

Myelodisplastik Sendrom

Mustafa ALTINBAŞ*, İbrahim BARIŞTA"

* Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Ünitesi,

** Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Ünitesi, ANKARA

Bir grup anemi vardır ki, pansitopeni ile seyrederek ve tedaviye direnç gösterir. Bu tür anemiler klinikte önemli bir sorun olarak zaman zaman karşımıza çıkmaktadır. Wilkinson ve Israel tarafından 1930'lu yıllarda akrestik anemi, Peterson ve Hamilton tarafından 1932'de prelösemi, 1950'lerde myelodisplazi gibi adlarla anılan bu anemi grubunun refrakter anemi, sideroblastik anemi, smoldering lösemi, sublösemi ve hipersellüler kemik iliği (KI) ile seyreden panmyelopati gibi sinonimleri mevcuttur (1).

Günümüzde bu tür anemiler Myelodisplastik Sendrom (MDS) adı altında toplanmış ve morfolojik dağılımı French-American-British (FAB) sınıflandırmasında gösterilmiştir (2) (Tablo 1).

MDS'da kemik iliğinin her üç dizisinde de gerek kalitatif, gerekse kantitatif değişiklikler olmaktadır (3). Klinik, morfolojik ve deneysel çalışmalarla MDS'da pluripotent stem-cell arazi olduğu gösterilmiştir (4). Kemik iliğinde sıklıkla bulunan blastlar hastalığın malign olduğunu düşündürmektedir (5). in vitro kültürlerde granülo-monopoetik progenitör hücrelerin (CFU-GM-Colony Forming Unit-Granulocyte-Monocyte) lösemik çoğalma göstermesi, Auer rod görülmesi, tipik belirleyici kromozomların bulunması ve 2-3 yıl sonra akut lösemi oluşumu bu olguların klonal evolüsyon gösteren habis bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (6-9).

Blast sayısı KI'nde %30'un üzerine çıkan olguların akut lösemiye dönüştüğü kabul edilir. MDS'da % 60-70 Akut Myeloblastik Lösemiye (AML) ve daha az oranda diGuglielmo Sendromuna dönüş görülebilmektedir (10). Ayrıca nadir olarak Akut Lenfoblastik Lösemiye (ALL) dönüşüm olabilmektedir.

MDS subtipleri ve bu subtiplerin özellikleri Tablo 2'de verilmiştir (1,11,12).

Geliş Tarihi: 19.04.1994

Yazışma Adresi: Mustafa ALTINBAŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin Onkoloji Ünitesi
ANKARA

MDS tanısı çoğu kez yetersiz araştırma ve tanı zorluğu nedeni ile konamaz. Bundan dolayı yanlış teşhis ve tedavi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. MDS aşağıdaki yanlış ön tanılarla karşımıza çıkabilmektedir (1,10):

- Pansitopeni
- Aplastik Anemi
- Pemisiyöz Anemi
- Akut Lösemi
- Myeloproliferatif Sendrom
- Kronik Hastalık Anemisi
- Toksik Kemik İliği Hasarı
- Multiple Myeloma
- Malign Lenfoma
- Kemik iliği Metastazi
- Demir Eksikliği Anemisi
- Kan Kaybına Bağlı Anemi
- Hemolitik Anemi
- idiopatik Trombositopenik Purpura (ITP)
- Hipoplastik Anemi
- Hipersplenizm
- Etiolojisi Bilinmeyen Anemi
- Hairy Celi Lösemi

Almanya'nın Düsseldorf kentinde yapılan bir çalışmada, 1975-1990 yılları arasında yapılan 18416 KI aspirasyon örneği tekrar değerlendirilerek bunların 584'ünde (%3.2) MDS saptanmıştır (1). Bunların % 94.7'si primer, % 5.3'ü sekonder MDS'dur. MDS bu oran ile AML'den daha sık görülmektedir (AML aynı çalışmada % 2.8' dir). Yıllık insidans aynı bölgede 3.65/100000 olarak hesaplanmıştır, İngiltere'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada yıllık insidans 2.65/100000 olarak bulunmuştur (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans yaklaşık 1/100000'dir. Bu oranlar aplastik anemiye göre daha yüksektir. Hastalık % 80 oranında 60 yaşın üzerinde görülür. KMML dışında tüm diğer alt gruplarda cins farkı bulunmazken, burada bir miktar erkek insidans fazlalığı görülmektedir. MDS'un semp-

Tablo 1. Myelodisplastik sendromda morfolojik dağılım (FAB sınıflandırması)

Alt grup	Blast oranı %		Diğer değişiklikler
	Periferik kan	Kemik iliği	
Refrakter anemi (-RA)	SI	<5	
Ringsideroblastlarla seyreden Refrakter Anemi (-RARS)	SI	<5	Kİ: Ringsideroblast oranı %15'ten fazla
Blast artışı ile seyreden Refrakter Anemi (-RAEB)	<5	5-20	
Kronik myelomonositer lösemi (-KMML)	<5	5-20	Periferde monositöz Kİ: Promonositler
Transformasyon gösteren Blast artışı ile seyreden Refrakter Anemi (-RAEB/t)	25	1) 20-30 2) 20+Auer rod	Auer rod görülebilir

Tablo 2. MDS'nin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tipi	Klinik	Laboratuvar
A)Primer MDS	Tedaviye dirençli anemi Splenomegali Sıkinfeksiyon Kanamalar Hepatomegali	Normokrom-normositer anemi Pansitopeni Miperplastik Kİ Myeloid matürasyon bozukluğu Pelger-Huet anomalisi S-Demiri yüksek Depodemiri pozitif Ringsideroblastlar Monositöz
KMML	Ciltte peteşiler Erkek predo-	Promyelosit-myeloblast arası hücreler HbH, HbF
B)Sekonder MDS	İş yeri anamnezi Kimyasal ajanlar Kemoterapi etkisi Radyoterapi etkisi	Anizositöz Dimorf kan tablosu Etkene bağlı diğer bulgular

tomsuz ve uzun yıllar sessiz seyredebilmesinden dolayı gerçek insidansın daha yüksek olduğunu iddia eden kaynaklar bulunmaktadır (5,14). Yapılan bir çalışmada MDS'un insidansının giderek arttığı bildirilmiştir. Buradan çıkan sonuç, MDS'un yaşlı kesimde en fazla görülen hematopoetik hastalık olduğudur (1,15-17).

MDS'un yaşlı kesimde sık görülmesi, bu sendromun etioloji ve patogenezi hakkında bazı ipuçları vermektedir (18). Sağlıklı kişilerde de ileri yaşlara gelindiğinde bazı hematolojik değişiklikler olmaktadır. Hematopoetik Kİ volüm azalması, Kİ hücre sayısında azalma, hemoglobin değerinde düşme, nötrofil fonksiyonlarında bozulma bunun örnekleridir (19). Buna sebep olarak testosteron seviyesinde düşme ile hematopoetik mikroçevrenin değişmesi ve stem hücrede ortaya çıkan hasar gösterilmektedir (20). Yapılan çalışmalarda granülomonopoetik (CFU-GM) ve eritropoetik (CFU-E) progenitör hücrelerde bir azalma gösterilmiştir. Ayrıca pluripotent stem-cell (CFU-S)'in proliferasyon ve repli-

kasyon becerisi yaşa bağlı olarak azalmaktadır (21). Diğer taraftan immün sistemin bozulması MDS'a zemin hazırlamaktadır (1). Çünkü yaşlanma olayında ve tümör gelişiminde immünolojik süreçlerin varlığı uzun zamandan beri kabul görmektedir (22). Ayrıca son yıllarda MDS olgularında poliklonal ve monoklonal gammopatinin varlığı, otoantikör oluşumu, periferik helper T hücrelerinde azalma görülmesi, mitojenik maddelere lenfosit cevabın bozulması, natural killer (NK) hücre aktivitesinde düşüş görülmesi gibi birçok humoral ve hücre sel immün olayda defekt saptanması bu tezi desteklemektedir (23-25). Öte yandan MDS'da yaşla paralel bir artış görülmesinde, kullanılan ilaçların, çevrenin, iş yeri etkenlerinin, ışınların, viral enfeksiyonların, yani lökomojen ajanların önemli bir yeri bulunmaktadır (1). Sitogenetik çalışmalar bu görüşü desteklemektedir. Gerek primer, gerekse sekonder MDS'da benzer kromozomal defektler görülmektedir. Kromozom 5 ve 7 'de parsiyel ve komplet defektler, Trizomi 8, Monozomi 7 ve kompleks kromozom değişimleri gösterilmiştir (7,26). Kromozom 5 uzun kol delesyonu ve kromozom 7 delesyonları gösterilmiştir. Kromozom 5, interferonhidrofolat redüktaz enzimini taşır. Kromozom 7'de T hücre genleri vardır ve bu lenfoid seri anomalilerini izah eder. Prelösemi ve AML'nin sebepleri arasında sık sık ön plana çıkarılan benzoil ile diğer halojenik kimyasal maddeler lökomojenik ajan olarak suçlanmaktadır (1,27).

Sitostatik ajan kullanımı, radyoterapi verilmesi, iş yerinde kimyasal maddelere maruz kalma, bazı antibiyotiklerin kullanımı myeloid neoplazilerin artışı için uygun zemin hazırlayabilmektedir (28). Özellikle alkilleyici ajanlar ve metilhidrazin türevleri lökomojenik potansiyeli yüksek kemoterapötiklerdir (29). Bazı antitüberküloz ilaçlarının (INH, sikloserin, pirazinamid gibi) ve akut alkolizmin de sekonder MDS'a yol açtığı bildirilmiştir (30). Kloramfenikol gibi bazı antibiyotikler ile ortaya çıkan kemik iliği hasarı neticesinde sekonder MDS gelişebilmektedir (10,31). Kurşun zehirlenmesi sonucu MDS oluştuğu bilinmektedir (32). Dış etken gösterilemeyen olgular primer MDS olarak kabul edilmektedir.

KLİNİK SEYİR

Hastalık çok yavaş ve sinsi seyidi olup tüm tedavi girişimlerini sonuçsuz bırakır. Teşhis ve tedavide klinisyenleri zorlayan bu olgularda daha araştırılması gereken pek çok karanlık nokta bulunmaktadır. Familial MDS da tarif edilmiştir. MDS'da en önemli sorun anemi ve sık olarak ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Pansitopeninin yanında % 10 oranında splenomegali görülür. Nadiren görülen hepatomegali ise kötü prognoz işaretidir. Hastanın ağır tablosu ancak kan transfüzyonları ile düzeltilebilir. MDS hastaları hematolojik olarak yakından izlenmesi gereken vakalardır (1,5,11).

TANI

Periferik Kan

Pansitopeni, nadiren lökositoz ve trombositoz görülebilir (1,10). Eritrositler oval, düzensiz ve garip şekilli olurlar. Nükleer bloklar, dev loblar ve hipersegmentasyon polimorfonükleer lökositlerde dikkati çeker. Retikülosit sayısı genelde az, bazan da normal bulunur (10,30). Çoğunlukla normokrom normositer bir anemi vardır (32). Ortalama hemoglobin konsantrasyonu bazan artmış olarak bulunur. Sekonder MDS'da anizisitoz barizdir (10). Dev trombositler dikkati çeken başka bir özelliğidir (33).

Kemik İliği (Kİ) Aspirasyonu

Kİ Aspirasyon örneğinin hipersellüler olması MDS için tipiktir (1,10). İneffektif eritropoez belirgindir (32). Eritroid seride displastik şekiller görülür. Eritropoez megaloblastik olabilir (10). Serum ve depo demiri artmıştır, ferritin yüksektir (10,30). Serum demir bağlama kapasitesi ise çok düşüktür. Preparatlar demir boyası ile (Prusya Mavis) ile boyandığında ring sideroblastlar görülür. Eritroblastların (pronormoblastların) stoplazmalarında vakuoller görülür. Bunun hem sentezindeki bozukluktan meydana geldiği sanılmaktadır (30). Ayrıca nükleer tomurcuklanma vardır. Birden çok nükleuslu pronormoblastlar ve normoblastlar bulunabilir. Demir eksikliği yanlış tanısına bağlı olarak demir verilen hastalarda hemokromatozis gelişebilir ve buna bağlı bulgular karşımıza çıkabilir (nadiren demir ve kan verilmemiş olgularda da bu tablo görülebilmektedir) (10,32). Blastlarda artış olabilmektedir. Eritropoetin aplastik anemide olduğu gibi çok artabileceği gibi değişmeyebilir. Fakat eritropoetin yüksek te olsa normal fonksiyon göstermektedir.

Lökosit alkalin fosfataz düzeyi düşük olmakla birlikte KML kadar düşük değildir. Hemoglobin F artmıştır, Hemoglobin H olabilir. Laktat dehidrogenaz yükselir. Piruvat kinaz aktivitesi azalmıştır (10). Hekzokinaz enzimi düşüktür. (1)

Kemik iliği hücrelerinde matürasyon arresti dikkati çeker. Anormal granülositler, atipik mononükleer hücreler görülebilir. Dev veya mikromegakaryositler bulunur

T Klin Tıp mimleri 1995, 15

(33). Anormal adhezyon olabilir. Antiplatelet antikorlar olabilir (34).

Kemik İliği (Kİ) Biyopsisi

Fibrozisi görebilmek için Kİ biyopsisi yapılmalıdır. Retikülin fibrozis pozitif ise MDS muhtemeldir, negatif ise aplastik anemi düşünülmelidir. Kollagen fibrozis ise nadirdir (35).

AYIRICI TANI

Primer MDS tanısını kesinleştirmek için ayırıcı tanıya giderek benzer hastalıkların ekarte edilmesi şarttır (1). Ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar gözden geçirilmelidir:

- Vitamin B12 Eksikliği
- Folik Asit Eksikliği
- Sideroblastik Anemi
- Antikora Bağlı Sitopeniler
- Vitamin B6 (Piridoksin) Eksikliği
- Myelofibrozis
- Hipersplenizm
- Metastatik Tümörlere Bağlı Gelişen Anemiler
- Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH)
- Myelodepressan Ajanlara Bağlı Gelişen Akut Kİ

Yetmezliği

- İyonizan Işınlara Bağlı Gelişen Kİ Yetmezliği
- Ağır Karaciğer Yetmezliği
- Ağır Böbrek Yetmezliği
- Kurşun Zehirlenmesi ile Ortaya Çıkan Anemi
- Akut ve Kronik Alkolizm Sonucu Oluşan Anemiler

ler

Koinsidental olarak ortaya çıkan hastalıklar (10):

- Romatoid Artrit
- Kollajen Doku Hastalıkları
- Miksödem
- Multiple Myeloma
- Metastatik Karsinomlar
- Polisitemia Rubra Vera (PRV)
- Lösemiler (MDS sonucunda da ortaya çıkabilmektedirler).

PROGNOZ

1992 yılında Bartl Kİ biyopsilerinin aşağıdaki gibi değerlendirilmesini önermiştir (1,3,5):

- Sideroblastik olanlar
- Megaloblastik olanlar
- Proliferatif olanlar
- Blastik olanlar
- Hipoplastik olanlar
- Fibrozis içerenler
- İnflamatuvar olanlar

Bourhemouth skorlaması ise periferik yayma ve kemik iliğinde şu şekilde yapılmaktadır (36):

Hemoglobin < 10 gr/dl	1 puan		
Nötrofil < 2500/mm ³	1 puan		
Trombosit < 100000/mm ³	1 puan		
Ki'nde Blast > %5	1 puan		
Skor 0-1	Ortalama yaşam süresi	62 ay	
Skor 2-3	Ortalama yaşam süresi	22 ay	
Skor 4	Ortalama yaşam süresi	8.5 ay	

(Skoru 4 olan grupta akut lösemi gelişme ihtimali kuvvetlidir.)

Prognozu belirlemek için Bartl-Ki statüsü ile Bourhemouth skorlamasının kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (5).

Kötü Prognostik Faktörler:

- Hepatomegali
- Ki'nde blast oranının %20'yi geçmesi
- Sekonder MDS
- Blastik transformasyon
- Akut lösemi gelişimi
- Ağır anemi
- Ağır trombositopeni
- Lökosit fonksiyon bozuklukları (bakterisidal, kemotaktik, fagositik aktivitenin bozulması ve infeksiyonların ortaya çıkması)
- Hemokromatozis oluşması
- Diğer organ ve sistem hastalıklarının birlikte bulunması

TEDAVİ

Spesifik bir tedavi yoktur. Denenen çeşitli tedavi yöntemleri başarısız kalmıştır (30). Semptomlara ve subtiplere göre tedavi girişimleri belirlenmelidir (32). Sekonder MDS, neden olan ajan kaldırılınca veya meslek değiştirilince reversible olabilir. Demir tedavisi MDS'da kontrendikedir. Klinik durum kan transfüzyonunu gerektiriyorsa demir bağlayıcı ajanlarla birlikte eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

Primer MDS'ların bir kısmı piridoksine (vitamin B₆) cevap vererek düzelir (10,30,32). Fakat piridoksine cevap veren anemileri MDS grubuna dahil etmeyip, "Vitamin B₆ Yetmezliği" şeklinde ayrı bir antite olarak değerlendirilen görüşler son dönemde ağırlık kazanmıştır. Burada yüksek doz vitamin B₆ (3x300 mg olarak) uygulamak yeterlidir (30).

MDS tedavisinde folik asit, vitamin B₁₂, androjenler sonuç vermez. Kronik myelomonositer lösemide (KMML) vincristine ve steroid kemoterapisi denenebilir. Ağır trombositopeni mevcut ise trombosit replasmanı yapılmalıdır. Splenomegaliye bağlı ağır pansitopeni söz konusu ise splenektomi veya dalak ışınlaması gündeme gelebilir. Ayrıca rekombinant eritropoetin verilmesi düşünülebilir; çünkü serum eritropoetin düzeyi yük-

sekte olsa mevcut eritropoetin fonksiyon yapmadığı için, hariçten eritropoetin verilmesi etkili olabilir (37).

Sekonder hemokromatoz ortaya çıkmış ise sık sık flebotomi yapılarak fazla demir vücuttan atılmalıdır. Ayrıca demir bağlayıcı desferrioxamin uygulanmalıdır. Günde 500-1000 mg. desferrioxamin serum fizyolojik içinde infüzyon veya intramusküler olarak uygulanır. Kritik durumlarda 400-500 mg/kg/24 saat dozuna çıkılabilir. Total desferrioxamin dozu için tavan 16 gramdır, idame için haftada 2-3 kez 500 mg. intramusküler verilmesi yeterli olur. Demir eliminasyonunu arttırdığı için desferrioxamin ile birlikte 500-1000 mg/gün C vitamini verilmesinde fayda vardır (32).

Kurşun zehirlenmesine bağlı MDS gelişmiş ise Ca-EDTA 10-20 mg/kg/gün 500 cc. %5 dekstroz içinde 3 gün uygulama ve 3 gün ara verme şeklinde dö-nüşümlü olarak 5-10 kez uygulanır (32).

Günümüzde klinik kullanıma girmiş olan hematopoetik büyüme faktörleri umut vaat etmektedir. Granuloocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) ve Granuloocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) ülkemizde de piyasaya sürülmüştür. Interleukin 3 (IL-3) tüm serilerin gelişimini uyardığı için klinik olarak denemektedir. Sözü geçen bu tedaviler özellikle nötropeniye bağlı infeksiyonların önlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır. "T" Hücre genlerini taşıyan 7. kromozomda anomali ortaya çıkabilmekte ve buna bağlı "T" hücre fonksiyonları bozuk olabilmektedir. Dışardan verilen büyüme faktörlerinin "T" hücre fonksiyonları üzerine etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır (38).

Öte yandan düşük doz cytosin-arabinoside (10-20 mg/m²) klinikte denemekte olan başka bir tedavi yöntemidir. Etkisi muhtemelen var olan hücre matürasyon bloğunu kaldırarak kemik iliği hücrelerinin differasyonunu sağlama yönündedir (39,40).

Karsinogenezisi inhibe ederek, hücrenin malignleşmesini engellediği düşünülen retinoik asit MDS için bir tedavi alternatifi olarak uygulamaya girmiştir (38,41). Kemik iliğinde myelofibrozis gelişen olgularda ise vitamin D tedavisi denenebilir (32,41).

MDS'da lösemiye dönüş varsa tedavi artık akut lösemide olduğu gibidir. Bu sekonder lösemilerin tedaviye oldukça dirençli oldukları unutulmamalıdır. Blastik transformasyon ve blast oranının %20'yi geçmesi durumunda da tedavi akut lösemide olduğu gibidir.

Kemik iliği transplantasyonu güncel olan ve bu hastalıkta deneme safhasında bulunan başka bir tedavi yöntemidir (42). Alfa-interferon (IFN) üzerinde en çok durulan güncel tedavilerdendir. İnterferon-dihidrofolat redüktaz geninin bulunduğu 5. kromozomda defekt tespit edilmiştir, bu nedenle interferon tedavisinin faydalı olabileceği kanısı yaygındır. MDS'lu hastalarda var olan interferonların fonksiyonları bozuk olabilir (43).

Tablo 3. MDS subtiplerinde ortalama yaşam süreleri

MDSsubtipi	Minimum	Maksimum
RA	17 ay	64 ay
RARS	16 ay	76 ay
RAEB	9 ay	21 ay
RAEB-T	2.5 ay	13 ay
KMML	2 ay	60 ay

Myelodisplastik Sendromda en sık ölüm nedenleri şunlardır:

- Akut kanama
- Akut infeksiyon
- Akut lösemi gelişmesi

Tanı konduktan sonra ortalama yaşam süreleri Tablo 3'te verilmiştir (44). Bu klonal hastalıkta olay birkaç değişik klonda ortaya çıkabileceği için prognoz ve sağ kalım farklıdır. Komplikasyonlarla mücadele etmek yaşam süresi açısından önem taşır. Bunun için yakın takip, hastanın bilinçlendirilmesi ve gereğinde semptomatik de olsa uygun tedavi başlanması kaçınılmazdır.

MDS'un insidansı giderek artmaktadır (45). Bu demektir ki, önümüzdeki yıllarda MDS'lu hastalarla daha sık karşılaşılacaktır. Toplumun ortalama yaşam süresinin giderek arttığı gözönüne alınırsa, MDS teşhis ve tedavi imkanları artırılması ve bunun için daha fazla araştırılması gereken bir hastalık grubudur.

KAYNAKLAR

1. Aul C, Gattermann N, Germing U und and. Myelodysplastische Syndrome. Epidemiologische und aetiologische Aspekte. Dtsch Med Wschr 1992; 117:1223-31.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 1982; 51:189-99.
3. Aul C, Th Fischer J, Schneider W. Diagnostik der myelodysplastischen syndrome (Praeleukaemien). Dtsch Med Wschr 1984; 109:506-10.
4. Janssen JWG, Buschle M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndrome. Evidence of multipotent stem cell origin. Blood 1989; 73:248-54.
5. Aul C, Gattermann N, Heyll A, et al. Primary myelodysplastic syndromes. Analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. Leukemia 1992; 6:52-9.
6. Greenberg PL. In vitro culture techniques defining biological abnormalities in the myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. Clin Haematol 1986; 15:973-93.
7. Yunis JJ, Lobell M, Arnesen MA, et al. Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Brit J Haematol 1988; 68:189-94.
8. Jacobs A. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, functional abnormalities and clinical implications. J Clin Pathol 1985; 38:1201-17.
9. Raskind WH, Tirumali N, Jacobson R, et al. Evidence for a multistep pathogenesis of a myelodysplastic syndrome. Blood 1984; 63:1318-23.
10. Ganzoni A, Rhyner K. Anaemien und Keiser G. Vergrößerte lymphknoten-lymphome-splenomegalie. In: Siegenthaler W, ed. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart-New York: Thieme Veri, 1980: 4.23/19.13.
11. Sherman CD, Çalman KC, Eckhardt S, et al. Klinik onkoloji. IUCC/TKAS-Kurumu 1990; 233.
12. Greenberg PL. The smoldering myeloid leukemic states: Clinical and biologic features. Blood 1983; 61 (6):1035-44.
13. Oscier DG. Myelodysplastic syndromes. Bailiere's Clin Haematol 1987; 1:389-426.
14. Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). Brit J Haematol 1990; 74:45-52.
15. Coiffier B, Adeleine P, Gentilhomme O, et al. Myelodysplastic syndromes. A multiparametric study of prognostic factors in 336 patients. Cancer (Philadel) 1987; 60:3029-32.
16. Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL, et al. Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes. Investigation of prognostic factors in 237 cases. Brit J Haematol 1987; 65:73-81.
17. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes. A multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. Blood 1989; 74:395-408.
18. Custer RP, Ahlfeldt FE. Studies on the structure and function of bone marrow. J Lab Clin Med 1983; 17:960-5.
19. Jernigan JA, Gudat JC, Blake JL, et al. Reference values for blood findings in relatively fit elderly persons. J Amer Geriatr Soc 1980; 28:308-14.
20. Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, et al. Effect of age on hematopoiesis in man. Blood 1984; 63:502-9.
21. Albright JW, Makinodan T. Decline in the growth potential of spleen-colonizing bone marrow stem cells of long-lived aging mice. J Exp Med 1976; 144:1204-13.
22. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. Progr Exp Tumor Res 1970; 13:1-27.
23. Baumann MA, Milson TJ, Patrick CW, et al. Immunoregulatory abnormalities in myelodysplastic disorders. Amer J Hematol 1986; 22:17-26.
24. Colombat PH, Renoux M, Lamagnere JP, et al. Immunologic indices in myelodysplastic syndromes. Cancer (Philadel.) 1988; 61:1075-81.
25. Okabe M, Minagavva T, Nakane A, et al. Impaired alpha interferon production and natural killer activity in blood mononuclear cells in myelodysplastic syndromes. Scand J Haematol 1986; 37:111-7.

26. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. Clinical and cytogenetic correlation in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia. Further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes No.5 and 7. *J Clin Oncol* 1986; 4:325-45.
27. Aksoy M, Özeriř S, Sabuncu H, et al. Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985. A haematological study on 231 vworkers. *Brit J Industr Med* 1987; 44:785-7.
28. Levine EG, Bloomfield CD. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. *Clin Haematol* 1986; 15:1037-80.
29. Kyle R. Second malignancies associated with chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1982; 9:131-42.
30. Berkarda B, Müftüođlu AÜ, Ulutin ON. Aplastik ve refrakter anemiler. İn: Berkarda B, Müftüođlu AÜ, Ulutin ON, eds. *Kan hastalıkları, İstanbul: Ar Basımevi, 1983:107-8.*
31. Best WR. Chloramphenicol-associated blood dyscrasias. *JAMA* 1967; 201:181.
32. Von Stich W. Anaemien. İn: Ricker G, ed. *Therapie innerer krankheiten. Berlin: Springer Veri, 1980:242-60.*
33. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al. Diagnostic significance of detecting pseudo-pelger-huet anomalies and micromegakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Hematol* 1986; 63:665-9.
34. Sokol RJ, Hawitt S, Brooker OJ. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis, and myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1986; 42:1088-91.
35. Tricot G, DeVolf-Peeters C, Hendrickx B, et al. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes: I. histologic findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears. *Br J Hematol* 1984; 58:217-55.
36. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al. Myelodysplastic syndromes: A scoring system with prognostic significance. *Br J Hematol* 1985; 59:425-33.
37. Vadhan-Raj S, Kellagher MJ, Keating M, et al. Phase I study of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome. *N Eng J Med* 1988; 317:1545-52.
38. Ganser A, Ottmann OG, Kolbe K, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in the treatment of myelodysplastic syndromes (MOS). A pilot study. *Blood* 1992; 80:109a.
39. Löffler H, Schmitz N, Gassmann W. Intensive chemotherapy and bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. İn: Koffler HP, ed. *Hematology/oncology clinics of America. Philadelphia: WB Saunders, 1992:6(3):619-32.*
40. Aul C, Schneider W. The role of low-dose cytosine arabinoside and aggressive chemotherapy in advanced myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1989; 64:1812-18.
41. Clark RE, ismail SAD, Jacobs A, et al. A randomized trial of 13-cis retinoic acid with or without cytosine arabinoside in patients with the myelodysplastic syndrome. *Brit J Haematol* 1987; 66:77-83.
42. Appelbaum FR, Storb R, Ramberg RE, et al. Treatment of preleukemic syndromes with marrow transplantation. *Blood* 1987; 69(1)92-6.
43. Schvvarzinger I, Stain C, Bettelheim P, et al. Gamma-interferon in myelodysplastic syndromes: A pilot study. *Oncology* 1990; 47:322-6.
44. Ganser A, Hoelzer D. Clinical course of myelodysplastic syndromes. İn: Koffler HP, ed. *Hematology/oncology clinics of America. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 6(3):607-18.*
45. Hamblin TJ, Oscier DG. The myelodysplastic syndromes. A practical guide. *Hematol Oncol* 1987; 5:19-34.