. Constitutional trisomy 8 and Behçet syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):982–6.
65. Mailloux AW, Sugimori C, Komrokji RS, Yang L, Maciejewski JP, Sekeres MA, et al. Expansion of effector memory regulatory T cells represents a novel prognostic factor in lower risk myelodysplastic syndrome. *J Immunol*. 2012 Sep 15;189(6):3198–208.
66. Barcellini W, Zaninoni A, Imperiali FG, Boschetti C, Colombi M, Iurlo A, et al. Anti-erythroblast autoimmunity in early myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):19–26.
67. Stifter G, Heiss S, Gastl G, Tzankov A, Stauder R. Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis. *Eur J Haematol*. 2005 Dec;75(6):485–91.
68. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628–38.
69. Kosmider O, Possémé C, Templé M, Corneau A, Carbone F, Duroyon E, et al. VEXAS syndrome is characterized by inflammasome activation and monocyte dysregulation. *Nat Commun*. 2024 Jan 30;15(1):910.
70. Tan IJ, Ferrada MA, Ahmad S, Fike A, Quinn KA, Groarke EM, et al. Skin Manifestations of VEXAS Syndrome and Associated Genotypes. *JAMA Dermatol*. 2024 Aug 1;160(8):822–9.

71. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3591–4.
72. Sarah Goring JH. Treatment Options for VEXAS Syndrome: Rapid Review . 2022.
73. Lee SJ, Park JK, Lee EY, Joo SH, Jung KC, Lee EB, et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2016 Mar;95(13):e3091.
74. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1188–94.
75. Watad A, Kacar M, Bragazzi NL, Zhou Q, Jassam M, Taylor J, et al. Somatic Mutations and the Risk of Undifferentiated Autoinflammatory Disease in MDS: An Under-Recognized but Prognostically Important Complication. *Front Immunol*. 2021;12:610019.
76. Berthier S, Magy N, Gil H, Schneider MB, Vuitton DA, Dupond JL. [Myelodysplasias and systemic diseases. A non-fortuitous association]. *Rev Med Interne*. 2001 May;22(5):428–32.
77. Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Apr;39(4):417–20.
78. Okamoto T, Okada M, Mori A, Saheki K, Takatsuka H, Wada H, et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol*. 1997 Oct;66(3):345–51.
79. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 May;43(5):626–32.
80. Billström R, Johansson H, Johansson B, Mitelman F. Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes--clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol*. 1995 Jul;55(1):42–8.
81. Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1997 Feb;24(5–6):483–9.
82. Bouali F, Berrah A, Si Ahmed-Bouali D, Harrieche F, Benhalima M, Hamladji RM, et al. [Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Prospective study (series of 40 patients)]. *Rev Med Interne*. 2005 Oct;26(10):777–83.

83. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1349–56.
84. Segulier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E, et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A case control study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):36–42.
85. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):291–300.
86. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2016 May;91(5):E280-3.
87. Marisavljević D, Kraguljac N, Rolović Z. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes: clinical features and characteristics of the lymphoid population. *Med Oncol*. 2006;23(3):385–91.
88. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2393–400.
89. Zaenker KS. *Journal of Inflammation & Allergy - Drug Targets*. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Mar;8(1):1.
90. Zhao LP, Boy M, Azoulay C, Clappier E, Sébert M, Amable L, et al. Genomic landscape of MDS/CMML associated with systemic inflammatory and autoimmune disease. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2720–4.
91. George SW, Newman ED. Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Jun;21(6):345–54.
92. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol*. 1991 May;18(5):721–7.
93. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3503–10.

94. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011 Jan 13;117(2):403–11.
95. Silzle T, Blum S, Schuler E, Kaivers J, Rudelius M, Hildebrandt B, et al. Lymphopenia at diagnosis is highly prevalent in myelodysplastic syndromes and has an independent negative prognostic value in IPSS-R-low-risk patients. *Blood Cancer J*. 2019 Aug 9;9(8):63.
96. Baba Y, Saito B, Shimada S, Sasaki Y, Fujiwara S, Arai N, et al. Increased serum C-reactive protein is an adverse prognostic factor in low-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2021 Oct;114(4):441–8.
97. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, Sato T, Murase K, Kawano Y, et al. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*. 2012 May;95(5):527–34.
98. Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali NH, Padron E, Rollison DE, et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2012 Nov;87(11):1006–9.
99. Fandrei D, Huynh T, Sébert M, Aguinaga L, Bisio V, Kim R, et al. Lymphopenia confers poorer prognosis in Myelodysplastic Syndromes with very low and low IPSS-M. *Blood Cancer J*. 2023 Dec 21;13(1):193.