

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2019;12(2):300

doi: 10.26559/mersinsbd.581124

Düşük riskli miyelodisplastik sendrom hastalarında proksimal nokturnal hemoglobinüri klon varlığının değerlendirilmesi

Mehmet Ali Uçar

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Mersin

Öz

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde hematopoetik öncül hücrelerin displazisi sonucu sitopenilerle karakterize kemik iliğinin klonal kök hücre hastalığıdır. Kemik iliğinde eritrositik, megakaryositik ve granülositik serilerin her üçü de etkilenebilir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) hayatı tehdit edici, kemik iliğinin klonal, malign olmayan hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Düşük riskli MDS tanısına sahip hastalarda hem PNH klon düzeyi ve sıklığını değerlendirmek üzere bu çalışma planlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma retrospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. PNH varlığına göre sayısal değişkenlerin farklılığı Studen T testi ve Mann Whitney U ile değerlendirildi. Mortalite ile ilişkili bulgular univariable Cox regression analiz ile değerlendirildi. 2010-2019 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD’da takipli miyelodisplastik sendrom hastaları çalışmaya alındı. **Bulgular:** Araştırma PNH klonu olan 13 hasta ve PNH klonu olmayan 176 toplam 189 MDS hastasından oluştu. PNH klonuna sahip hasta oranı %7 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı 64.5±13 yıl, kadın oranı %51.8, PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla kemik iliğinin hiposellülerite oranı yüksek (%61.5 vs %16.5; p=0.001) saptandı. PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla azalan hematokrit düzeyi, artan laktik dehidrogenaz oranı, artan revize edilmiş uluslararası prognostik skoru mortalite ile ilişki gösteren olası risk faktörleri olarak belirlenmiştir. **Sonuç:** Düşük riskli MDS hastalarının bir kısmında görülen hiposellüler bir kemik iliği varlığında, blast artışı olmayan refrakter anemi ile giden hastalara PNH klon analizi yapılması, sitopeni tablosuna yüksek LDH eşlik etmesi halinde PNH klon analizi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, klonalite

Evaluation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone presence in low risk myelodysplastics syndrome patients

Aim: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal stem cell disease of bone marrow characterized by dysplasia of hematopoietic precursor cells in bone marrow. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a life-threatening, clonal, non-malignant hematopoietic stem cell disease of the bone marrow. This study was planned to evaluate both PNH clone level and frequency in patients with low-risk MDS. **Methods:** The normal distribution of the data was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Normal distribution of numerical variables was expressed as mean ± standard deviation, and categorical variables were expressed as number and percentage.

Yazının geliş tarihi: 21.06.2019

Yazının kabul tarihi: 23.07.2019

Sorumlu Yazar: Mehmet Ali Uçar, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D. Çiftlikköy kampüsü 33343 Yenişehir-Mersin, Tlf: 0 505 759 18 74, E-posta: mucardr@hotmail.com

Differences of numerical variables according to the presence of PNH were evaluated by Student T test and Mann Whitney U test. Myelodysplastic syndrome patients followed up in Mersin University Medical Faculty Hematology Department between 2010-2019 were included in the study. **Results:** The study consisted of 13 patients with PNH clones and 176 total 189 MDS patients without PNH clones. The rate of patients with PNH clone was 7%. The mean age of the patients was 64.5 ± 13 years, female rate was 51.8%, and the rate of hypocellularity of bone marrow was higher (61.5% vs 16.5%; $p = 0.001$). Decreased hematocrit levels increased lactic dehydrogenase ratio, increased revised international prognostic score were identified as possible risk factors associated with mortality compared to those without PNH clones. **Conclusion:** In the presence of a hypocellular bone marrow in some of the low-risk MDS patients, PNH clone analysis is recommended for patients who go with refractory anemia without blast increase, and PNH clone analysis if cytopenia is accompanied by high LDH.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, clone

Giriş

Miyelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde hematopoetik öncül hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel olarak anormallikleri ile karakterize malign bir hematolojik hastalıktır. Farklı derecelerde displazi ve bu displazinin sonucunda da yetersiz hematopoez ve bunun sonucu olarak da değişik derecelerde sitopenilerle karakterize, akut miyeloid lösemiye dönüşüm riski taşıyan kemik iliğinin klonal heterojen hematopoetik kök hücre hastalığıdır.^{1,2}

MDS kemik iliğinde eritrositik, megakaryositik ve granülositik serilerin her üçü de etkilenebilir. MDS, erkeklerde daha sık görülen, primer olarak 65 yaş üzerinde ortaya çıkabilen, yaş arttıkça görülme insidansında da artışa neden olabilen bir hastalıktır. Alkileyici ajanlara maruziyet, sitotoksik ajanlar, kemoterapi ve radyoterapi dışında kimyasal ajanlar ile temas, viral enfeksiyonlar, tarım ilaçları kemik iliğinde delesyonlara, kompleks karyotipik bozukluk ve kromozomal anormalliklere yol açarak MDS gelişimine neden olabirler.^{3,4}

Hematopoetik kök hücrede kromozomal yapı bozukluğu sonucu malign bir klon sonucu programlı hücre ölümü olan apoptozisi arttıran immünolojik bozukluklar da etyopatogeneizde suçlanmaktadır.⁵

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) hayatı tehdit edici, kemik iliğinin klonal, malign olmayan hematopoetik kök hücre hastalığıdır. PNH'da

kronik hemolizin patofizyolojisi ve rolü incelendiğinde, doğal bağışık yanıtın bir bileşeni olan komplement sisteminin alternatif yolağı, kişiyi patogenetik mikroorganizmalardan korumaktadır, normal koşullarda sürekli saldırı halinde olan komplement sisteminden hücreleri korumak için görevli proteinler hücre zarına glikofosfoinozitol (GPI) çapası ile bağlıdır, Hücre yüzeyinde bulunan CD55, CD59 bu proteinlerden ilk tanımlanmış olanlarıdır.^{6,7} Bu proteinlerin yokluğu kan hücrelerinin komplement sistemi karşısında savunmasız kalmasına yol açar. Bunun sonucunda kronik intravasküler hemoliz gerçekleşir . Bu hemoliz sonucunda serbest hemoglobin dolaşımında nitrik oksidi yakalar ve nitrik oksidin tüketimi artar. Nitrik oksit tüketimin artması ile birlikte vazokonstriksiyon ve kan akımında azalma, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, erektil disfonksiyon, abdominal ağrı, trombosit aktivasyon ve agregasyonu ile birlikte hiperkoagülabilité ortaya çıkar.⁸

Hastalarda hemolitik aneminin laboratuvar bulguları olan, anemi, indirekt bilirubin yüksekliği, laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyinde yükseklik, serbest hemoglobin düzeyinde artış, retikülosit artışı görülmekle birlikte bu hastalarda coomb's negatif olarak saptanmaktadır. Koruyucu kompleman inhibitörü kalkanı olmadığında PNH'da anemi, trombositopeni, nötropeni, pansitopeni gözlenmektedir. PNH'da hemoliz, serbest hemoglobin, nitrik oksit tüketimi, trombosit reaksiyonunda artış, fibrinolizde bozulma, hiperkoagülabilité rol oynayarak aşırı trombosit aktivasyonu ile

tromboz riskinde artış meydana gelir. Tromboz tipik ve atipik bölgelerde meydana gelebilir. DVT ve pulmoner emboli en yaygın olanlarıdır.^{9,10}

PNH için uzun yıllardan beri standart tanı testi olarak test asit ham testi kullanılmaktaydı. Son dönemde akım sitometrisi yöntemi ile granüositler, eritrositler ve monositler değerlendirilmelidir. Eritrosit klonunu değerlendirmekten çok daha önemli çünkü eritroid seri hücrelerde mevcut PNH klonunun değerlendirmesi damar içi hemoliz ve eritrosit transfüzyonu gibi faktörler yüzünden nesnel olmayabilir.^{11,12}

Akım sitometrik olarak hücrelerde CD59 (MIRL), CD55 (DAF) ekspresyonunun olmadığı gösterilmesi tanı için önemlidir. Akım sitometride kullanılan Floresan aerolizinde (FLAER) günümüzde kullanılan testlerden biridir (13). Bu testin esası akım sitometrik ölçüm sırasında FLAER'in GPI çapasına spesifik olarak bağlanmasından kaynaklanmaktadır. FLAER tekniği çok güçlü bir sensitiviteye sahip olup bu yöntemle %0.01 oranındaki PNH klonları dahi saptanabilmektedir. Farklı klinik tablo ile başvuran hastalar için FLAER'in, akım sitometrisi ile birlikte değerlendirilmesi uygundur.¹⁴

Son dönemde yapılmış klinik çalışmalar sonucunda PNH ile MDS'nin birbirleriyle ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar bildirilmiştir. MDS kliniği ile takip edilen bazı hastalarda PNH klonu saptanırken bazı PNH'lı olguların uzun takipleri sonucunda MDS kliniği geliştiği bildirilmektedir. Bunun dışında başka bir hematopoetik kök hücre hastalığı olan aplastik anemi hastalarında da PNH'nın gelişmesi bu hastalarda tanı anında PNH'ya ait bulguların varlığını düşündürmektedir. Bu son veriler ışığında düşük riskli MDS ve PNH arasında patogenetik bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Düşük riskli MDS tanısına sahip hastalarda hem PNH klon düzeyi ve sıklığını değerlendirmek hem de yaşam verilerini etkileyen faktörleri değerlendirmek üzere bu çalışma planlandı.

Yöntem

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış olup Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Etik Kurulu tarafından onay alınarak yapılmıştır. (Etik kurul tarih: 17.10.2018, Sayı no: 78017789/050.01.04/E.869905)

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda MDS tanısı konan hastalardan retrospektif olarak gerçekleştirildi. 2010-2019 yılları arasında MDS tanısı alan 18 yaş üzeri toplam 189 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, demografik verileri yanında, kronik hastalıklar ve eşlik eden komorbiditeleri de kayıt altına alındı. MDS tanısı, kemik iliği aspirasyon-biyopsi, immünohistokimyasal boyama ile doğrulandı. PNH klon analizi Akım sitometrik yöntemle CD55 ve CD59 düzeyine bakıldı. FLAER testiyle PNH klonu araştırıldı.

Doku örnekleri 2008 World Health Organization sınıflamasına göre hematopatolojist tarafından değerlendirildi. Prognostik ölçüm olarak sitogenetik inceleme, kemik iliğindeki blast sayısı ve sitopeninin derecesinin eklenmesi ile Revize Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi (r-IPSS) geliştirilmiştir. r-IPSS' de her 3 değişken için 0-2 arasında skor verilir, üç değer toplanır ve r-IPSS skoru saptanır.

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. PNH varlığına göre sayısal değişkenlerin farklılığı Studen T testi (normal dağılım gösterenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılım göstermeyenlerde) ile değerlendirildi, kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare testi ve Fisher'ın Kesin Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Mortalite üzerine neden sonuç arasındaki ilişki değerlendirilmek üzere bulgular univariable Cox regression analiz (tek bağımlı, tek bağımsız veriler arasındaki ilişki) ile değerlendirildi ve mortalite ile ilişkili bulunan olası risk faktörleri

multivariable cox regression modeline (Saptanan risk faktörlerinin diğer verilerle olan ilişkisi) dahil edilerek bağımsız risk faktörleri saptandı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 64.5 ± 13 yıl, kadın oranı %51.8 ve erkek oranı %48.1 olarak saptandı. MDS hastalarında kronik hastalık olarak çoğunlukla hipertansiyon (%69.3) ve diabetes mellitus (DM) (%32.3) saptandı. Araştırma popülasyonu PNH klonu olan 13 hasta ve PNH kolonu olmayan 176 toplam 189 MDS hastasından oluştu. PNH klonuna sahip hasta oranı %7 olarak saptandı. Demografik özellikler PNH klonu ile anlamlı ilişki göstermedi. Yaş, hipertansiyon (HT) ve kardiyak hastalık mortalite riskini arttıran olası risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 1).

MDS hastalarında PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla kemik iliğinin hipersellülerite oranı düşük (%38.5 vs %67.6; $p=0.001$), hiposellülerite oranı yüksek (%61.5 vs %16.5; $p=0.001$) saptandı. PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca kemik iliği sellülerite düzeyi (40 vs 52.5; $p=0.044$), ortalama hematokrit (HCT) yüzdesi (26.8 ± 5.9 vs 31.3 ± 6.4 ; $p=0.015$), ortalama hemoglobin (Hgb) düzeyi (9.0 ± 0.9 vs 10.2 ± 2 ; $p=0.031$) ve ortanca platelet düzeyi (83 vs 170; $p=0.010$) düşük saptandı, ortanca laktik dehidrogenaz (LDH) oranı (1.2 vs 0.6; $p=0.003$), ortanca uluslar arası prognositik skoru (IPSS) (0.5 vs 0; $p=0.001$) ve revize IPS skoru ortancası (2.5 vs 2; $p=0.001$) yüksek saptandı. PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla orta IPSS skoru olanların oranı (%61.5 vs %21; $p=0.003$) ve revize IPSS skoru düşük olanların oranı (%100 vs %63,1; $p=0.016$) yüksek saptandı (Tablo 2). Azalan HCT düzeyi, artan LDH oranı, düşük hemoglobin düzeyi, artan IPSS ve R-IPSS skorları mortalite ile ilişki gösteren olası risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya katılanların demografik ve komorbid hastalık varlığının PNH'ye varlığına göre dağılımı.

Değişkenler	Toplam n=189	PNH_klonu		p	Univarlab Regression		
		Yok n=176	Var n=13		HR	95% CI	p
Yaş	64.5±13	64.8±12.8	60.7±15	0.269	1.07	1.03-1.10	<0.001*
Cinsiyet:Kadın n (%)	98 (51.9)	94 (53.4)	4 (30.8)	0.153	ref		
Erkek n (%)	91 (48.1)	82 (46.6)	9 (69.2)		1.80	0.86-3.77	0.118
DM n (%)	61 (32.3)	59 (33.5)	2 (15.4)	0.297	0.83	0.37-1.86	0.645
HT n (%)	131 (69.3)	123 (69.9)	8 (61.5)	0.750	2.47	1.01-6.05	0.048*
Kardiyak hast n (%)	51 (27.0)	45 (25.6)	6 (46.2)	0.197	4.29	2.08-8.85	<0.001*
KOAH n(%)	20 (10.6)	20 (11.4)	-	0.413	1.18	0.28-5.03	0.820

ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI:Confidence interval, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo 2. Hastaların aldıkları klinik bulguları

Değişkenler	Toplam n=189	pnh_klonu		p	Univarlab Regression		
		Yok n=176	Var n=13		HR	95% CI	p
Kemik iliği							
Normosellüler	28(14.8)	28(15.9)	-		ref		
Hipersellüler	124(65.6)	119(67.6)	5(38.5)	0.001*	1.81	0.42-7.70	0.424
Hiposellüler	37(19.6)	29(16.5)	8(61.5)		1.22	0.22-6.66	0.822
Kİ sellülerite	50 (10-100)	52.5 (10-100)	40 (20-90)	0.044*	0.99	0.98-1.02	0.976
HTC	31±6.4	31.3±6.4	26.8±5.9	0.015*	0.88	0.85-0.93	<0.001*
LDH oran	0.6 (0.2-5)	0.6 (0.2-3.2)	1.2 (0.4-5.0)	0.003*	1.82	1.24-2.65	0.002*
Hgb	10.2±2	10.2±2	9.0±0.9	0.031*	0.65	0.55-0.77	<0.001*
Plt	164 (4-654)	170 (4-654)	83 (11-563)	0.010*	1	0.99-1.02	0.875
Nötrofil	2800 (40-19000)	2870 (40-19000)	1780 (1200-7970)	0.684	0.99	0.95-1.07	0.847
IPSS skor	0(0-1)	0(0-1)	0.5(0-1)	0.001*	6.16	2.30-16.57	<0.001*
Düşük	144(76.2)	139(79.0)	5(38.5)		ref		
Orta-1	45(23.8)	37(21.0)	8(61.5)	0.003*	3.33	1.64-6.75	0.001*
Orta-2	-	-	-		-		
Yüksek	-	-	-		-		
r-IPSS skor	2(0-3)	2(0-3)	2.5(2-3)	0.001*	2.5	1.37-4.54	0.003*
Çok düşük	65(34.4)	65(36.9)	-		ref		
Düşük	124(65.6)	111(63.1)	13(100.0)		3.4	1.18-9.76	0.023*
Orta	-	-	-	0.016*			
Yüksek	-	-	-				
Çok yüksek	-	-	-				

ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI:Confidence interval, *p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

MDS hastalarında PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla eritropoetin tedavisi alanların oranı düşük saptandı (%15.4 vs %60.2; p=0.002), immüsupresif tedavi alanların oranı yüksek (%76.9 vs %4.5; p<0.001) saptandı (Tablo 3). Akut myeloid lösemi (AML) varlığı, azasitidin kullanımı ve desitabin kullanımı, PNH varlığı mortalite ile ilişki gösteren olası risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 3).

Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler yaş (HR:1.03; p=0.022), kardiyak hastalık (HR:1.60; p=0.026), KOAH

(r=1.78; p=0.027), yüksek r-IPSS skoru (HR: 2.10; p=0.001) ve çok yüksek r-IPSS skoru (HR:3.17; p=0.001) olarak saptandı (Tablo 4). Buna göre; yaşın 1 yıl artması 1.03 kat mortalite riskini arttırdığı saptandı. Kardiyak hastalığı olanlar olmayanlara kıyasla 1.60 kat mortalite riskine sahipti. KOAH olanlar olmayanlara kıyasla 1.78 kat mortalite riskini sahipti. R-IPSS skoru yüksek olanlar orta olanlara kıyasla 2.10 kat mortalite riskine sahipti, çok yüksek olanlar orta olanlara kıyasla 3.17 kat mortalite riskine sahipti.

Tablo 3. Hastaların tedavi ve sonlanım bulguları

Değişkenler	Toplam n=189	PNH klonu		p	Univarlab Regression		
		Yok n=176	Var n=13		HR	95% CI	p
AML	20(10.6)	17(9.7)	3(23.1)	0.293	8.74	4.27-17.90	<0.001*
Eritropoetin tedavisi	108(57.1)	106(60.2)	2(15.4)	0.002*	1.88	0.84-4.24	0.123
Hipometile edici ted							
yok	126(66.7)	119(67.6)	7(53.8)		ref		
azasitidin	34(18.0)	31(17.6)	3(23.1)	0.468	9.9	3.78-25.96	<0.001*
desitabin	29(15.3)	26(14.8)	3(23.1)		9.02	3.33-24.46	<0.001*
immüsupresif_ted	18(9.5)	8(4.5)	10(76.9)	<0.001*	0.97	0.34-2.80	0.959
PNH hastalığı	6(3.2)	1(0.6)	5(38.5)		20.9	0.01-86.56	0.575
PNH	13(6.9)	-	13(100.0)	-	5.24	2.08-13.18	<0.001*
PNH eritrosit klonu	1,4(0-14.3)	-	1.4(0-14.3)	-	0.75	0.37-1.51	0.418
PNH monosit klonu	2.1(0.4-54.8)	-	2.1(0.4-54.8)	-	0.97	0.88-1.08	0.625
PNH granülosit klonu	1.3(0-62.8)	-	1.3(0-62.8)	-	0.97	0.86-1.09	0.616

ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI:Confidence interval, *p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo 4. Mortaliteyi öngören bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Multivariable Regression		
	HR	95% CI	p
Yaş	1.03	1.01-1.05	0.022*
Kardiak hastalık	1.60	1.06-2.41	0.026*
KOAH	1.78	1.07-2.96	0.027*
R-IPSS skor			
Orta	ref		
Yüksek	2.10	1.37-3.28	0.001*
Çok yüksek	3.17	1.52-6.65	0.001*

-2 LogLikelihood =811.6; p<0.001

ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI:Confidence interval, *p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tartışma

PNH klonuna sahip hasta oranı %7 olarak saptandı. Literatür verilerine bakıldığında da MDS tanılı hastaların %5-10 kadar PNH klonu saptanabildiği bildirilmektedir. PNH klonu olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca LDH oranı yüksek saptandığı gözlemlendi. LDH eritrosit, karaciğer, iskelet kası, kalp kası yıkımında sonucunda da yükselen bir marker olup, PNH olgularında bir hemoliz tablosu olması halinde LDH değerinde yükselme izlenebilmektedir. Özellikle sitopeniler ve kompanse bir hemolize sahip coomb's negatif hastalarda PNH klon analizi yapılması literatür tarafından da önerilmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında hastalarda hem LDH yüksekliği hemde sitopeni tablosunun PNH klonu olan hastalarda yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliğe sahip bu bulgunun literatür tarafından da desteklendiği görülmektedir.¹⁵⁻¹⁷

Bizim çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde MDS tanısı alan 189 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Araştırma popülasyonunu oluşturan hastaların yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklarının PNH klonu

ile ilişkili olmadığı saptandı. Araştırma popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olmasının sebebi MDS tanısının ileri yaşlarda konmasından kaynaklanmaktadır. İleri yaş, HT ve kardiyak hastalık PNH klonundan bağımsız olarak mortalite riskini arttıran olası risk faktörleri olarak saptanmasına karşılık ileri yaş, cinsiyet ve kronik hastalık varlığı PNH klonunun ortaya çıkmasında bir etkisi olmadığı görüldü. HT ve DM gibi kronik hastalıkların yüksek olmasının sebebi ise çalışma popülasyonunun ileri yaşa sahip olmasından kaynaklanmaktaydı.^{18,19}

Kemik iliğinin hiposellüler olmasının bir sonucu olarak değişik derecede ve sayıda sitopeni tablosu beklenen bulgular arasındadır. Çalışmamızda PNH klonu saptanan hastalarda PNH klonu olmayanlara göre kemik iliği hiposellülerite oranının daha yüksek olduğu ve bunun sonucu olarak ta ortalama hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısının daha düşük olduğu gözlemlendi. PNH ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar değerlendirildiğinde PNH hastalarının bir kısmında hiposellüler bir kemik iliği, açıklanamayan sitopeni bulgularına sahip hastalara PNH klon analizi yapılması önerilmekteydi. Bu verilerimiz literatür ile paralellik göstermekteydi.^{20,21}

Çalışma popülasyonunu oluşturan MDS hastaların mortalite üzerine etkili olan faktörler değerlendirildiğinde, PNH klonu hastaların daha düşük prognositik göstergelere sahip r-IPSS skoruna sahip olduğu gözlemlendi. Hiposellüler MDS ve düşük riskli MDS olgularında PNH klonunun daha sık ortaya çıktığı daha önce yapılmış çalışmalarda kanıtlanmıştır. PNH klonundan bağımsız olarak MDS hastalarında hemogloblin düzeyinin düşük olması, yüksek LDH olması ve yüksek prognositik skora sahip r-IPSS'e sahip olması mortalite ile ilişkili risk faktörleri olduğu gözlemlendi. Yüksek LDH ve anemi hastaların kemik iliği yetersizliğinin ileri derecede olduğunun, r-IPSS skorunun yüksek olması ise klinik tabloya eşlik eden sitogenetik anomaliler ile birlikte birden fazla sitopeninin varlığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu veriler MDS hastaları ile ilgili yapılmış klinik prognositik çalışmalar ile paralellik göstermektedir.²²⁻²⁴

PNH klonu olan hastaların daha fazla immünsüpresif tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların hiposellüler kemik iliğine sahip hastalardan oluştuğu gözlemlendi. Hiposellüler kemik iliğine sahip hastaların etyolojisinde artmış immünitinin sorumlu olabilmesi nedeni ile bu hastalar daha fazla immünsüpresif tedavi almı hastalardan oluşmaktaydı. Bu tür hiposellüler MDS hastalarının immün süpresif tedaviye yanıt verebilmesi nedeni ile bu hastaların daha fazla immünsüpresif tedavi almasına sebep olmuştur. Hiposellüler MDS olgularınının tedavisine yönelik çalışmalarda da immünsüpresif ilaçlar bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.²⁵

Çalışma popülasyonunda, prognositik r-IPSS skorunun yüksek olması, ileri yaş, KOAH ve kardiyovasküler hastalık varlığı mortaliteyi etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşının 64 olmasından dolayı kardiyovasküler hastalığa sahip hasta oranı daha fazlaydı. Bunun yanında sitopenilerin kardiyovasküler hastalığa olumsuz etkisi katkı yapması ve yüksek r-IPSS skoruna sahip hastalarda sitopeni derecesinin ve sayısındaki artış nedeni ile mortalite oranı daha fazla görülmüştür. Bu verilerimizin

sonuçları diğer çalışmalarda da desteklenmektedir.²⁶

Sonuç olarak bu çalışma Mersin bölgesinde düşük riskli MDS olgularında PNH klon analizinin yapıldığı ilk çalışma olup, özellikle hiposellüler MDS olgularında, sitopeni tablosuna yüksek LDH eşlik eden olgularda, PNH klon analizi yapılması ve ayırıcı tanıda PNH hastalığı düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca MDS hastalarında r-IPSS prognositik skorlamasının ve eşlik eden komorbiditlerin sağ kalımı etkileyen faktörler olması nedeni ile bu grup hastalarda prognositik skorlama yapılması ve komorbiditlere multidisipliner yaklaşım sergilenmelidir. Ancak PNH klonu saptanan hastaların uzun süreli klinik takiplerinin yapılarak bu klon düzeyini takip etmek gerekir. Ayrıca PNH klonu saptanmayan hastalarda da aralıklı PNH klon analizi yapılarak ileride ortaya çıkabilecek klon varlığının tespit edilebilir ancak bunun için uzun dönemli randomize ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, diğer çıkar çatışma ihtimali ve ilişki alanı yoktur.

Kaynaklar

1. Gilliland G D and Dunbar E C: Myelodysplastic syndromes. In: Blood. Principles and Practice of Hematology. Ed: Handin I R et al, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; pp355-377.
2. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008, 112(1):45-52.
3. Parker E J, Fishlock L K et al: 'Low risk' myelodysplastic syndrome is associated with excessive apoptosis and an increased ratio of pro-versus anti-apoptotic bcl-2-related proteins. *Br J Haematol* 1998; 103:1075-1082.

4. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(22):1724-37.
5. 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(21):1542-51.
6. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, Loughney A, Beauchamp J, Khursigara G, Rother RP, Chalmers E, Fyfe A, Fitzsimons E, Nakamura R, Gaya A, Risitano AM, Schubert J, Norkolf D, Simpson N, Hillmen P. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British Journal of Haematology* 2010; 149: 446-450.
7. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Bartolomeo ED, Iori AP, Rambaldi A, Angelucci E, Spagnoli A, Papineschi F, Tamiasso S, Nicola MD, Bartolomeo PD. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midillo Osseo (GITMO). *Hematologica* 2010; 95(6); 983-988.
8. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2007; 137; 181-192.
9. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol* 2011; 93 (6); 704-14.
10. Bellido M, Velden VHC, Leebeek FWG, Boekhorst PAW. Thrombotic complications without evidence of hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: is eculizumab indicated? *Annals Hematol* 2012; 91: 1969-1970.
11. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-30.
12. Hillmen P. Paroxysmal Nocturnal haemoglobinuria. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, Green AR, eds. *Postgraduate Haematology*. 6th ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2011.p.176-185
13. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, Nelson KL, Chiurazzi PL, Buckley JT, Borowitz MJ. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000;114:459-66.
14. D. Robert Sutherland, Nancy Kuek, Jeff Davidson, David Barth, Hong Chang, Erik Yeo, Sylvia Bamford, Ian Chin-Yee, and Michael Keeney. Diagnosing PNH with FLAER and Multiparameter Flow Cytometry, *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 72B:167-177 2007
15. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99:922.
16. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:459.
17. Fletcher M, et al. Standardizing Leucocyte PNH clone detection: An international study. *Cytometry B Clin Cytom* 2014. Sep; 86(5): 311-8.
18. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109:1536.
19. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.

20. Shetty V, Hussaini S, Broady-Robinson L, et al. Intramedullary apoptosis of hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome patients can be massive: apoptotic cells recovered from high-density fraction of bone marrow aspirates. *Blood* 2000; 96:1388.
21. Pu JJ, Hu R, Mukhina GL, et al. The small population of PIG-A mutant cells in myelodysplastic syndromes do not arise from multipotent hematopoietic stem cells. *Haematologica* 2012; 97:1225.
22. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120:2454.
23. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010; 21:114.
24. Breccia M, Federico V, Latagliata R, et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res* 2011; 35:159.
25. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2505.
26. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96:441.