T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ESANSİYEL TROMBOSİTOZLU HASTALARIN KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ VE MYELOFİBROSİZE TRANSFORMASYONUN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Resul AKDUMAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ESANSİYEL TROMBOSİTOZLU HASTALARIN KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ VE MYELOFİBROSİZE TRANSFORMASYONUN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Resul AKDUMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**
İNGİLİZCE ÖZET ..... **vi**
ŞEKİLLERİN LİSTESİ ..... **vii**
TABLOLARIN LİSTESİ ..... **ix**
KISALTMALAR ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **12**
2. GENEL BİLGİLER **13**
2.1. Esansiyel Trombositoz (ET): 13
2.2. Primer Myelofibrozis (PMF): 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM **32**
4. BULGULAR **34**
5. TARTIŞMA VE SONUÇ **59**
6. KAYNAKLAR **62**
TEŞEKKÜR **68**
ÖZGEÇMİŞ **69**

ÖZET

Esansiyel trombositoz (ET); periferik kanda trombosit sayısının artışı ile seyreden kronik myeloproliferatif hastalıktır (KMPH). ET tanılı 201 hastadan oluşan rektrospektif çalışmamızda; hastalığın komplikasyonlarını, kemik iliği biyopsi sonuçlarını, myelofibrozise(MF) dönüşümünü değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı 2012 Aralık ile 2022 Aralık tarihleri arasında başvurmuş ET tanısı olan 201 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kemik iliği biyopsi fibrozis dereceleri, sitogenetik JAK2 sonuçları, The Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) skoru retrospektif olarak tarandı.

ET tanılı hastaların medyan tanı yaşı 51 yıldı. Hastaların %66,7' si (n=134) kadındı. Hastaların %7,50'sinde (n=15) tanı anında tromboz mevcuttu. Bir hastada tedavi altında tromboz, iki hastada kanama gelişti. MF dönüşüm oranı %6,10 (n=12) olarak saptandı. MF dönüşüm yılı için medyan süre değeri 7,5 yıl olarak hesaplandı. MF dönüşümü gözlenen 12 hastada 2 tanesine allojeneik kemik iliği nakli yapıldı. Akut myeloid lösemiye dönüşüm gözlenen 2 hasta saptandı. MF'ye dönüşen ve dönüşmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında laktat dehidrogenaz (LDH) değeri dönüşen grupta yüksek bulundu ($p<0,001$). Bundan dolayı ET ve post ET MF tanılı hastalarda EASIX ve türevleri hesaplandı, MF'ye dönüşen hastalarda anlamlı yükseklik görüldü. Yine MF'ye dönüşüm için risk analizi sonucunda hemoglobin <12,5 g/DL olan hasta grubunda MF dönüşüm riski 11,33 kat ($p<0,028$), tedaviye yanıt kaybı gelişen grupta 39.06 kat ($p<0,001$) ve modifiye simple EASIX skoru >0,43 üstünde olan grupta MF dönüşüm riski 30,77 kat ($p<0,001$) daha fazla olduğu belirlendi.

Sonuç olarak çalışmamız ET'nin myelofibrozise dönüşümü için, LDH yüksekliği ve EASIX skorunun ön gördürücü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositoz, myelofibrozis, LDH yüksekliği, EASIX skoru

SUMMARY

A RETROSPECTIVE STUDY OF BONE MARROW BIOPSY AND TRANSFORMATION TO MYELOFIBROSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS

Essential thrombocytosis (ET) is a chronic myeloproliferative disease (CMPD) characterised by increased platelet count in peripheral blood. In our retrospective study of 201 patients diagnosed with ET, we aimed to evaluate the complications of the disease, bone marrow biopsy results and transformation to myelofibrosis (MF).

The study was carried out with 201 patients with ET who were admitted to Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology between December 2012 and December 2022. The patients' files, epicrises and hospital data processing system were reviewed retrospectively.

The median age at diagnosis of ET was 51 years. 66.7% (n=134) of the patients were female. Thrombosis was present in 7.50% (n=15) of the patients at the time of diagnosis. One patient developed thrombosis and two patients developed haemorrhage under treatment. MF transformation rate was 6.10% (n=12). The median time to MF transformation was calculated as 7.5 years. Allogeneic bone marrow transplantation was performed in 2 of 12 patients with MF transformation. Transformation to acute myeloid leukaemia was observed in 2 patients. When the groups of patients with and without transformation to MF were compared, the lactate dehydrogenase (LDH) value was found to be higher in the transformation group ($p<0.001$). Therefore, we calculated The Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) and its derivatives in patients with ET and post-ET MF, and a significant increase was observed in patients who converted to MF. As a result of multivariate logistic

regression analysis in which we examined the risk factors for transformation to MF, the risk of transformation to MF was 11.33 times ($p<0.028$) higher in the group of patients with haemogram <12.5g/DL, 39.06 times ($p<0.001$) higher in the group with loss of response to treatment, and 30.77 times ($p<0.001$) higher in the group with modified simple EASIX score >0.43.

In conclusion, we think that LDH elevation and EASIX score may be predictive of this transformation to myelofibrosis.

Keywords: Essential thrombocytosis, myelofibrosis, LDH elevation, EASIX score

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil-1: Esansiyel trombositozlu hastaların kemik iliği biyopsi preparatları

Şekil-2: JAK2 çalışma mekanizması

Şekil-3: Lökoeritroblastik periferik kan yayması

Şekil-4: Gözyaşı hücreleri (dakrositler)

Şekil-5: ET tanılı hastaların myelofibrozise dönüşümüne yönelik ROC analizi.

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo-1: Reaktif trombositozun başlıca nedenleri

Tablo-2: DSÖ ET sınıflandırma kriterleri

Tablo-3: PVSG'nin ET Tanı Kriterleri

Tablo-4: IPSET skorlaması

Tablo-5: Sağ kalım Üzerine Olumsuz Faktörler

Tablo-6: ET tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tablo-7: Primer Myelofibrozis için DSÖ Tanı Ölçütleri

Tablo-8: Post ET myelofibrozis için tanı ölçütleri

Tablo-9: Primer myelofibroz hastalarında risk sınıflandırması

Tablo-10: ET Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo-11: ET Tanılı Hastalarda Tanı Anı Tromboz İçin Risk Faktörleri

Tablo-12: Genetik Mutasyonların;Tanı Anı Tromboz, Tedavi Altında Tromboz, Kanama, Myelofibrosize Dönüşüm, AML'ye Dönüşüm, Tedavi Yanıt Kaybı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo-13: ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-14: ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Tedavi Yanıt Kaybı İçin Risk Faktörleri

Tablo-15: Myelofibrozise Dönüşüm Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri

Tablo-16: Genel Sağ kalım Süresi Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri

KISALTMALAR

ET: Esansiyel Trombositoz

MF: Myelofibrozis

PMF: primer myelofibrozis

PV: Polisitemi Vera

AML: Akut myeloid lösemi

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KMPH: Kronik Myeloproliferatif Hastalık

MPH: Myeloproliferatif hastalık

EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

TPO: Trombopoetin

MPL: Trombopoetin reseptörü

CALR: kalretikülin

JAK-STAT: Janus Kinaz Sinyal Verici ve Transkripsiyon Aktivatör

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz Sinyal Yolakları

Socs: Sitokin Sinyalizasyonunun Baskılayıcı

TXA2: Tromboksan A2

aVWS: Akkiz Von Willebrand Sendromu

RARS-T: Halka Sideroblastlı Refrakter Anemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

PVSG: Polycytemia Vera Study Group

IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

HL: Hiperkolestrolemi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

HU: Hidroksiüre

IFN: İnterferon

WBC: Lökosit

HGB: Hemogram

PLT: Platelet

NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

LDH: Laktat dehidrogenaz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

CRP: C-reaktif protein

IPSS: International Prognostic Scoring System

DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System

CAR: Krimerik Antijen Reseptör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel trombositoz (ET); periferik kanda trombosit sayısının ≥450.000/microL üzerinde seyreden, kemik iliğinde megakaryosit hiperplazisinin görüldüğü, trombotik veya hemorajik komplikasyonlarla karakterize, akut lösemi ve myelofibrozise dönüşüm riski olan nadir görülen kronik myeloproliferatif hastalıktır (KMPH). Bu çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012 Aralık ile 2022 Aralık tarihleri arasında başvurmuş Esansiyel trombositoz tanısı olan 201 hastanın demografik özelliklerini, kemik iliği biyopsilerini, tromboemboli komplikasyonlarını, genetik mutasyonların komplikasyonlar üzerine etkisinin olup olmadığını, myelofibrozise dönüşüm için risk faktörlerini, sağ kalım için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Esansiyel Trombositoz (ET)

Esansiyel trombositoz; periferik kanda trombosit sayısının artışı ile seyreden, kemik iliğinde megakaryosit hiperplazisinin görüldüğü, trombotik veya hemorajik komplikasyonlarla karakterize, akut lösemi ve myelofibrozise dönüşüm riski olan kronik myeloproliferatif hastalıktır (KMPH). Etiyoloji ve patogenez tam olarak net olmadığı için ET tanısı diğer trombositoz nedenlerinin dışlaması ile konulmaktadır (1). Hastalık ilk kez 1930'lu yıllarda Epstein ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1951 yılında ET myeloproliferatif hastalılklar (MPH) alt başlığı olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır (2).

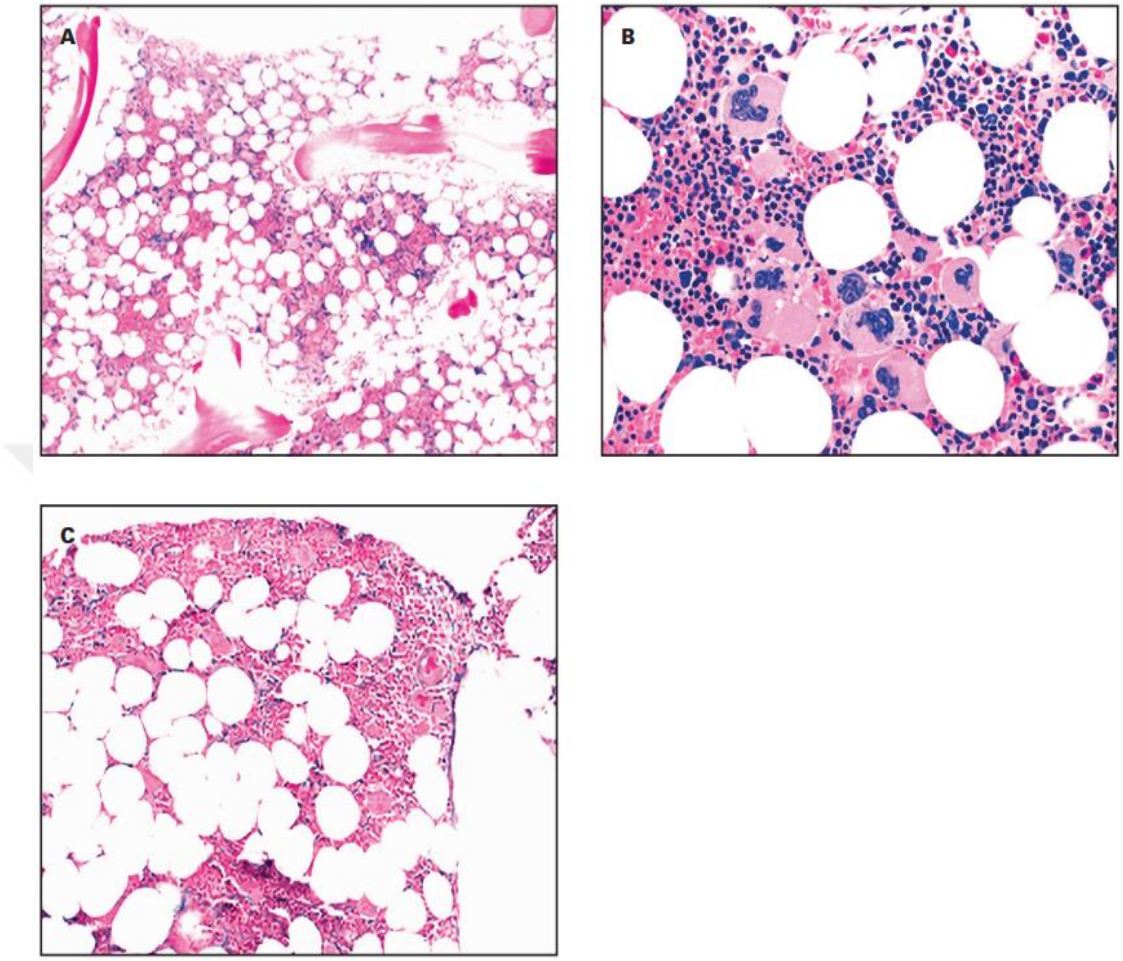
Epidemiyoloji

Nüfusa dayalı epidemiyolojik çalışmalar, ET'nin yıllık görülme insidansı 100.000 kişide 1 ila 2,5 yeni vaka olduğunu ileri sürmektedir (3–6). Tanı ortalama yaşı 60'tır. Kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1'dir. Çocukluk çağında son derece nadir görülmektedir (6). 0-14 yaş grubu çocuklarda yıllık insidansı milyonda 0.09 olabileceği düşünülmektedir (7,8).

Patogenez

ET'de kemik iliğinde megakaryositler sayıca artmıştır, nüveleri hiperlobüle olarak görülmektedir (9). Şekil 1'de kemik iliği biyopsisi görülmektedir (10). Megakaryosit yapımı kemik iliğinden trombopoetin (TPO) ve trombopoetin reseptörü (MPL) ile sağlanmaktadır. Yine megakaryosit maturasyonu ve trombosite dönüşümde TPO görev almaktadır(11). ET'li olgularda TPO ve/veya MPL'nin rolü yoktur (9,11,12). Serum TPO düzeyleri ET'li hastalarda normal veya yüksek olarak ölçülmektedir. Bu TPO yüksekliği kemik iliğindeki trombosit sayısının artmasından veya trombositlerde artan c-

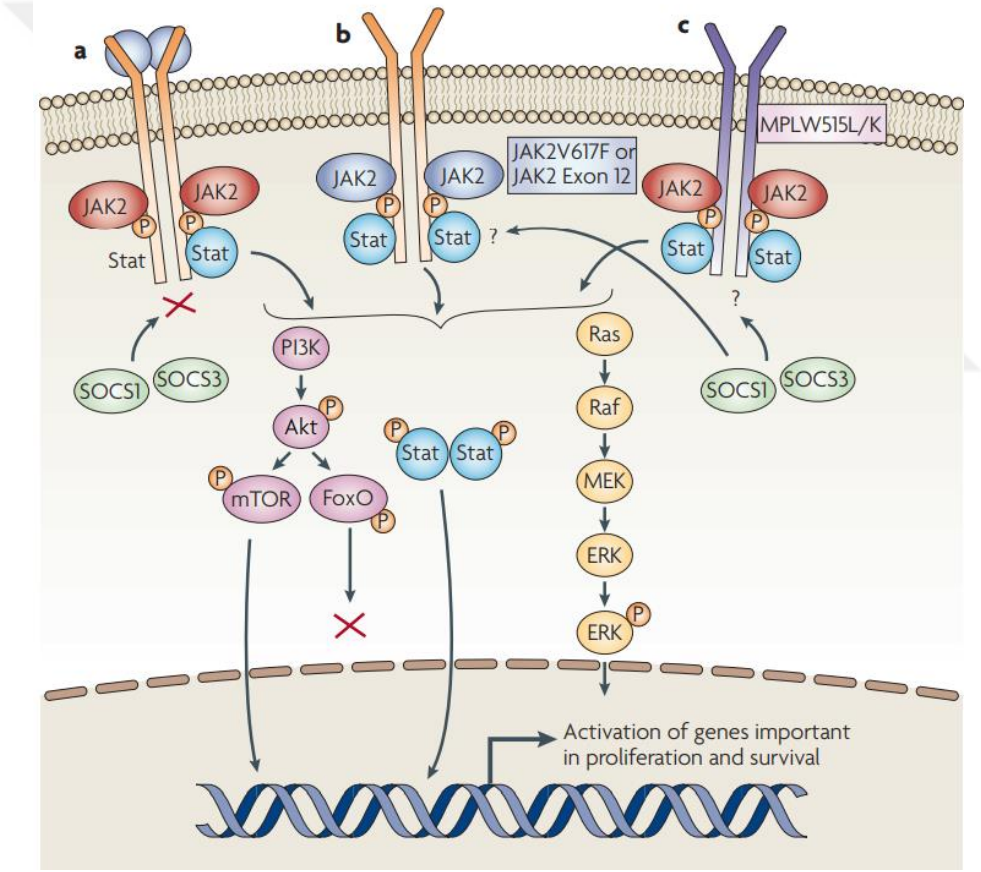
MPL cevabına yanıt olarak ligand-reseptör klirensinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (11,12).



Şekil-1 Kemik iliği biyopsisi (10). a) Megakaryosit sayısında artış gösteren normosellüler kemik iliği b) Sayı ve boyut olarak artmış hiperlobüle kemik iliği c) Retikülin boyamada retikülin fibrozis boyaması görülmeyen kemik iliği

Patogenez tam olarak net olmadığı için etiyoloji açısından kesin bir veri bulunmamaktadır; ancak gama ışını, radon ve saç boyalarına maruziyet, çevresel risk faktörleri olabileceği düşünülmektedir (13,14). Klonal bir hastalık olan ET'te JAK2, kalretikülin (CALR) veya MPL % 90 oranında pozitif bulunmuştur. Bu mutasyonların dışında BCR-ABL1 negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda; TET2, ASXL1, CBL, IDH ve IKZF1 gibi başka genlerde de mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen Janus kinaz sinyal verici ve transkripsiyon aktivatör (JAK-STAT)

yolağını aktive etmektedir. ET 'li olgularda 2005 yılında yapılan çalışmada JAK2-V617F mutasyonu % 50-60 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Bu mutasyon JAK2 geninin 617. Pozisyonundaki valin ile fenilalaninin yer değiştirmesi ile oluşmuştur. Normal koşullarda JAK2 geni eritropoetin ve trombopoetin reseptörleri üzerinden sinyal iletiminde rol almaktadır. Ortaya çıkan JAK2-V617F mutasyonu JAK-STAT yolağı üzerinden kontrolsüz bir şekilde hücre aşırı çoğalmasına neden olmaktadır (14). JAK-STAT yolağının ve JAK2 V617F ve JAK2 ekson 12 mutasyonunun çalışma mekanizması şekil-2'de anlatılmaktadır (15).



Şekil-2 JAK2 çalışma mekanizması. a) Sitokin ligandları sitokin reseptörlerine bağlanır, (JAK2) fosforilasyonu gerçekleşir. STAT aktivasyonu mitojen aktive protein kinaz dahil sinyal yolakları (MAPK) sinyal proteinleri ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktive ederek transkripsiyona neden olur. b) JAK2 V617F ve JAK2 ekson 12 mutasyonu sitokin reseptörlerine bağlanır, ligand yokluğunda fosforile olur ve liganddan bağımsız aktivasyona yol açar. c) MPLW515L/K mutant trombopoietin reseptörleri, trombopoietin yokluğunda JAK2'yi fosforile edebilmektedir. Bu durum JAK2'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Normalde JAK2 sinyalizasyonunun düzenlenmesinde sitokin sinyalizasyonunun baskılayıcı (Socs) proteinleri aracılık etmektedir. Son veriler gösteriyor ki JAK2 V617 mutasyonu SOCS3'ün olumsuz geri bildiriminden kaçabilmektedir (15).

JAK2 V617F pozitif ve negatif ET'li olgularda klinik ve laboratuvar olarak farklılıklar görülebilmektedir. JAK2 V617F pozitif olgularda yaş ortalaması, hemoglobin, lökosit değerleri daha yüksek, trombosit, serum eritropoietin, ferritin değerleri daha düşük ve kemik iliği hücreden daha zengin olarak görülmüştür (16). Yine mutasyon pozitif olgularda tromboz riskinin arttığı bildirilmiştir (17,18).

ET'li olgulardadki vazomotor semptomların patogenezinde anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi ve trombosit tüketimine neden olan trombosit endotel etkileşimi rol almaktadır (19). Hemorajik olayların patogenezinde akkiz von Willebrand sendromu (aVWS) suçlanmaktadır. Bu durum trombosit sayısınını >1.000.000/microL üzerinde olan olgularda daha sıklıkla görülmektedir. Trombozun patogenezisinde ise granülositlerin trombosit agregasyonuna neden olduğu anlaşılmıştır (20,21).

Tanı

İlk kez trombositoz saptanan hastada kontrol kan sayımı ve periferik yayma ile değerlendirilip psödotrombositoz dışlanmalıdır. Psödotrombositoz dışlandıktan sonra klonal, otonom ve reaktif trombositoz ayrımı yapabilmek için hastanın öyküsü, fizik muaynesi ve laboratuvar testleri bakılmalıdır (9,22). ET şüphelenilen hastalarda bir sonraki basamak JAK2 V617F mutasyon testi istenmesidir. ET'li olguların yaklaşık yarısında pozitif bulunmaktadır. Testin negatif olması ise hastalığı ekarte ettirmez. ET tanılı hastalarda JAK2 V617F gen mutasyonu %50-60, CALR gen mutasyonu %20-25, MPL gen mutasyonu %5 olarak saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %10-15'i triple negatif olarak saptanmaktadır (23,24). İzole trombositozlu hastada demir eksikliğinin,reaktif trombositoz sebeplerinin (Tablo-1) (25), halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T)'ın dışlanması ve primer myelofibrozis (PMF) düşündüren bulguların olmaması durumunda genetik mutasyonun saptanması ET tanısı için genellikle yeterlidir fakat tanıyı kemik iliği biyopsisi ile desteklenmesi gerekmektedir.

Kemik iliği biyopsisinde sayıca artmış hiperlobüle çekirdekleri olan olgun megakaryositler görülmektedir. Eritroister seride anlamlı bir artış, granülositer, sola kayma görülmemektedir. Retikülin liflerinde minimal (derecede 1) artış görülebilmektedir (Şekil-1). İzole trombositoz KML'de de görülebildiğinden trombositozu olan olgularda Bcr-Abl mutasyonu da bakılmalıdır (26).

Tablo-1: Reaktif trombositozun başlıca nedenleri

Malign olmayan hematolojik durumlar
Akut kan kaybı
Akut hemolitik anemi
Demir eksikliği anemisi
B12 vitamini eksikliği tedavisi
İTP tedavisinden sonra rebound etki
Etanole bağlı trombositopeniden sonraki rebound etki
Maligniteler
Metastatik kanser
Lenfoma
Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki
Akut ve kronik enflamatuar durumlar
Romatolojik bozukluklar, vaskülitler
Enflamatuar barsak hastalığı
Çölyak hastalığı
Fonksiyonel ve cerrahi aspleni

Osteosklerotik miyelom
Doku hasarı
Yanıklar Miyokard enfarktüsü Ağır travma Akut pankreatit Cerrahi sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası Koroner arter bypass cerrahisi
Enfeksiyonlar
Kronik enfeksiyonlar Tüberküloz
Egzersiz
Allerjik reaksiyonlar
Kronik renal hastalık
Renal yetmezlik Nefrotik sendrom
İlaçlar
Vinkristin Epinefrin, glukokortikoidler İnterlökin-1B All-trans-retinoik asit Trombopoetin, trombopoetin mimetikleri

ET tanısı için en çok kullanılan ölçütler; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (Tablo-2) (27) ve Polycytemia Vera Study Group (PVSG) (Tablo-3) (28) ölçütleridir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5.baskısına göre ET tanısı; dört majör kriterin tamamını veya ilk üç majör kriter artı minör kriterin karşılanması ile tanı konmaktadır (27).

Tablo-2: DSÖ ET sınıflandırma kriterleri (27)

MAJÖR KRİTER
Trombosit sayısı ≥450 × 10^{9} /L
Kemik iliği biyopsisi, esas olarak hiperlobüle çekirdeklere sahip, artan sayıda büyümüş, olgun megakaryositlerle birlikte megakaryosit soyunun proliferasyonunu göstermektedir. Nötrofil granülopoezinde veya eritropoezinde anlamlı bir artış veya sola kayma yok ve çok nadiren retikülin liflerinde küçük (derece 1) artış.
BCR-ABL1 pozitif kronik myeloid lösemi (KML), polisitemi vera(PV), PMF, miyelodisplastik sendromlar veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamamak
JAK2, CALR veya MPL mutasyonunun varlığı
MİNÖR KRİTER
Reaktif trombositoz için klonal bir belirtecin varlığı veya kanıtın bulunmaması
ET tanısı; dört majör kriterin tamamını veya ilk üç majör kriter artı minör kriterin karşılanması ile tanı konmaktadır.

KML: Kronik Myeloid Lösemi, PV: Polisitemi Vera, PMF: primer myelofibrozis, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü

Tablo-3: PVSG'nin ET Tanı Kriterleri (28)

Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/μL'nin üzerinde olması
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde megakaryositik hiperplazi olması
Reaktif trombositoz nedenlerinin olmaması.
Miyelodisplastik bozukluğa ait bulgu veya PMF belirtisi olan çevre kanı, kemik iliği ve karyotipik bulgusu olmaması.
Rutin sitogenetik incelemede Philadelphia kromozomunun bulunmaması. (Sitogenetik olarak saptanamayan KML olgularını dışlamak için moleküler inceleme ile BCR/ABL geni çalışılması önerilir.)
Demir depolarının normal olması. Serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi normal olmalı. Eritrosit kitle ölçümü hematokritin 40'ın altında olduğu durumlarda gerekli değildir, ancak diğer tüm hastalarda bu tetkikin yapılması önerilir.

PMF: primer myelofibrozis, KML: Kronik Myeloid Lösemi

Klinik

ET'li olguların çoğu asemptomatik olup rastlantısal olarak bakılan hemogram testinde trombosit sayısının yüksekliği ile tanı almaktadır. Semptomatik hastalar ise atipik göğüs ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, el ayaklarda eritem, akral parestezi, eritromelalji, livedo retikularis ve geçici görme bozukluğuna neden olan vazomotor semptomlar ve/veya trombohemorajik komplikasyonlar ile karşımıza çıkmaktadır (29). PV'den farklı olarak ET'de kaşıntı nadir olarak görülmektedir. Eritromelalji ET'li hastalarda tipik olarak görülmektedir. Düşük doz aspirine dramatik yanıt alınmaktadır. Trombotik komplikasyonlar genellikle arteriyeldir. Tanı anında olguların %11-25'inde saptanmaktadır izlem sırasında ise trombotik olaylar %11-22 oranında görülmektedir. Hemorajik komplikasyonlar, daha nadirdir (tanı anında %2-5, izlem sırasında %1-7 oranında gözlenir). Yapılan çalışmalarda MF'ye dönüşüm %4'tür. Akut myeloid lösemi(AML) dönüşümü % 0,6-5

arasındadır. Hastaların yaklaşık %25-48'inde hafif-orta düzeyde palpasyon ile hissedilen splenomegali görülmektedir. Hepatomegali, lenfadenomegali nadir görülmektedir. ET'li gebelerin ilk trimestirde gebelik kaybı (%36) riski yüksektir(30). Diğer komplikasyonlar arasında ölü doğum (% 5), erken doğum (% 8), preeklampsi (% 4) ve fetal büyüme geriliği (%4) görülmektedir.

Prognoz ve Risk Faktörleri

ET'li olguların çoğu normal bir yaşam beklentisine sahiptir (31). Tromboz, miyelofibroz veya AML' ye dönüşüm prognoz üzerine etki etmektedir (31). Tromboz için risk sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu (IPSET) önermektedir (32). IPSET risk sınıflandırmasında yaş, JAK2 V617F genetik mutasyonu ve geçirilmiş tromboz öyküsüne göre dört kategoriye ayrılmıştır. Risk sınıflandırması Tablo-4'te anlatılmıştır.

Tablo-4: IPSET skorlaması (32)

Çok düşük riskli	Tromboz öyküsü yok, yaş ⩽60, ve JAK2 mutasyon negatifliği
Düşük riskli	Tromboz öyküsü yok, yaş ⩽60, ve JAK2 mutasyon pozitifliği
Orta riskli	Tromboz öyküsü yok, yaş >60, ve JAK2 mutasyon negatifliği
Yüksek riskli	Tromboz öyküsü ve/veya yaş >60, JAK2 mutasyon pozitifliği

Sağ kalım üzerine ET tanılı 605 olgunun 84 ay boyunca izlenen çalışmada 155 (%23) ölüm belgelenmiş ve sağ aklım üzerine olumsuz faktörler Tablo-5'te gösterilmiştir (31).

Tablo-5: Sağ kalım Üzerine Olumsuz Faktörler (31)

Normalin altındaki hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12 g/dl, erkelerde <13.5 g/dl)
Yaş ≥60
Lökosit sayısı ≥15,000/mikroL
Sigara, Diabetes Mellitus, Venöz Tromboz Öyküsü

Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolestrolemi (HL) ve sigara) ET'li olgularda tromboz riskini arttırbilmektedir. Bu hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi veya genel mortaliteyi azaltmak için düşük doz aspirin önerilmektedir.

ET tanılı olgularda geç dönemde AML veya PMF'e dönüşüm nadir görülmektedir. Hastalık süresi uzadıkça AML ve PMF dönüşüm riski artmaktadır (29). ET tanılı 435 olgunun alındığı retrospektif bir çalışmada 15 yılda PMF'e transformasyon riski % 4, AML'ye transformasyon riski % 2 olarak sonuçlanmıştır (31). Yine 891 hastanın katıldığı IPSET çalışmasında, 15 yıllık kümülatif riskler PMF'e transformasyon riski % 9, AML'ye transformasyon riski % 2 olarak sonuçlanmıştır (33). Tedavi seçimi, özellikle anagrelide kullanımı myelofibrozis dönüşüm riskini, hidroksiüre (HU) kullanımı AML'ye dönüşümü arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (34,35).

Tedavi

ET'li olguların çoğu normal bir yaşam beklentisine sahiptir. Mevcut tedaviler hastalık tedavi edici değildir. Bu yüzden ana hedefimiz hastalığın semptomlarını geriletme, tromboza ve kanamaya bağlı komplikasyonlarını en aza indirme, MF ve AML'ye dönüşümü önlemektir (36). ET tanılı tüm olgularda herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Bu öneri ET ve polisitemi vera (PV) tanılı hastalarda yapılan retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (37–39). Düşük doz aspirin vazomotor semptomları, arteriyel trombotik olay riskini ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır. Trombosit sayısının >1.000.000/microL üzerinde olan olgularda edinilmiş von Willebrand sendromuna (aVWS) neden olabileceğinden

ristosetin kofaktör görülüp, faktör aktivitesinin % 30 altında olması durumunda düşük doz aspirin başlanmaması önerilmektedir (20,21).

Yüksek riskli olgularda (Tromboz öyküsü ve/veya yaş >60, JAK2 mutasyon pozitifliği) sitoredüktif tedavi başlanması önerilmektedir. Bu olgularda venöz tromboz öyküsü mevcutsa antikoagülan, arteriyel tromboz öyküsü mevcutsa sitoredüktif tedavi yanına aspirin tedavisinin eklenmesi önerilmektedir. Yine yaş > 60, tromboz öyküsü olmayan olgularda JAK2 mutasyon pozitifliği olup olmadığına bakılmaksızın sitoredüktif tedavi ve aspirin tedavisi verilmesi önerilmektedir. Düşük ve çok düşük riskli olgularda sitoredüktif tedavi önerilmemektedir. Ancak trombosit sayısı >1000x10^9/L olan ve aVWS komplike olan olgularda trombosit sayısının 400.000/mikroL indirebilmek için sitoredüktif tedavi önerilmektedir (20,21).

Sitoredüktif tedavi için en çok tercih edilen ajan hidroksiüredir (HU). HU'nun başlangıç dozu 15 mg/kg/gündür. ET tanılı HU başlanan 166 olgunun alındığı retrospektif çalışmada hedef trombosit sayısı % 81 tam yanıt, % 15 kısmi yanıt alındığı görülmüştür (40). Yine ET tanılı 114 olguda sitoredüktif tedavi almayanlar ile HU alan grup karşılaştırıldığında HU kullanan hastalarda tromboz %3,6 iken tedavi almayan grupta tromboz oranı % 24 olarak belirlenmiştir (41). HU'nun etkisi üç ila beşinci günlerde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta haftalık tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Anemi, nötropeni, oral ülser, hiperpigmentasyon, eritem, ishal, bulantı, ateş, karaciğer ve pulmoner toksisite yan etkileri arasında bulunmaktadır (40,42). HU ile ilgili diğer önemli konu lökomejenik etkisinin olup olmadığıdır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin bir veriye ulaşılamamıştır (40,41,43).

Yüksek riskli ET tanılı olgularda kullanılan bir diğer sitoredüktif ajan anagreliddir. Başlangıç tedavi dozu 0,5 mg/gündür. Günde iki ila dört kez verilebilmektedir. Trombosit sayısına göre titre edilmektedir. İdame dozu 1 ila 4 mg/gündür. Baş ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, ödem ve kardiyak toksisite yan etkileri görülmektedir.

Yukarıda anlatılan iki sitoredüktif ajanla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda trombozu önlemede eşit derece etkili olduğu görülmüştür. Fakat yan etkiler açısından HU daha ılımlı olduğu bildirilmiştir (34,44).

Tedavide kullanılan diğer bir ajan interferon (IFN)dur. ET tanılı olgularda tromboz riskini azaltmakta etkinliğine yönelik kanıtlar sınırlıdır. Ancak trombosit sayısını hedef aralığa almakta etkidir (45). Yan etkiler kullanım zorluğu ve maliyeti nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Gebelerde kullanım endikasyonu mevcuttur.

Nadir kullanılan diğer tedavi seçenekleri ise radyoaktif fosfor, busulfan ve pibobromandır.

Hayatı tehdit eden tromboz veya kanamalarda trombositoferez tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tedavi başlanan, tedavi yanıtını değerlendirmek için yapılan çalışmalarda yanıt kriterleri olarak organomegali, hastalıkla ilişkili semptomların varlığı, trombosit ve lökosit sayısı, kemik iliği biyopsi sonucu, kanama ve tromboz olayı, AML ve MF dönüşümüne bakılarak karar verilmektedir (36,46). Tablo 6'da detaylı olarak anlatılmaktadır.

Tablo-6: ET tedavi yanıtının değerlendirilmesi (36,46)

	Kriterler
Tam remisyon	
A	En az 12 hafta süreyle organomegali ve semptomların olamaması ve
B	En az 12 hafta süreyle trombosit sayımı ≤400 $\times 10^9$ /L, lökosit(WBC) sayımı <10 $\times$ 10^9 /L, lökoeritroblastozun olmaması ve
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu, ve
D	Kemik iliği histolojik remisyonu, megakaryosit hiperplazisinin ortadan kalkması ve > derece 1 retikülin fibrozunun olmaması olarak tanımlanır.

Kısmi remisyon	
A	En az 12 hafta süreyle organomegali ve semptomların olamaması ve
B	En az 12 hafta süreyle trombosit sayımı ≤400 ×10^9 /L, WBC sayımı <10 × 10^9 /L, lökoeritroblastozun olmaması ve
C	Progresif hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu, ve
D	Kemik iliğinde histolojik remisyon bulgularının yokluğu, megakaryosit hiperplazisinin sebat etmesi
Yanıtsız	Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt
İlerleryici hastalalık	Post ET MF, miyelodisplastik sendrom veya AML'ye dönüşüm,

Moleküler yanıt, tam yanıt veya kısmi yanıtın belirlenmesinde gerekli değildir. Moleküler yanıt değerlendirilmesi için periferik kanda granülositlerinde yapılır. Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır. Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastalar için geçerlidir. Allel yükünde ≥%50 azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır. WBC: Lökosit, ET: Esansiyel Trombositoz, MF: Myelofibrozise, AML: Akut myeloid lösemi

2.2. Primer Myelofibrozis (PMF)

Myelofibrozis primer ve sekonder (PV, ET, nadir olarak kronik miyeloid lösemi sonrası) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Primer myelofibrozis KMPH'lar arasında en nadir olarak görülenidir.

Epidemiyoloji

Primer myelofibrozis ile ilgili yapılan bir çalışmada görülme sıklığı 100.000 de 1,5 olarak görülmüştür. Tanı ortanca yaşı 65-70 civarıdır (47).

Tanı

Kemik iliği fibrozisi, anemi, ilik dışı hematopoez ve splenomegali ile kendisini gösterir. PMF için DSÖ tarafından 2016 yılında tanı ölçütleri belirlenmiştir. DSÖ'ye göre PMF erken PMF (pre PMF) ve bariz PMF olarak sınıflandırılmıştır. Bu sayede 1.derecede myelofibrozisi iyi tanımladığından kemik iliği biyopsisi retiküler fibrozis boyanmayan ET tanılı olguların PMF tanısı almasının önüne geçilmiştir. Primer Myelofibrozis için DSÖ tanı ölçütleri Tablo-7'de gösterilmiştir (48). Uluslararası Miyelofibroz Araştırma ve Tedavisi

Çalışma Grubu ET sonrası gelişen sekonder myelofibrozis için tanı ölçütleri Tablo-8'de gösterilmiştir (49).

Tablo-7: Primer Myelofibrozis için DSÖ Tanı Ölçütleri (48)

PrePMF[a]	**Bariz PMF[a]**
Majör ölçütler	**Majör ölçütler**
1-BCR-ABL1 pozitif kronik miyeloid lösemi, esansiyel trombositemi, polisitemi vera, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamaması 2-Yaşa göre hiperselüler kemik iliği, granülositik hücre proliferasyonu ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece1'den fazla retikülin fibrozis[b] olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi[c] olması 3- JAK2 V617F, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite belirteçlerinin[d] varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozis[e] yokluğu	1-BCR-ABL1 pozitif kronik miyeloid lösemi, esansiyel trombositemi, polisitemi vera, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamaması 2-Retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği Megakaryosit proliferasyon ve atipi[b] 3- JAK2 V617F, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite belirteçlerinin[d] varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozis[f] yokluğu
Minör ölçütler	**Minör ölçütler**
Aşağıdaki ölçütlerden en az birinin varlığı[g] a.Başka bir hastalığa bağlanmayan anemi b.Ele gelen splenomegali c.Lökositoz (≥11000/µl) d.LDH yüksekliği[h]	Aşağıdaki ölçütlerden en az birinin varlığı[g] a.Başka bir hastalığa bağlanmayan anemi b.Ele gelen splenomegali c.Lökositoz (≥11000/µl) d.LDH yüksekliği e-Lökoeritroblastozis tablosu görülmesi

a=3 majör ölçüt ve en az 1 tane minör ölçüt olması b= Bozuk çekirdek/sitoplazma oranı, hiperkromatik, düzensiz büklümlü çekirdek ve yoğun kümeleşmelerle kendini gösteren küçükten büyüğe doğru giden değişik çapta megakaryositler c= Derece 1 retikülin fibrozis olgularında megakaryosit değişikliklerine artmış kemik iliği hücreselliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez eşlik etmelidir. d= Sözkonusu üç mutasyonun yokluğunda ASXL1, EZH2, TEET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 gibi mutasyonlar hastalığın klonal doğasını tespit etmeye yardımcı olur. e= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik inflamatuar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) miyopatilere sekonder gelişen minör (derece 1) fibrozis f= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik inflamatuar durumlar, saçlı hücreli lösemi 18 veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) miyopatilere sekonder gelişen kemik iliği fibrozisi g= İki ardışık çalışmada tespit edilmeli h= Anormalliğin derecesi sınırda veya belirgin olabilir. LDH düzeyi için kurum referans aralığı kullanılmalıdır. PMF: primer myelofibrozis, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo-8: Post ET myelofibrozis için tanı ölçütleri (49)

Gerekli Ölçütler
Daha önceden DSÖ kriterlerine uygun olarak ET tanısı almış olmak Kemik iliği fibrozisinin derece 2-3 veya 3-4 olması
Ek Ölçütler (En az iki tanesinin olması gereklidir)
Anemi ve bazal hemoglobin düzeyinden ≥2 g / dL azalma Periferik kan yaymasında lökoeritroblastozis Tablosu görülmesi Yeni gelişen splenomegali varlığı veya palpabl splenomegalinin ≥5 cm den fazla artış olması Konstitüsyonel semptomlardan en az birinin görülmesi Gece terlemesi 6 ayda %10"dan fazla kilo kaybı Nedeni açıklanamayan ateş (≥37,5) Artmış LDH seviyesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, ET: Esansiyel Trombositoz, LDH: Laktat dehidrogenaz

Klinik

Hastalar genellikle asemptomatiktir, hastaların genelde ilk şikayeti halsizliktir (47). Ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar, kaşıntı, inefektif hematopoez ve extramedüller üretime bağlı organomegali (hepatomegali, splenomegali) ve organomegaliye bağlı bası semptomu, erken doyma, karın ağrısı görülmektedir. Yine ekstramedüller hematopoeze bağlı asit, plevral effüzyon, kord kompresyonu, pulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyon ve bunlara bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir.

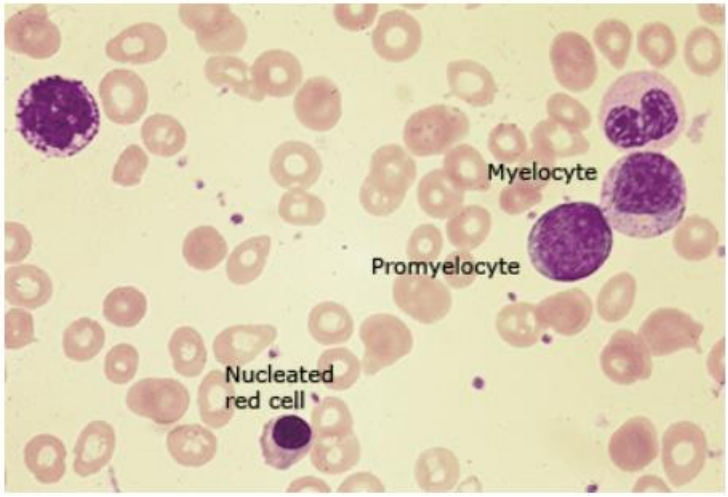
Trombotik olay risk diğer KMPH'lerden ET ile aynı orandan, PV'den ise daha düşük oranda görülmektedir (50). Tromboz için en önemli risk faktörleri, ileri yaş, JAK2 pozitifliği, lökosit sayısının yüksekliğidir. PMF'de mortalitenin asıl nedenleri kanama, enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, AML'ye dönüşümdür. PMF'li olguların %11'inde AML'ye dönüşüm görülmektedir (51).

Laboratuvar

PMF'de en sık anemi görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında hemoglobin düzeyi <10 g/dL'den düşük %20'sinde <8 g/dL ölçülmektedir (47). Aneminin yanında trombositoz, trombositopeni, lökositoz veya lökopeni de gözlenebilimektedir. Alkalen fosfataz, ürik asit, laktat dehidrogenaz(LDH) düzeyi olguların çoğunluğunda yüksektir.

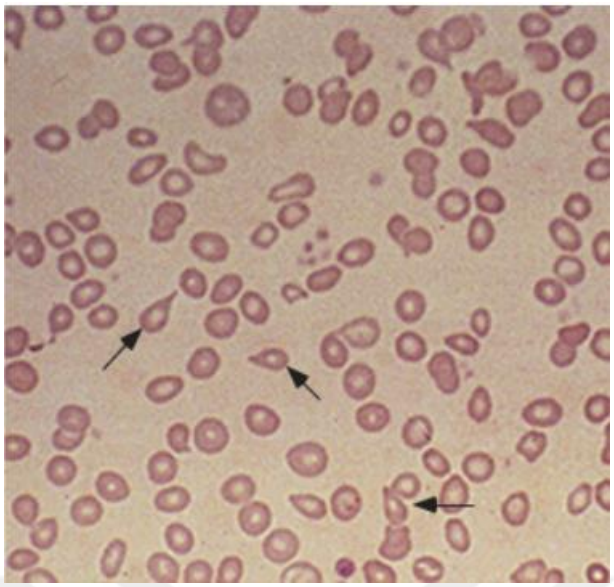
PMF tanılı olgularda lökoeritroblastik Tablo görülmektedir. Periferik yayması oldukça karakteristiktir. Şekil-3 ve Şekil-4 (52)'te görülmektedir. Poikilositoz, anizositoz, gözyaşı hücresi (dakrositler), eritrositler, granülosit öncüller görülmektedir.

PMF'li olguların %50-60'ında JAK2, %5-10'unda MPL mutasyonu, bcr-abl negatif KMPH'da görülen somatik mutasyonlardan IDH, IKZF1, EZH2, LNK, CBL, TET2, ASXL1 mutasyonları pozitif olarak görülebilmektedir.



Şekil-3 Lökoeritroblastik periferik kan yayması

Çekirdekli eritrositler ve olgunlaşmamış lökositleri gösteren lökoeritroblastik periferik kan yayması (52).



Şekil-4 Gözyaşı hücreleri (dakrositler) (52).

Prognoz ve Risk

Hastalığın prognozunu belirlemek için birçok risk sınıflandırması mevcuttur. En sık kullanılan sınıflandırmalar, IPSS (53) (International Prognostic Scoring System), DIPSS(54) (Dynamic International Prognostic Scoring System), DIPSS-plus (55) kullanılmaktadır. Tablo-10'da en sık kullanılan bu üç risk sınıflandırmaları anlatılmaktadır. Bu skorlamalar post PV MF ve post ET MF'de de kullanılmaktadır.

Tablo-9: Primer myelofibroz hastalarında risk sınıflandırması

Değişkenler	**IPSS**	**DIPSS**	**DIPSS-plus**
Yaş >65	**X**	**X**	**X**
Hgb<10 gr/dL	**X**	**X**	**X**
Lökosit sayısı >25,000/µl	**X**	**X**	**X**
Periferik yaymada blast oranı ≥%1	**X**	**X**	**X**
Konstitüsyonel semptomlar[a]	**X**	**X**	**X**
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			**X**
Kötü karyotip[b]			**X**
Trombosit sayısı <100,000/µl,			**X**
Risk grup	**Puan**	**Puan**	**Puan**

	Herbiri 1 puan	Herbiri 1 puan, fakat hemoglobin 2 puan	DIPSS skorundaki (orta 1=1, orta 2=2, yüksek=3 puan olarak kabul edilir) ek olarak üç değişkenden herbiri için 1 puan eklenerek hesaplanır
Düşük	0	0	0
Orta-1	1	1-2	1
Orta-2	2	3-4	2-3
Yüksek	≥3	5-6	≥4

a) PMF tanısından önceki bir yılda, bazal değerin %10'dan fazla kilo kaybı ve/veya bir aydan fazla süren açıklanamayan ateş veya aşırı terleme.

b) Kompleks karyotip veya +8, –7/7q–, i(17q), inv(3), –5/5q–, 12p–, 11q23'ü içeren bir veya iki anormallik.

IPSS: International Prognostic Scoring System, DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System, HGB: Hemogram

PMF tanılı 525 olgunu dahil edildiği çalışmada DIPSS skoruna göre ortalama sağ kalım yılları Düşük risk: ulaşılamadı, Orta-1: 14,2 yıl, Orta-2: 4 yıl, Yüksek risk: 1,5 yıl olarak görülmüştür (54). Yine DIPSS-plus ile ilgili 793 olgunun katıldığı çalışmada ortalama sağ kalım yılları Düşük risk: 185 ay, Orta-1: 78 ay, Orta-2: 35 ay, Yüksek risk: 16 ay olarak görülmüştür (55).

Tedavi

PMF ve sekonder MF tanılı olgularda tedavi seçeneği belirlenirken yukarıda anlatılan risk skorlamalarına bakılarak yapılmaktadır. Bu tedavide amaç hastaların semptomlarını ve AML'ye dönüşüm riskini azaltmaktır. Düşük ve orta riskli asemptomatik olan olgularda yararı gösterilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Semptomlar gelişene kadar takip önerilmektedir. Eğer hastalar semptomatik ise semptoma yönelik tedaviler verilmelidir. Konstitüsyonel semptomları olan olgularda ilk seçenek tedavi hidroksiüredir. Genç olgularda hidroksiürenin lökomojenik etkileri düşünülerek peg-IFN, interferon alfa verilebilmektedir. Yine konstitüsyonel semptomları olan

olgularda ruksolitinib verilebilmektedir (56,57). Hemoglobin Hgb <10 g/dL altında ise diğer anemiye neden olacak demir, vitamin B12 ve folik asit eksiklerinin dışlanması gerekmektedir. Sonrasında danazol, androjenler, prednison, talidomid+prednison, lenalidomid+prednison, eritropoetin tedavileri verilebilmektedir (58–62). Transfüzyon bağımlı anemi ve trombositopeni, ilaçlara dirençli splenomegali, ağrılı spelonomegali, allojenik kemik iliği nakli öncesinde engraftmanı kolaylaştırmak amacıyla splenektomi yapılabilmektedir. Splenektomi yapılamayan yaşlı hastalar,sitoredüktif tedaviye yanıtsız olan olgularda radyoterapi uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastalar ise allojeneik kemik iliği nakli adayıdır. Nakil uygunluğu olmayan olgularda yukarıda anlatılan semptomlara yönelik tedaviler verilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.10.2023 tarihli ve 2023-19/8 karar nolu onayı sonrası çalışma başlatıldı.

Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı 2012 Aralık ile 2022 Aralık tarihleri arasında başvurmuş esansiyel trombositoz tanısı olan 201 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1-Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tam kan sayımı ve/veya genetik mutasyon bakılmış olması,

2- Tam kan sayımı ve/veya genetik mutasyon sonucu ile esansiyel trombositoz tanısı almış olması,

3- Hastaların tanı anında 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olması.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1-Tanı yaşı 18'den küçük olan hastalar,

2-Tam kan sayımı ve genetik mutasyon sonucu esansiyel trombositoz ile uyumlu olmayan hastalar.

İstatistiksel analiz

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Mann-

Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. ET tanılı hastalarda myelofibrozise dönüşüm ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi, genel sağ kalım üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini incelemek için ise Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ET tanılı hastaların demografik özellikleri için Tablo-10'a baktığımızda medyan tanı yaşı 51 yıl idi. Hastaların %66,7'si (n=134) kadın, %33,3'ü (n=67) erkek idi. Sistemik hastalıkların dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %32.8' inde (n=66) HT, %16,4'unda (n=33) DM, %11,9'unda (n=24) HL ve %11,9'unda (n=24) ise KAH mevcuttu. Hastaların %7,50'sinde (n=15) tanı anında tromboz mevcuttu. Tanı anında tromboz gözlenen hastaların 5 (%33) tanesinde arterial tromboz, 10 tanesinde (%77) ise venöz tromboz mevcuttu. Tedavi altında tromboz gelişen hasta sayısı 1 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 2 tanesinde kanama gelişti. ET tanısı almış hastalar dalak boyutuna göre incelendiğinde %64,9'unun (n=74) dalak boyutu normal olarak saptanmış, %31,6'sında (n=36) dalak büyümesi gözlenmiş olup, %3,5'inin (n=4) dalak boyutunda ise masif artış gözlendiği belirlendi. Hastaların %99,4'ünün (n=169) JAK2 genindeki p.V617F mutasyonu pozitifti. Hastaların %34,8'inin (n=8) CALR gen mutasyonu pozitif olup 1 hastada MPL mutasyonu mevcuttu. ET tanılı hastaların %52,80'inin (n=93) WBC düzeyi 11000 x 10^6/L düzeyinin altında, %47,20'sinin (n=83) ise 11000 x 10^6/L düzeyine eşit ve üzerindeydi. Hastaların medyan nötrofil düzeyi 6350 x 10^6/L, medyan lenfosit düzeyi 2400 x 10^6/L olarak saptanmış olup, ET tanılı hastaların nötrofil/lenfosit (NLR) düzeyine ait medyan değer ise 2,78 olarak saptanmıştır. Hastaların medyan PLT düzeyi 836,5 x 10^6/L olarak saptanmış olup, PLT / lenfosit düzeyine ait medyan değer ise 0,37 olarak saptandı. Hastaların medyan ferritin düzeyi 38 µg/dL olup, medyan sedimentasyon düzeyi ise 11 mm/saat olarak saptandı. Hastaların IPSET skorlamasına göre dağılımı incelendiğinde %50,3'nun (n=87) yüksek risk grubunda, %13,3'ünün (n=23) orta risk grubunda, %28,9'unun (n=50) düşük risk grubunda ve %7,5'inin (n=13) ise çok düşük risk grubunda olduğu saptandı. Çalışmada asetilsalisilik asit tedavisi verilen hasta oranı %98,5 (n=195) idi. Hidroksiüre tedavisi alan hasta oranı %68,2 (n=135) olup 1 hasta hidrosiüre tedavisi almamıştı, buna karşın hastaların %31,3'ünde tedavi değişikliği yapıldığı

saptandı. Anagrelid tedavisi alan hasta oranı %18,7 (n=37) olup hastaların %79,8'ine (n=158) anagrelid tedavisi verilmediği saptanmış olup, 3 hastada tedavi değişikliği yapıldığı saptandı. ET tanılı hastaların %2,5'i (n=5) ruksolitinib tedavisi almış olup, %96,4'üne (n=190) ise ruksolitinib tedavisi verilmediği saptandı. Buna karşın tedavi değişikliği yapıldığı belirlenen 2 hasta vardı. Çalışmaya dahil edilen ET tanılı hastalarda antikoagülan kullanım oranı %4 (n=8) düzeyindeydi. Ek olarak hastalar arasında myelofibrozise dönüşüm oranı %6,10 (n=12) saptanmış olup, myelofibrozise dönüşüm yılı için medyan süre değeri 7,50 yıl olarak hesaplamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında allojenik kemik illği nakli yapılan iki hasta bulunmaktaydı. AML'ye dönüşüm gözlenen iki hasta saptanmış olup, MF dönüşümü süresine ait medyan değer ise 7,50 yıl olarak hesaplanmıştır. ET tanılı hastaların ortalama sağ kalım süresi 273,22 ay olarak hesaplandı. Hastaların kemik iliği biyopsi bulgularına göre dağılımı incelendiğinde megakaryositer seri hiperplazi saptanan hasta oranı %95,3 (n=82) olup, 3 (%3,5) hastada myelofibrozis ve 1 (%1,2) hastada ise blastik hücre infiltrasyonu saptanmıştır. ET tanılı hastaların retikülin fibrozis derecesine göre dağılımları incelendiğinde 1 hastanın retikülin fibrozis derecesinin 4+ olduğu, 2+ hasta oranının %56,9 (n=29) olduğu, 1+ hasta oranının %35,3 (n=18) olduğu belirlenmiş olup fibrozis olmayan hasta oranı ise %5,90 (n=3) olarak saptanmıştır. Hastaların %25,4'ünün (n=51) kollojen fibrozis sonucuna ulaşılmış, bu hastaların 1 (%2) tanesinde fokal kollajen fibrozis artışı, %17,6 (n=9) ında minimal kollajen lif artışı saptanmış olup, %80,4'ünde (n=41) ise lif artışı saptanmadı. ET tanılı hastaların %98'inde (n=193) tedaviye yanıt gözlenmiş olup, tedavide yanıt kaybı saptanan hasta oranı ise %8,20 (n=16) idi. Hastaların medyan kreatinin düzeyi 0,7 mg/dL, medyan GFR düzeyi 96 ml/dk/1,73m^2 idi. ET tanılı hastaların medyan sodyum 138 düzeyi mmol/L, medyan potasyum düzeyi 5 mmol/L, medyan kalsiyum düzeyi 9,5 mg/dL, medyan total protein düzeyi 73 g/L, medyan albumin düzeyi 44 g/L, medyan demir düzeyi 69,5 µg/dL, medyan demir bağlama kapasitesi 327,5 µg/dL, medyan c-reaktif protein (CRP) düzeyi 3 mg/L, medyan LDH düzeyi 225, medyan The Endothelial Activation and Stress Index (EASIX)

skoru 0,2, medyan modifiye Simple EASIX skoru 0,3 ve medyan modifiye EASIX skoru 0,8 olarak hesaplandı.

Tablo-10: ET Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri

Tanı Yaşı (yıl) (n=201)	51(18-79)
Cinsiyet (n=201)	
Kadın	134(%66,7)
Erkek	67(%33,3)
Sistemik Hastalık (n=201)	
HT	66 (%32,8)
DM	33(%16,4)
HL	24(%11,9)
KAH	24(%11,9)
Tanı Anı Tromboz (n=201)	15(%7,50)
Arterial	5/15(%33)
Venöz	10/15(%77)
Tedavi Altında Tromboz (n=200)	1(%1,50)
Kanama (n=201)	2(%1)
Dalak Boyutu (n=114)	
Normal	74(%64,9)
Artmış	36(%31,6)
Masif Artmış	4(%3,5)
JAK2 (p.V617F) (n=170)	
Pozitif	169(%99,4)
Negatif	1(%0,6)
CALR (n=23)	
Pozitif	8(%34,8)
Negatif	15(%65,2)
MPL (n=21)	
Pozitif	1(%4,8)
Negatif	20(%95,2)
WBC (n=176)	
<11000(10^6/L)	93(%52,80)
≥ 11000 (10^6/L)	83(%47,20)
Nötrofil (10^6/L) (n=176)	6350(1600-30000)
Lenfosit (10^6/L) (n=175)	2400(86-7000)
NLR (n=175)	2,78(0,96-73,26)
HGB (n=176)	
<12,5 (g/dL)	50(%28,4)
≥ 12,5 (g/dL)	126(%71,6)
PLT (10^6/L) (n=178)	836,5(392-2909)
PLT / Lenfosit (n=175)	0,37(0,12-9,40)
Ferritin (µg/dL) (n=152)	38(1,7-471)
Sedimentasyon (mm/saat) (n=146)	11(1-114)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak raporlanmıştır.

Tablo-10 (Devam): ET Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri

IPSET Skorlaması (n=173)	
Yüksek Risk	87(%50,3)
Orta Risk	23(%13,3)
Düşük Risk	50(%28,9)
Çok Düşük Risk	13(%7,5)
Asetilsalisilik Asit (n=198)	
Alıyor	195(%98,5)
Almıyor	3(%1,50)
Hidroksiüre (n=198)	
Alıyor	135(%68,2)
Almıyor	1(%0,5)
Tedavi Değişikliği	62(%31,3)
Anagrelid (n=198)	
Alıyor	37(%18,7)
Almıyor	158(%79,8)
Tedavi Değişikliği	3(%1,5)
Ruksolitinib (n=197)	
Alıyor	5(%2,5)
Almıyor	190(%96,4)
Tedavi Değişikliği	2(%1)
Antikoagülan Kullanımı (n=198)	8(%4)
Myelofibrozise Dönüşüm (n=197)	12(%6,10)
Myelofibrozise Dönüşüm Yılı (n=12)	7,50(2-15)
Allojenik Kemik İliği Nakli (n=11)	2(%18,20)
AML Dönüşümü (n=197)	2(%1)
MF Dönüşüm Yılı (Yıl) (n=12)	7,50(2-15)
Sağ kalım Süresi (n=201)	273,22±12,07
Kemik İliği Biyopsi Sonucu (n=86)	

Megakaryositer seri hiperplazisi	82(%95,3)
Myelofibrozis	3(%3,5)
Blastik hücre infiltrasyonu	1(%1,2)
Retikülin Fibrozis	
4+/4	1(%2)
2+/4	29(%56,9)
1+/4	18(%35,3)
0/4	3(%5,9)
Kollajen Fibrozis (n=51)	
Fokal kollajen fibrozis artışı	1(%2)
Minimal kollajen lif artışı	9(%17,6)
Saptanmadı	41(%80,4)
Tedavi Yanıtı (n=197)	193(%98)
Tedavi Yanıt Kaybı (n=196)	16(%8,2)

Veriler medyan(minimum-maksimum), ortalama± standart hata ve n(%) olarak raporlanmıştır.

Tablo-10 (Devam): ET Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri

Kreatinin (mg/dL) (n=170)	0,7(0,5- 1,8)
GFR (ml/dk/1,73m^2) (n=141)	96(38- 130)
Sodyum (mmol/L) (n=167)	138(10- 151)
Potasyum (mmol/L) (n=167)	5(2 – 6,4)
Kalsiyum (mg/dL) (n=162)	9,5(7,5- 10,8)
Total Protein (g/L) (n=154)	73(55- 97)
Albumin (g/L) (n=155)	44(25- 56)
Demir (µg/dL) (n=142)	69,5(9- 710)
Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dL) (n=142)	327,5(108- 518)
C reaktif protein(CRP) (mg/L) (n=121)	3(1 - 26)
LDH (n=196)	225(122- 1958)
The Endothelial Activation and Stress Index (EASIX)	0,2(0- 2,3)
Modifiye Simple EASIX	0,3(0,1- 2,5)
Modifiye EASIX	0,8(0,1- 12,2)

Veriler medyan(minimum-maksimum), ortalama± standart hata ve n(%) olarak raporlanmıştır.

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperkolestrolemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, AML: Akut myeloid lösemi,MF: Myelofibrozis, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

Tablo-11: ET Tanılı Hastalarda Tanı Anı Tromboz İçin Risk Faktörleri

	Tanı Anı Tromboz				**p-değeri**
	n	**Var**	**n**	**Yok**	
Tanı Yaşı (yıl)	15	45(25-78)	186	51,5(18-79)	0,807[a]
Cinsiyet					
Kadın	15	7(%46,7)	186	127(%68,3)	0,088[b]
Erkek		8(%53,3)		59(%31,7)	
HT	15	6(%40)	186	60(%32,30)	0,573[c]
DM	15	3(%20)	186	30(%16,1)	0,717[c]
HL	15	2(%13,3)	186	22(%11,8)	0,696[c]
KAH	15	3(%20)	186	21(%11,3)	0,397[c]
Dalak Boyutu					
Normal	9	4(%44,4)	125	70(%66,7)	0,248[d]
Artmış		5(%55,6)		31(%29,5)	
Masif Artmış		0		4(%3,8)	
JAK2 (p.V617F)					
Pozitif	13	13(%100)	157	156(%99,4)	>0,999[c]
Negatif		0		1(%0,6)	
CALR					
Pozitif	2	0	21	8(%38,1)	0,526[c]
Negatif		2(%100)		13(%61,9)	
MPL					
Pozitif	2	0	19	1(%5,3)	>0,999[c]
Negatif		2(%100)		18(%94,7)	
Kemik İliği Biyopsi Sonucu					
Megakaryositer seri hiperplazisi	4	4(%100)	92	78(%95,1)	>0,999[d]
Myelofibrozis		0		3(%3,7)	
Blastik hücre infiltrasyonu		0		1(%1,2)	
Retikülin Fibrozis					
4+/4	1	0	50	1(%2)	>0,999[d]
2+/4		1(%100)		28(%56)	
1+/4		0		18(%36)	
0/4		0		3(%6)	
Kollajen Fibrozis					
Fokal kollajen fibrozis artışı	1	0	50	1(%2)	0,196[d]
Minimal kollajen lif artışı		1(%100)		8(%16)	
Saptanmadı		0		41(%82)	

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-11 (Devam): ET Tanılı Hastalarda Tanı Anı Tromboz İçin Risk Faktörleri

	Tanı Anı Tromboz				**p-değeri**
	n	**Var**	**n**	**Yok**	
Nötrofil (10^6/L)	13	6000(4000-8000)	163	6400(1600-30000)	0,833[a]
Lenfosit (10^6/L)	13	2000(1200-5600)	162	2400(86-7000)	0,435[a]
NLR	13	2,86(1-4,44)	162	2,77(0,96-73,26)	0,435[a]
HGB					
<12.5 (g/dL)	13	9(%69,2)	163	117(%71,8)	>0,999[c]
≥ 12.5 (g/dL)		4(%30,8)		46(%28,2)	
PLT (10^6/L)	13	793(401-1840)	165	837(392-2909)	0,354[a]
IPSET Skorlaması					
Yüksek Risk	15	15(%100)	158	72(%45,6)	**<0,001[d]**
Orta Risk		0		23(%14,6)	
Düşük Risk		0		50(%31,6)	
Çok Düşük Risk		0		13(%8,2)	
Asetilsalisilik Asit					
Alıyor	15	14(%93,3)	183	181(%98,9)	0,211[c]
Almıyor		1(%6,7)		2(%1,1)	
Hidroksiüre					
Alıyor	15	13(%86,7)	183	122(%66,7)	0,216[d]
Almıyor		0		1(%0,5)	
Tedavi Değişikliği		2(%13,3)		60(%32,8)	
Anagrelid					
Alıyor	15	2(%13,3)	183	35(%19,1)	0,796[d]
Almıyor		13(%86,7)		145(%79,2)	
Tedavi Değişikliği		0		3(%1,6)	
Ruksolitinib					
Alıyor	15	0	182	5(%2,7)	>0,999[d]
Almıyor		15(%100)		175(%96,2)	
Tedavi Değişikliği		0		2(%1,1)	
Antikoagülan Kullanımı	15	7(%46,7)	183	1(%0,5)	**<0,001[c]**
Ferritin (µg/dL)		34(5-94)		38 (1,70-471)	0,395[a]
CRP (mg/L)		3 (2-11)		3 (1-26)	0,163[a]
Sedimentasyon (mm/saat)		14 (2-114)		11 (1-87)	0,892[a]
LDH		225 (182-1580)		225 (122-1958)	0,809[a]
EASIX		0,25 (0,13-2,27)		0,21 (0,04-2,25)	0,365[a]
Modifiye Simple EASIX		0,30 (0,14-2,52)		0,27 (0,06-2,44)	0,725[a]
Modifiye EASIX		1,07 (0,45-7,57)		0,74 (0,10-12,22)	0,071[a]

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi
DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperkolestrolemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, AML: Akut myeloid lösemi,MF: Myelofibrozis, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

Tablo-11'de tanı anında tromboz gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları karşılaştırıldı, tanı yaşı ve cinsiyet dağılımına göre farklılık yoktu (p=0,129 ve p=0,088). Benzer şekilde HT, DM, HL ve KAH görülme oranlarının da çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlendi (p>0,05). Dalak boyutuna göre de tanı anında tromboz gözlenen ve tromboz gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık saptanmadı (p=0,248). JAK2, CALR ve MPL mutasyonu gözlenme oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p>0,05). Kemik iliği biyopsi sonucuna göre de gruplar arasında fark bulunmazken, retikülin fibrozis derecesine göre de fark saptanmadı (p>0,999 ve p>0,999). Kollajen fibrozis birikimine göre de çalışma grupları arasında farklılık yoktu (p=0,196). Ek olarak tanı anında tromboz gözlenen ve gözlenmeyen ET tanılı hasta grupları arasında nötrofil, lenfosit, NLR, HGB ve PLT düzeylerine göre de farklılık yoktu (p>0,05). IPSET skorlama sonucuna göre ise gruplar arasında farklılık bulunmaktaydı (p<0,001). Tanı anında tromboz gözlenen hasta grubunda 15 hastanın IPSET skorlamasına göre değerlendirme sonucuna ulaşılmış olup bu hastaların tamamının yüksek risk kategorisinde değerlendirildiği belirlenmiştir. Tanı anından tromboz gözlenmeyen hasta grubunda ise 158 hastanın IPSET skorlamasına göre değerlendirme sonucuna ulaşılmış olup, bu hastaların %45,6'sının (n=72) yüksek risk grubunda, %14,6'sının (n=23) orta risk grubunda, %31,6'sının (n=50) düşük risk grubunda ve %8,2'sinin (n=13) ise çok düşük risk grubunda olacak şekilde sınıflandırıldığı saptanmıştır. Alt grup analizler çerçevesinde yüksek risk altındaki hasta oranının tanı anında tromboz gelişen grupta daha yüksek olduğu (%100 & %45,6; p<0,05) ve düşük risk grubunda yer alan hasta oranının ise tanı anında tromboz gözlenmeyen hasta grubunda daha yüksek bulunduğu belirlendi (0 & %31,6; p<0,05). Orta risk ve çok düşük risk grubunda yer alan hasta oranlarına göre ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p>0,05). Asetilsalisilik asit, hidroksiüre, anagrelid ve ruksonitilib tedavilerini alan hasta oranlarına göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05). Tablo-11 incelendiğinde ferritin, CRP, sedimentasyon ve LDH düzeylerine göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülürken (p>0,05),

yine EASIX, modifiye simple EASIX ve modifiye EASIX skorlarının da tanı anında tromboz varlığı saptanan ve tanı anında tromboz gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık göstermediği saptandı (p>0,05).

Çalışmada tedavi altında tromboz ve kanamaya ait istatistik hasta sayısı yetersizliği nedeniyle (n:1, n:2) yapılamadı.

Tablo-12 incelendiğinde MPL mutasyonu gözlenme durumuna göre kanama, AML dönüşümü ve tedavi akltında tromboz varlığına yönelik karşılaştırmalar yapılamamıştır. Tabloda yer verilen diğer karşılaştırmalar incelendiğinde mutasyon gözlenme durumlarına göre tanı anı tromboz, tedavi altında tromboz, kanama, myelofibrosize dönüşüm, AML'ye dönüşüm, tedavi yanıt kaybı oranlarının farklılık göstermediği görülmektedir (p>0,05).

Tablo-12: Genetik mutasyonların; Tanı anı tromboz, Tedavi altında tromboz, Kanama, Myelofibrosize dönüşüm, AML'ye dönüşüm, Tedavi yanıt kaybı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
Tanı Anı Tromboz	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	13(%7,7)	0	0	2(%13,3)	0	2(%10)
• Yok	156(%92,3)	1(%100)	8(%100)	13(%86,7)	1(%100)	19(%90)
p-değeri[c]	>0,999		0,526		>0,999	
	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
Myelofibrozise Dönüşüm	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	11(%6,5)	1(%100)	2(%25)	0	1(%100)	1(%5)
• Yok	157(%93,5)	0	6(%75)	15(%100)	0	19(%95)
p-değeri[c]	0.071		0.111		0.095	
	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
Kanama	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	1(%0,6)	0	0	0	0	0
• Yok	168(%99,4)	1(%100)	8(%100)	15(%100)	1(%100)	20(%100)
p-değeri[c]	>0.999		-		-	
	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
AML Dönüşüm	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	1(%0,6)	0	0	0	0	0
• Yok	167(%99,4)	1(%100)	8(%100)	15(%100)	1(%100)	20(%100)
p-değeri[c]	>0.999		-		-	
	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
Tedavi Yanıt Kaybı	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	12(%7,1)	1(%100)	2(%25)	0	0	1(%5)
• Yok	156(%92,9)	0	6(%75)	15(%100)	1(%100)	19(%95)
p-değeri[c]	0,077		0,111		>0,999	
	JACK-2 Mutasyonu		**CLAR Mutasyonu**		**MPL Mutasyonu**	
Tedavi Altında Tromboz	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**	**Pozitif**	**Negatif**
• Var	2(%1,2)	0	0	0	0	0
• Yok	166(%98,8)	1(%100)	8(%100)	15(%100)	1(%100)	20(%100)
p-değeri[c]	>0,999		-		-	

Veriler n(%) olarak verilmiştir. c:Fisher'in Kesin Ki-kare Testi CALR: Kalretiküli, MPL: Trombopoetin reseptör

Tablo-13: ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Karşılaştırılması

	Myelofibrozise Dönüşüm				**p-değeri**
	n	**Var**	**n**	**Yok**	
Tanı Yaşı (yıl)	12	51,5(25-66)	185	51(18-79)	0,927[a]
Cinsiyet					
Kadın	12	6(%50)	185	127(%67,6)	0,222[c]
Erkek		6(%50)		60(%32,4)	
HT	12	6(%50)	185	59(%31,9)	0,215[c]
DM	12	1(%8,3)	185	31(%16,8)	0,696[c]
HL	12	1(%8,3)	185	23(%12,4)	>0,999[c]
KAH	12	1(%8,3)	185	22(%11,9)	>0,999[c]
Tanı Anı Tromboz	12	1(%8,3)	185	14(%7,6)	>0,999[c]
Kanama	12	0	185	2(%1,1)	>0,999[c]
Dalak Boyutu					
Normal	7	5(%71,4)	106	69(%65,1)	>0,999[d]
Artmış		2(%28,6)		33(%31,1)	
Masif Artmış		0		4(%3,8)	
JAK2 (p.V617F)					
Pozitif	12	11(%91,7)	157	157(%100)	0,071[c]
Negatif		1(%8,3)		0	
CALR					
Pozitif	2	2(%100)	21	6(%28,6)	0,111[c]
Negatif		0		15(%71,4)	
MPL					
Pozitif	2	1(%50)	19	0	0,095[c]
Negatif		1(%50)		19(%100)	
Kemik İliği Biyopsi Sonucu					
Megakaryositer seri hiperplazisi	11	8(%72,7)	75	74(%98,7)	**0,002[d]**
Myelofibrozis		3(%27,3)		0	
Blastik hücre infiltrasyonu		0		1(%1,3)	
Retikülin Fibrozis					
4+/4	12	1(%8,3)	39	0	**0,002[d]**
2+/4		3(%25)		26(%66,7)	
1+/4		8(%66,7)		10(%25,6)	
0/4		0		3(%7,7)	
Kollajen Fibrozis					
Fokal kollajen fibrozis artışı	11	1(%9,1)	40	0	**<0,001[d]**
Minimal kollajen lif artışı		9(%81,8)		0	
Saptanmadı		1(%9,1)		40(%100)	

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-13 (Devam): ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Karşılaştırılması

	Myelofibrozise Dönüşüm				p-değeri
	n	Var	n	Yok	
WBC					
≥ 11000 (10^6/L)	11	5(%45,5)	163	78(%47,9)	>0,999[b]
<11000(10^6/L)		6(%54,5)		85(%52,1)	
Nötrofil (10^6/L)	11	7800(2000-16000)	163	6300(1600-30000)	0,532[a]
Lenfosit (10^6/L)	11	2200(1060-7000)	162	2400(86-5600)	0,230[a]
NLR	11	3,25(1,18-5,8)	162	2,73(0,96-73,26)	0,236[a]
HGB					
<12,5 (g/dL)	11	5(%45,5)	163	119(%73)	0,080[c]
≥ 12,5 (g/dL)		6(%54,5)		44(%27)	
PLT (10^6/L)	11	871(496-1129)	165	836(392-2909)	0,980[a]
PLT / Lenfosit	11	0,46(0,13-0,6)	162	0,36(0,12-9,4)	0,274[a]
IPSET Skorlaması					
Yüksek Risk	12	6(%50)	160	80(%50)	0,461[d]
Orta Risk		0		23(%14,4)	
Düşük Risk		5(%41,7)		45(%28,1)	
Çok Düşük Risk		1(%8,3)		12(%7,5)	
Asetilsalisilik Asit					
Alıyor	12	11(%91,7)	185	183(%98,9)	0,173[c]
Almıyor		1(%8,3)		2(%1,1)	
Hidroksiüre					
Alıyor	12	6(%50)	185	129(%69,7)	**0,029[d]**
Almıyor		1(%8,3)		0	
Tedavi Değişikliği		5(%41,7)		56(%30,3)	
Anagrelid					
Alıyor	12	1(%8,3)	185	36(%19,5)	**<0,001[d]**
Almıyor		8(%66,7)		149(%80,5)	
Tedavi Değişikliği		3(%25)		0	
Ruksolitinib					
Alıyor	12	5(%41,7)	184	0	**<0,001[d]**
Almıyor		5(%41,7)		154(%100)	
Tedavi Değişikliği		2(%16,7)		0	
Tedaviye Yanıt Kaybı	12	3(%25)	184	13(%7,1)	0,062[d]
Ferritin (µg/dL)	9	48 (11-290)	142	37,5 (1,7-471)	0,237[a]
CRP (mg/L)	7	3 (2-5)	114	3 (1-26)	0,348[a]
Sedimentasyon (mm/saat)	8	9,5 (2-23)	137	11 (1-114)	0,584[a]
LDH (U/L)	12	773 (255-1958)	180	222 (122-620)	**<0,001[a]**
EASIX	10	0,82 (0,2-2,27)	156	0,2 (0,04-0,91)	**<0,001[a]**
Modifiye Simple EASIX	11	0,87 (0,25-2,52)	161	0,27 (0,06-1,01)	**<0,001[a]**
Modifiye EASIX	7	3,7 (0,49-12,22)	112	0,74 (0,10-9,30)	**0,005[a]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi
DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperkolestrolemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, AML: Akut myeloid lösemi,MF: Myelofibrozis, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

Tablo-13'e bakıldığında myelofibrozise dönüşüm gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı yaşı ve cinsiyet dağılımına göre farklılık yoktu (p=0,898 ve p=0,222). Benzer şekilde HT, DM, HL ve KAH görülme oranlarının da çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlendi (p>0,05). Kanama görülen hasta oranı ve dalak boyutuna göre de myelofibrozise dönüşüm gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık saptanmadı (p>0,999 ve p>0,999). JAK2, CALR ve MPL mutasyonu gözlenme oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p>0,05). Kemik iliği biyopsi sonucuna göre gruplar arasında farklılık mevcuttu (p=0,002). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda 11 hastanın kemik iliği biyopsi sonucuna ulaşılmış olup, bu grupta hastaların %72,7'inde (n=8) megakaryositer seri hiperplazisi ve 3 (%27,3) hastada myelofibrozis gözlenmiş olup, blastik hücre infiltrasyonu gözlenen hasta bulunmamaktaydı. Myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda ise 75 hastanın kemik iliği biyopsi sonucu değerlendirilmiştir. Biyopsi sonuçlarına göre bu grupta hastaların %98,7'sinde (n=74) megakaryositer seri hiperplazisi ve 1 hastada blastik hücre infiltrasyonu gözlenmiş olup, myelofibrozis gözlenen hasta bulunmamaktaydı. Alt grup analiziler kapsamında gerçekleştirilen analizlerde megakaryositer seri hiperplazisi görülme oranının myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu belirlenmiş olup (%72,7 & %98,7; p<0,05), myelofibrozis görülen hasta oranının ise myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı (%27,3 & 0; p<0,05). Gruplar arasında retikülin fibrozis derecesine göre de farklılık vardı (p=0,002). Myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda, hastaların retikülin fibrozis derecesine göre dağılımları incelendiğinde 1 hastanın retikülin fibrozis derecesinin 4+ olduğu, 2+ hasta oranının %25 (n=3) olduğu, 1+ hasta oranının %66,7 (n=8) olduğu belirlenmiştir. Myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda, hastaların retikülin fibrozis derecesine göre dağılımları incelendiğinde bu hasta grubunda 4+ bulunmamakla birlikte, 2+ hasta oranının %66,7 (n=26) olduğu, 1+ hasta oranının %25,6 (n=10) ve fibrozis gözlenmeyen 3 hastanın bulunduğu saptanmıştır. Alt grup analizlerde 2+ sonuca sahip hasta oranının

myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu (%25 & %66,7; p<0,05),1+ sonuçlu hasta oranının ise myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (%66,7 & %25,6; p<0,05). Kollajen fibrozis birikimine göre de çalışma grupları arasında farklılık vardı (p<0,001). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen 11 hastanın, myelofibrozise dönüşüm göstermediği saptanan hasta grubunda ise 40 hastanın kollojen fibrozis değerlendirme sonucuna ulaşılmıştır. Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda 1 (%9,1) hastada fokal kollajen fibrozis artışı, 9 (%81,8) hastada minimal kollajen lif artışı saptanmış olup 1 hastada ise fibrozis saptanmadığı belirlendi. Myelofibrozise dönüşüm göstermediği belirlenen hasta grubunda kollojen fibrozis sonucuna ulaşılan hastaların tamamında fibrozis saptanmamıştır. Alt grup analizlerde minimal kollajen lif artışı saptanan hasta oranının myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu (%81,8 & 0; p<0,05), buna karşın fibrozis saptanmayan hasta oranının ise myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%9,1 & %100; p<0,05). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında WBC, nötrofil, lenfosit, NLR, HGB ve PLT düzeylerine göre de farklılık yoktu (p>0,05). IPSET skorlama sonucuna göre de gruplar arasında farklılık bulunmaktaydı (p=0,461). Asetilsalisilik asit tedavisi alan hasta oranlarına göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı (p=0,173). Hidroksiüre tedavisi alan hasta oranı çalışma grupları arasında farklılık göstermekteydi (p=0,029). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen 12 hastanın, myelofibrozise dönüşüm göstermediği saptanan hasta grubunda ise 185 hastanın hidroksiüre tedavisi alma durumuna göre değerlendirme kayıtlarına ulaşılmıştır. Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda hastaların %50 (n=6) sinin hidroksiüre tedavisi aldığı, 1 (%8,3) hastanın tedavi almadığı saptanmış olup, tedavi değişikliği yapılan hasta oranı ise %25 (n=3) idi. Myelofibrozise dönüşüm göstermediği belirlenen hasta grubunda hastaların %69,7'sinin (n=129) hidroksiüre tedavisi aldığı, tedavi almayan hasta bulunmadığı belirlenmiş olup, tedavi değişikliği yapılan hasta oranının ise

%30,3 (n=56) olduğu saptandı. Alt grup analiziler kapsamında hidroksiüre tedavisi almayan hasta oranının myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%8,3 & 0; p<0,05). Anagrelid tedavisi alan hasta oranı çalışma grupları arasında farklılık göstermekteydi (p<0,001). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen 12 hastanın, myelofibrozise dönüşüm göstermediği saptanan hasta grubunda ise 185 hastanın anagrelid tedavisi alma durumuna göre değerlendirme kayıtlarına ulaşılmıştır. Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda 1(%8,30) hastanın anagrelid tedavisi aldığı, hastaların %66,7'sinin (n=8) tedavi almadığı saptanmış olup, tedavi değişikliği yapılan hasta oranı ise %25 (n=3) olarak belirlenmiştir. Myelofibrozise dönüşüm göstermediği belirlenen hasta grubunda hastaların %19,5 (n=36) nin anagrelid tedavisi aldığı, tedavi almayan hasta oranının %80,5 (n=149) olduğu saptanmış olup, ek olarak bu grupta tedavi değişikliği yapılan hasta bulunmadığı saptandı. Alt grup analiziler kapsamında anagrelid tedavisi değişikliği yapılan oranının myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%25 & 0; p<0,05). Ruksolitinib tedavisi alan hasta oranı çalışma grupları arasında farklılık göstermekteydi (p<0,001). Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen 12 hastanın, myelofibrozise dönüşüm göstermediği saptanan hasta grubunda ise 184 hastanın ruksolitinib tedavisi alma durumuna göre değerlendirme kayıtlarına ulaşılmıştır. Myelofibrozise dönüşüm gösterdiği belirlenen hasta grubunda hastaların %41,7'sinin (n=5) ruksolitinib tedavisi aldığı, yine %41,7'sinin (n=5) tedavi almadığı saptanmış olup, tedavi değişikliği yapılan hasta oranının ise %16,7 (n=2) olduğu saptandı. Myelofibrozise dönüşüm göstermediği belirlenen hasta grubunda ise hastaların tamamı tedavi almamıştı. Alt grup analiziler kapsamında ruksolitinib tedavisi alan ve tedavi değişikliği uygulanan hasta oranının myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu (%41,7 & 0; p<0,05 ve %16,7 & 0; p<0,05) ve tedavi almayan hasta oranının ise myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%41,7 & 100; p<0,05). Tedaviye yanıt kaybı oranlarına göre gruplar arasında farklılık yoktu (p=0,062). Gruplar arasında Ferritin, CRP ve sedimentasyon düzeylerine göre farklılık

saptanmadı. LDH düzeyi ise çalışma grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda medyan LDH düzeyi 773 U/L ve myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda ise 222 U/L olup, LDH düzeyinin myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. EASIX skoru gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda medyan EASIX skoru 0,82 ve myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda ise 0,2 olup, EASIX skorunun myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Modifiye simple EASIX skoru gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda medyan modifiye simple EASIX skoru 0,87 ve myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda ise 0,27 olup, modifiye simple EASIX skorunun myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Modifiye EASIX skoru gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0,005$). Myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda medyan modifiye simple EASIX skoru 3.7 ve myelofibrozise dönüşüm göstermeyen hasta grubunda ise 0,74 olup, modifiye simple EASIX skorunun myelofibrozise dönüşüm gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo-14: ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Tedavi Yanıt Kaybı İçin Risk Faktörleri

	Tedaviye Yanıt Kaybı				**p-değeri**
	n	**Var**	**n**	**Yok**	
Tanı Yaşı (yıl)	16	44(20-66)	180	52(18-79)	0,109[a]
Cinsiyet					
Kadın	16	9(%56,3)		121(%67,2)	0,413[b]
Erkek		7(%43,8)		59(%32,8)	
HT	16	3(%18,8)	180	62834,4)	0,201[b]
DM	16	2(%12,5)	180	30(%16,7)	>0,999[c]
HL	16	1(%6,30)	180	23(%12,8)	0,698[c]
KAH	16	2(%12,5)	180	21(%11,7)	>0,999[c]
Tanı Anı Tromboz	16	0	180	15(%8,3)	0,617[c]
Tanı Anı Tromboz Türü					
Arterial	0	0	15	5(%33,3)	-
Venöz		0		10(%66,7)	
Dalak Boyutu					
Normal	9	6(%66,7)	103	67(%65)	0,392[d]
Artmış		2(%22,1)		33(%32)	
Masif Artmış		1(%11,1)		3(%2,9)	
JAK2 (p.V617F)					
Pozitif	13	12(%92,3)	156	156(%100)	0,077[c]
Negatif		1(%7,7)		0	
CALR					
Pozitif	2	2(%100)	21	6(%28,6)	0,111[c]
Negatif		0		15(%71,4)	
MPL					
Pozitif	1	0	20	1(%5)	>0,999[c]
Negatif		1(%100)		19(%95)	
Kemik İliği Biyopsi Sonucu					
Megakaryositer seri hiperplazisi	7	6(%85,7)	79	76(%96,2)	0,292[d]
Myelofibrozis		1(%14,3)		2(%2,5)	
Blastik hücre infiltrasyonu		0		1(%1,3)	
Retikülin Fibrozis					
4+/4	6	1(%16,7)	45	0	0,168[d]
2+/4		4(%66,7)		25(%55,6)	
1+/4		1(%16,7)		17(%37,8)	
0/4		0		3(%6,7)	
Kollajen Fibrozis					
Fokal kollajen fibrozis artışı	5	1(%20)	46	0	0,087[d]
Minimal kollajen lif artışı		1(%209		8(%17,4)	
Saptanmadı		3(%60)		38(%82,6)	

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-14 (Devam): ET ve Post ET MF Tanılı Hastaların Tedavi Yanıt Kaybı İçin Risk Faktörleri

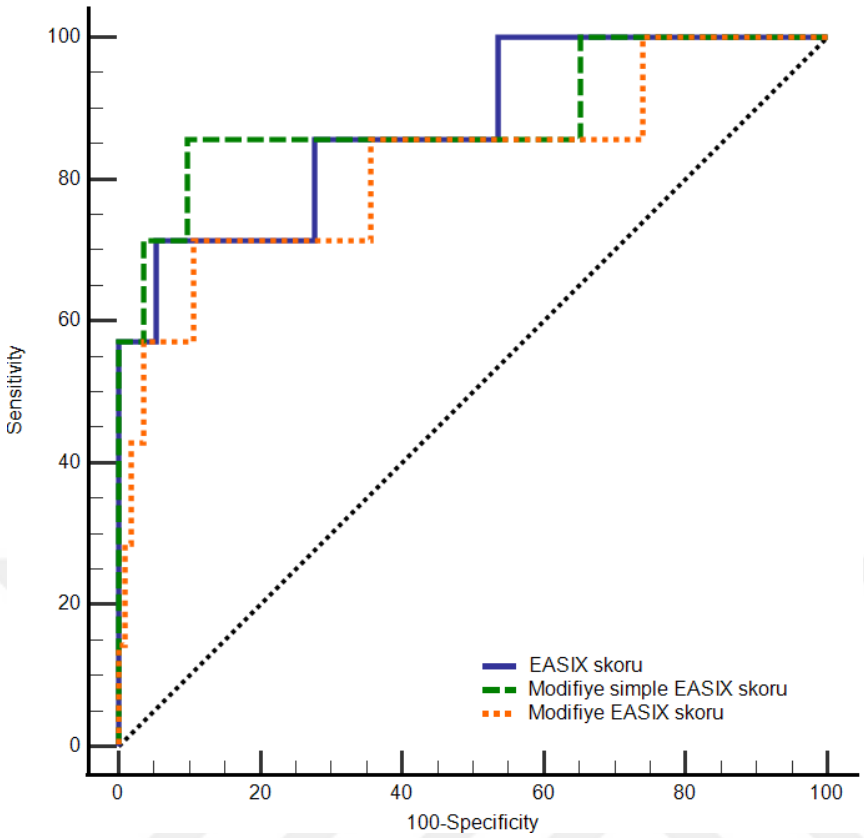
	Tedaviye Yanıt Kaybı				**p-değeri**
	n	**Var**	**n**	**Yok**	
WBC					
≥ 11000 (10^6/L)	10	4(409	163	79(48,5)	0,749[c]
<11000(10^6/L)		6(60)		84(51,5)	
Nötrofil (10^6/L)	10	6650(2850-12900)	163	6400(1600-3000)	0,956[a]
Lenfosit (10^6/L)	10	2450(1060-3800)	162	2400(86-7000)	0,670[a]
NLR	10	2,66(1,67-4,30)	162	2,83(0,96-73,26)	0,886[a]
IPSET Skorlaması					
Yüksek Risk	13	7(53,8)	158	79(50)	0,080[d]
Orta Risk		0		23(14,6)	
Düşük Risk		3(23,1)		47(29,7)	
Çok Düşük Risk		3(23,1)		9(5,7)	
Ferritin (µg/dL)	10	27,5(14-184)	140	38,5(1,7-471)	0,709[a]
CRP (mg/L)	8	2(1-16)	112	3(1-26)	0,469[a]
Sedimentasyon (mm/saat)	9	6(2-49)	135	13(1-114)	0,354[a]
LDH (U/L)	16	239,5(162-916)	175	225(122-1958)	0,268[a]
EASIX	10	0,20(0,1-1,23)	155	0,21(0,04-2,27)	0,562[a]
Modifiye Simple EASIX	11	0,26(0,15-1,23)	160	0,28(0,06-2,52)	0,375[a]
Modifiye EASIX	8	0,53(0,26-3,7)	110	0,77(0,10-12,22)	0,447[a]

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak verilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi
DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperkolestrolemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, MF: Myelofibrozis, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

Tedaviye yanıt kaybı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı yaşı ve cinsiyet dağılımına göre farklılık yoktu (p=0,109 ve p=0,413). Benzer şekilde HT, DM, HL ve KAH görülme oranlarının da çalışma grupları arasında farklılık göstermediği belirlendi (p>0,05). Ek olarak tanı

anında tromboz saptanan hasta oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p=0,617). Dalak boyutuna göre de tedaviye yanıt kaybı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık saptanmadı p=0,392). JAK2, CALR ve MPL mutasyonu gözlenme oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p>0,05). Kemik iliği biyopsi sonucuna göre de gruplar arasında fark bulunmazken, retikülin fibrozis derecesine göre de fark saptanmadı (p=0,292 ve p=0,168). Kollajen fibrozis birikimine göre de çalışma grupları arasında farklılık yoktu (p=0,087). Ek olarak Tedaviye yanıt kaybı gözlenen ve gözlenmeyen ET tanılı hasta grupları arasında WBC, nötrofil, lenfosit, ve NLR düzeylerine göre de farklılık yoktu (p>0,05). IPSET skorlama sonucu da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p=0,080) Tablo incelendiğinde ferritin, CRP, sedimentasyon ve LDH düzeylerine göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülürken (p>0,05), yine Tablo-14'e baktığımızda EASIX, modifiye simple EASIX ve modifiye EASIX skorlarının da tedaviye yanıt kaybı saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında farklılık göstermediği belirlendi (p>0,05).

ET tanılı hastaların myelofibrozise dönüşümünü öngörmeye yönelik olarak EASIX, modifiye EASIX ve modifiye simple EASIX skorlarına ait ait kesim noktası belirleyebilmek amacıyla ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil-5). EASIX skorunun >0,41 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,90 (duyarlılık %80, özgüllük %89,7, p<0,001), modifiye EASIX skorunun >1,79 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,82 (duyarlılık %71,43, özgüllük %89,29, p=0,001) ve modifiye simple EASIX skorunun >0,43 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,92 (duyarlılık %90,91, özgüllük %88,20, p<0,001) olarak hesaplanmış olup EASIX, modifiye EASIX ve modifiye simple EASIX skorlarının belirtilen kesim noktalarının üzerinde olmasının, myelofibrozise dönüşüm ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Şekil-5 de verilen skorlara ait eğri altında kalan alanlar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda, eğri altındaki alanalar arasında farklılık olmadığı ve ilgili skorların birbirlerinin yerine kullanılabilir olduğu belirlenmiştir (p>0,05).



Şekil-5. ET tanılı hastaların myelofibrozise dönüşümüne yönelik ROC analizi.

ET tanılı hastalarda myelofibrozise dönüşüm ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla Tablo-15 de yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli Lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında p<0,25 kriterini (kaynak: Alpar, R. (2011). Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler, Detay Yayıncılık. Baskı. Ankara.) sağlayan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Tabloda yer verilen ve tek değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelenen değişkenler arasından p<0,25 kriterini sağlayan değişkenler cinsiyet (kadın), sistemik hastalık varlığı, HGB düzeyinin <12,5 g/DL olması, ferritin düzeyi, tedaviye yanıt kaybının olması, modifiye EASIX skorunun > 0,43 düzeyinde olması ve LDH düzeyi olarak belirlenmiştir. Analiz sonucunda elde edilen çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriyle uyumlu olduğu (Hosmer and Lemeshow test p=0,324) ve elde edilen lojistik regresyon modelinin de anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,001). Analiz sonucunda HGB düzeyi <12,5 g/DL olan hasta grubunda HGB düzeyi ≥12,5 g/DL olan hasta grubuna göre myelofibrozise dönüşüm riskinin 11,33 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak tedaviye yanıt kaybı gözlenen hasta grubunda myelofibrozise dönüşüm riskinin tedaviye yanıt kaybı gözlenmeyen hastalara göre 39,06 kat ve modifiye EASIX skoru > 0,43 düzeyindeki hastaların ise myelofibrozise dönüşüm riskinin 30,77 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Tablo-15: Myelofibrozise Dönüşüm Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri

	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli				**Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli**			
	Crude OO	**%95 GA**		**p**	**Adjusted OO**	**%95 GA**		**p**
		Alt	**Üst**			**Alt**	**Üst**	
Tanı Yaşı (Yıl)	1	0,96	1,04	0,997				
Cinsiyet (Kadın)	0,48	0,15	1,55	**0,220**	0,18	0,02	1,39	0,101
Sistemik Hastalık	2,15	0,66	7,03	**0,206**	1,04	0,17	6,25	0,964
Tanı Anında Tromboz	1,11	0,13	9,24	0,111				
Dalak Boyutu								
Artmış	0,84	0,15	4,54	0,836				
Masif Artmış	<0,1	0	-	0,999				
JAK2 (p.V617F) (Pozitif)	<0,1	0	-	0,999				
CALR (pozitif)	>100	0	-	0,998				
MPL (pozitif)	>100	0	-	0,998				
Retikülin Fibrozis Varlığı	1,21	0,47	3,09	0,695				
Kollojen Fibrozis								
Fokal kollajen fibrozis artışı	>100	0	-	0,998				
Minimal kollajen lif artışı	>100	0	-	0,998				
WBC (≥11000 10^6/L)	0,91	0,27	3,09	0,878				
Nötrofil	1	1	1	0,614				
Lenfosit	1	0,99	1,01	0,785				
Nötrofil / Lenfosit	0,99	0,87	1,13	0,912				
HGB (<12,5 g/DL)	3,25	0,94	11,72	**0,062**	11,33	1,3	98,71	**0,028**
PLT	0,99	0,99	1,01	0,588				
PLT / Lenfosit	0,93	0,30	2,88	0,903				
Ferritin	1,01	0,99	1,01	**0,073**	0,99	0,98	1,01	0,216
CRP	0,96	0,74	1,25	0,765				
IPSET Skoru (Düşük & Orta & Yüksek Risk)	0,55	0,17	1,96	0,324				
Hidroksiüre Tedavisi	1,92	0,56	6,55	0,298				
Anagrelid Tedavisi								
Alıyor	1,93	0,23	15,95	0,541				
Tedavi Değişikliği	>100	0	-	0,998				
Ruksolitinib Tedavisi								
Alıyor	1	0	-	0,999				
Tedavi Değişikliği	<0,1	0	-	0,999				
Antikoagulan Kullanımı	2,31	0,26	20,49	0,452				
Tedavi Yanıtı Kaybı	4,39	1,06	18,20	**0,042**	39,06	4,44	343,44	**<0,001**
Modifiye simple EASIX Skoru (> 0.43)	20,83	3,64	119,38	**<0,001**	30,77	4,59	206,50	**<0,001**
LDH	1,01	1,01	1,02	**<0,001**	1	0,99	1,01	**0,346**

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

Genel sağ kalım süresi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla analizin ilk aşamasında tek değişkenli Cox regresyon analizi yapılmış ve analiz sonrasında p<0,25 kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde değişken seçim işlemi ileriye doğru seçim yaklaşımı kullanılarak belirlenmiş olup final adımında elde edilen modelde yer alan değişkenler Tablo-16'nın sağ tarafında raporlanmıştır. Final adımında elde edilen resgresyon modeli anlamlı olarak bulunmuştur (p<0,001). Final adımına ait analiz sonuçları incelendiğinde tanı yaşında gözlenecek olan 1 yıllık artışın mortalite üzerinde 1,08 kat risk oluşturduğu ve myelofibrozise dönüşüm gözlenen hastalar da mortalite gözlenme riskinin 4,76 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Tablo-16: Genel Sağ kalım Süresi Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri

	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli				**Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli**			
	Crude HO	**%95 GA**		**p**	**Adjusted HO**	**%95 GA**		**p**
		Alt	**Üst**			**Alt**	**Üst**	
Tanı Yaşı (Yıl)	1,09	1,01	1,13	**<0,001**	1,08	1,03	1,13	**<0,001**
Sistemik Hastalık	1,03	0,50	2,15	0,931				
Tanı Anında Tromboz	0,43	0,05	3,17	0,408				
Dalak Boyutu								
Artmış	1,02	0,36	2,91	0,967				
Masif Artmış	<0,1	0	-	0,999				
JAK2 (p.V617F) (Pozitif)	20,54	0	>100	0,716				
CALR (pozitif)	76,96	0	>100	0,598				
Retikülin Fibrozis Varlığı	2,08	0,89	4,84	**0,092**				
Kollojen Fibrozis								
Fokal kollajen fibrozis artışı	0	0	-	0,990				
Minimal kollajen lif artışı	2,15	0,64	7,16	0,214				
WBC (≥11000 10^6/L)	1,67	0,79	3,64	**0,202**				
Nötrofil	1	1	1	**0,129**				
Lenfosit	1	0,99	1	0,541				

Nötrofil / Lenfosit	1	0,95	1,07	0,889				
HGB (<12,5 g/DL)	1,54	0,70	3,39	0,286				
PLT	1	1	1	**0,236**				
PLT / Lenfosit	0,96	0,50	1,84	0,898				
Ferritin	1	0,99	1,01	**0,176**				
CRP	0,92	0,73	1,17	0,493				
Sedimentasyon	1,02	1	1,04	**0,046**				
IPSET Skoru (Düşük & Orta & Yüksek Risk)	6,01	1,78	20,33	**0,.004**				
Hidroksiüre Tedavisi								
Alıyor	0,50	0,21	1,24	**0,134**				
Anagrelid Tedavisi								
Alıyor	5,15	1,22	21,71	**0,026**				
Tedavi Değişikliği	3,58	0,32	39,78	**0,299**				
RuksolitinibTedavisi								
Alıyor	0,30	0,09	1,01	**0,050**				
Tedavi Değişikliği	0,79	0,08	7,65	**0,840**				
Antikoagulan Kullanımı	1,27	0,17	9,43	0,813				
Tedavi Yanıtı Kaybı	0,53	0,13	2,25	0,392				
Myelofibrozise Dönüşüm	2,57	0,98	6,76	**0,056**	4,77	2,33	17,03	**0,016**
Modifiye simple EASIX Skoru (> 0.43)	1,34	0,38	4,68	0,645				
LDH	1	1	1,01	**0,018**				

HO: Hazard Oranı, GA: Güven Aralığı

CALR: kalretikülin, MPL: Trombopoetin reseptörü, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, HGB: Hemogram, PLT: Platelet, IPSET: Uluslararası Prognostik Tromboz Skorunu, CRP: C-reaktif protein, EASIX: The Endothelial Activation and Stress Index

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

ET ve Post ET-MF'li hastaların LDH değerleri karşılaştırıldığında; ET tanılı hastalarda ortanca LDH değeri 222, Post ET-MF tanılı hastalarda ortanca LDH değeri 773 olarak sonuçlandı. DSÖ tarafından LDH'yi ET için prognostik faktör olarak belirlemişti. Aynı zamanda Post ET-MF için minör tanı kriterleri arasında bulunan LDH, ET tanılı hastaların takibinde MF dönüşüm riski için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki iki grup arasındaki LDH değerindeki bu farklılık MF'ye dönüşen hastalardaki endotel hasarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu LDH yüksekliğinin iskemi, karaciğer hastalıkları, enfeksiyonlar, maligniteler, romatolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden bu iki grupta endotel hasarını gösteren The Endothelial Activation and Stress Index(EASIX) LDH*kreatinin/PLT, modifiye EASIX LDH*CRP/PLT, modifiye simple EASIX LDH/PLT hesapladık fakat bu parametrelerin(LDH, kreatinin, PLT,CRP) tek başına endotele özgü olmadığı az öncede bahsettiğimiz gibi diğer birçok hastalıkta bu değerlerin yükselebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda hesapladığımız bu skorlar Post ET-MF hastalarında anlamlı olarak yüksek görüldü. ET tanılı hastaların takibinde yukarıda bahsettiğimiz skorlar MF'ye dönüş için ön gördürücü olup bize yol gösterebileceğini düşünüyoruz. Felix Korell ve arkadaşlarının CD-19 bazlı CAR-T cell tedavisi sonrası EASIX ve şiddetli endotel komplikasyonlarıyla ilgili yaptığı kohort çalışmasında verilen CAR-T cell tedavisi sonrası endotel hasarı ve sitokin salınım sendromu şiddeti ve tespitinde EASİX skoru anlamlı bulunmuştur (63). Merz ve arkadaşlarının düşük risk MDS tanılı hastalarda EASIX'in sağ kalım üzerine bağımsız bir belirleyicisi olduğunu düşündürür bir çalışması mevcut (64). Pedraza 2023 yılından allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarla yaptığı çalışmada, akut graft-versus-host hastalığının (aGVHD) gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında transplantasyon sonrası aGVHD gelişimi için EASIX skoru ön gördürücü olarak değerlendirilmiş (65).

ET tanılı hidroksiüre tedavisi verdiğimiz 197 hastanın 62 (%31)'sinde ilaç direnci ya da intoleransı görüldü. Hernández-Boluda ve arkadaşlarının yaptığı HÜ ile tedavi edilen 166 ET tanılı hastanın 36 (%37)'sında ilaç direnci ya da intoleransı görülmüş olup litaratürle uyumlu oranlar gözlenmiştir (40). Anagrelid kullanan 40 hastanın 3 (%2,5)'ünde ilaç direnci ya da intoleransı görüldü. Ja Min Byun ve arkadaşlarının ET tanılı anagrelid alan 70 hastayla yaptığı çalışmada 7 (%10) hastada tedavi intoleransı görülmüş (66). Ruksolitinib alan 7 hastanın 2 (%28)'sinde ilaç direnci ya da intoleransı görüldü. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı MAJIC-ET çalışmasında ruksolitinib alan 58 hastanın 6 (%10)'sında ilaç direnci ya da intoleransı nedenli tedavi değişikliğine gidilmiş (67). Yukarıda anlatılan tedavilere karşı ilaç direnci veya intoleransı görülen hastalarda tedavi değişikliğine gidildi. MF'ye dönüşen hastalara baktığımızda tedavi değişikliği daha fazla görüldü. Özellikle anagrelid kullanan ve tedavi değişikliğine gidilen hastalarda MF'ye dönüşüm için bir risk faktörü olabileceğini ön görmekteyiz. Ancak; buradaki tedavi yanıtsızlığı anagrelid etkisizliği değil ET ve prefibrotik MF ayrımı yapılamadığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Esansiyel trombositoz tanılı hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda yer alan hastaların da çoğunluğu (%66,7) kadındı (4). Ortalama tanı yaşı 60'tır. Bizim çalışmamızda ortanca tanı yaşı 51 olarak bulundu. Wolanskyj ve arkadaşlarının yaptığı 150 ET tanılı hastanın ortanca tanı yaşı 49.8'di (68). Çalışmamızda trombozu olan 18 (%8,9) hasta mevcuttu. Bu hastalarda tanı anında trombozu olan 15 (%7,5), tedavi altında trombozu olan 3 (%1.4) hasta görüldü. Fenaux ve arkadaşlarının 147 hastada yaptığı çalışmada 27 (%18) trombozlu vaka görülmüştür (69). Hastalığın başlangıcı veya seyri sırasında hemarojik komplikasyonu olan 2 (%1) hasta mevcuttu Colombi ve arkadaşlarının 103 ET tanısı olan hastalardaki retrospektif çalışmasında bu sayı 12 (%11,6) olarak görülmüştür (42).

Çalışmamızda myelofibrosize dönüşüm 12 (%6) hastada görüldü. Ortalama dönüşüm yılı 7,5 yıl olarak hesaplandı, (minimum:2, maximum:15 yıl). MF dönüşümü olan 2 hastaya allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Barbui ve

arkadaşlarının uluslararası çok merkezli çalışmasında 891 ET tanılı hastada yapılan çalışmada 15 yılda 99 (%9) hastada MF dönüşüm gözlenmiştir (70). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda yer alan hastaların 2 (%1)'sinde AML'ye dönüşüm görüldü. JAK2 V617F mutasyonu 201 hastanın 169 (%84)'unda JAK2 V617F mutasyonu pozitif saptanmıştı. Çetin ve arkadaşlarının ET tanılı 219 hastada retrospektif olarak bakılan JAK2 V617F mutasyonu 102 (%46) hastada pozitif olarak saptanmıştır (18). CALR bakılan 23 hastanın 8 (%34,8)'inde pozitif saptanmıştı. Thorsten Klampfl ve arkadaşlarının 311 ET tanılı hastada yaptığı kohort çalışmasında 78 (%25) hastada mutasyon pozitifliği saptanmıştır (71). Literatüre uygun olarak MPL mutasyonu bakılan 21 hastanın 1 (%4,8)'inde pozitif bulundu. Yukarıdaki anlatılan mutasyonların üçüne birden bakılan hasta olamadığı için triple negatif hasta sayısı hakkında bilgi verilememektedir.

Çalışmamızda ET tanılı hastalarda sağ kalımı değerlendirdiğimizde tanı yaşının ileri olması(≥ 60 yaş) sağ kalım üzerine etkisi olduğu görüldü. Mythri Mudireddy ve arkadaşlarının 183 ET tanılı hastada yaptığı çalışmada yaşın 60'tan büyük olması, erkek cinsiyet, lökosit sayısı ≥15 × 10^9/L olması ve artmış serum LDH seviyesi sağ kalım için olumsuz risk faktörü olarak belirlenmiş (72).

Mutasyon analizlerinin standartizasyon sorunu, çalışma dizaynının retrospektif olması, verisi eksik olan hastaların çalışma dışı bırakılması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri olarak sayılabilir.

Sonuç olarak esansiyel trombositoz myelofibrozise dönüşümü olan kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Bu dönüşümde LDH yüksekliği ve EASIX skoru myelofibrozise dönüşümü için ön gördürücü olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. Mayo Clin Proc. 1998;73(12):1177–84.
2. Özkalemkaş F. Esansiyel Trombositemi In Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar. İstanbul. Türk Hematoloji Derneği; 2012. 37-54.
3. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. Br J Haematol. 2016;174(3):382–96.
4. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. Eur J Haematol. 2017;98(1):85–93.
5. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014;92(4):289–97.
6. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. Haematologica. 2009;94(6):865–9.
7. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. Br J Haematol. 2013;163(3):295–302.
8. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. Haematologica. 2014;99(4):620–8.
9. A L Taksin, J P Couedic, I Dusanter-Fourt, et al Autonomous megakaryocyte growth in essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis is not related to a c-mpl mutation or to an autocrine stimulation by Mpl-L. Blood.1999;93(1):125-39.
10. Puglianini OC, Peker D, Zhang L, Papadantonakis N. Essential Thrombocythemia and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis: Updates on Diagnosis, Clinical Aspects, and Management. Lab Med. 2023;54(1):13–22.
11. Y Hirayama, S Sakamaki, T Matsunaga, et al Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. Blood.1998;92(1):46-52.
12. Y Horikawa, I Matsumura, K Hashimoto, et al Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia. Blood. 1997;90(10):4031-8.
13. A Mele, G Visani, A Pulsoni, et al Risk factors for essential thrombocythemia: A case-control study. Italian Leukemia Study Group.

Cancer. 1996;77(10):2157-61.
14. R Falcetta, C Sacerdote, M Bazzan, et al Occupational and environmental risk factors for essential thrombocythemia: a case-control study. G Ital Med Lav Ergon. 2003;25 (Suppl/3):9-12.
15. Gnanasambandan K, Sayeski PP. A structure-function perspective of Jak2 mutations and implications for alternate drug design strategies: the road not taken. Curr Med Chem. 2011;18(30):4659–73.
16. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. Lancet (London, England). 2005;366(9501):1945–53.
17. Toyama K, Karasawa M, Yamane A, et al. JAK2-V617F mutation analysis of granulocytes and platelets from patients with chronic myeloproliferative disorders: advantage of studying platelets. Br J Haematol. 2007;139(1):64–9.
18. Cetin G, Ozkan T, Turgut S, et al. Evaluation of clinical and laboratory findings with JAK2 V617F mutation as an independent variable in essential thrombocytosis. Mol Biol Rep. 2014;41(10):6737–42.
19. B Rocca, G Ciabattoni, R Tartaglione, et al Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. Thromb Haemost. 1995;74(5):1225-30.
20. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers (Basel). 2020;12(7):1–19.
21. U Budde, G Schaefer, N Mueller, et al Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. Blood 1984;64(5):981-5.
22. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol. 2010;149(3):352–75.
23. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014;123(24):3714–9.
24. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. Leukemia. 2014;28(7):1472–7.
25. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-thrombocytosis. 2022. (Erişim tarihi:25.11.2023)
26. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2011:215–21.
27. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19.
28. S Murphy, H Iland, D Rosenthal, et al Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study

Group. Semin Hematol. 1986;23(3):177-82.
29. Tefferi A. Clinical manifestations, pathogenesis, and diagnosis of essential thrombocythemi. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathogenesis-and-diagnosis-of-essential-thrombocythemia. 2023. (Erişim tarihi:25.11.2023)
30. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. Leuk Lymphoma. 1996;22 (SUPPL. 1):57–63.
31. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. Mayo Clin Proc. 2006;81(2):159–66.
32. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2012;120(6):1197–201.
33. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128–33.
34. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2005;353(1):33–45.
35. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. 2004;117(10):755–61.
36. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013;121(23):4778–81.
37. Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, Van Vliet HHDM. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. Neurology. 1993;43(6):1107–10.
38. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. Ann Intern Med. 1985;102(4):466–71.
39. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004 J;350(2):114–24.
40. Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2011;152(1):81–8.
41. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995;332(17):1132–7.
42. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-

negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. Cancer. 2012;118(2):404–9.
43. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol. 2000;110(3):577–83.
44. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121(10):1720–8.
45. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. Blood. 2011;117(18):4706–15.
46. Barosi G, Tefferi A, Besses C, et al. Clinical end points for drug treatment trials in BCR-ABL1-negative classic myeloproliferative neoplasms: consensus statements from European LeukemiaNET (ELN) and Internation Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT). Leukemia. 2015;29(1):20–6.
47. Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. Pathol Biol (Paris). 2001;49(2):164–6.
48. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev. 2016;30(6):453–9.
49. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia. 2008;22(2):437–8.
50. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood. 2010;115(4):778–82.
51. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, et al. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. Acta Haematol. 1991;85(3):124–7.
52. Manoharan A, Hargrave M, Gordon S. Effect of chemotherapy on tear drop poikilocytes and other peripheral blood findings in myelofibrosis. Pathology. 1988;20(1):7–9.
53. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895–901.
54. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010;115(9):1703–8.
55. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary

myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011;29(4):392–7.
56. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012;30(33):4098–103.
57. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(9):1033–62.
58. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26 (Suppl 5):v85–99.
59. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. Cancer J. 2007;13(6):377–83.
60. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003;101(7):2534–41.
61. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. Blood. 2010;116(22):4436–8.
62. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2006;134(2):184–6.
63. Korell F, Penack O, Mattie M, S, et al. EASIX and Severe Endothelial Complications After CD19-Directed CAR-T Cell Therapy-A Cohort Study. Front Immunol. 2022;13: 877477.
64. Merz A, Germing U, Kobbe G, Kaivers J, Jauch A, Radujkovic A, et al. EASIX for prediction of survival in lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood Cancer J. 2019;9(11):85
65. Pedraza A, Salas MQ, Rodríguez-Lobato LG, et al. Easix Score Correlates With Endothelial Dysfunction Biomarkers and Predicts Risk of Acute Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Transplantation. Transplant Cell Ther. 2023:S2666-6367(23)01706-2.
66. Byun JM, Kim HY, Nam SH, et al. A multicenter, open-label study for efficacy and safety evaluation of anagrelide in patients with treatment-naïve, high-risk essential thrombocythemia as a primary treatment. Front Oncol. 2022;12:989984
67. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. Blood. 2017;130(17):1889–97.
68. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol. 2005;131(2):208–13.
69. P Fenaux, M Simon, M T Caulier, et al Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. Cancer. 1990;66(3):549-56.
70. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease

progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J Clin Oncol. 2011;29(23):3179–84.
71. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379–90.
72. Mudireddy M, Barraco D, Hanson CA, et al. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2017;92(5):454–9.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimlerini aktaran başta tez danışman hocam Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN olmak üzere asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Benim bugünlere gelebilmem için büyük fedakarlık gösteren ilk öğretmenlerim, destekçilerim annem Gülser AKDUMAN, babam Bülent AKDUMAN, ablalarım Seda ÇINAR ve Kadriye BULUT'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamda emeği ve bilgisi geçen büyük bilim insanı Uzm. Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU'ya teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirme ve çalışma aşamasında yardımlarını, emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na teşekkür ederim.

Son olarak hayattaki en büyük destekçim, yol arkadaşım, yol göstericim canım eşim Dr. Merve AKDUMAN'a hayatıma dokunduğu, desteği ve yol arkadaşlığı için sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

ili ilçesinde yılında doğdum. İlk öğretimimi Susurluk Fatih İlk öğretim okulunda tamamladım ve 2012 yılında Susurluk Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. Üniveriste eğitimimi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2019 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Balıkesir Susurluk İlçe Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak 3 ay acil serviste çalıştım. 6 Ocak 2020 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.