

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

2010-2020 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİ SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Gözde ERMİŞ

Trabzon-2022

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

2010-2020 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİ SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Gözde ERMİŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nergiz ERKUT

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Nergiz ERKUT'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan annem, babam ve ablama;

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Gözde ERMİŞ

Trabzon, 2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada esansiyel trombositemi (ET) hastalarının demografik özellikleri, tanı anında laboratuvar değerleri, klinik semptomları, uygulanan tedavi yöntemleri ve takiplerinde izlenen komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji polikliniğinde 2010-2020 yılları arasında ET tanısı ile takip edilen 397 hasta belirlenmiş olup, çalışma kriterlerini karşılayan 176 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların yaşı, tanı tarihi, son görülme tarihi, cinsiyeti, dalak boyutu, tanı anında laboratuvar tetkikleri, ek hastalıkları, genetik analizleri (Janus-tipi tirozin kinaz 2 (JAK2), kalretikülin (CALR), miyeloproliferatif lösemi virüs onkogeni (MPL), kemik iliği bulguları, komplikasyonları ve uygulanan tedavileri kaydedilmiş ve hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma 96'sı (%54.5) kadın ve 80'i (%45.5) erkek, ortalama yaşı 64 (20-87) olan 176 hasta ile yapılmıştır. Hastaların en sık başvuru semptomları halsizlik (%44), baş ağrısı (%20) ve parestezi (%16) olarak bulunmuştur. Hastaların %70'inde JAK2 mutasyonu pozitif tespit edilmiştir. JAK2 mutasyonu negatif hastaların ise %31.5'inde CALR mutasyonu ve %9'unda MPL mutasyonu pozitifdir. Tanı anındaki bakılan laboratuvar parametrelerinde; ortalama hemoglobin (hb) değeri 13.95 (± 1.94) g/dL, ortalama lökosit değeri 11.968 (± 7.111) $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 945.789 ($\pm 366,593$) $\times 10^9$ /L ve ortalama laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 339.8 (± 175.34) U/L bulunmuştur. Takipte 12 (%9.7) hastada transformasyon, 7 (%5.7) hastada tromboz, 4 (%3.2) hastada hemoraji komplikasyonları gelişmiştir. Tüm olgularda ortalama sağkalım süresi 112.46 aydır. 60 yaşın üstündeki, kemik iliği fibrozis skoru yüksek, tromboz risk skoruna göre yüksek risk grubundaki ve takipte transformasyon gelişen hastalarda ortalama sağkalım süresinin azaldığı izlenmiştir. JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta grupları karşılaştırılmalı değerlendirildiğinde, JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda tromboz riskinin arttığı, hb ve lökosit seviyelerinin yüksek olduğu, trombosit seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur. CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı yaşının daha düşük, erkek

cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu ve sıklıkla düşük tromboz risk grubunda olduğu izlenmiştir. MPL mutasyonu pozitif hastaların ise tanı yaşı daha yüksek bulunmuştur. Hastalar 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde, 60 yaş üstü hastalarda tanıda tromboz öyküsünün, komplikasyon sıklığının, lökosit ve LDH seviyelerinin arttığı, hb'nin düşük olduğu görülmüştür. Hastalar takipte transformasyon gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirildiğinde, tanı yaşı, cinsiyet, JAK2, CALR ve MPL pozitifliği, kemik iliği fibrozis skoru ve tromboz riski açısından gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Transformasyon gelişen hastalarda splenomegali görülme oranı daha yüksek bulunmuşken, tanı anındaki hb seviyeleri daha düşüktür. Transformasyon gelişen hastaların çoğu tromboz risk skoruna göre yüksek riskli hasta grubundadır.

Sonuç: Çalışmamızda ET hastalarının özellikleri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Tanı anında anemisi ve splenomegalisi olan hastalarda transformasyon sıklığı daha fazla bulunmuştur. İleri yaş hastalarda tanı anında tromboz öyküsü varlığı ve komplikasyon izlenme riski daha yüksek bulunmuştur. JAK2 mutasyonunun tromboz açısından önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. İleri yaş (>60 yaş), grade >1 kemik iliği fibrozisi, yüksek tromboz risk skoru ve transformasyon gelişiminin ortalama sağkalım üzerine negatif etkisi olduğu görülmüştür. ET hastalarında yaşam süresinin uzatılması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından tanı anında splenomegali varlığının değerlendirilmesi, KVR faktörlerinin tespiti ve gen mutasyon analizleri oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositemi, JAK2, tromboz, transformasyon

SUMMARY

Objective: In this study, evaluation of the demographic characteristics, laboratory values at the time of diagnosis, clinical symptoms, applied treatment methods and complications observed during follow-up of Essential Thrombocythemia (ET) patients is aimed.

Materials and Methods: As a first step, 397 patients who were followed up with the diagnosis of ET in the Hematology Polyclinic of KTU (Karadeniz Technical University) Farabi Hospital between 2010 and 2020 have been determined. Then, the data of 176 patients who met the study criteria have been examined. By taking into consideration of patients' age, date of diagnosis, last seen, gender, spleen size, complete blood count values at the time of diagnosis, comorbidities, genetic analyzes Janus-type Tyrosine Kinase 2 (JAK-2), Calreticulin 2 (CALR), Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene (MPL), the bone marrow findings and treatments, the secondary complications occurred in the patients have been recorded with their dates, and the patients are evaluated retrospectively.

Findings: The study is conducted with a group of 176 patients consists of 96 (54,5%) female and 80 (45,5%) male, with a median age of 64 (20-87). It has been observed that the most frequent symptoms on presentation are fatigue (44%), headache (20%), and paresthesia (16%). Besides, there is a history of hypertension in 42%, coronary artery disease in 19%, hyperlipidemia in 13%, diabetes in 12%, and obesity in 5% of the patients. Furthermore, the JAK2 gene mutation is positive in 70% of the patients. Of the JAK2 gene mutation-negative patients, 31.5% had CALR gene mutation and 9% MPL gene mutation is positive. At the time of diagnosis, clinical laboratory tests show that mean hemoglobin value is 13,95 ($\pm 1,94$) g/dl, mean leukocyte value is 11,968 ($\pm 7,111$) $\times 10^9$ /l, mean platelet value is 945,789 ($\pm 366,593$) $\times 10^9$ /l, and mean LDH value is 339,8 ($\pm 175,34$) u/l. During follow-up, developed complications are transformation in 12 (9,7%), thrombosis in 7 (5,7%), and hemorrhage in 4 (3,2%) patients. The median survival time in all cases is 112,46 months. It has observed that the mean survival time decreases in patients who are over 60 years of age with the high bone marrow fibrosis score, in the high-risk group

according to the thrombosis risk score, and developed transformation in the follow-up. Also, when the patient groups consist of JAK2 gene mutation positive and negative are evaluated comparatively, it is found that the risk of thrombosis increases, hemoglobin and leukocyte levels are high, and platelet levels are low in JAK2 gene mutation positive patients. Moreover, it is observed that patients with positive CALR gene mutations have lower age at diagnosis, are mostly male, and are often in the low thrombosis risk group. The age at diagnosis is found to be higher in MPL gene mutation positive patients.

On the other hand, when the patients were divided into two groups as 60 years old or younger, and older than 60 years, it has been observed that in patients over 60 years of age the history of thrombosis, the frequency of complications, leukocyte and LDH levels are higher whereas the hemoglobin level is lower. Additionally, the patients are separated as two groups according to the development of transformation in the follow-up and these groups are evaluated with their laboratory test results and clinical characteristics. No difference is monitored between the groups in terms of age at diagnosis, gender, JAK2, CALR and MPL positivity, bone marrow fibrosis score and thrombosis risk. Also, for the patients who developed transformation, the incidence of splenomegaly is found to be higher while the hemoglobin levels are lower at the time of diagnosis. Besides that, according to the thrombosis risk score, most of the patients who developed transformation are in the high-risk patient group.

Results: In this study, the characteristics of patients who have essential thrombocythemia have been found to be compatible with the literature. At the time of diagnosis, the frequency of transformation has been observed to be higher in patients with anemia and splenomegaly. Also, for elderly patients, the presence of a history of thrombosis at the time of diagnosis and the risk of complications have been seen to be higher. Moreover, JAK2 gene mutation is decided to be an important risk factor for thrombosis. On the other hand, it has been observed that older age (>60 years), grade >1 bone marrow fibrosis, high thrombosis risk score and development of transformation have a negative effect on the mean survival. In conclusion, evaluation of the presence of splenomegaly at the time of diagnosis,

detection of cardiovascular risk factors and gene mutation analyzes are very important in terms of prolonging life expectancy and determining treatment options in patients with ET.

Keywords: Essential Thrombocythemia, ET, JAK2, thrombosis, transformation



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patogenez.....	2
2.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	3
2.5. Prognoz ve Komplikasyon	6
2.6. Tedavi.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKÇA.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Reaktif Trombositoz Nedenleri	4
Tablo 2: 2016 DSÖ ET Tanı Kriterleri	5
Tablo 3: ET'de Trombotik Risk İçin Geleneksel Skor	6
Tablo 4: IPSET-Tromboz Skoru	6
Tablo 5: Revize Edilmiş IPSET-Tromboz Skoru.....	7
Tablo 6: Kardiyovasküler Risk Faktörleri (KVR)	7
Tablo 7: Post-ET MF İçin IWG-MRT Kriterleri	8
Tablo 8: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	15
Tablo 9: Olguların Yaşa Göre Dağılımı.....	15
Tablo 10: ET Hastalarının Başvuru Nedenleri ve Sıklığı	16
Tablo 11: ET Hastalarının Komorbid Hastalıkları.....	16
Tablo 12: ET Hastalarında Splenomegali Varlığı ve Dalak Boyutu.....	17
Tablo 13: Geleneksel Tromboz Risk Skorlamasına Göre Olguların Dağılımı	17
Tablo 14: Olguların Tanı Anında Bakılan Laboratuvar Parametreleri	17
Tablo 15: Olguların Mutasyon Analizi	18
Tablo 16: Olgularda Kemik İliği Biyopsi Özellikleri	18
Tablo 17: ET Hastalarında Verilen Tedavilerin Dağılımı.....	19
Tablo 18: ET Hastalarında Verilen Tedavilerde İzlenen Yan Etkiler.....	19
Tablo 19: ET Hastalarında Tanıda ve Takipte Saptanan Komplikasyonlar.....	20
Tablo 20: Komplikasyon ve Cinsiyet İlişkisi.....	21
Tablo 21: Komplikasyon ve Splenomegali İlişkisi	21
Tablo 22: Sağkalım Analizi	23
Tablo 23: JAK2 Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	25
Tablo 24: JAK2 Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 25: 60 Yaş ve Altında Olan Hastalarla Üstünde Olanların Karşılaştırılması..	31
Tablo 26: 60 Yaş ve Altında Olan Hastalarla Üstünde Olanların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 27: Tromboz Risk Skoru Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Karşılaştırılması	34

Tablo 28: Tromboz Risk Skoru Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 29: Takipte Transformasyon İzlenen ve İzlenmeyen Hastaların Karşılaştırılması	37
Tablo 30: Takipte Transformasyon İzlenen ve İzlenmeyen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Esansiyel Trombositemide Tedavi Şeması..... 9

Şekil 2: Aşırı Trombositozu Olan Hastalarda ASA Kullanımına Yaklaşım 10



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AML	Akut Miyeloid Lösemi
ASA	Asetilsalisilik Asit
A_vWS	Akkiz von Willebrand Sendromu
CALR	Kalretikülin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ET	Esansiyel Trombositemi
IFN-α	Interferon-alfa
JAK2	Janus-tipi Tirozin Kinaz 2
KEL	Kronik Eozinofilik Lösemi
Kİ	Kemik İliği
KML	Kronik Myeloid Lösemi
KNL	Kronik Nötrofilik Lösemi
KVR	Kardiyovasküler Risk
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MPL	Miyeloproliferatif Lösemi Virüs Onkogeni
MPN	Miyeloproliferatif Neoplazm
PEG-IFN	Pegile Interferon
PMF	Primer Miyelofibrozis
Pre-MF	Pre-Miyelofibrozis
PV	Polisitemia Vera
STAT	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatör Proteinleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel Trombositemi (ET); izole trombositoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlar ile karakterize BCR-ABL negatif miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN) [1,2]. Literatürdeki çalışmalarda, ET tanısı alan kadın hasta sayısı, erkek hasta sayısının yaklaşık 2 katıdır [3]. Ortalama tanı yaşı 60'tır [4]. ET için yılda 1-2.5/100.000 yeni vaka görülme sıklığı mevcuttur [5]. ET'de yaşam beklentisi normale yakın [6, 7] olup, hastalığın prevalansı popülasyonda tahmini olarak 9-24/100.000 arasında değişmektedir [8]. ET tanılı hastaların %60-65'inde Janus-tipi tirozin kinaz 2 (JAK2) mutasyonu, %20-25'inde kalretikülin 2 (CALR) mutasyonu ve %5'inde miyeloproliferatif lösemi virüs onkogeni (MPL) mutasyonu görülmektedir. JAK2, CALR ve MPL mutasyonu negatif (üçlü negatif) olan hastaların oranı ise %10-15 kadardır [9, 10]. ET, BCR-ABL negatif MPN'lerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır [11]. ET hastalarının yaklaşık yarısı, başka bir nedenle bakılan tam kan sayımında trombositoz görülmesi üzere rastlantısal olarak saptanmaktadır. Diğerleri, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, erken doyma gibi hastalıkla ilişkili semptomlar veya komplikasyonlar (tromboz, kanama, ilk trimesterde fetal kayıp öyküsü) ile başvurmaktadır [12]. ET tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine dayanmaktadır.

ET tanılı hastaların çoğunluğunda beklenen yaşam süresi normale yakın olmasına rağmen, hastalığın ilerleyen dönemlerinde tromboz, kanama ve akut miyeloid lösemiye (AML) transformasyon gibi ciddi komplikasyon riskleri mevcuttur [13]. 60 yaşın üstünde olmak ve öncesinde tromboz öyküsü olması tromboz gelişimini artırmaktadır [14]. Ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara kullanımı ve obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin (KVR) de ET'de tromboz gelişimini belirlemede önemli olduğu bilinmektedir [15].

Bu çalışmada ET'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, komplikasyonları ile komplikasyonlara eğilimi arttıran özelliklerin saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

MPN, miyeloid seride proliferasyon ile karakterize kök hücre hastalıklarıdır. DSÖ 2016 sınıflamasına göre MPN'ler; kronik miyeloid lösemi (KML), kronik nötrofilik lösemi (KNL), polisitemia vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF), ET, kronik eozinofilik lösemi (KEL), sınıflandırılmayan MPN olarak ayrılmaktadır [16].

ET, PV ve PMF BCR-ABL negatif MPN olarak bilinmektedir [17]. ET, primitif multipotansiyel hematopoetik hücreden köken alan trombosit sayısında artış ile karakterize klonal bir hastalıktır. Tanıda açıklanabilir reaktif bir neden veya KML, PV ve PMF gibi tanımlanmış diğer kronik miyeloid hastalıkların dışlanması esas alınmaktadır [18]. Hastaların % 90'ında JAK2, CALR ve MPL mutasyonları görülmekle birlikte etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

ET ilk olarak Avusturyalı patologlar Alfred Goedel ve Emil Epstein tarafından 1934 yılında tanımlanmış ve o zamanlar hemorajik trombositemi olarak adlandırılmıştır. 1951 yılında William Dameshek tarafından KML, PV ve PMF ile birlikte miyeloproliferatif bozukluklar olarak sınıflandırılmıştır [16]. 2005 yılında JAK2, 2006 yılında MPL, 2013 yılında da CALR mutasyonlarının keşfiyle hastalığın patogenezi ve prognozuyla ilgili önemli gelişmeler izlenmiştir [19].

2.2. Epidemiyoloji

BCR-ABL negatif MPN grubundaki hastalar içinde en sık görülen hastalık ET'dir [11]. ET insidansının yılda 1-2.5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır. ET'nin ortalama görülme yaşı 60 /yıl olup, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülmektedir [20]. ET'de yaşam beklentisi normale yakın [6, 7] olup, hastalığın prevalansı popülasyonda tahmini olarak 9-24/100.000 arasında değişmektedir [8].

2.3. Patogenez

ET, kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi ve periferik dolaşımda artmış trombosit sayısı ile karakterize BCR-ABL negatif MPN'dir [21]. Kemik iliğindeki

megakaryositik hiperplazinin etiyojisi hala tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarının keşfi ve bu mutasyonların ET tanı hastaların %90'ında pozitif olması, mutasyonlar ile trombosit üretimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [22].

JAK2 geni 9. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Sitoplazmik tirozin kinazlardan olan JAK2, hematopoetik büyüme faktörü reseptörlerinin sinyal iletiminde anahtar rol oynamaktadır [23]. JAK proteinleri çok sayıda hücre yüzey reseptörü ile ilişkilidir ve bu sebeple JAK/STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör proteinleri) sinyal yollarını aktive eder. 2005 yılında JAK2 geninin 617. kodonundaki fenilalanin valin nokta mutasyonu (JAK2V617F) bulunmuştur [24]. Bu mutasyon sonucu yolların hiperaktivasyonu ile kontrolsüz bir şekilde trombopoiesis meydana gelmektedir [25].

JAK2V617F mutasyonunun bulunmasından bir yıl sonra, 2006 yılında MPL mutasyonu tanımlanmış ve hastaların %5'inde pozitif olarak bulunmuştur. MPL geni trombopoetin reseptör genini kodlamaktadır. En sık izlenen MPL gen mutasyonu 515 kodonunun exon 10 nokta mutasyonudur [25]. 2013 yılında JAK2 ve MPL mutasyonu negatif ET hastalarında %60-65 oranında 19. kromozomun kısa kolunda bulunan CALR geninde somatik mutasyon tespit edilmiştir [26]. ET hastalarında takip ve prognozda mutasyon varlığı oldukça önemlidir. JAK2 mutasyon pozitifliği olan hastalarda arteriyel ve venöz tromboz sıklığında anlamlı artış izlenmektedir [27].

2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

ET hastalarının yaklaşık %50'si tanı anında genellikle asemptomatiktir ve rastlantısal bakılan tam kan sayımında trombosit sayısı yüksekliği ile fark edilirler. Semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetler baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, akral paresteziler ve karın ağrısıdır [28].

Fizik muayenede en sık görülen bulgu splenomegali olup bu oran yaklaşık %35'tir [29]. Lenfadenopati ve hepatomegali ise çok daha nadir görülen bulgulardandır.

ET hastalarında %9-29 oranında tanı anında majör tromboz tespit

edilmektedir [12]. Arteriyel trombozların görülme sıklığı venöz trombozlardan fazladır. Kanama trombozdan daha az oranda izlenmektedir [30].

Sağlıklı yetişkin insanda trombosit sayısının $\geq 450 \times 10^9/L$ olmasına trombositoz denir. Trombositoz tespit edilen hastalarda yalancı trombositoz ekarte edilmesi açısından periferik yayma ile trombosit sayısı yüksekliği doğrulanmalıdır. Periferik yayma ile doğrulanmış trombositoz varlığından sonraki adımda reaktif trombositoz dışlanmalıdır. Reaktif trombositoz travma, cerrahi, demir eksikliği anemisi, ilaçlar gibi altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılması ile düzelen trombosit sayısı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır [31] (Tablo 1).

Tablo 1: Reaktif Trombositoz Nedenleri

Maligniteler	• Metastatik Kanser • Lenfoma
Malign olmayan hematolojik durumlar	• Akut hemoraji • Akut hemolitik anemi • Demir eksikliği anemisi • B12 vitamini eksikliği tedavisi
İnflamatuvar durumlar	• Vaskülitler ve romatolojik hastalıklar • İnflamatuvar barsak hastalığı • Çölyak hastalığı • Aspleni
Doku hasarı	• Yanık • Miyokard infarktüsü • Ağır travma • Akut pankreatit • Cerrahi sonrası dönem (özellikle splenektomi sonrası)
Enfeksiyonlar	• Kronik enfeksiyonlar • Tüberküloz
İlaçlar	• Vinkristin • Epinefrin, glukokortikoidler • İnterlökin 1B • Retinoik asit • Trombopoetin • Düşük molekül ağırlıklı heparin • Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki

Tanı için bakılan periferik yaymada trombosit sayı ve boyutlarında artış, farklı boyutlarda trombositlere eşlik eden polisitemi ve ılımlı lökositoz olabilmektedir. Kemik iliği patolojisi, belirgin megakaryositik hiperplazi ile sellülerite artışı gösterir. Sıklıkla artmış dev megakaryositler vardır, ancak megakaryositlerin genel morfolojisi oldukça normaldir. ET hastalarının pre-miyelofibrozis (pre-MF) hastalarından ayırımında kemik iliği biyopsisi tanı için oldukça önemlidir. Pre-MF hastalarında bakılan kemik iliği biyopsisinde displastik megakaryopoez ve nükleer hiperlobülasyon izlenmektedir [32].

ET tanı kriterlerinden biri olan JAK2 mutasyonu, hastalarının %60-65'inde pozitifdir, fakat negatifliği ile de tanı dışlanmamaktadır. JAK2 mutasyonu negatif vakalarda CALR ve MPL mutasyonu taranmalıdır. Vakaların %20-25'inde CALR mutasyonu ve %5-10'unda MPL mutasyonu pozitifdir [9].

ET tanısı, 2016 yılında yenilenen DSÖ tanı kriterleri ile konulmaktadır [17] (Tablo 2). 4 majör kriter veya 3 major ve en az 1 minör kriter varlığı ile tanı konulmaktadır.

Tablo 2: 2016 DSÖ ET Tanı Kriterleri

2016 DSÖ Kriterleri	
Major Kriterler	1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450 \times 10^9/L$ olması 2. Kemik iliğinde büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu izlenmeli, nötrofilik granülopoezde sola kayma ve eritropoezde artış olmamalıdır. Çok nadir olarak retikülin liflerinde minör artış (derece 1) olabilir. 3. PV, PMF, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması 4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı
Minör Kriterler	1. Klonal bir marker varlığı veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması
CALR: Kalretikülin, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, JAK: Janus Kinaz, MPL: Trombopoetin reseptör ilişkili gen, KML: Kronik Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, PMF: Primer Miyelofibroz, PV: Polisitemia Vera	

2.5. Prognoz ve Komplikasyon

ET tanılı hastaların bir kısmında normal yaşam süresi izlenirken, bir kısmında hastalık progresyonu veya mortal seyreden komplikasyonlar ile yaşam süresi azalmaktadır [33]. ET için ortalama yaşam süresi 60 yaşından büyük hastalarda 20 yıl, 60 yaşından küçük hastalarda 33 yıldır [34].

ET hastalarında en sık görülen komplikasyonlar sırasıyla tromboz, fibrotik veya lösemik transformasyon ve kanamadır. En sık görülen komplikasyon olan tromboz ile ilgili pek çok risk skorlaması belirlenmiştir. Tarihsel olarak hastalar, 60 yaşın üzerinde veya altında ve tromboz öyküsünün yokluğunu veya varlığını dikkate alan iki aşamalı modele göre düşük veya yüksek riskli gruplara ayrılmıştır. İki faktörün de olmaması ile hastalar düşük riskli kabul edilmektedir [35] (Tablo 3).

Tablo 3: ET'de Trombotik Risk İçin Geleneksel Skor

Düşük Risk	Yaş $\leq$ 60 ve tromboz yok
Yüksek Risk	Yaş $>$ 60 veya tromboz var

2012 yılında JAK2V617F mutasyonun ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığını açıklayan Esansiyel Trombositemi Uluslararası Prognostik Tromboz Skoru-Tromboz Modeli (International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia-thrombosis model, IPSET-t) adı verilen üç aşamalı bir skorlama modeli belirlenmiştir. Bu skorlama sisteminde JAK2V617F, tromboz, yaş ve KVR (Tablo 6) dikkate alınarak yapılmıştır. Düşük ve yüksek risk yanında orta risk grubu eklenmiştir. IPSET-t, risk skorlamaları arasında en sık kullanılandır [35] (Tablo 4).

Tablo 4: IPSET-Tromboz Skoru

Öğeler	Skor	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
JAK2V617F	2	<2 Puan	2 Puan	>2 Puan
Tromboz	2			
Yaş>60	1			
KVR>1	1			
KVR: Kardiyovasküler Risk Faktörü, JAK2V617F: Janus-tipi Tirozin Kinaz 2				

MPL mutasyonun bulunmasıyla IPSET skorlaması güncellenmiş ve revize edilmiş IPSET tromboz skoru olarak adlandırılmıştır. Ek olarak çok düşük risk sınıfı tanımlanmıştır [35] (Tablo 5).

Tablo 5: Revize Edilmiş IPSET-Tromboz Skoru

Çok Düşük Risk	Yaş≤60 ve tromboz yok	JAK2 veya MPL mutasyonu yok
Düşük Risk	Yaş≤60 ve tromboz yok	JAK2 veya MPL mutasyonu var
Orta Risk	Yaş>60 ve tromboz yok	JAK2 veya MPL mutasyonu yok
Yüksek Risk	Yaş>60 veya tromboz var	JAK2 veya MPL mutasyonu var

Tablo 6: Kardiyovasküler Risk Faktörleri (KVR)

Kardiyovasküler Risk Faktörleri
• Hipertansiyon
• Dislipidemi
• Diyabet
• Sigara Kullanımı
• Obezite

ET'nin 15 yılda post-ET miyelofibroze transformasyon oranı %4-11 iken, aynı süre zarfında lösemik transformasyon oranı %2.1-5.3'tür [33]. Miyeloproliferatif Neoplazmlar Araştırma ve Tedavisi Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, IWG-MRT) post-ET MF tanı kriterleri belirlemiştir [36] (Tablo 7).

ET'li hastalarla yapılan bir çalışmada, genel sağkalım için risk faktörleri; ileri yaş, tromboz öyküsü, lökositöz ve anemi olarak bulunmuştur. Lösemisiz sağkalım için risk faktörleri tromboz ve aşırı trombositöz (trombosit sayısı $>1000 \times 10^9/L$) olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada, fibrotik dönüşüm için risk faktörleri arasında ileri yaş ve anemi bulunmuş, JAK2V617F mutasyonun varlığı daha düşük bir fibrotik dönüşüm riski ile ilişkilendirilmiştir [37].

Tablo 7: Post-ET MF İçin IWG-MRT Kriterleri

Post-ET Miyelofibrozis (PET-MF)	
Gerekli kriterler	• DSÖ kriterlerini sağlayan ET ön tanısı • Grade 2≥ kemik iliği fibrozisi
Ek kriterler (iki tanesi gereklidir)	• Anemi veya hemoglobin düzeyinde ≥2 g/dL azalma • Lökoeitroblastozis • Yeni gelişen splenomegali veya dalak boyutunda ≥5 cm artış • Artmış LDH (laktat dehidrogenaz) • En az bir sistemik semptomun varlığı

ET tanılı hastalarda kanama, çok sık tanımlanan bir komplikasyon olmamakla beraber 2012 yılında yapılan 891 hastalı uluslararası çalışmada 55 (%6,17) hastada majör kanama meydana gelmiştir. En sık izlenen gastrointestinal ve ürogenital sistem kanamalarıdır [12]. Hastalarda aşırı trombositoz varlığı akkiz von Willebrand Sendromu (AvWS) ve dolayısıyla kanama riski ile ilişkili olabilmektedir [38].

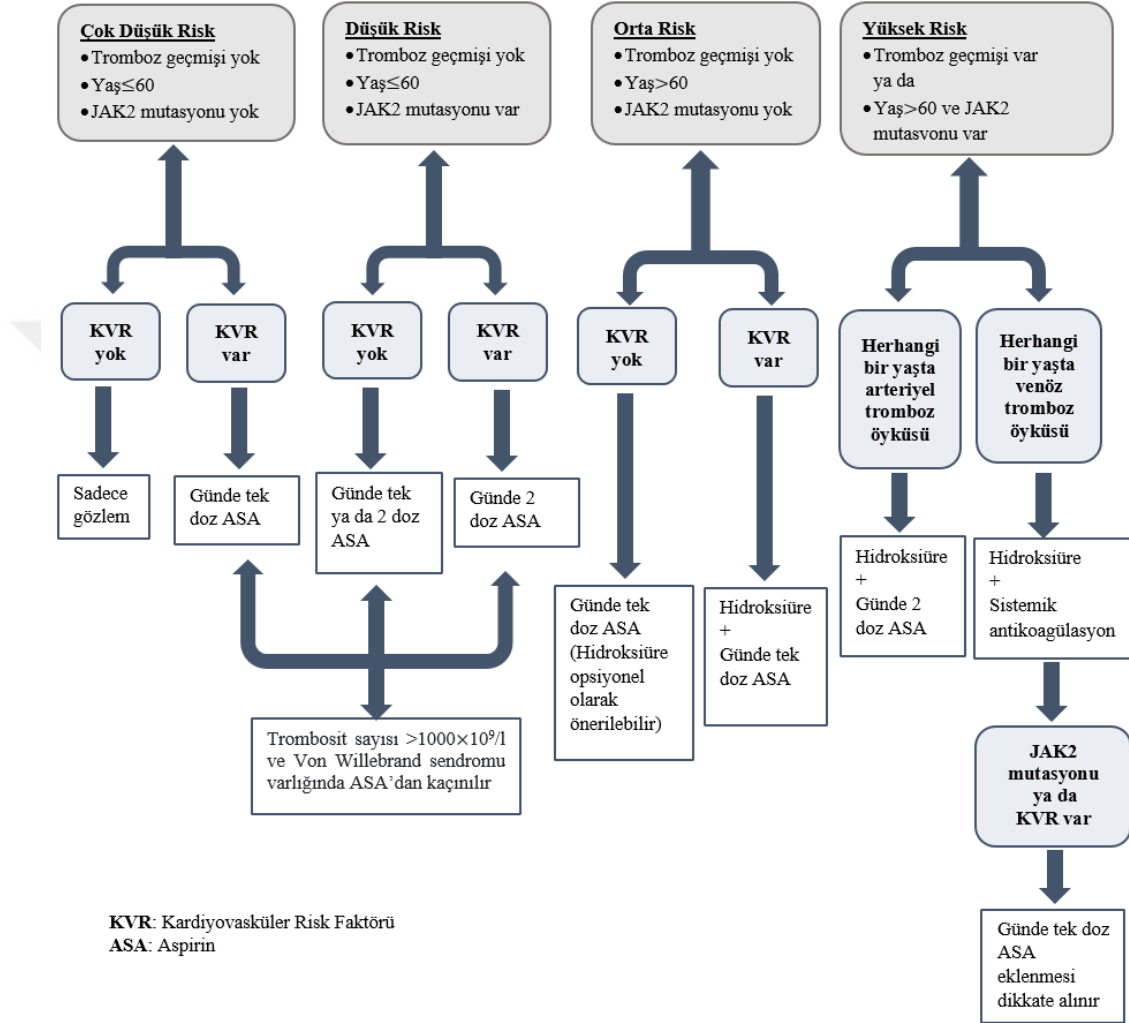
2.6. Tedavi

ET'de tedavinin amacı trombotik ve hemorajik risklerin azaltılması, miyeloproliferasyonun kontrolü, semptomların iyileştirilmesi, komplikasyonların yönetimi ve hedef trombositlerin $<400 \times 10^9/L$ 'ye düşürülmesidir [39]. Tedaviyi planlamada en sık 60 yaşın üzerinde olma, tromboz öyküsü, JAKV617F mutasyonu ve KVR varlığı kriterlerine sahip IPSET-tromboz skarlama sistemi kullanılmaktadır. Hasta takibinde risk gruplarına göre ilaçsız gözlemden sitoredüktif tedavilere kadar geniş bir skala mevcuttur (Şekil 1).

Çok düşük riskli hastaların KVR faktörü olmaması halinde sadece gözlem ile takip edilmesi önerilmekteyken, KVR faktörü varlığında günde tez doz asetilsalisilik asit (ASA) başlanması önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda düşük doz ASA'nın JAK2 mutasyonu pozitif, düşük riskli ET hastalarında venöz trombozun önlenmesinde ve KVR faktörleri olan hastalarda arteriyel trombozun önlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir [40].

Ayrıca ET ile ilişkili vazomotor (mikrovasküler) semptomların hafifletilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir [40]. Bu nedenle düşük riskli hastalarda KVR faktörü olmaması halinde günde tek veya iki doz ASA başlanması önerilmekteyken, KVR faktörü varlığında günde iki doz ASA başlanması önerilmektedir.



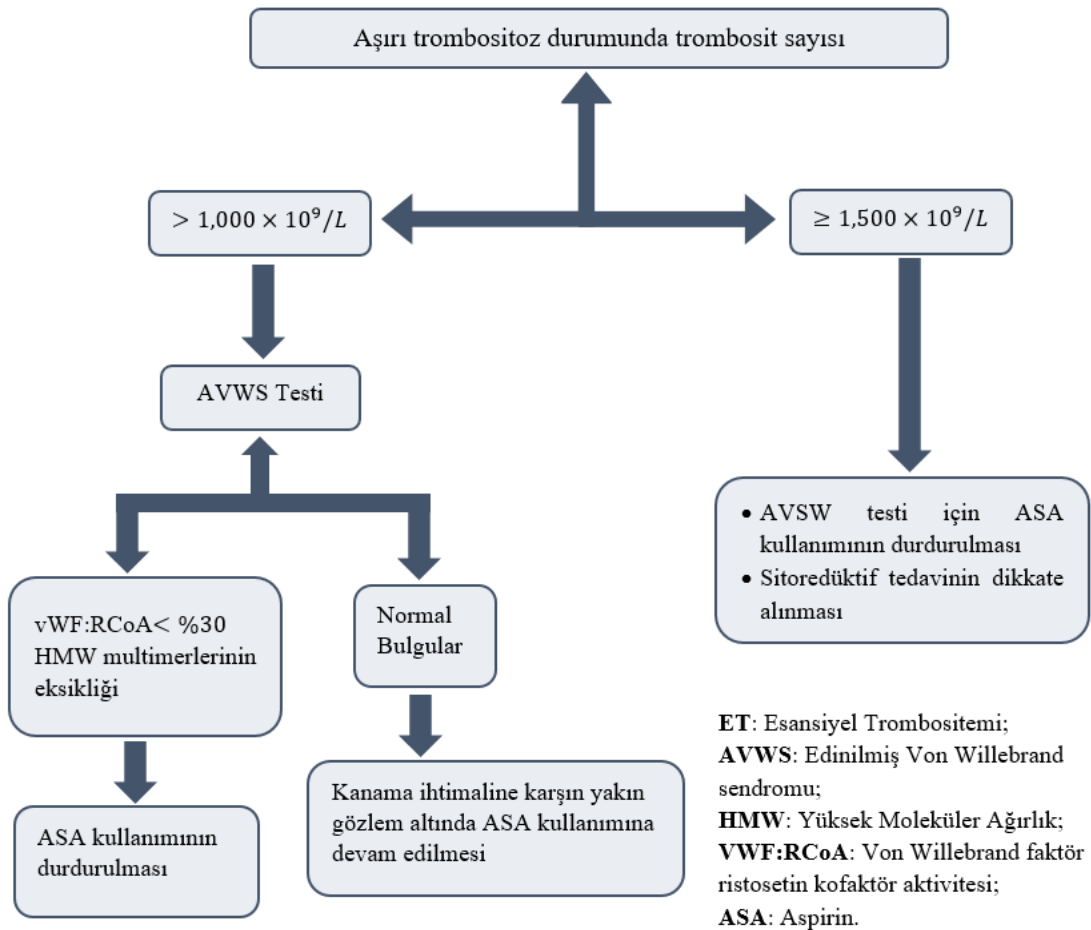
Şekil 1: ET'de Tedavi Şeması

Orta riskli hastalarda KVR faktörü olmaması halinde günde tek doz ASA (opsiyonel olarak tedaviye hidroksiüre eklenmesi önerilir) başlanması önerilmekteyken, KVR faktörü varlığında günde tek doz ASA ile birlikte hidroksiüre başlanması önerilmektedir.

Yüksek riskli hastalarda, tromboz öyküsü arteriyel kaynaklı ise günde iki doz ASA ile birlikte hidroksiüre başlanması önerilirken, venöz kaynaklı trombozlarda

sistemik antikoagülasyon ile birlikte hidroksiüre başlanması önerilmektedir. Venöz tromboz öyküsüne ek olarak JAK2 mutasyon pozitifliği veya KVR faktörü varlığında sistemik antikoagülasyon ve hidroksiüre tedavisine günde tek doz ASA eklenmesi önerilmektedir.

Yeni tanı ET hastalarının yaklaşık %22'si aşırı trombositoz olarak adlandırılan $\geq 1000 \times 10^9/L$ trombosit sayısı ile tanı almaktadır [41]. Bu hastalarda akkiz vWS nedeniyle ASA tedavisi ile kanama riski yüksek olabileceğinden ristosetin kofaktör aktivitesi çalışılması ve %30'dan az olması halinde ASA tedavisinden kaçınılması önerilir [35] (Şekil 2). Aşırı trombositozu olan düşük riskli hastalarda trombosit sayısını $100-400 \times 10^9/L$ 'ye düşürmesi için sitoredüktif tedaviler önerilmektedir [42].



Şekil 2: Aşırı Trombositozu Olan Hastalarda ASA Kullanımına Yaklaşım

Orta ve yüksek riskli vakalarda düşük doz ASA ile beraber önerilen birinci

tercih sitoreduktif ajan hidroksiüredir. Hidroksiüre, ribonükleozid redüktaz enziminin inhibisyonu yoluyla DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) sentezini ve onarımını yavaşlatıp nonselektif kemik iliği supresyonuna yol açarak etki etmektedir [43]. Yapılan randomize bir çalışma, hidroksiürenin trombosit sayısını kontrol ettiğini ve yüksek tromboz riski olan hastalarda trombotik olay insidansını azalttığını göstermiştir. Tek başına hidroksiüre ile tedavi edilen hastalarda lösemik dönüşüm insidansı düşükken (%3-4), birden fazla sitotoksik ajan verilen hastalar ise akut miyeloid lösemi için yüksek risk altındadır. Artan bu riskin tedavinin bir etkisi mi, yoksa agresif hastalığın bir sonucu mu olduğu açık değildir [18]. Fakat bu sebeple özellikle 40 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir [44]. Aynı zamanda teratojenik özelliği nedeniyle gebelerde kullanılamamaktadır.

Yapılan bir çalışmada, hastaların %20'sinde hidroksiüre intoleransı veya direnci tespit edilmiştir [43]. Bu durumda tercih edilecek olan tedavi rejimi anagrelid olmaktadır. Anagrelid, bir trombosit agregasyon inhibitörü olarak geliştirilmiş, ancak sonrasında yapılan insan çalışmalarında trombosit agregasyonunu inhibe etmek için gereken miktardan daha düşük dozlarda trombosit sayısını azalttığı bulunmuştur [45]. Daha önceki çalışmalarda hidroksiüre rejiminin anagrelide üstün olduğu bulunmuştur, fakat 2002-2006 yılları arasında yapılan toplam 259 hastalı (anagrelid kolu 122, hidroksiüre kolu 137 hasta) ANAHYDRET çalışmasında iki tedavi grubu arasında ET ile ilişkili majör ve minör trombohemorajik olayların sıklığında anlamlı fark bulunamamıştır [46]. Bu nedenle, yüksek riskli ET hastalarında birinci basamak tedavi olarak hidroksiüre ve ASA kullanılırken, hidroksiüre intoleransı olan hastalarda anagrelid tercih edilebilmektedir.

Hidroksiüre ile tedavi başarısızlığı sergileyen, tedavi sırasında hamile kalan veya emziren hastalarda interferon- α 'da (IFN- α) kullanılabilir. Fakat grip benzeri semptomlar, yorgunluk ve nöropsikiyatrik semptomlar dahil olmak üzere tolere edilemeyen yan etkiler ve sık uygulama ihtiyacı, IFN- α 'nın ET'de kullanımını sınırlamaktadır. Klinik çalışmalarda IFN- α ile tedavi edilen ET'li hastaların %20-50'si yan etkiler nedeniyle 1-2 yıl içinde tedaviyi bırakmaktadır [47].

Daha yakın zamanlarda daha iyi tolere edilen ve daha az sıklıkta uygulamaya izin veren daha yeni pegile IFN- α (PEG-IFN) formülasyonları, ET'li hastalar için

terapötik bir seçenek olarak IFN- α 'ya olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır. Hidroksiüreye dirençli hastalar için PEG-IFN, etkili bir ikinci basamak tedavi seçeneği sunmaktadır [47].

Tedavi yanıtı değerlendirmede Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Network, ELN) kriterleri kullanılmaktadır. Yanıt kriterleri; ET semptomlarının olmaması, hepatosplenomegali olmaması, trombosit sayısının $400 \times 10^9/L$ altında olması, lökosit sayısının $10 \times 10^9/L$ altında olması, herhangi bir tromboembolik komplikasyon olmaması ve kemik iliğinde grade 1'den fazla fibrozis olmaması şeklinde sıralanmaktadır [48].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.03.2022 tarih ve 24237859-227 sayılı onayı ile 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji polikliniğine başvuran ET tanısıyla takip edilen 176 hasta ile yapılmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18 yaşın üstünde olan, tanı anındaki laboratuvar değerlerine ulaşılabilen ve bilgileri eksik olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji polikliniğine 2010-2020 yılları arasında başvuran 397 hasta belirlenmiş olup tanı anında laboratuvar değerleri bilinmeyen ve patoloji bilgileri olmayan 221 hasta çalışmadan elenmiş ve çalışma 176 kişiyle yapılmıştır.

Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tanı tarihi, başvuru semptomları, tanı anındaki laboratuvar değerleri, tanı anındaki kemik iliği bulguları, batin ultrasonografi ile değerlendirilen olguların dalak ve karaciğer boyutu, komorbid hastalıkları, JAK2, MPL ve CALR mutasyon analizleri kaydedilmiştir. Hastalar geleneksel tromboz skoru ile düşük ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların takibi sürecinde aldığı tüm tedaviler ve ilaç yan etkileri değerlendirilmiştir. Komplikasyonlar arteriyel tromboz, venöz tromboz, kanama, AML transformasyonu ve MF transformasyonu olarak ayrı ayrı sınıflandırılmış ve görülen komplikasyonlar tarihleri ile kaydedilmiştir. Son olarak hastaların son durumu ve son vizit tarihi kaydedilmiş, ölen hastaların ölüm tarihi ve ölüm nedeni belirtilmiştir.

Çalışmada öncelikle olguların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları, başlanan tedaviler tanımlanmıştır. Komplikasyonlar hemoraji, tromboz ve transformasyon olarak sınıflandırılıp komplikasyon ile yaş ve cinsiyet ilişkisi değerlendirilmiştir. Risk gruplarına göre hastalar ikiye ayrılmış, düşük ve yüksek riskli hastalar klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Sağkalımda ve komplikasyonda önemli bir özellik olan yaş faktöründe 60 yaş sınırını alıp hastalar 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır.

Bu iki grup arasında komplikasyon, laboratuvar değerleri, sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır.

Mutasyon analizlerine göre hastalar sınıflandırılmış ve mutasyon analizinin türüne göre popülasyon özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; ölçümsel değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (std), ortanca, minimum (min), maksimum (max) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Grupların ortalama sağkalım süreleri Log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Grupların ortalama sağkalım süreleri ve sağkalım hızları Kaplan-Meier Sağkalım Analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 96'sı (%54,5) kadın, 80'i (%45,5) erkek olmak üzere 176 hasta ile yapılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

		N	%
Cinsiyet (n:176)	Kadın	96	54.5
	Erkek	80	45.5

N: Olgu Sayısı, %: Yüzde Oran

Olguların tanı yaşları 20-87 arasında değişmekte olup, ortanca yaş 64, yaş ortalaması ise 57.50 ± 12.72 olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların Yaşa Göre Dağılımı

	Min-Max	Ortanca	Ort. ($\pm$ Std)
Tanı Yaşı (n:176)	20-87	64	57.50 ± 12.72

Min-Max: Minimum-Maksimum, **Ort. ($\pm$ Std):** Ortalama ($\pm$ Standart sapma)

Bilgilerine ulaşılabilen 121 hastanın 68'i (%56) tanı anında semptomatikken, 53'ü (%44) bakılan kan sayımında rastlantısal trombositoz izlenmesi ile kurumumuza yönlendirilmiştir. Hastaların en sık başvuru şikayetleri halsizlik (%44), baş ağrısı (%20), parestezi (%16), dispne (%13), kaşıntı (%11), baş dönmesi (%5), kulak çınlaması (%5), karın ağrısı (%5), terleme (%4), bulanık görme (%3), ekimoz (%3), kilo kaybı (%1), erken doyma (%1) olarak saptanmıştır. Hastaların 13'ü (%10) arteriyel tromboz, 15'i (%12) venöz tromboz öyküsü ile tanı almıştır (Tablo 10).

Anamnez bilgilerine ulaşılabilen 123 hastanın 70'i (%56.9) tanı anında antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanmamaktadır. 41 (%33.3) hasta sadece antiagregan ilaç, 9 (%7.3) hasta sadece antikoagülan ilaç kullanmaktadır. 3 (%2.4) hasta ise hem antiagregan hem antikoagülan tedavi birlikte almaktadır.

Tablo 10: ET Hastalarının Başvuru Nedenleri ve Sıklığı

Başvuru Nedeni (n:121)	%
Asemptomatik (n:53)	%44
Semptomatik (n:68)	%56
Halsizlik	%44
Baş Ağrısı	%20
Parestezi	%16
Dispne	%13
Venöz tromboz	%12
Kaşıntı	%11
Arteriyel tromboz	%10
Baş dönmesi	%5
Kulak çınlaması	%5
Karın ağrısı	%5
Terleme	%4
Bulanık görme	%3
Ekimoz	%3
Kilo kaybı	%1
Erken doyma	%1

Bilgilerine ulaşılabilen 123 hastanın 64'ünün (%52) tanı anında en az bir kronik hastalığı mevcutken 59'unun (%48) kronik hastalığı yoktur. Kronik hastalığı olan hastaların 52'sinin (%81) hipertansiyonu, 24'ünün (%37) koroner arter hastalığı, 16'sının (%25) hiperlipidemisi, 15'inin (%23) diyabeti, 6'sının (%9) obezitesi, 5'inin (%7) periferik arter hastalığı mevcuttur (Tablo 11).

Tablo 11: ET Hastalarının Komorbid Hastalıkları

Kronik Hastalık (n:123)	%
Yok (n:59)	%48
Var (n:64)	%52
Hipertansiyon	%81
Koroner arter hastalığı	%37
Hiperlipidemi	%25
Diyabet	%23
Obezite	%9
Periferik arter hastalığı	%7

Batın ultrasonografisi ile değerlendirilen 108 olgunun 42'sinin (%39) splenomegalisi mevcut olup, 66'sının (%61) dalak boyutu normaldir. Splenomegalisi olan hastalarda ortalama dalak boyutu 152.95 ($\pm$ 19.5) mm'dir (Tablo 12).

Tablo 12: ET Hastalarında Splenomegali Varlığı ve Dalak Boyutu

Splenomegali (n:108)	N		%
	Var	42	39
	Yok	66	61
Dalak Boyutu (mm) (n:42)	Ortanca	Ort ($\pm$ std)	Min-Max
	150	152.95 ($\pm$ 19.5)	130-195
Min-Max: Minimum-Maksimum, Ort. ($\pm$std): Ortalama ($\pm$ Standart sapma)			

Anamnez bilgilerine ulaşılabilen 142 hastanın tanı anında bakılan tromboz risk skorlama sistemi ile 68'i (%47.9) düşük risk, 74'ü (%52.1) yüksek risk olarak kabul edilmiştir. Risk skorlaması olarak, geleneksel risk skorlama sistemi kullanılmıştır. Hasta anamnezlerinde KVS faktörlerinden sigara kullanımı verisinin eksik olması nedeniyle hastalarda tromboz riski skorlaması için IPSET-t Skorlama Sistemi kullanılamamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Geleneksel Tromboz Risk Skorlamasına Göre Olguların Dağılımı

Risk Skorlaması (n:142)	%
Düşük Risk (n:68)	%47.9
Yüksek Risk (n:74)	%52.1

Olguların tanı anındaki bakılan laboratuvar parametrelerinde; ortalama hemoglobin (hb) değeri 13.95 ($\pm$ 1.94) g/dL, ortalama lökosit değeri 11.968 ($\pm$ 7.111) $\times 10^9$ /L ortalama trombosit değeri 945.789 ($\pm$ 366.593) $\times 10^9$ /L ve ortalama LDH değeri 339.8 ($\pm$ 175.34) U/L'dir (Tablo 14).

Tablo 14: Olguların Tanı Anında Bakılan Laboratuvar Parametreleri

	Min-Max	Ortalama ($\pm$ STD)
Hemoglobin (g/dL)	7.7-18.8	13.95 ($\pm$ 1.94)
Lökosit ($\times 10^9$ /L)	3.9-73.4	11.968 ($\pm$ 7.111)
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	304-2583	945.789 ($\pm$ 366.593)
LDH (U/L)	154-1620	339.8 ($\pm$ 175.34)
Min-Max: Minimum-Maksimum, Ort. ($\pm$Std): Ortalama ($\pm$ Standart sapma)		

JAK2 mutasyonu, olguların 123'ünde (%70) pozitif iken 53'ünde (%30) negatiftir. CALR mutasyonu bakılan 35 olgunun 24'ü (%68.5) negatif, 11'i (%31.5) pozitif saptanmıştır. MPL mutasyonu 22 olguda bakılmış olup 20 (%91) olguda negatif iken sadece 2 (%9) olguda pozitifdir (Tablo 15).

Tablo 15: Olguların Mutasyon Analizi

	Tetkik Edilen Toplam Vaka Sayısı	Pozitif	Negatif
JAK2	176	123 (%70)	53 (%30)
CALR	35	11 (%31.5)	24 (68.5)
MPL	22	2 (%9)	20 (%91)

JAK2: Janus kinaz; **CALR:** Kalretikülin; **MPL:** Miyeloproliferatif lösemi virüs onkogeni

176 olgunun tanı anında bakılan kemik iliği biyopsi örneklerinde; hastaların 56'sı (%31.8) normosellüler, 118'i (%67) hipersellüler, 2'si (%1.2) ise hiposellüler olarak değerlendirilmiştir. Kemik iliği fibrozis derecesi bakıldığında ise hastaların 77'sinde (%43.8) grade 0, 84'ünde (%47.7) grade 1, 14'ünde (%8) grade 2, 1'inde (%0.5) grade 3 fibrozis saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Olgularda Kemik İliği Biyopsi Özellikleri

	Kemik İliği Özellikleri (n:176)	Sayı/Oran
Sellülarite	Normosellüler	56 (%31.8)
	Hipersellüler	118 (%67)
	Hiposellüler	2 (%1.2)
Fibrozis Skoru	Grade 0	77 (%43.8)
	Grade 1	84 (%47.7)
	Grade 2	14 (%8)
	Grade 3	1 (0.5)

176 olgunun tedavileri incelendiğinde, tedavinin herhangi bir döneminde 131 (%74.4) hastanın ASA, 138 (%78.4) hastanın hidroksiüre, 18 (%10.2) hastanın anagrelid ve 7 (%4) hastanın IFN kullandığı saptanmıştır. 4 (%2.3) hasta ise ilaçsız gözlem ile takip edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: ET Hastalarında Verilen Tedavilerin Dağılımı

		N	%
Tedavi*	ASA	131	74.4
	Hidroksiüre	138	78.4
	Anagrelid	18	10.2
	IFN	7	4

ASA: Asetilsalisilik asit; **IFN:** İnterferon
 * Tedavinin herhangi bir döneminde ilaç kullanımını ifade eder.

İlaç yan etki açısından 123 hastanın kayıtları değerlendirilebilmiş ve 16 (%13) hastada en az bir yan etki görülmüştür. Bunlardan 8'inde (%6.5) sitopeni, 4'ünde (%3.2) kanama, 3'ünde (%2.4) sitopeni ile beraber kanama ve 1'inde (%0.8) bulantı-kusma şikayetleri görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18: ET Hastalarında Verilen Tedavilerde İzlenen Yan Etkiler

İlaçlar	Toplam (Tedaviyi Alan Kişi Sayısı)	Yan Etkiler (Kişi Sayısı)			
		Sitopeni	Kanama	Kanama+ Sitopeni	Bulantı-Kusma
ASA	30		1 (%3.3)		
ASA+HU	81	4 (%4.9)	1 (%1.2)	1 (%1.2)	
ASA+HU+Anagrelid	13	2 (%15.3)	2 (%15.3)	2 (%15.3)	
HU	36	1 (%2.7)			1 (%2.7)
HU+Anagrelid	5	1 (%20)			

ASA: Asetilsalisilik asit; **HU:** Hidroksiüre

Komplikasyonlar;

123 hastanın takip kayıtlarına ulaşılabilmiştir ve hastaların 20'sinin (%16.3) takiplerinde en az bir komplikasyon (kanama, tromboz, MF veya AML transformasyonu) izlenirken, 103'ü (%83.7) komplikasyonsuz takip edilmiştir. Tanı anında bilgilerine ulaşılabilen 121 hastada ise kanama veya tromboz komplikasyonlarıyla tanı alan 28 (%23) hasta tespit edilmiştir (Tablo 19).

123 hastada takip kayıtlarına ulaşılabilmiştir ve hastaların 12'sinde (%9.7) transformasyon tespit edilmiştir. Transformasyon saptanan 12 olgudan 11'inde (%91.7) fibrotik tip, 1'inde de (%8.3) lösemik tip transformasyon izlenmiştir (Tablo 19). Ortalama transformasyon yaşı 63.16 (± 7.78) olup minimum hasta yaşı 40,

maksimum hasta yaşı 84 ve ortalanca hasta yaşı 64'tür.

123 hastanın 33'ünde (%26.8) tromboz geliştiği saptanmıştır. Ortalama tromboz yaşı 60.1 (± 18.94) olup minimum hasta yaşı 20, maksimum hasta yaşı 87 ve ortalanca hasta yaşı 69'dur. Tromboz saptanan 33 hastanın 26'sında (%78.8) tromboz tanı anı veya öncesinde, 7'sinde (%21.2) ise takipte görülmüştür. Tromboz saptanan 33 olgudan 15'inde (%45.5) venöz, 15'inde (%45.5) arteriyel ve 3'ünde (%9) hem arteriyel hem de venöz tromboz olduğu görülmüştür (Tablo 19). Takipte tromboz gelişen 7 hastanın 2'sinde (%28.6) miyokart enfarktüsü, 1'inde (%14.3) splenik infarkt, 1'inde (%14.3) abdominal aortada trombüs, 1'inde (%14.3) pulmoner tromboemboli ile derin ven trombozu, 1'inde (%14.3) portal ile splenik ven trombozu, 1'inde (%14.3) ise derin ven trombozu ile periferik arter hastalığı raporlanmıştır.

123 hastanın 4'ünde (%3.2) hemoraji saptanmıştır. Hemorajinin 2 olguda (%50) tanı anında, 2 olguda (%50) ise takip sırasında geliştiği görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19: ET Hastalarında Tanıda ve Takipte Saptanan Komplikasyonlar

		N	%
TROMBOZ	Var	33	26.8
	Yok	90	73.2
	Venöz	15	45.5
	Arteriyel	15	45.5
	Arteriyel ve Venöz	3	9
	Tanıda	26	78.8
	Takipte	7	21.2
TRANSFORMASYON	Var	12	9.8
	Yok	111	90.2
	Fibrotik	11	91.7
	Lösemik	1	8.3
HEMORAJİ	Var	4	3.2
	Yok	119	96.8
	Tanıda	2	50
	Takipte	2	50

Takipte komplikasyon izlenen 20 hastanın 10'u (%50) kadın, 10'u (%50) erkek olup cinsiyet ile komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı fark

izlenmemiştir (p=0.989) (Tablo 20).

Tablo 20: Komplikasyon ve Cinsiyet İlişkisi

		Kadın (n:62)	Erkek (n:61)
Komplikasyon	Var (n:20)	10 (%50)	10 (%50)
	Yok (n:103)	52 (%50.5)	51 (%49.5)

Takipte komplikasyon izlenen hastaların 15'inde tanı anında dalak boyutu değerlendirilmesi yapılmış olup 11'inde (%73.3) splenomegali izlenmişken, 4'ünde (%26.7) dalak boyutu normaldir. Takiplerinde komplikasyon izlenme riski, splenomegali tespit edilen vakalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.011) (Tablo 21).

Tablo 21: Komplikasyon ve Splenomegali İlişkisi

		Splenomegali var (n:36)	Splenomegali yok (n:46)
Komplikasyon	Var (n:15)	11 (%73.3)	4 (%26.7)
	Yok (n:67)	25 (%37.3)	42 (%62.7)

Sağkalım analizleri;

Çalışmada 176 olgunun 125'i (%71) sağ iken, 51'i (%29) farklı nedenlerle ölmüştür. 51 hastanın 43'ünün (%84.3) ölüm nedeni bilinmemekle beraber 2 (%3.9) hasta kanama, 1 (%2) hasta tromboz, 1 (%2) hasta lösemik transformasyon ve 4 (%7.8) hasta da diğer komorbid hastalıkları nedeniyle ölmüştür.

Tüm olgularda ortalama sağkalım süresi 93.1 (±4.82) aydır. Ortanca sağkalım süresi 112.46 ay olup en kısa 77.41 ay, en uzun sağkalım süresi ise 147.43 aydır (Tablo 22).

Kadınlarda ortalama yaşam süresi 98.54 ay iken, erkeklerde 87.88 aydır ve kadınlar ile erkeklerde ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0.389) (Tablo 22).

60 yaş altı bireylerde ortalama sağkalım süresi 120.7 ay iken, 60 yaş üstü bireylerde 73.08 aydır ve 60 yaş altı ile 60 yaş üstü bireylerde ortalama sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0.001$) (Tablo 22).

JAK2 mutasyonu negatif hastaların ortalama sağkalım süresi 100.05 ay iken, JAK2 mutasyonu pozitif hastaların 91.37 aydır ve JAK2 mutasyon pozitif ile negatif hastaların ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.751$) (Tablo 22).

Kemik iliğinde grade 0 fibrozis izlenen hastaların ortalama sağkalım süresi 96.99 ay, grade 1 fibrozis izlenen hastaların 93.53 ay, grade 2 fibrozis izlenen hastaların 58.20 ay ve grade 3 fibrozis izlenen hastaların 58.25 aydır. Kemik iliğinde grade 0-1 fibrozis ile grade 2-3 fibrozis olan hasta grupları arasında sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p=0.004$) (Tablo 22).

Tanı anında arteriyel veya venöz trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 83.33 ay iken, trombozu olmayan hastaların 108.21 ay olup ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.092$) (Tablo 22).

Tanı anında splenomegalisi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 79.57 ay iken, splenomegalisi olmayan hastaların 106.8 ay olup ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık mevcuttur ($p=0.055$) (Tablo 22).

Tanı anında tromboz risk skorlamasına göre düşük risk kabul edilen hastaların ortalama sağkalım süresi 119.45 ay iken, yüksek risk kabul edilen hastaların 76.26 ay olup ortalama sağkalım süreleri istatistiksel olarak önemli düzeyde birbirinden farklıdır ($p<0.001$) (Tablo 22).

Takiplerinde komplikasyon olmayan grupta ortalama sağkalım süresi 108.11 ay iken, komplikasyon olan grupta 70.42 ay olup komplikasyon olan ve olmayan grupta ortalama sağkalım süreleri istatistiksel açıdan önemli düzeyde birbirinden farklıdır ($p=0.002$) (Tablo 22).

Tanı anında veya takipte arteriyel ve/veya venöz trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 83.41 ay iken, trombozu olmayan hastaların 108.47 aydır.

Trombozu olan ve olmayan grupta ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.09$) (Tablo 22).

Takiplerinde fibrotik veya lösemik transformasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 56.42 ay iken, transformasyonu olmayan hastaların 103.03 aydır ve ortalama sağkalım süreleri istatistiksel olarak önemli düzeyde birbirinden farklıdır ($p=0.007$) (Tablo 22). Bu hastalardan fibrotik transformasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 60.63 ay iken, fibrotik transformasyonu olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 101.99 aydır ve ortalama sağkalım süreleri istatistiksel olarak önemli düzeyde birbirinden farklıdır ($p=0.046$). Lösemik transformasyonu olan 1 hasta olması nedeniyle ortalama sağkalım analizi yapılamamıştır.

Tablo 22: Sağkalım Analizi

	Ortanca	Ort. (±Std)	Min-Max
Ortalama Sağkalım (ay)	112.46	93.1 (±4.82)	77.41-147.43
	Sağkalım süresi		p
Cinsiyet	Kadın	98.54	0.389
	Erkek	87.88	
Yaş	≤60	120.7	<0.001*
	>60	73.08	
JAK2 Mutasyonu	Negatif	100,05	0.751
	Pozitif	91.37	
Kemik İliği Fibrozis	0-1	97.12	0.004*
	2-3	58.2	
Tanıda Tromboz	Yok	108.21	0.092
	Var	83.33	
Splenomegali	Yok	106.8	0.055
	Var	79.57	
Risk Grubu	Düşük	119.45	<0.001*
	Yüksek	76.26	
Komplikasyon	Yok	108.11	0.002*
	Var	70.42	
Tanıda veya Takipte Tromboz	Yok	108.47	0.09
	Var	83.41	
Transformasyon	Yok	103.03	0.007*
	Var	56.42	
*Ki-Kare test (Fisher test) p<0.05			

JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması;

JAK2 mutasyonu olguların 123'ünde (%70) pozitif, 53'ünde (%30) negatif saptanmıştır. JAK2 mutasyonu pozitif olguların 72'si (%58.5) kadın, 51'i (%41.5) erkektir. JAK2 mutasyonun görülme sıklığı ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.105$) (Tablo 23).

JAK2 mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı 58.41 (± 16.62) iken, negatif olguların 55.42 (± 18.39) olup, JAK2 mutasyonun ile tanı yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.291$) (Tablo 24).

Bilgilerine ulaşılabilen 121 hastada, JAK2 mutasyon pozitif olan 82 hastadan 22'sinde (%26.8) tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz mevcutken, JAK2 mutasyonu negatif olan 39 hastadan 4'ünde (%10.3) tanı anında tromboz mevcuttur. JAK2 mutasyon varlığı ile tromboz gelişme riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0.038$) (Tablo 23).

Tromboz risk skoru bakılabilen 142 hastadan, JAK2 mutasyon pozitif olan 99 hastanın 42'si (%42.4) düşük risk, 57'si (%57.6) yüksek risk grubundayken, JAK 2 mutasyonu negatif olan 43 hastanın 26'sı (%60.5) düşük risk, 17'si (%39.5) yüksek risk grubundadır. JAK2 mutasyon varlığı ile risk skorlaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0.048$) (Tablo 23).

Dalak görüntülemesi yapılan 108 hastadan, JAK2 mutasyon pozitif olan 73 hastanın 31'inde (%42.5) splenomegali mevcutken, JAK2 mutasyonu negatif olan 35 hastadan 11'inde (%31.4) splenomegali mevcuttur. JAK2 mutasyon varlığı ile splenomegali arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.375$) (Tablo 23).

Çalışmada JAK2 mutasyon pozitif olan 123 hastadan 53'ünde (%43.1) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 70'inde (%56.9) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. JAK2 mutasyonu negatif olan 53 hastadan 24'ünde (%45.3) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 29'unda (%54.7) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. JAK2 mutasyon varlığı ile kemik iliği fibrozisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.918$) (Tablo 23).

Komplikasyon bilgilerine ulaşılabilen 123 hastada, JAK2 mutasyonu pozitif olan 84 hastadan 14'ünde (%16.7) takipte komplikasyon izlenirken, JAK2 mutasyonu negatif olan 39 hastadan 6'sında (%15.4) komplikasyon izlenmiştir. JAK2 mutasyon varlığı ile komplikasyon gelişme riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.858$) (Tablo 23).

Takipte tromboz gelişimi açısından değerlendirildiğinde, tromboz gelişen 7 hastada da JAK2 mutasyonu pozitifdir. JAK2 mutasyonu negatif hasta grubunda tromboz gelişimi izlenmemiştir. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ($p=0.096$) (Tablo 23).

MF transformasyonu açısından değerlendirildiğinde, JAK2 mutasyonu pozitif olan 84 hastadan 8'inde (%9.5) takipte MF transformasyonu izlenirken, JAK2 mutasyonu negatif olan 39 hastadan 3'ünde (%7.7) MF transformasyonu izlenmiştir. JAK2 mutasyon varlığı ile MF transformasyonu gelişme riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.740$) (Tablo 23).

Tablo 23: JAK2 Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

JAK2 Mutasyonu		Pozitif	Negatif	Toplam	p
Cinsiyet	Kadın	72	24	96	0.105
	Erkek	51	29	80	
Tanıda tromboz (n:121)	Yok	60	35	95	0.038*
	Var	22	4	26	
Kİ fibrozis skoru (n:176)	0	53	24	77	0.918
	1-2-3	70	29	99	
Risk skoru (n:142)	Düşük	42	26	68	0.048*
	Yüksek	57	17	74	
Splenomegali (n:108)	Yok	42	24	66	0.375
	Var	31	11	42	
Komplikasyon (n:123)	Yok	70	33	103	0.858
	Var	14	6	20	
Takipte tromboz (n:123)	Yok	77	39	116	0.096
	Var	7	0	7	
MF Transformasyon (n:123)	Yok	76	36	112	0.740
	Var	8	3	11	

***Ki-Kare test** (Fisher test) $p<0.05$, **Kİ**; Kemik iliği

JAK2 mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan kan sayımında,

ortalama hb değeri 14.23±1.93 g/dL olup, JAK2 mutasyonu negatif olgularda 13.28±1.80 g/dL'dir. JAK2 mutasyon pozitifliği ile hb yüksekliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0.003) (Tablo 24).

JAK2 mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan kan sayımında, ortalama lökosit değeri 12.62±7.83x10⁹/L olup, JAK2 mutasyonu negatif olgularda 10.43±4.75x10⁹/L'dir. JAK2 mutasyon pozitifliği ile lökosit sayısı yüksekliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0.005) (Tablo 24).

JAK2 mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan kan sayımında, ortalama trombosit değeri 894.60±343.02x10⁹/L olup, JAK2 mutasyonu negatif olgularda 1064.56±394.50x10⁹/L'dir. JAK2 mutasyon negatif olgularda, pozitif olgulara göre trombosit değerlerinin daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.002) (Tablo 24).

JAK2 mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan kan biyokimyasında, ortalama LDH değeri 352.68±189.03 U/L olup, JAK2 mutasyonu negatif olgularda 310.06±135.70 U/L'dir. JAK2 mutasyon pozitifliği ile LDH arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0.120) (Tablo 24).

Tablo 24: JAK2 Gen Mutasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

JAK2 mutasyonu	Pozitif			Negatif			
	N	Ort. (±Std)	Min-Max	N	Ort. (±std)	Min-Max	P
Tanı yaşı	123	58.41 (±16.62)	20-87	53	55.42 (±18.39)	24-83	0.291
LDH** (U/L)	120	352.68 (±189.03)	167-1620	52	310.06 (±135.7)	154-747	0.120
Hb** (g/dl)	123	14.23 (±1.93)	8.4-18.8	53	13,28 (±1,8)	7.7-16.4	0.003*
Lökosit** (x10 ⁹ /l)	123	12.62 (±7.83)	3.9-73.4	53	10.43 (±4.75)	5.2-32.9	0.005*
Trombosit** (x10 ⁹ /l)	123	894.6 (±343.02)	304-2583	53	1064.56 (±394.5)	486-2285	0.002*

*Ki-Kare test (Fisher test) p<0.05; **Tanı anındaki laboratuvar sonuçlarındaki değerler; Ort: Ortalama; LDH: Laktaz dehidrogenaz; Hb: Hemoglobin; Min-Max: Minumum- Maksimum; N: Olgu sayısı

CALR gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması;

CALR mutasyonu olguların 35'inde çalışılmıştır. CALR mutasyonu 11'inde (%31.4) pozitif, 24'ünde (%68,6) negatif saptanmıştır. CALR mutasyonu pozitif olguların 4'ü (%36.4) kadın, 7'si (%63.6) erkektir. CALR mutasyonu çalışılan hastaların sayısal verisinin azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık değerlendirilememiş sadece oransal karşılaştırma yapılabilmektedir.

CALR mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı 49.09 (± 20.27) iken, CALR mutasyonu negatif olguların 47.79 (± 17.88) olup CALR mutasyon pozitif ve negatif olgular arasında tanı yaşı açısından belirgin fark görülmemektedir.

Bilgilerine ulaşılabilen 33 hastada, CALR mutasyonu pozitif olan 10 hastadan 2'sinde (%20) tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz mevcutken, CALR mutasyonu negatif 23 hastadan 4'ünde (%17.4) tanı anında tromboz mevcuttur.

Tromboz risk skoru bakılabilen 34 hastadan, CALR mutasyonu pozitif olan 10 hastanın 7'si (%70) düşük risk, 3'ü (%30) yüksek risk grubundayken, CALR mutasyonu negatif olan 24 hastanın 14'ü (%58.3) düşük risk, 10'u (%41.7) yüksek risk grubundadır.

CALR mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında ortalama hb değeri 13.88 ± 1.44 g/dL, ortalama lökosit değeri $8.28 \pm 2.24 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $1218.36 \pm 503.67 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 300.09 ± 98.54 U/L'dir. CALR mutasyonu negatif olgularda ise ortalama hb değeri 14.21 ± 1.49 g/L, ortalama lökosit değeri $10.78 \pm 5.41 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $826.0 \pm 295.29 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 259.08 ± 69.79 U/L'dir. CALR mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında hb, lökosit ve LDH değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (sırasıyla $p=0.540$, $p=0.107$ ve $p=0.238$). CALR mutasyon pozitif olgularda, negatif olgulara göre trombosit değerlerinin daha yüksek olması ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$).

Dalak görüntülemesi yapılan 23 hastadan, CALR mutasyonu pozitif olan 8 hastadan 2'sinde (%25) splenomegali mevcutken, CALR mutasyonu negatif 15

hastadan 7'sinde (%46.6) splenomegali mevcuttu.

Komplikasyon bilgilerine ulaşılabilen 34 hastada, CALR mutasyonu pozitif olan 11 hastadan 2'sinde (%18.2) takipte komplikasyon izlenirken, CALR mutasyonu negatif 23 hastadan 1'inde (%4.3) komplikasyon gözlenmiştir. İzlenen bu komplikasyonların tamamı MF transformasyonudur.

MPL gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması;

MPL mutasyonu olguların 22'sinde çalışılmıştır. MPL mutasyonu 2'sinde (%9.1) pozitif, 20'sinde (%90.9) negatif saptanmıştır. MPL mutasyonu pozitif olguların 1'i (%50) kadın, 1'i (%50) erkektir. MPL mutasyonu çalışılan hastaların sayısal verisinin azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık değeriendirilememiş, sadece oransal karşılaştırma yapılabilmektedir.

MPL mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı 68.5 (± 4.95) iken, MPL mutasyonu negatif olguların 41.95 (± 15.52) olması ile birlikte çalışmada MPL mutasyonu pozitif olan sadece 2 olgu olması nedeniyle anlamlı kabul edilmemiştir.

Bilgilerine ulaşılabilen 21 hastada MPL mutasyonu pozitif olan 2 hastada da tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz yokken, MPL mutasyonu negatif 19 hastadan 3'ünde (%15.8) tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz mevcuttur.

Tromboz risk skoru bakılabilen 21 hastadan MPL mutasyonu pozitif olan 2 hastanın 2'si (%100) de yüksek risk grubundayken, MPL mutasyonu negatif olan 19 hastanın 14'ü (%73.7) düşük risk, 5'i (%26.3) yüksek risk grubundadır.

MPL gen mutasyonu pozitif olgularda tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında ortalama hb değeri 13.25 $\pm$ 0.63 g/dL, ortalama lökosit değeri 8.45 $\pm$ 2.15 $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 820.5 $\pm$ 142.12 $\times 10^9$ /L, ortalama LDH değeri 272.0 $\pm$ 56.56 U/L'dir. MPL mutasyonu negatif olgularda ise ortalama hb değeri 14.47 $\pm$ 1.24 g/dL, ortalama lökosit değeri 8.96 $\pm$ 2.75 $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 985.9 $\pm$ 466.16 $\times 10^9$ /L, ortalama LDH değeri 266.65 $\pm$ 86.59 U/L'dir. MPL mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında hb, lökosit, trombosit ve LDH değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (sırasıyla p=0.216,

p=0.866, p=0.952 ve p=0.701).

Dalak görüntülemesi yapılan 16 hastadan MPL mutasyonu pozitif olan 2 hastada da splenomegali görülmemişken, MPL mutasyonu negatif 14 hastadan 6'sında (%42.9) splenomegali mevcuttur.

Komplikasyon bilgilerine ulaşılabilen 22 hastada, MPL mutasyonu pozitif olan 2 hastadan 2'sinde (%100) de takipte komplikasyon izlenmemişken, MPL mutasyonu negatif 20 hastadan 2'sinde (%10) komplikasyon izlenmiştir. İzlenen bu komplikasyonların tamamı MF transformasyonudur.

60 yaş ve altında olan hastalarla üstünde olanların karşılaştırılması;

Hastalar tromboz risk sınıflamasında da sınır olarak kabul edilen 60 yaşa göre; 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirilmiştir.

176 olgunun 93'ü (%52.8) 60 yaş ve altında, 83'ü (%47.2) 60 yaşın üstündedir. 60 yaş ve altındaki 93 hastadan 48'i (%51.6) kadın, 45'i (%48.4) erkekken, 60 yaşın üstündeki 83 hastadan 48'i (%57.8) kadın, 35'i (%42.2) erkektir. Gruplarda cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0.408) (Tablo 25).

JAK2 mutasyonu değerlendirilen 176 olguda, 60 yaş ve altındaki 93 hastadan 64'ünde (%68.8) JAK2 mutasyonu pozitif, 29'unda (%31.2) JAK2 mutasyonu negatifken 60 yaşın üstündeki 83 hastadan 59'unda (%71.1) JAK2 mutasyonu pozitif, 24'ünde (%28,9) JAK2 mutasyonu negatiftir. Gruplarda JAK2 mutasyonu bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0.743) (Tablo 25).

CALR mutasyonu değerlendirilen 35 olguda, 60 yaş ve altındaki 26 hastadan 8'inde (%30.8) CALR mutasyonu pozitif, 18'inde (%69.2) CALR mutasyonu negatifken, 60 yaşın üstündeki 9 hastadan 3'ünde (%33.3) CALR mutasyonu pozitif, 6'sında (%66.7) CALR mutasyonu negatiftir. Gruplarda CALR mutasyonu bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=1.00) (Tablo 25).

MPL mutasyonu değerlendirilen 22 olguda, 60 yaş ve altındaki 18 hastada da (%100) MPL mutasyonu negatifken, 60 yaşın üstündeki 2 (%50) hastanın MPL mutasyonu pozitif, 2 (%50) hastanın ise negatiftir (Tablo 25). MPL mutasyonu pozitif sadece 2 olgu olduğu için istatistik olarak karşılaştırılamamıştır.

Kemik iliği biyopsi değerlendirmesi yapılan 176 hastada, 60 yaş ve altındaki 93 hastadan 46'sında (%49.5) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 47'sinde (%50.5) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. 60 yaş üstündeki 83 hastadan 31'inde (%37.3) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 52'sinde (%62.7) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların tanı anındaki kemik iliği fibrozis varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.106$) (Tablo 25).

Dalak görüntülemesi yapılan 108 olguda, 60 yaş ve altındaki 59 hastanın 33'ünde (%55.9) splenomegali saptanmamış olup, 26'sında (%44.1) splenomegali saptanmıştır. 60 yaş üstündeki 49 hastanın 33'ünde (%67.3) splenomegali saptanmamış olup, 16'sında (%32.7) splenomegali saptanmıştır. 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastalarda splenomegali varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.311$) (Tablo 25).

Tanı anında anamnez bilgilerine ulaşılabilen 121 olguda, 60 yaş ve altındaki 71 hastanın 10'unda (%14.1) tanı anında arteriyel veya venöz tromboz izlenirken, 60 yaşın üstündeki 50 hastanın 16'sında (%32) tanı anında arteriyel veya venöz tromboz mevcuttur. 60 yaş üstü hastalarda tanı anında tromboz izlenme riski istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir ($p=0.018$) (Tablo 25).

Tanı anında veya takipte arteriyel ve/veya venöz tromboz açısından bakılan 126 olguda, 60 yaş ve altındaki 73 hastanın 12'sinde (%16.4) tromboz izlenirken, 60 yaşın üstündeki 53 hastanın 17'sinde (%32.1) tromboz mevcuttur. 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastalarda tanı anında veya takipte arteriyel ve/veya venöz tromboz varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan sınırda tespit edilmiştir ($p=0.065$) (Tablo 25).

Takipte komplikasyon açısından değerlendirilen 123 olguda, 60 yaş ve altındaki 72 hastanın 7'sinde (%9.7) komplikasyon izlenirken, 60 yaşın üstündeki 51 hastanın 13'ünde (%25.5) komplikasyon saptanmıştır. 60 yaş üstü hastalarda komplikasyon izlenme riski istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir ($p=0.020$) (Tablo 25).

Takipte fibrotik transformasyon açısından değerlendirilen 123 olguda, 60 yaş ve altındaki 72 hastanın 6'sında (%8.3) transformasyon izlenirken, 60 yaşın üstündeki 51 hastanın 5'inde (%9.8) transformasyon saptanmıştır. 60 yaş üstü hastalarda fibrotik transformasyon gelişme riskinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.778$) (Tablo 25). Çalışmada lösemik transformasyon 1 olguda izlenmiştir ve olgu 60 yaşın üstündedir.

Tablo 25: 60 Yaş ve Altında Olan Hastalarla Üstünde Olanların Karşılaştırılması

Tanı Yaşı		≤ 60 yaş	> 60 yaş	Toplam	p
Cinsiyet (n:176)	Kadın	48	48	96	0.408
	Erkek	45	35	80	
JAK2 Mutasyonu (n:176)	Pozitif	64	59	123	0.743
	Negatif	29	24	53	
CALR Mutasyonu (n:35)	Pozitif	8	3	11	1.00
	Negatif	18	6	24	
MPL Mutasyonu (n:22)	Pozitif	0	2	2	-
	Negatif	18	2	20	
Kİ Fibrozis Skoru (n:176)	0	46	31	77	0.106
	1-2-3	47	52	99	
Splenomegali (n:108)	Var	26	16	42	0.311
	Yok	33	33	66	
Tanıda Tromboz (n:121)	Var	10	16	26	0.018*
	Yok	61	34	95	
Tanıda veya Takipte Tromboz (n:126)	Var	12	17	29	0.650
	Yok	61	36	97	
Komplikasyon (n:123)	Var	7	13	20	0.020*
	Yok	65	38	103	
Fibrotik Transformasyon (n:123)	Var	6	5	11	0.778
	Yok	66	46	112	

*Ki-Kare test (Fisher test) $p<0.05$

60 yaş ve altındaki olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 14.3 ± 1.5 g/dL olup, 60 yaşın üstündeki olgularda 13.6 ± 2.2 g/dl'dir. 60 yaş ve altı hastaların tanı anındaki hb değeri, 60 yaş üstü hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.016$) (Tablo 26).

60 yaş ve altındaki olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama lökosit değeri $10.37 \pm 3.22 \times 10^9/L$ olup, 60 yaşın üstündeki olgularda $13.75 \pm 9.49 \times 10^9/L$ 'dir. 60 yaş üstü hastaların tanı anındaki lökosit değeri, 60 yaş ve altı hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.003$) (Tablo 26).

60 yaş ve altındaki olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama trombosit değeri $916.44 \pm 334.08 \times 10^9/L$ olup, 60 yaşın üstündeki olgularda $978.67 \pm 399.38 \times 10^9/L$ 'dir. 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların tanı anındaki trombosit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.405$) (Tablo 26).

60 yaş ve altındaki olgularda tanı anında bakılan kan biyokimyasında ortalama LDH değeri 294.6 ± 119.2 U/L olup, 60 yaşın üstündeki olgularda 390.6 ± 211.6 U/L'dir. 60 yaş üstü hastaların tanı anındaki LDH değeri, 60 yaş ve altı hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.001$) (Tablo 26).

Tablo 26: 60 Yaş ve Altında Olan Hastalarla Üstünde Olanların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tanı Yaşı	60 yaş ve altı			60 yaş üstü			P
	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	
LDH** (U/L)	91	294.6 (± 119.2)	154-725	81	390.6 (± 211.6)	170-1620	0.001*
Hb** (g/dL)	93	14.3 (± 1.5)	9.1-18.8	83	13.6 (± 2.2)	7.7-18,2	0.016*
Lökosit** ($\times 10^9/L$)	93	10.37 ($\pm 3,22$)	3.9-22.44	83	13.75 (± 9.49)	5.4-73.4	0.003*
Trombosit** ($\times 10^9/L$)	93	916.44 (± 334.08)	304-2177	83	978.67 (± 399.38)	486-2583	0.405

***Ki-Kare test** (Fisher test) $p \leq 0.05$; **Tanı anındaki laboratuvar sonuçlarındaki değerler; **Ort:** Ortalama; **LDH:** Laktaz dehidrogenaz; **Hb:** Hemoglobin; **Min-Max:** Minumum- Maksimum; **N:** Olgu sayısı

Tromboz risk skorlamasına göre yüksek ve düşük riskli hastaların karşılaştırılması;

Tanı anında tromboz risk skoru hesaplanabilen 142 olgunun 68'i (%47.9) düşük risk, 74'ü (%52.1) yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Düşük riskli 68 hastadan 35'i (%51.5) kadın, 33'ü (%48.5) erkekken, yüksek riskli 74 hastadan 39'u (%52.7) kadın, 35'i (%47.3) erkektir. Gruplarda cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.883$) (Tablo 27).

Düşük risk grubundaki 68 hastadan 42'sinde (%61.8) JAK2 mutasyonu pozitif, 26'sında (%38.2) JAK2 mutasyonu negatifken, yüksek risk grubundaki 74 hastadan 57'sinde (%77) JAK2 mutasyonu pozitif, 17'sinde (%23) JAK2 mutasyonu negatiftir. Yüksek risk grubunda JAK2 mutasyon pozitifliği istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.048$) (Tablo 27).

CALR mutasyonu değerlendirilen 34 olguda, düşük risk grubunda olan 21 hastadan 7'sinde (%33.3) CALR mutasyonu pozitif, 14'ünde (%66.7) CALR mutasyonu negatifken, yüksek risk grubunda olan 13 hastadan 3'ünde (%23.1) CALR mutasyonu pozitif, 10'unda (%76.9) CALR mutasyonu negatiftir. Gruplarda mutasyon bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.704$) (Tablo 27).

MPL mutasyonu değerlendirilen 21 olguda, düşük risk grubunda olan 14 (%100) hastada da MPL mutasyonu negatifken, yüksek risk grubunda olan 2 (%28.6) hastanın MPL mutasyonu pozitifken, 5 (%71,4) hastanın negatiftir (Tablo 27). MPL mutasyonu pozitif sadece 2 olgu olduğu için istatistik olarak karşılaştırılamamıştır.

Kemik iliği biyopsi değerlendirmesi yapılan 142 olguda, düşük risk grubundaki 68 hastadan 37'sinde (%54.4) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 31'inde (%45.6) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. Yüksek risk grubundaki 74 hastadan 21'inde (%28.4) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 53'ünde (%71.6) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. Yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre kemik iliğinde fibrozis varlığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.003$) (Tablo 27).

Dalak görüntülemesi yapılan 92 olguda, düşük risk grubunda olan 42

hastadan 16'sında (%38.1) splenomegali mevcutken, yüksek risk grubunda olan 50 hastadan 23'ünde (%46) splenomegali mevcuttur. Risk grubu ile splenomegali arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.445$) (Tablo 27).

Takipte arteriyel ve/veya venöz tromboz açısından bakılan 120 olguda, düşük risk grubundaki 62 hastanın 1'inde (%1.6) tromboz izlenirken, yüksek risk grubundaki 58 hastanın 6'sında (%10.3) tromboz mevcuttur. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalarda takipte tromboz izlenme riski açısından istatistiksel olarak sınırdadır ($p=0.056$) (Tablo 27).

Takipte komplikasyon açısından değerlendirilen 120 olguda, düşük risk grubundaki 62 hastanın 3'ünde (%4.8) komplikasyon izlenirken, yüksek risk grubundaki 58 hastanın 15'inde (%25.9) komplikasyon saptanmıştır. Yüksek riskli hastalarda komplikasyon izlenme riski istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir ($p<0.001$) (Tablo 27).

Tablo 27: Tromboz Risk Skoru Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Karşılaştırılması

Risk Skoru		Düşük	Yüksek	Toplam	p
Cinsiyet (n:142)	Kadın	35	39	74	0.883
	Erkek	33	35	68	
JAK2 Mutasyonu (n:142)	Pozitif	42	57	99	0.048*
	Negatif	26	17	43	
CALR Mutasyonu (n:34)	Pozitif	7	3	10	0.704
	Negatif	14	10	24	
MPL Mutasyonu (n:21)	Pozitif	0	2	2	-
	Negatif	14	5	19	
Kİ Fibrozis Skoru (n:176)	0	37	21	58	0.003*
	1-2-3	31	53	84	
Splenomegali (n:92)	Var	16	23	39	0.445
	Yok	26	27	53	
Takipte Tromboz (n:120)	Var	1	6	7	0.056
	Yok	61	52	113	
Komplikasyon (n:120)	Var	3	15	18	0.001*
	Yok	59	43	102	
Fibrotik Transformasyon (n:120)	Var	2	7	9	0.087
	Yok	60	51	111	

*Ki-Kare test (Fisher test) $p<0.05$

Takipte fibrotik transformasyon açısından değerlendirilen 120 olguda, düşük

risk grubundaki 62 hastanın 2'sinde (%3.2) transformasyon izlenirken, yüksek risk grubundaki 58 hastanın 7'sinde (%12.1) transformasyon saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.087$) (Tablo 27). Çalışmada lösemik transformasyon 1 olguda izlenmiştir ve olgu yüksek risk grubundadır.

Düşük risk grubundaki olgularda tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında ortalama hb değeri 14.21 ± 1.45 g/dL, ortalama lökosit değeri $10.62 \pm 3.17 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $910.04 \pm 309.43 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 279.88 ± 118.90 U/L'dir. Yüksek risk grubundaki olgularda ise ortalama hb değeri 13.80 ± 2.26 g/dL, ortalama lökosit değeri $13.56 \pm 10.05 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $950.41 \pm 427.56 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 389.43 ± 214.51 U/L'dir. Düşük ve yüksek riskli hastalar arasında hb, lökosit ve trombosit değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (sırasıyla $p=0.358$, $p=0.118$ ve $p=0.922$). Yüksek risk grubundaki hastaların LDH değeri düşük risk grubundaki hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p<0.001$) (Tablo 28).

Tablo 28: Tromboz Risk Skoru Yüksek ve Düşük Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Risk Skoru	Düşük			Yüksek			
	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	P
LDH** (U/L)	68	279.88 (± 118.9)	154-802	72	389.43 (± 214.51)	167-1620	0.001*
Hb** (g/dL)	68	14.21 (± 1.45)	9.1-17.7	74	13.8 (± 2.26)	7.7-18.8	0.358
Lökosit** ($\times 10^9/L$)	68	10.62 (± 3.17)	6-21.2	74	13.56 (± 10.05)	3.9-73.4	0.118
Trombosit** ($\times 10^9/L$)	68	910.04 (± 309.4)	410-2177	74	950.41 (± 427.56)	304-2583	0.922

***Ki-Kare test** (Fisher test) $p<0.05$; **Tanı anındaki laboratuvar sonuçlarındaki değerler; **Ort:** Ortalama; **LDH:** Laktaz dehidrogenaz; **Hb:** Hemoglobin; **Min-Max:** Minumum- Maksimum; **N:** Olgu sayısı

Takipte transformasyon izlenen ve izlenmeyen hastaların karşılaştırılması;

Takipte bilgilerine ulaşılabilen 123 olgunun 12'sinde (%9.8) transformasyon izlenirken, 111'inde (%90.2) transformasyon izlenmemiştir. Transformasyon izlenen 12 hastanın 6'sı (%50) kadın, 6'sı (%50) erkektir. Cinsiyet ile transformasyon gelişme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.976$) (Tablo 29).

Transformasyon izlenen olguların ortalama tanı yaşı 60.83 (± 14.68) iken, izlenmeyen olguların 54.0 (± 17.8) olup, transformasyon gelişme sıklığı ile tanı yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p=0.202$) (Tablo 30).

Takiplerinde transformasyon gelişen 12 hastanın 8'inde (%66.7) JAK2 mutasyonu pozitifken, transformasyon izlenmeyen 111 hastadan 76'sında (%68.5) JAK2 mutasyonu pozitifdir. Gruplarda mutasyon bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=1.00$) (Tablo 29).

CALR mutasyonu değerlendirilen 34 olgunun takiplerinde 3'ünde transformasyon (fibrotik tipte) izlenmiş olup, 2'sinde CALR mutasyonu pozitifken 1'inde mutasyon negatiftir (Tablo 29).

MPL mutasyonu değerlendirilen 22 olgunun takiplerinde 2'sinde transformasyon (fibrotik tipte) izlenmiş olup 2 olguda da MPL mutasyonu negatiftir (Tablo 29).

Takiplerinde transformasyon izlenen 12 hastadan 4'ünde (%33.3) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 8'inde (%66.7) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. Takiplerinde transformasyon izlenmeyen 111 hastadan 46'sında (%41.4) kemik iliği biyopsisinde fibrozis skoru 0 iken, 65'inde (%58.6) grade 1, 2 veya 3 fibrozis izlenmiştir. Takipte izlenen transformasyon varlığı ile kemik iliği fibrozisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.760$) (Tablo 29).

Tromboz risk skoru bakılabilen 120 olguda, takiplerinde transformasyon izlenen 10, izlenmeyen 110 hasta mevcuttur. Transformasyon izlenen 10 hastadan 2'si (20) düşük risk grubu, 8'i (%80) yüksek riskli grubundayken, transformasyon

izlenmeyen 110 hastanın 60'ı (%54.5) düşük risk grubu, 50'si (%45.5) yüksek risk grubundadır. Gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0.048$) (Tablo 29).

Dalak görüntülemesi yapılan 82 hastadan, takiplerinde transformasyon izlenen 10, izlenmeyen 72 hasta mevcuttur. Transformasyon izlenen 10 hastadan 8'inde (%80) splenomegali mevcutken, transformasyon izlenmeyen 72 hastadan 28'inde (%38.9) splenomegali mevcuttur. Transformasyon gelişen hastalarda tanı anında splenomegali izlenme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ($p=0.019$) (Tablo 29).

Tablo 29: Takipte Transformasyon İzlenen ve İzlenmeyen Hastaların

Karşılaştırılması

Transformasyon		Var	Yok	Toplam	p
Cinsiyet (n:123)	Kadın	6	56	62	0.976
	Erkek	6	55	61	
JAK2 Mutasyonu (n:123)	Pozitif	8	76	84	1.00
	Negatif	4	35	39	
CALR Mutasyonu (n:34)	Pozitif	2	9	11	-
	Negatif	1	22	23	
MPL Mutasyonu (n:22)	Pozitif	0	2	2	-
	Negatif	2	18	20	
Kİ Fibrozis Skoru (n:123)	0	4	46	50	0.760
	1-2-3	8	65	73	
Risk skoru (n:120)	Düşük	2	60	62	0.048*
	Yüksek	8	50	58	
Splenomegali (n:82)	Var	8	28	36	0.019*
	Yok	2	44	46	
Tanıda Tromboz (n:118)	Var	2	23	25	1,00
	Yok	8	85	93	
Tanıda veya Takipte Tromboz (n:123)	Var	3	25	28	1,00
	Yok	9	86	95	

*Ki-Kare test (Fisher test) $p<0.05$

Tanı anında anamnez bilgilerine ulaşılabilen 118 olguda, transformasyon izlenen 10 hastanın 2'sinde (%20) tanı anında arteriyel veya venöz tromboz izlenirken, transformasyon izlenmeyen 108 hastanın 23'ünde (%21.3) tanı anında arteriyel veya venöz tromboz mevcuttur. Takipte izlenen transformasyon varlığı ile tanı anında izlenen tromboz arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=1.00$)

(Tablo 29).

Tanı anında veya takipte arteriyel ve/veya venöz tromboz açısından bakılan 123 olguda, transformasyon izlenen 12 hastanın 3'ünde (%25) tromboz izlenirken transformasyon izlenmeyen 111 hastanın 25'inde (%22.5) tromboz mevcuttur. Takipte izlenen transformasyon varlığı ile tanı anında veya takipte izlenen tromboz arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=1.00$) (Tablo 29).

Transformasyon izlenen olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 12.49 ± 2.38 g/dL olup, transformasyon izlenmeyen olgularda 14.32 ± 1.65 g/dL'dir. Takiplerinde transformasyon izlenen hastaların tanı anındaki hb değeri transformasyon izlenmeyen hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktür ($p=0.009$) (Tablo 30).

Transformasyon izlenen olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama lökosit değeri $10.47 \pm 4.85 \times 10^9/L$ olup transformasyon izlenmeyen olgularda $11.77 \pm 7.38 \times 10^9/L$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.651$) (Tablo 30).

Tablo 30: Takipte Transformasyon İzlenen ve İzlenmeyen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Transformasyon	Var			Yok			P
	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	N	Ort. ($\pm$ Std)	Min-Max	
Tanı yaşı	12	60.83 (± 14.68)	39-83	111	54.0 (± 17.80)	20-86	0.202
LDH** (U/L)	11	394.18 (± 193.37)	181-680	110	309.35 (± 133.57)	154-877	0.245
Hb** (g/dL)	12	12.49 (± 2.38)	7.7-15.7	111	14.32 (± 1.65)	9.1-18.8	0.009*
Lökosit** ($\times 10^9/L$)	12	10.47 (± 4.85)	3.9-21.4	111	11.77 (± 7.38)	6-73.4	0.651
Trombosit** ($\times 10^9/L$)	12	950.83 (± 247.65)	657-1315	111	889.9 (± 355.72)	304-2583	0.246

*Ki-Kare test (Fisher test) $p < 0.05$; **Tanı anındaki laboratuvar sonuçlarındaki değerler; **Ort:** Ortalama; **LDH:** Laktaz dehidrogenaz; **Hb:** Hemoglobin; **Min-Max:** Minimum- Maksimum; **N:** Olgu sayısı

Transformasyon izlenen olgularda tanı anında bakılan kan sayımında ortalama trombosit değeri $950.83 \pm 247.65 \times 10^9/L$ olup transformasyon izlenmeyen olgularda $889.90 \pm 355.72 \times 10^9/L$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.246$) (Tablo 30).

Transformasyon izlenen olgularda tanı anında bakılan kan biyokimyasında ortalama LDH değeri 394.18 ± 193.37 U/L olup transformasyon izlenmeyen olgularda 309.35 ± 133.57 U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.245$) (Tablo 30).



5. TARTIŞMA

ET trombositoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlar ile karakterize BCR-ABL negatif MPN'dir [1]. Kadınlarda daha sık görülür ve ortalama tanı yaşı 60'tır [4].

Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji polikliniğine başvuran ve ET tanısı alan 176 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza alınan 176 hastanın 96'sı (%54.5) kadın, 80'i (%45.5) erkektir. Olguların tanı anındaki yaşları 20-87 arasında olup ortalama tanı yaşı 64'tür. Mayo Klinik, 1967-2017 yılları arasında Floransa Üniversitesi ile karşılaştırmalı bir kohort çalışması yapmıştır. Mayo Klinik'in 270 ET hastası ile çalışmasında ortalama yaş 57 olup hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkektir. Floransa Üniversitesi'nin 232 ET hastası ile çalışmasında ortalama yaş 54 olup hastaların %59'u kadın, %41'i erkektir [49]. Yine 2011 yılında Barbui ve arkadaşları tarafından 891 ET tanılı hasta ile yapılan çalışmada ortalama yaş 55 olup hastaların %58'i kadın, %42'si erkektir [14]. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı literatürdeki bilgilere göre daha yüksek olup cinsiyet verileri literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların %44'ü tanı anında asemptomatikken, semptomu olan hastaların en sık başvuru şikayetlerinin halsizlik (%44), baş ağrısı (%20), uyuşma (%16) ve dispne (%13) olduğu görülmüştür. 1993-2020 tarihleri arasında 253 ET hastası ile yapılan Kohort çalışmasında en sık bildirilen semptomlar yorgunluk (%90), parestezi (%58), uyku bozukluğu (%58), baş dönmesi (%56), erken doyma (%53), gece terlemesi (%51), cinsel aktivite bozukluğu (%51), baş ağrısı (%47), kemik ağrısı (%45), kaşıntı (%40), karın ağrısı (%38), kilo kaybı (%23) ve ateş (%17) olarak raporlanmıştır [50]. Literatür verileri ile çalışma verileri benzer özelliktedir.

Çalışmamızda hastaların %42'sinde hipertansiyon, %19'unda koroner arter hastalığı, %13'ünde hiperlipidemi, %12'sinde diyabet ve %5'inde obezite öyküsü bulunmaktadır. Vincenzo Accurso ve arkadaşlarının 1997-2019 yılları arasında 253

ET hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %64'ünde hipertansiyon, %26'sında hiperlipidemi, %14'ünde diyabet ve %9'unda obezite varlığı bildirilmiştir [12]. Literatür verileri ile çalışma verileri benzer özelliktedir.

Çalışmamızdaki 176 hastanın 108'i batin ultrasonografi ile değerlendirilmiş olup bu hastaların %39'unda splenomegali tespit edilmiştir. 2006 yılında Mayo Klinik'in 322 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların %35'inde splenomegali izlenmiştir [51]. Le Gall-Ianotto ve arkadaşlarının 2019 yılında 396 ET hastası ile yaptığı çalışmada ise, %12.4 hastada splenomegali tespit edilmiştir [52]. Floransa Üniversitesi'nde 718 ET hastası ile yapılan retrospektif çalışmada da hastaların %13.5'inde splenomegali izlenmiştir [53]. Çalışmamızdaki hastalarda, splenomegali oranı Mayo Klinik çalışması ile benzerlik göstermekle birlikte, diğer çalışmalara göre daha yüksektir. Bunun sebepleri arasında 176 hastanın sadece 108'inde ultrasonografik değerlendirme yapılması, yetersiz radyolojik deneyim ve hastaların geç tanı alması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda IPSET-t risk skorlamasında yeri olan KVR faktörleri bilgisi yetersiz olduğundan hastalar, tromboz riski açısından Geleneksel Risk Skorum Sistemi ile düşük ve yüksek riskli olarak gruplara ayrılmıştır. Buna göre hastaların %47.9'u düşük risk, %52.1'i yüksek risk grubundadır. Barbui ve arkadaşlarının 2011 yılında 1220 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %48.4'ü düşük riskli, %51.6'sı yüksek riskli gruptadır [14]. Çalışmamızdaki verilerle literatürdeki veriler benzer özelliktedir.

Çalışmamızda hastaların tanı anında bakılan laboratuvar parametrelerinde; ortalama hb değeri 13.95 (± 1.94) g/dL, ortalama lökosit değeri 11.968 (± 7.111) $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 945.789 (± 366.593) $\times 10^9$ /L ve ortalama LDH değeri 339.8 (± 175.34) U/L'dir. Daha önce de bahsedilen Mayo Klinik ile Floransa Üniversitesi'nin karşılaştırmalı kohort çalışmasında, Mayo Klinik'in takip ettiği 270 ET hastasının tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 13.7 g/dl, ortalama lökosit değeri 8.7 $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 844 $\times 10^9$ /L'dir. Floransa Üniversitesi'nin takip ettiği 232 ET hastasının tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 14.1 g/dL, ortalama lökosit değeri 8.5 $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 739 $\times 10^9$ /L'dir [49]. Yine Barbui ve arkadaşları tarafından 2011

yılında 891 ET hastası ile yapılan çalışmada, tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında ortalama hb değeri 14.1 g/dL, ortalama lökosit değeri $8.6 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $774 \times 10^9/L$ ve ortalama LDH değeri 298 U/L'dir [54]. 2006 yılında Mayo Klinik'in 322 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 14.3 g/dL, ortalama lökosit değeri $10.2 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $1088 \times 10^9/L$ 'dir [51]. Sunu ve arkadaşlarının 2021 yılında 200 ET hastası ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada hastaların tanı anında bakılan kan sayımında ortalama hb değeri 13.5 g/dL, ortalama lökosit değeri $12 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $997 \times 10^9/L$ 'dir [55]. Çalışmamızdaki laboratuvar bulgularının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu, olguların 123'ünde (%70) pozitif, CALR mutasyonu 35 olguda bakılmış olup 11'i (%31.5) pozitif, MPL mutasyonu 22 olguda bakılmış olup sadece 2 (%9) olguda pozitifdir. Rumi ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan 745 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların %62'sinde JAK2 mutasyonu, %24'ünde CALR mutasyonu ve %4'ünde MPL mutasyonu pozitifliği bildirilmiştir [50]. Floransa Üniversitesi'nde 718 ET hastası ile yapılan retrospektif çalışmada ise hastaların %65.6'sında JAK2 mutasyonu, %19.9'unda CALR mutasyonu ve %3.6'sında MPL mutasyonu pozitifliği bildirilmiştir [53]. Inano ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan 178 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların %53'ünde JAK2 mutasyonu, %29'unda CALR mutasyonu ve %5'inde MPL mutasyonu pozitifliği bildirilmiştir [56]. Çalışmamızdaki mutasyon analizi verileri ile literatürün uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kemik iliği fibrozis derecesi bakıldığında ise hastaların 77'sinde (%43.8) grade 0, 84'ünde (%47.7) grade 1, 14'ünde (%8) grade 2, 1'inde (%0.5) grade 3 fibrozis saptanmıştır. Mudireddy ve arkadaşlarının 2017 yılında 183 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların tanı anında bakılan kemik iliği biyopsi değerlendirmesinde %38'inde grade 1 fibrozis izlenirken %62'sinde fibrozis izlenmemiştir [57].

Çalışmamızda takipte en sık izlenen komplikasyon, transformasyon olup 12 (%9.7) hastada tespit edilmiştir. Hastaların 11'inde (%8.9) MF, 1'inde de (%0.8) AML transformasyonu izlenmiştir. Le Gall-Ianotto ve arkadaşlarının 2019 yılında

396 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %6.3'ünde MF, %3.3'ünde AML transformasyonu bildirilmiştir [52]. Floransa Üniversitesi'nde 718 ET hastası ile yapılan çalışmada hastaların %7.4'ünde MF, %1.7'sinde AML transformasyonu bildirilmiştir [53]. Yine 2011 yılında Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %4'ünde MF, %1'inde AML transformasyonu bildirilmiştir [14]. Çalışmadaki hastalarda MF ve AML transformasyonu oranları literatür ile benzer özelliktedir.

Çalışmamızda hastaların 33'ünde (%26.8) tromboz geliştiği saptanmıştır. Hastaların 26'sında (%21.3) tromboz tanı anı ya da öncesinde, 7'sinde (%5.6) ise takipte görülmüştür. Takipte tromboz gelişen hastaların 4'ünde (%57.1) arteriyel, 2'sinde (%28.6) venöz, 1'inde (%14.3) ise arteriyel ve venöz tromboz izlenmiştir. Totalde hastaların 15'inde (%12.1) venöz, 15'inde (%12.1) arteriyel ve 3'ünde (%2.4) hem arteriyel hem de venöz tromboz olduğu görülmüştür. Le Gall-Ianotto ve arkadaşlarının 2019 yılında 396 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %31.3'ünde tanıdan önce tromboz izlenmiştir. Takipte ise hastaların %18.5'inde tromboz görülmüştür. Bunların %63'ü arteriyel, %27'si venöz trombozdur [52]. Yacoub ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan 1207 ET tanılı hastayla olan MOST çalışmasında hastaların %28'inde tanıdan önce tromboz izlenmiştir. Hastalarda izlenen trombozların %57'si arteriyel, %32'si venöz, %12'si arteriyel ve venöz tromboz vasfındadır [58]. Yine 2011 yılında Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların takiplerinde %12'sinde tromboz komplikasyonu izlenmiştir [54]. Guglielmelli ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı çalışmada 502 ET hastasının tanıda veya takipte %30'unda tromboz gelişmiştir. Hastaların %13.9'unda arteriyel, %11.1'inde venöz ve %5.1'inde hem arteriyel hem de venöz tromboz olduğu bildirilmiştir [49]. Floransa Üniversitesi'nde 718 ET hastası ile yapılan çalışmada hastaların %12.9'unda tanı anında veya öncesinde tromboz izlenirken takipte hastaların %13.8'inde tromboz izlenmiştir [53]. Çalışmamızda tanı anında veya öncesinde izlenen tromboz oranı literatür ile uyumluyken, takipte izlenen tromboz oranlarının düşük olmasının hastaların takip uyumsuzluğu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların %3.2'sinde hemoraji saptanmıştır. 2006 yılında

Mayo Klinik'in 322 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların %10.6'sında hemoraji izlenmiştir [51]. Yine Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada hastaların %8.3'ünün takibinde hemoraji geliştiği bildirilmiştir [53]. Çalışmamızda tanı anında veya öncesinde izlenen hemoraji oranlarının düşük olmasının hastaların takip uyumsuzluğu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda takiplerinde komplikasyon izlenme riski, splenomegali tespit edilen vakalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada da splenomegalisi olan hastalarda takipte tromboz ve MF transformasyon riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [53].

Çalışmamızda hastaların ortalama sağkalım süresi 112.46 ay olup en kısa 77.41 ay, en uzun sağkalım süresi ise 147.43 aydır. Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların ortalama sağkalım süresi 176.4 ay olarak bulunmuştur [54]. Chim ve arkadaşlarının 2005 yılında 231 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama sağkalım süresi 156 ay olarak bulunmuştur [59]. Kvasnicka ve arkadaşlarının 2006 yılında 476 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama sağkalım süresi 164,4 ay olarak bulunmuştur [60]. Çalışmamızda ortalama sağkalım süresinin literatüre göre kısa olmasının nedeni olarak çalışmanın 10 yıl aralığında yapılması, tedavi uyumsuzluğu ve hastaların takipsiz kalması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 60 yaş ve altı hastaların ortalama sağkalım süresi, 60 yaş üstü hastaların ortalama sağkalım süresinden yüksek bulunmuştur. Mudireddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 yaş üstü hastalarda ortalama sağkalım süresi, 60 yaş ve altı hastalara göre anlamlı olarak daha kısadır [57]. Tefferi ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan 1494 ET hastası ile yaptığı çalışmada da 60 yaş ve altındaki hastalarda ortalama sağkalım süresi, 60 yaş üstündeki hastalara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [61].

Çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Yine çalışmamızda JAK2 mutasyon pozitifliği ile ortalama sağkalım arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Wolanskyj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet veya JAK2 mutasyonu

varlığı ile ortalama sağkalım arasında anlamlı fark izlenmemiştir [51]. Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da cinsiyet ve JAK2 mutasyon varlığının sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır [54].

Çalışmamızda splenomegalisi olan hastaların ortalama sağkalım süreleri ile splenomegalisi olmayan hastaların ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. Mudireddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada splenomegali varlığı sağkalım üzerinde etkili bir faktör olarak bulunmamıştır [57]. Accurso ve arkadaşlarının 2017 yılında 238 ET hastası ile yaptığı çalışmada ise splenomegali tespit edilen hastalarda ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur [62].

Çalışmamızda kemik iliğinde grade 0 fibrozis izlenen hastaların ortalama sağkalım süresi ile grade 1 fibrozis izlenen hastaların ortalama sağkalım süresinde anlamlı fark yoktur. Grade 2 ve 3 fibrozis izlenen hastalarda ise ortalama sağkalım süresinde belirgin azalma izlenmiştir. Mudireddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliğinde grade 0 ile grade 1 fibrozis izlenen hastaların sağkalım süreleri benzer bulunmuştur [57]. Yine Campbell ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada kemik iliği fibrozisi ile sağkalım süresi arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [63].

Çalışmamızda tromboz risk skorlamasına göre düşük risk kabul edilen hastaların ortalama sağkalım süresi, yüksek risk kabul edilen hastaların ortalama sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. Gangat ve arkadaşlarının 2007 yılında 605 ET hastası ile yaptığı çalışmada da düşük risk grubundaki hastaların ortalama sağkalım süresi, yüksek risk grubundaki hastaların sağkalım sürelerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde daha uzun bulunmuştur [64]. Barbui ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da düşük risk grubundaki hastaların ortalama sağkalım süresi, yüksek risk grubundaki hastaların sağkalım sürelerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde daha uzun bulunmuştur [54].

Çalışmamızda tanı anında arteriyel veya venöz trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi ile trombozu olmayan hastaların ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Mudireddy ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada tanı anında tromboz öyküsü varlığının sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir [57]. Chim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların tanı anında tromboz öyküsü varlığının sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir [59].

Çalışmamızda takiplerinde komplikasyon olmayan grupta ortalama sağkalım süresi, komplikasyon olan göre anlamlı düzeyde daha uzundur. İzlenen komplikasyonlardan, takipte arteriyel ve/veya venöz trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi ile trombozu olmayan hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Passamonti ve arkadaşlarının 2004 yılında 435 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada, takipte tromboz izlenmeyen hastaların ortalama sağkalım süresinin tromboz izlenen hastalara göre daha uzun olduğu bulunmuştur [65]. Wolanskyj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takipte tromboz izlenmeyen hastaların ortalama sağkalım süresinin tromboz izlenen hastalara göre daha uzun olduğu bulunmuştur [51]. Çalışmamızda takipte tromboz izlenen olgu sayısının azlığı nedeniyle hastaların sağkalım süresinin literatürle uyumlu olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda takiplerinde transformasyon olan hastaların ortalama sağkalım süresi, transformasyonu olmayan hastaların ortalama sağkalım süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısadır. Gangat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lösemik transformasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir [64]. Kvasnicka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fibrotik transformasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir [60].

2010-2020 yılları arasında takip edilen hastaların retrospektif incelendiği çalışmamızda hastaların %29'u farklı nedenlerle ölmüştür. Le Gall-Ianotto ve arkadaşlarının ortalama 8,2 yıl süren çalışmasında hastaların %30.3'ü ölmüştür [52]. Mayo Klinik'in yaptığı ortalama 9.9 yıl süren çalışmada ise hastaların %39'u ölmüştür. Bulgular literatür ile benzer özelliktedir.

Çalışmamızda hastalar JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve klinik, laboratuvar özellikleri karşılaştırılmalı değerlendirilmiştir. JAK2 mutasyonu pozitif olan hasta grubu 123 (%70) kişi, negatif olan hasta grubu

53 (%30) kişiden oluşmaktadır. JAK2 mutasyonu pozitif olguların %58.5'i kadın, %41.5'i erkektir. JAK2 mutasyonu pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Inano ve arkadaşlarının 178 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada JAK2 mutasyonu pozitif olan 94 hastanın %54.3'ü kadın, %45.7'si erkektir [56]. Sureau ve arkadaşlarının 2022 yılında JAK2 mutasyonu pozitif olan 94 hastanın %57.4'ü kadın, %42.6'sı erkektir [66]. Çalışma popölasyonundaki JAK2 mutasyon pozitif sıklığı ve cinsiyet dağılımı literatür ile benzer özelliktedir.

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı ile JAK2 mutasyonu negatif olguların ortalama tanı yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. Santos ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada da JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif ET hastalarının tanı yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir [67].

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda, JAK2 mutasyonu negatif hastalara göre tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz görölme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Campbell ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan 776 ET hastası ile yapılan çalışmada JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda, JAK2 mutasyonu negatif hastalara göre tanı anında venöz tromboz öyküsü daha fazla olarak bulunmuştur. Arteriyel tromboz öyküsü için ise gruplar arasında fark izlenmemiştir [68]. Carobbio ve arkadaşlarının 2007 yılında 439 ET hastası ile yaptığı çalışmada tromboz öyküsü ile JAK2 mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [69]. Patriarca ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığı çalışmada ise JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda, JAK2 mutasyonu negatif hastalara göre tanı anında arteriyel tromboz öyküsü daha fazla olarak bulunmuştur. Venöz tromboz öyküsü için ise gruplar arasında fark izlenmemiştir [70]. Literatürde alışmamızdaki bulguları destekleyen ve desteklemeyen pek çok yayın mevcuttur.

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta gruplarında splenomegali görölme oranı açıdan anlamlı fark yoktur. Arellano-Rodrigo ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı çalışmada da JAK2 mutasyonu ile splenomegali arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [71].

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta gruplarında kemik iliği fibrozisi görülmesi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Campbell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da JAK2 mutasyonu ile kemik iliği fibrozisi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [68].

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta gruplarında komplikasyon gelişme riski bakımından anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızda gruplar arasında takipte tromboz sıklığı açısından istatistiksel olarak sınırda tespit edilmiştir. Tromboz izlenen 7 olguda da JAK2 mutasyonu pozitif bulunmuştur. Inano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda tromboz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir [56]. Çalışmamızdaki hasta sayısı azlığı nedeniyle net değerlendirilme yapılamamıştır.

Komplikasyonlardan MF transformasyonu açısından değerlendirildiğinde de JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta gruplarında anlamlı fark izlenmemiştir. Campbell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da JAK2 mutasyonu ile takipte MF transformasyonu görülme riski açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir [68].

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 14.23 g/dL, ortalama lökosit değeri $12.62 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $894.6 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 352.68 U/L olarak bulunmuştur. JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda, hb ve lökosit değeri anlamlı olarak daha yüksekken, trombosit değeri ise anlamlı olarak daha düşüktür. LDH değeri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Patriarca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hematokrit, trombosit ve lökosit değerleri çalışmamızı destekler niteliktedir [70]. Yine Campbell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hb, lökosit ve trombosit değerleri çalışmamızı desteklemektedir [68].

Çalışmamızda hastalar CALR mutasyonu pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve klinik, laboratuvar özellikleri karşılaştırılmalı değerlendirilmiştir. 35 hastadan CALR mutasyonu çalışıldığı için istatistiksel anlamlılık değerlendirilememiş sadece oransal karşılaştırma yapılabilmektedir.

CALR mutasyonu hastaların %31.4'ünde pozitif, %68.6'sında negatif saptanmıştır. CALR mutasyonu pozitif olguların %36.4'ü kadın, %63.6'sı erkektir. CALR mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı 49 iken, CALR mutasyonu negatif olguların 47,7'dir. Tefferi ve arkadaşlarının 2014 yılında 576 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %23.2'sinde CALR mutasyonu pozitif saptanmıştır. CALR mutasyonu pozitif olguların %49'u kadın, %51'i erkek ve ortalama tanı yaşı 49'dur [34]. Yine Elala ve arkadaşlarının 2016 yılında 495 ET hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %22'sinde CALR mutasyonu pozitif saptanmıştır. CALR mutasyonu pozitif olguların %47'si kadın, %53'ü erkek ve ortalama tanı yaşı 48'dir [72]. Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitifliğinin erkek cinsiyette izlenme oranı literatürdeki oranlara göre daha yüksektir.

Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitif hastaların %20'sinde tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz mevcuttur. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların %23'ünde tromboz öyküsü mevcuttur [72]. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CALR mutasyonu pozitif hastaların %27'sinde tromboz öyküsü mevcuttur [34].

Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitif hastalarda tromboz risk skoru bakıldığında hastaların %70'i düşük risk, %30'u yüksek risk grubundadır. Inano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tromboz risk skoru olarak IPSET kullanılmış olup, CALR mutasyonu pozitif hastaların %84,6'sı düşük risk, %9,6'sı orta risk ve %5,8'i yüksek risk grubundadır [56]. Yine Tefferi ve arkadaşlarının 2014 yılında 402 ET hastası ile yaptığı çalışmada tromboz risk skoru olarak IPSET kullanılmış olup, CALR mutasyonu pozitif hastaların %48'i düşük risk, %38'i orta risk ve %14'ü yüksek risk grubundadır [73].

Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitif hastaların %25'inde splenomegali mevcuttur. Hoang Anh Vu ve arkadaşlarının 2019 yılında 395 ET hastası ile yaptığı çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların %6,4'ünde splenomegali mevcuttur [74]. Yine Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların %14.6'sında splenomegali varlığı bildirilmiştir [53]. Çalışmamızda splenomegali görülme oranının literatüre göre daha yüksek olmasının nedeninin hasta sayısı azlığı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.88 g/dL, ortalama lökosit değeri $8.28 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $1218.36 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 300.09 U/L olarak bulunmuştur. CALR mutasyonu pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hb, lökosit ve LDH açısından anlamlı fark yoktur. Trombosit değeri ise CALR mutasyonu pozitif hastalarda, CALR mutasyonu negatiflere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.4 g/dL, ortalama lökosit değeri $8.6 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $1040 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur [72]. Inano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.44 g/dL, ortalama lökosit değeri $7.3 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $988 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 261 U/L olarak bulunmuştur [56]. Kang ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan 167 ET hastası ile yaptığı çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.5 g/dL, ortalama lökosit değeri $9.5 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $1021 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 481 U/L olarak bulunmuştur. CALR mutasyonu pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmamıştır [75].

CALR mutasyonu pozitif olan hastaların %18.2'sinde takipte komplikasyon izlenirken, CALR mutasyonu negatif hastaların %4.3'ünde komplikasyon izlenmiştir. İzlenen bu komplikasyonların tamamı MF transformasyonudur. Al Assaf ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada CALR mutasyonu pozitif olan hastaların %18'inde MF transformasyonu izlenmiştir [76]. Yine Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada CALR mutasyonu pozitif hastaların %16.7'sinin takiplerinde MF transformasyonu bildirilmiştir [53].

Çalışmamızda hastalar MPL mutasyonu pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve klinik, laboratuvar özellikleri karşılaştırılmalı değerlendirilmiştir. 22 hastadan MPL mutasyonu çalışıldığı ve pozitif saptanan sadece 2 hasta olduğu için istatistiksel anlamlılık değerlendirilememiş sadece oransal karşılaştırma yapılabilmektedir.

MPL mutasyonu hastaların %9.1'inde pozitif, %90.9'unda negatif saptanmıştır. MPL mutasyonu pozitif olguların %50'si kadın, %50'si erkektir. MPL mutasyonu pozitif olguların ortalama tanı yaşı 68.5 iken, MPL mutasyonu negatif olguların 41.9'dur. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPL mutasyonu hastaların %2'sinde pozitif saptanmıştır. MPL mutasyonu pozitif olguların %42'si kadın, %58'i erkek ve ortalama tanı yaşı 69.5'tir [72]. Yine Hoang Anh Vu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPL mutasyonu hastaların %1'inde pozitif saptanmıştır. Mutasyon pozitif olguların %25'i kadın, %75'i erkek ve ortalama tanı yaşı 71'dir [74]. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile benzer özelliktedir.

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif hastalarda tanı anında arteriyel ve/veya venöz tromboz öyküsü yokken, MPL mutasyonu negatif hastaların %15.8'inde tanı anında tromboz öyküsü mevcuttur. Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada da MPL mutasyonu pozitif hastalarda tromboz öyküsü varlığı bildirilmemiştir [53].

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif hastalarda tromboz risk skoru bakıldığında hastaların hepsi 60 yaş üstü olması nedeniyle yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tromboz risk skoru olarak IPSET kullanılmış olup MPL mutasyonu pozitif hastaların %27'si düşük risk, %46'sı orta risk ve %27'si yüksek risk grubundadır [73].

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif hastaların bakılan abdominal ultrasonografisinde splenomegali tespit edilmemiştir. Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise MPL mutasyonu pozitif hastaların %15.4'ünde splenomegali varlığı bildirilmiştir [53]. Çalışmamızda splenomegali görülme oranının literatüre göre daha az olmasının nedeninin hasta sayısı ve abdominal görüntülemenin azlığı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.25 g/dL, ortalama lökosit değeri $8.45 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $820.5 \times 10^9/l$, ortalama LDH değeri 272 U/L olarak bulunmuştur. MPL mutasyonu pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Inano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPL mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan

laboratuvar bulgularında; ortalama hb değeri 13.53 g/dL, ortanca lökosit değeri $7.6 \times 10^9/L$, ortanca trombosit değeri $1091 \times 10^9/l$, ortanca LDH değeri 355.5 U/L olarak bulunmuştur [56]. Haider ve arkadaşlarının 2016 yılında 557 ET hastası ile yaptığı çalışmada MPL mutasyonu pozitif hastaların tanı anında bakılan laboratuvar bulgularında; ortanca hb değeri 13.3 g/dL, ortanca lökosit değeri $9.95 \times 10^9/L$, ortanca trombosit değeri $938.5 \times 10^9/L$ olarak tespit edilmiştir. MPL mutasyonu pozitif ve negatif hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmamıştır [77].

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif olan hastalarda takipte komplikasyon izlenmemiştir. MPL mutasyonu negatif hastaların ise %10'unda komplikasyon izlenmiştir. İzlenen bu komplikasyonların tamamı MF transformasyonudur. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MPL mutasyonu pozitif hastaların %33.3'ünde MF transformasyonu, %8.3'ünde lösemik transformasyon bildirilirken, MPL mutasyonu negatif hastaların %7.5'inde MF transformasyonu, %3.2'sinde lösemik transformasyon bildirilmiştir. MPL mutasyonu pozitif hastalarda fibrotik transformasyon riskinin yüksekliği anlamlı bulunmuştur [77].

Çalışmamızda JAK2, CALR ve MPL mutasyonu pozitif olguların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. CALR mutasyonu pozitif hastaların yaş ortalaması, JAK2 ve MPL mutasyonu pozitif hastalara oranla daha küçüktür. Inano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da CALR mutasyonu pozitif hastaların yaş ortalamasının daha küçük olduğu bildirilmiştir [56]. MPL mutasyonu pozitif hastaların yaş ortalaması, JAK2 ve CALR mutasyonu pozitif hastalara oranla daha büyüktür. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MPL mutasyonu pozitif hastaların yaş ortalamasının tüm popülasyona göre daha büyük olduğu bildirilmiştir [72].

Çalışmamızda diğer mutasyon pozitif hastalara göre CALR mutasyonu pozitif hastalarda erkek cinsiyet daha baskın görülmüştür. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CALR mutasyonu pozitif hastalarda, erkeklerin kadınlara oranı daha yüksek bildirilmiştir [34].

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda CALR mutasyonu pozitif hastalara oranla daha sık tromboz öyküsü izlenmektedir. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tromboz riski ile JAK2 mutasyon pozitifliği arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir [34]. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tromboz oranı, JAK2 ve MPL mutasyonu pozitif hastalarda daha yüksekken, CALR mutasyonu pozitif hastalarda daha düşük bulunmuştur [72].

Çalışmamızda CALR pozitif hastaların takibinde MF görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada CALR ve MPL mutasyonu pozitif hastalarda MF görülme sıklığı, JAK2 mutasyonu pozitif hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [53]. Chen ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada ise MPL mutasyonu pozitif hastalarda MF görülme sıklığı daha yüksek bulunmuşken, CALR ve JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda MF görülme sıklığı benzerdir [78].

Hastaların takibinde sadece 1 olguda lösemik transformasyon izlenmiş olup JAK2 mutasyonu negatif saptanmış, CALR ve MPL çalışılmamıştır.

Çalışmamızda JAK2, CALR ve MPL mutasyonu pozitif vakalarda laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif hastaların hb, lökosit değerleri diğer mutasyon pozitif hastalara göre anlamlı olarak yüksekken, trombosit değeri anlamlı olarak düşüktür. Elala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer özelliktedir [72]. Yine Rotunno ve arkadaşlarının 2014 yılında 576 ET hastası ile yaptığı çalışmada da benzer laboratuvar bulguları izlenmiştir [79].

MPL mutasyon pozitifliği çalışmamızda 2 olguda bulunduğu için istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalar tromboz risk sınıflamasında da sınır olarak kabul edilen 60 yaşa göre; 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirilmiştir. 176 olgunun %52.8'i 60 yaş ve altında, %47.2'si 60 yaşın üstündedir. 60 yaş ve altındaki hastaların %51.6'sı kadın, %48.4'ü erkekken, 60 yaşın üstündeki hastaların %57.8'i kadın, %42.2'si erkektir. Szuber ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan 1076 ET hastası ile

yapmış olduğu çalışmada, hastaların %54.4'ü 60 yaş ve altında, %45.6'si 60 yaşın üstündedir. 60 yaş ve altındaki hastaların %66.2'si kadın, %33.8'i erkekken 60 yaşın üstündeki hastaların %59.7'si kadın, %40.3'ü erkektir [80].

Çalışmamızda 60 yaş ve altındaki hastalar ile 60 yaşın üstündeki hastalarda JAK2 ve CALR mutasyonu pozitifliği için anlamlı fark izlenmemiştir. MPL gen mutasyonu pozitif olan 2 hasta ise 60 yaş üstü gruptadır. Tefferi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 60 yaş ve altındaki ile 60 yaş üstü hastalarda mutasyonları değerlendirildiğinde, JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda gruplar arasında anlamlı sonuç izlenmezken, CALR mutasyonu pozitifliği 60 yaş ve altı grupta, MPL gen mutasyonu pozitifliği 60 yaşın üstündeki grupta çoğunluktadır [73].

Çalışmamızda 60 yaş ve altındaki hastalar ile 60 yaşın üstündeki hastalarda kemik iliği fibrozis skoru için anlamlı fark izlenmemiştir. Mudireddy ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve Szuber ile arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda da 60 yaş ve altındaki hastalar ile 60 yaşın üstündeki hastalarda kemik iliği fibrozis skoru için anlamlı fark izlenmemiştir [57, 80].

Çalışmamızda 60 yaş ve altındaki hastalar ile 60 yaşın üstündeki hastalarda splenomegali varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Szuber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise splenomegali görülme sıklığı 60 yaş üstü hastalarda daha düşüktür [80].

Çalışmamızda 60 yaş üstü hastalarda tanı anında tromboz izlenme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksektir. Tanı anında veya takipte tromboz izlenme sıklığı açısından bakıldığında ise 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastalarda istatistiksel açıdan sınırda izlenmiştir. Chim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da 60 yaş üstü hastalarda tanı anında tromboz izlenme sıklığı yüksek bulunmuştur [59]. Haider ve arkadaşlarının 2016 yılında 585 ET hastası ile yaptığı çalışmada ise 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastalarda takipte tromboz izlenme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir [81]. Szuber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 60 yaş üstü hastalarda tanı anında veya takipte tromboz izlenme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [80].

Çalışmamızda 60 yaş üstü hastalarda komplikasyon izlenme sıklığı daha yüksek bulunmuşken, MF transformasyonu gelişme oranı arasında gruplar arasında anlamlı yoktur. Lösemik transformasyon çalışmamızda sadece 1 hastada görülmüş olup hasta 60 yaş üstü gruptadır. Szuber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 60 yaş üstü hastalarda MF transformasyonu görülme oranı azalmış olup, lösemik transformasyon görülme oranında gruplar arasında fark izlenmemiştir [80].

Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, 60 yaş üstü hastalarda hb değeri daha düşük tespit edilmişken, lökosit ve LDH değeri daha yüksektir. Trombosit seviyesinde gruplar arasında fark izlenmemiştir. Szuber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 60 yaş üstü hastalarda lökosit ve LDH değeri daha yüksek, trombosit değeri daha düşüktür. Hb seviyesinde gruplar arasında fark izlenmemiştir [80].

Hastalar Geleneksel Tromboz Risk Skoru'na göre düşük ve yüksek riskli olacak şekilde iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirilmiştir. Gruplarda cinsiyet bakımından anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda yüksek risk grubunda JAK2 mutasyonu pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. CALR mutasyonu pozitifliği açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. MPL mutasyonu pozitif olan 2 hasta da yüksek risk grubundadır. Rumi ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada JAK2 mutasyonunun daha sık olarak yüksek risk grubunda görüldüğünü bildirmiştir [50]. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar IPSET skora göre sınıflandırılmış ve orta ile yüksek riskli hasta gruplarında JAK2 ve MPL mutasyonlarının pozitifliği daha yüksek olarak bildirilmiştir, CALR mutasyonu pozitifliği ise düşük risk grubu hastalarda daha fazladır [73].

Çalışmamızda yüksek risk grubundaki hastalarda, düşük risk grubuna göre kemik iliğinde fibrozis varlığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Mudireddy ve arkadaşlarının kemik iliğinde fibrozis skoru 0 ve 1 olan hastalarla yaptığı çalışmada ise hastalar IPSET skoruna göre sınıflandırılmış olup, risk grupları arasında fibrozis skoru açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir [57].

Çalışmamızda düşük ve yüksek riskli hasta gruplarında splenomegali sıklığında anlamlı fark izlenmemiştir. Düşük ve yüksek riskli hasta gruplarının laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, hb, lökosit ve trombosit değerleri arasında anlamlı farklılık yokken, LDH seviyesi yüksek riskli hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Passamonti ve arkadaşlarının 2009 yılında 359 ET hastası ile yaptığı çalışmada da hastalar geleneksel risk skorlama sistemi ile gruplandırılmıştır. Gruplar arasında hb, trombosit, lökosit seviyelerinde ve splenomegali görülme sıklığında fark izlenmemiştir [82].

Çalışmamızda hastalar takipte gelişen komplikasyon açısından değerlendirildiğinde yüksek risk grubundaki hastalarda komplikasyon izlenme riski daha yüksek bulunmuştur. Düşük ve yüksek riskli hasta gruplarında takipte tromboz gelişimi açısından istatistiksel olarak sınırda tespit edilmiştir. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar IPSET skorlama sistemi ile değerlendirilmiş ve yüksek riskli hastalarda tromboz izlenme sıklığı düşük riskli hastalara göre yüksek bulunmuştur [81]. Çalışmamızdaki bulguların literatürdekiler ile benzer olmamasının nedeninin, çalışmada IPSET-t gibi daha gelişmiş risk skorlama sistemlerinin kullanılmayışı ve hasta takiplerinin yetersizliği nedeniyle tromboz gelişen hasta sayısının azlığı olabileceği düşünülmüştür.

Takipte fibrotik veya lösemik transformasyon gelişip gelişmemesine göre hastalar iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirilmiştir.

Transformasyon izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında cinsiyet, tanı yaşı, JAK2, CALR ve MPL mutasyon pozitifliği bakımından anlamlı fark izlenmemiştir. Fakat CALR ve MPL mutasyonu çalışılma oranı düşük olduğu için anlamlı kabul edilmemiştir. Chim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MF transformasyonu ile tanı yaşı ve cinsiyet arasında ilişki izlenmemiştir [59]. Al Assaf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CALR mutasyon pozitif hastalarda, JAK2 mutasyonu pozitif ve mutasyon negatif hastalara göre transformasyon riski daha yüksek bulunmuştur [76]. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MPL mutasyonunun MF transformasyonunda önemli rolü olduğu bildirilmişken, lösemik transformasyonda etkisi görülmemiştir [77]. Yine Tefferi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPL mutasyonu

pozitif ET hastalarında, JAK2 ve CALR mutasyonu pozitif hastalara göre fibrotik transformasyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur [34].

Yine çalışmamızda transformasyon izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında tanı anında bakılan kemik iliği fibrozisi arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Cerquozzi ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında ise kemik iliği fibrozis varlığı, fibrotik veya lösemik transformasyon için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [83]. Yine Khadija ve arkadaşlarının 2011 yılında 130 ET hastası ile yaptığı çalışmada da AML ya da MF transformasyonu gelişimi, kemik iliği fibrozisi olan hastalarda daha sık görülmektedir [84]. Çalışmamızdaki bulguların literatür ile farklı olmasının nedeninin takip süresinin kısalığı olabileceği düşünülmüştür.

Takiplerinde transformasyon gelişen hastalarda tanı anında splenomegali izlenme sıklığı ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Floransa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada MF transformasyonu gelişmesinde splenomegali varlığı risk faktörü olarak bildirilmiştir [53]. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da splenomegali varlığının MF transformasyonunda önemli rolü olduğu bildirilmişken, lösemik transformasyonda etkisi görülmemiştir [77].

Çalışmamızda tanı anında veya takipte tromboz öyküsü varlığı ile transformasyon gelişme riski arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tromboz öyküsü ile fibrotik veya lösemik transformasyon arasında anlamlı ilişki görülmemiştir [77]. Kaifie ve arkadaşlarının 2016 yılında 159 ET hastası ile yaptığı çalışmada ise post-ET MF hastalarında trombotik komplikasyonların görülme sıklığı ET hastalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir [85].

Takipte transformasyon gelişen hastalar, tromboz risk skoruna göre değerlendirildiğinde hastaların %80'inin yüksek riskli grupta olduğu görülmüştür. Literatürde bu veriye ilişkin çalışma görülmemiştir.

Çalışmamızda transformasyon izlenen hastaların tanı anındaki hb değeri transformasyon izlenmeyen hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Lökosit, trombosit ve LDH seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı

fark bulunmamaktadır. Haider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anemi varlığının fibrotik ve lösemik transformasyonda önemli rolü olduğu bildirilmiştir [77]. Passamonti ve arkadaşlarının da 2008 yılında 605 ET hastası ile yapmış olduğu çalışmada MF transformasyonu için risk faktörü olarak sadece anemi varlığı, lösemik transformasyon için ise sadece ileri yaş (>60 yaş) risk faktörü olarak bildirilmiştir [86]. Mudireddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MF transformasyonu için risk faktörü olarak anemi ve artmış LDH varlığı, lösemik transformasyon için ise lökositoz varlığı risk faktörü olarak bildirilmiştir [57].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 18 yaş üzeri 176 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.
2. Hastaların %54.5'i kadın, %45.5'i erkek olup ortalama tanı yaşı 64'tür.
3. Hastaların %42'sinde hipertansiyon, %19'unda koroner arter hastalığı, %13'ünde hiperlipidemi, %12'sinde diyabet, %5'inde obezite öyküsü mevcuttur. Hastalarda tromboz risk skorunun belirlenmesinde ve tedavi seçiminde KVR faktörlerinin varlığı önemli bir parametre olup hastalar bu konuda detaylı sorgulanmalıdır.
4. Çalışmamızda hastaların sadece %61'i batin ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve bu hastaların %39'unda splenomegali tespit edilmiştir. Splenomegali izlenen hastaların takibinde komplikasyon riskinin (özellikle fibrotik transformasyon) daha yüksek olması nedeniyle hastaların tanı anında splenomegali açısından değerlendirilmesi önemlidir.
5. Çalışmamızda hastalar, tromboz riski açısından Geleneksel Risk Skorlama Sistemi ile değerlendirilmiş olup, hastaların %47.9'u düşük risk, %52.1'i yüksek risk grubundadır. ET hastalarında güncel tedavi protokolleri ise IPSET-t skorlama sistemi ile 60 yaşından büyük olmak, tromboz öyküsü, JAK2 mutasyon pozitifliği ve KVR faktörlerinin olmasına göre belirlenir. Bu açıdan hastaların hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara kullanımı ve obezite gibi risk faktörlerinin varlığı açısından detaylı değerlendirilmesi tedavi seçiminde oldukça önemlidir.
6. Çalışmamızda hastaların tanı anında bakılan laboratuvar parametrelerinde; ortalama hb değeri 13.95 (± 1.94) g/dL, ortalama lökosit değeri 11.968 (± 7.111) $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 945.789 (± 366.593) $\times 10^9$ /L ve ortalama LDH değeri 339.8 (± 175.34) U/L'dir.
7. Hastaların %70'inde JAK2 mutasyonu pozitifdir. JAK2 mutasyonu negatif hastaların %31.5'inde CALR mutasyonu ve %9'unda MPL mutasyonu pozitifdir. Özellikle JAK2 mutasyonu negatif saptanan hastalarda CALR ve MPL mutasyonlarının çalışılması yaygınlaştırılmalıdır.
8. Çalışmamızda hastaların %43.8'inde grade 0, %47.7'sinde grade 1, %8'inde grade 2 ve %0.5'inde grade 3 kemik iliği fibrozisi mevcuttur.

9. Takipte hastaların %9.7'sinde transformasyon tespit edilmiştir. %8.9'unda MF, %0.8'inde AML transformasyonu izlenmiştir. Hastaların %21.3'ünde tanı anı ya da öncesinde tromboz görülürken, %5.6'sında takipte tromboz görülmüştür. Yine hastaların %3.2'sinde tanı anı ya da öncesinde hemoraji saptanmıştır. ET hastalarının tromboembolik olaylar ve transformasyon riski açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.
10. Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif ve negatif hasta grupları karşılaştırılmalı değerlendirildiğinde, JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda tanı ve takipte tromboz riskinin arttığı görülmüştür. Yine JAK2 mutasyon pozitif hastaların, negatif hastalara göre hb ve lökosit seviyeleri yüksek, trombosit seviyeleri düşük bulunmuştur. JAK2 mutasyonu pozitif saptanan ET hastalarının özellikle trombotik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.
11. JAK2, CALR ve MPL mutasyonu pozitif hastalar klinik özellikleri ile karşılaştırılmalı değerlendirildiğinde, JAK mutasyonu pozitif hastaların tromboz riski daha yüksek bulunmuştur. CALR mutasyonu pozitif hastaların tanı yaşı daha düşük, erkek cinsiyet sıklığı daha fazladır. CALR mutasyonu pozitif hastaların çoğu tromboz risk skoruna göre düşük risk grubundayken, transformasyon riski de daha düşük bulunmuştur. MPL mutasyonu pozitif hastaların ise tanı yaşı daha yüksek bulunmuştur. ET'li hastalarda pozitif saptanan mutasyon türlerine göre tanı ve takipte klinik farklılıklar görülmektedir. Bu sebeple ET hastalarında mutasyon analizlerinin yaygınlaştırılması gereklidir.
12. Hastalar 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olacak şekilde iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirildiğinde, 60 yaş üstü hasta grubunda MPL pozitifliği, tanı anında tromboz öyküsü varlığı ve takipte komplikasyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Yine 60 yaş üstü hastalarda LDH ve lökosit seviyeleri daha yüksek, hb seviyesi ise daha düşük izlenmiştir. 60 yaş üstü hasta grubunun komplikasyon riski açısından daha yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.
13. Hastalar tromboz risk skorlama sistemine göre düşük ve yüksek riskli olacak şekilde iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında, yüksek riskli hasta grubunda JAK2

pozitifliği, MPL pozitifliği, kemik iliği fibrozis skoru, komplikasyon riski ve LDH düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında takipte tromboz izlenme riskinde fark izlenmemiştir. Bunun nedeninin, çalışmada IPSET-t gibi daha gelişmiş risk skorlama sistemlerinin kullanılamayışı ve hasta takiplerinin yetersizliği nedeniyle tromboz gelişen hasta sayısının azlığı olabileceği düşünülmüştür.

14. Hastalar takipte transformasyon gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrılıp laboratuvar ve klinik özellikleriyle değerlendirilmiştir. Tanı yaşı, cinsiyet, JAK2, CALR ve MPL pozitifliği, kemik iliği fibrozis skoru ve tromboz riski açısından gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Transformasyon gelişen hastalarda splenomegali görülme oranı daha yüksek bulunmuşken, hb seviyeleri daha düşüktür. Transformasyon gelişen hastaların çoğu tromboz risk skoruna göre yüksek riskli hasta grubundadır. Çalışmamızda transformasyon risk faktörleri açısından literatür ile farklılıklar olmasının nedeni olarak hasta sayısı azlığı düşünülmektedir. ET hastalarında transformasyon riski yıllar içinde kümülatif olarak artmaktadır. Çalışmamızda ise hastalar 10 yıllık sürede takip edilmiştir.
15. Çalışmamızda hastaların ortalama sağkalım süresi 112.46 ay olup en kısa 77.41 ay, en uzun sağkalım süresi ise 147.43 aydır. Çalışmamızda ortalama sağkalım süresinin literatüre göre kısa olmasının nedeni olarak takip süresinin kısalığı, tedavi uyumsuzluğu ve hastaların takipsiz kalması olabileceği düşünülmüştür.
16. Çalışmamızda tanı yaşının 60'ın üzerinde olmasının, kemik iliği fibrozis skorunun 1'in üzerinde olmasının, takipte transformasyon gelişiminin ve tromboz risk skoruna göre yüksek riskli grupta yer almanın sağkalım üzerine negatif etkisi olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. Campbell, PJ, Green, AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*, 2006. 355: 2452-66. In.
2. Levine, RL, Pardanani, A, Tefferi, A, Gilliland, DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*, 2007. 7: 673-83. In.
3. Bellucci, S, Janvier, M, Tobelem, G, Flandrin, G, Charpak, Y, Berger, R, Boiron, M. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986. 58: 2440-7. In.
4. Gugliotta, L, Marchioli, R, Fiacchini, M. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood*, 1997. 90: 348. In.
5. Moulard, O., et al., Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European journal of haematology*, 2014. 92(4): p. 289-297. In.
6. Rozman, C., et al., Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*, 1991. 67(10): p. 2658-2663. In.
7. Tefferi, A., et al. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier. In.
8. Ma, X., et al., Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *American journal of hematology*, 2008. 83(5): p. 359-362. In.
9. Klampfl, T., et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(25): p. 2379-2390. In.
10. Tefferi, A., et al., CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*, 2014. 28(7): p. 1472. In.
11. Srour, S.A., et al., Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *British journal of haematology*, 2016. 174(3): p. 382-396. In.
12. Accurso V. SM. Disease Overview. *Clin Med Insights Blood Disord Vol 13* [Internet]. 2020;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/2634853520978210>
13. Kurtoğlu E, Karakuş V. Miyeloproliferatif Hastalıklarda Trombotik Olay Patogenezi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2016;9(2):52-6. In.
14. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). 2012; Available from: <http://www.medscape.org/journal/blood>;
15. Mancuso S, Accurso V, Santoro M, Raso S, Contrino AD, Perez A, et al. The Essential Thrombocythemia, Thrombotic Risk Stratification, and Cardiovascular Risk Factors. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/9124821>
16. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al.

The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8:15.

17. Choi CW, Bang S-M, Jang S, Jung CW, Kim H-J, Kim HY, et al. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2015;30:771–88. Available from: <http://www.kjim.orghttp://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.771>
18. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995. 332: 1132-6. In.
19. YÖNAL İ, SARGIN FD. ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ: PATOGENEZ, TEŞHİS VE TEDAVİNİN GÜNCELLEMESİ. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2022 Jun 11];77(1):14–20. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuitfd/issue/9320/116500>
20. Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocytosis. *StatPearls* [Internet]. 2021 Jun 26 [cited 2022 Jun 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/>
21. Meier B, Burton JH. Myeloproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Dec 1;31(6):1029–44.
22. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014 Mar;55(3):595–600.
23. Vainchenker W, Kralovics R. Review Series Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/6/667/1401970/blood695940.pdf>
24. Cazzola M, Kralovics R. Blood Spotlight From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. 2014; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/24/3714/1377732/3714.pdf>
25. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005 Mar;365(9464):1054–61.
26. Falchi L, Kantarjian HM, Verstovsek S. Assessing the Thrombotic Risk of Patients with Essential Thrombocythemia in the Genomic Era.
27. Roussy G, Constantinescu SN, Vainchenker W, Levy G, Papadopoulos N. Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. 2021; Available from: www.hemaspherejournal.com
28. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):604–11.
29. Wolanskyj, Alexandra P.; Lasho, Terra L.; Schwager SM. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol*. 2005;208–13.
30. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: Prevalence,

- prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Jun;33(4):313–20.
31. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: Diagnostic Evaluation, Thrombotic Risk Stratification, and Risk-Based Management Strategies. 2011;2011:16.
 32. Wen Q, Goldenson B, Crispino JD. Normal and Malignant Megakaryopoiesis.
 33. Loscocco GG, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Impact of Mutational Profile on the Management of Myeloproliferative Neoplasms: A Short Review of the Emerging Data. 2020; Available from: <http://doi.org/10.2147/OTT.S287944>
 34. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 2014;124(16):2507–13. Available from: <http://www.medscape.org/journal/blood>;
 35. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. cancers Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Available from: www.mdpi.com/journal/cancers
 36. Vannucchi AM, Guglielmelli P. What are the current treatment approaches for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia? *Hematology.* 2017;2017(1).
 37. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of myeloproliferative neoplasms (MPN): Diagnostic and therapeutic perspectives. *Cells.* 2021;10(12).
 38. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. 2020;
 39. Birgegård G. The Use of Anagrelide in Myeloproliferative Neoplasms, with Focus on Essential Thrombocythemia. Vol. 11, *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2016.
 40. Robinson AJ, Godfrey AL. Low-Risk Essential Thrombocythemia: A Comprehensive Review. *HemaSphere.* 2021.
 41. Tefferi A, Szuber N, Pardanani A, Hanson CA, Vannucchi AM, Barbui T, et al. Extreme thrombocytosis in low-risk essential thrombocythemia: Retrospective review of vascular events and treatment strategies. *Am J Hematol.* 2021 Jun 1;96(6):E182–4.
 42. Budde U, Schaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri Z, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood.* 1984;64(5).
 43. Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Angona A, Amat P, Bellosillo B, 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).
 44. Gilbert HS. Diagnosis and treatment of thrombocythemia in myeloproliferative disorders. *Oncology.* 2001;15(8).
 45. Silverstein MN, Petitt RM, Solberg LA, Fleming JS, Knight RC, Schacter LP. Anagrelide: A New Drug for Treating Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318(20).

46. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: The ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10).
47. Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. Vol. 55, *Leukemia and Lymphoma*. 2014.
48. Kim SY, Bae SH, Bang SM, Eom KS, Hong J, Jang S, et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. Vol. 36, *Korean Journal of Internal Medicine*. 2021.
49. Guglielmelli P, Gangat N, Coltro G, Lasho TL, Loscocco GG, Finke CM, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2021 Apr 1;11(4).
50. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al. Regular Article MYELOID NEOPLASIA JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes on behalf of the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators Key Points. 2014; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/123/10/1544/1374112/1544.pdf>
51. 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).
52. Le Gall-Ianotto C, Le Calloch R, Couturier M-A, Chauveau | Aurélie, Lippert E, Carré J-L, et al. Aquagenic pruritus in essential thrombocythemia is associated with a higher risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1950–5.
53. Loscocco GG, Guglielmelli P, Gangat N, Rossi E, Mannarelli C, Betti S, et al. Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients. *Am J Hematol*. 2021;96:1472–80.
54. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: A international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23).
55. Sunu, Cen; Gunes, Ahmet Kursad; Akat, Gulden Korkmaz; Kalpakci, Yasin; Ceran, Funda; Dagdas, Simten; Ozet G. The evaluation of patients with essential thrombocythemia in terms of risk of thrombosis. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2021;385–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200778>
56. Inano T, Araki M, Morishita S, Imai M, Kihara Y, Okuda M, et al. Cell-autonomous megakaryopoiesis associated with polyclonal hematopoiesis in triple-negative essential thrombocythemia. *Sci Reports | [Internet]*. 123AD;11:17702. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97106-9>
57. Mudireddy M, Barraco D, Hanson CA, Pardananani A, Gangat N, Tefferi | Ayalew. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia.
58. Yacoub A, Lyons R, Verstovsek S, Shao R, Chu DT, Agrawal A, et al. Disease and

Clinical Characteristics of Patients With a Clinical Diagnosis of Essential Thrombocythemia Enrolled in the MOST Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2021;21(7).

59. Chim C-S, Kwong Y-L, Lie AK-W, Ma S-K, Chan C-C, Wong L-G, et al. Long-term Outcome of 231 Patients With Essential Thrombocythemia. *Arch Intern Med.* 2005;165(22).
60. Kvasnicka HM, Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(4).
61. Tefferi A, Betti S, Barraco D, Mudireddy M, Shah S, Hanson CA, et al. Gender and survival in essential thrombocythemia: A two-center study of 1,494 patients.
62. Accurso V, Raso S, Davide Contrino A, Casimiro P, Di Piazza F, Perez A, et al. Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study. 1997;
63. Campbell, PJ, Bareford, D, Erber, WN, Wilkins, BS, Wright, P, Buck, G, Wheatley, K, Harrison, CN, Green, AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2991-9. In.
64. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: A single institutional study of 605 patients. *Leukemia.* 2007;21(2).
65. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10).
66. Sureau LBCIJ-CBFT-SARL. JAK2 V617F polycythemia vera and essential thrombocythemia: dynamic clinical features associated with long-term outcomes. *Blood Cancer J* [Internet]. 2022;12–56. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00646-0>.
67. Corrêa da Costa Ribeiro J, Pereira Silva N, Cerutti J, Regina Regis da Silva M, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M. Cytogenetics, JAK2 and MPL mutations in polycythemia vera, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia Leonardo Caires dos Santos 1. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2011;33(6):417–41. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
68. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: A prospective study. *Lancet.* 2005;366(9501).
69. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: Interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood.* 2007;109(6).
70. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R, Iuliani O, Marzio I Di, Spadano A, et al. Is the absence of JAK2 V617F mutation a risk factor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus.* 2010;8:21–8.

71. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter J-C, Colomer D, Villamor N, Bellosillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: Relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol* [Internet]. 2008;102–8. Available from: www.interscience.
72. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, Finke C, Barraco D, Haider M, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2016;91:503–6.
73. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(8).
74. Vu HA, Thao TT, Dong C Van, Vuong NL, Chuong HQ, Thanh Van PN, et al. Clinical and hematological relevance of JAK2V617F, CALR, and MPL mutations in vietnamese patients with essential thrombocythemia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(9).
75. Kang MG, Choi HW, Lee JH, Choi YJ, Choi HJ, Shin JH, et al. Coexistence of JAK2 and CALR mutations and their clinical implications in patients with essential thrombocythemia. *Oncotarget*. 2016;7(35).
76. Al Assaf C, Van Obbergh F, Billiet J, Lierman E, Devos T, Graux C, et al. Analysis of phenotype and outcome in essential thrombocythemia with CALR or JAK2 mutations. *Haematologica*. 2015;100(7).
77. Haider M, Elala YC, Gangat N, Hanson CA, Tefferi A. MPL mutations and palpable splenomegaly are independent risk factors for fibrotic progression in essential thrombocythemia. Vol. 6, *Blood Cancer Journal*. 2016.
78. Chen CC, Gau JP, Chou HJ, You JY, Huang CE, Chen YY, et al. Frequencies, clinical characteristics, and outcome of somatic CALR mutations in JAK2-unmutated essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2014;93(12).
79. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al. Brief Report MYELOID NEOPLASIA Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. 2014; Available from: www.progettoagimm.it.
80. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol*. 2018;93(12).
81. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. *Am J Hematol*. 2016;91(4).
82. Passamonti F, Rumi E, Pascutto C, Cazzola M, Lazzarino M. Increase in leukocyte count over time predicts thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia. Vol. 7, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009.
83. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: A literature review of incidence and risk

factors. Vol. 5, Blood Cancer Journal. 2015.

84. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2011;86(2).
85. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): Analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1).
86. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: A study of 605 patients. *Haematologica*. 2008;93(11).

