



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ
VE
REAKTİF TROMBOSİTOZ HASTALARINDA
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba ÖZKAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Güven ÇETİN

İSTANBUL-2016

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ
VE
REAKTİF TROMBOSİTOZ HASTALARINDA
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba ÖZKAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Güven ÇETİN

İSTANBUL, Eylül 2016

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Tuba ÖZKAN

Tez Başlığı : Esansiyel Trombositoz ve Reaktif Trombositoz Hastalarında Eser Element Düzeylerinin İncelenmesi

İmza

Jüri Bşk. (Danışman)

Doç Dr Güven ÇETİN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye

.....

Üye

.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Tuba ÖZKAN

07. 09. 2016

İTHAF

Duaları ile Bugüne Gelmemi Sağlayan

Anneannem, Babaannem

ve

Rahmetli Dedelerime

İthaf Olunur...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yanında çalışmaktan onur duyduğum, çalışma temposuna rağmen sonsuz hoşgörü ve sabrı ile meslek hayatımda bana farklı bir vizyon kazandıran, her konudaki destek ve teşvikleri ile bu dört yılı dopdolu geçirmemi sağlayan, üzerimdeki hakkını belki de hiç ödeyemeyeceğim eğitim ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Güven Çetin' e öncelikle şükranlarımı sunarım.

Mesleki anlamda en iyi yapılabilmemiz için gayret sarf eden rektör hocam Prof. Dr. Rumeyza Kazancıoğlu' na, hasta yaklaşımında mesleki prensiplerini ve her konudaki sonsuz nezaketini ilke edineceğim hocam Prof. Dr. Reha Erkoç' a, asistanlık hayatımı samimi ve güler yüzlü yaklaşımları ile kolaylaştıran anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. H. Mehmet Türk'e, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Mahmut Gümüş, Doç. Dr. M. Ali Çıkrıkçıoğlu, Doç. Dr. Özcan Karaman, Doç. Dr. Birol Baysal, Doç. Dr. Cumali Karatoprak' a ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan tüm bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mesut Şeker ve Uzm. Dr. Ruhper Çekin'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecini varlığı ile her anlamda çok daha kaliteli hale getiren değerli arkadaşım Uzm. Dr. Seda Turgut' a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan beraber başlama heyecanını paylaştığım Dr. İrem Yasin, Nidal Çevirme, Rabia Soytaş başta olmak üzere tüm eş kıdemlerime, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma- yan dal uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım. Çalışma hayatımı kolaylaştıran tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarım ile diğer branş rotasyonlarındaki çalışma ekiplerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında katkısı olan sayın Prof. Dr. Meltem Ercan' a, Dr. M. Onur Kaya' ya, Dr. Denizhan Karış'a, Dr. Fatma Ateş Alkan'a, Uzm. Dr. Jamshid Hamdard'e, çalışma sürecindeki sonsuz destekleri ve samimiyetleri ile Fatma Başar' a, başta Dilek Uzel, Zuhal Gökmen, Halime Çiçek, Kadir Payalan, Ömer Gül olmak üzere tüm hematoloji ekibine müteşekkirim.

Ve hayatımın her anında maddi manevi en büyük desteği sağlayan, yaşamımı anlamlandıran, en büyük hazinem aileme en içten teşekkür, sonsuz sevgi ve saygılarımla....

Dr. Tuba ÖZKAN

ÖZET

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ VE REAKTİF

TROMBOSİTOZ HASTALARINDA ESER ELEMENT

DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Giriş-Amaç: Esansiyel trombositoz (ET), kronik miyeloproliferatif neoplaziler arasında yer alan ve trombosit sayısında belirgin artış ile karakterize klonal kök hücre hastalıklarından biridir. Çalışmamızda klonal hücre bozukluğunun neden olduğu anormal trombositozun eser element düzeyleri üzerinde oluşturabileceği değişiklikler ve edinsel hastalığa eser element düzeylerinin etkisi karşılaştırılmıştır.

Materyal – Metod: Hastalar; ET tanısı olanlar (Grup1-n=30), demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositozu olanlar (Grup 2-n=30) ve sağlıklı grup (Grup 3-n=30) olarak sınıflandırıldı. Bu gruplarda alüminyum (Al), bakır (Cu), bor (B), çinko (Zn), demir (Fe), krom (Cr), kobalt (Co), magnezyum (Mg), manganez (Mn), nikel (Ni), selenyum (Se), silisyum (Si) düzeyi ölçüldü. Eser element düzey ölçümünde ICP-OES cihazı kullanıldı.

Bulgular: Grup1, 2 ve 3 arası istatistik değerlendirmede Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$), Fe ($p<0,001$), Co ($p=0,01$), Mg ($p=0,01$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$) düzeylerinde anlamlı farklılık izlendi. Anlamlı fark izlenen bu elementler için Grup-1'in grup-2 ile karşılaştırılmasında Mg ($p=0,02$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Co ($p=0,04$) anlamlı yüksek; Si ($p=0,04$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 1'in grup 3 ile karşılaştırılmasında Mn ($p=0,02$), Ni ($p=0,001$) Co ($p=0,02$) anlamlı yüksek; Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$), Al ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 2' nin grup 3 ile karşılaştırılmasında ise Se ($p<0,001$), Mg ($p=0,009$), Fe ($p<0,001$), Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$) anlamlı olarak düşük saptandı. Esansiyel trombositoz grubunda takip süresi ile eser element düzeyleri arası değerlendirmede Ni ve Si için anlamlı ilişki saptandı. Ni ($p=0,023$; $r = 0,41$) anlamlı yüksek, Si ($p=0,04$; $r=-0,36$) anlamlı düşük olarak sonuçlandı.

Sonuç: Bu bulgular ışığında çalışmamızda anlamlı farklılık tesbit ettiğimiz eser element (Se, Si, Al, Mg, Mn, Ni, Zn, Co, Fe) düzey yükseklikleri ve düşüklüklerinin çeşitli mekanizmaların gelişmesinin nedeni veya sonucu olabileceğini ve bu konuda

daha spesifik araştırmaların esansiyel trombositoz etyopatogeneğine ve prognozuna değerli katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Esansiyel trombositoz, etyopatogeneğ, prognoz, eser element, reaktif trombositoz



ABSTRACT
EVALUATION OF TRACE ELEMENTS IN ESSENTIAL
THROMBOCYTOSIS
AND
REACTIVE THROMBOCYTOSIS

Introduction: Essential thrombocytosis (ET), is a clonal stem cell disorder and one of the chronic myeloproliferative neoplasm characterized by a significant increase in the platelet levels. The present study aimed to investigate the role of trace elements in acquired clonal thrombocytosis and the role of this disorder on the levels of trace elements. Patients were evaluated with reactive thrombocytosis based on the levels of trace elements on healthy group.

Material and Methods: Individuals were categorized as patients with ET diagnosis (Group1-n=30), patients with reactive thrombocytosis secondary to iron deficiency anemia (Group 2- n=30) and healthy controls (Group 3-n=30). Aluminum (Al), copper (Cu), boron (B), zinc (Zn), iron (Fe), chromium (Cr), cobalt (Co), magnesium (Mg), manganese (Mn), nickel (Ni), selenium (Se), silicon (Si) levels were analyzed by ICP-OES instrument.

Results: The comparison between three groups for trace elements showed that Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$), Fe ($p<0,001$), Co ($p=0,01$), Mg ($p=0,01$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$) were significant. Mg ($p=0,02$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Co ($p=0,04$) were notably higher and Si ($p=0,04$) were notably lower in group-1 than group-2. Mn ($p=0,02$), Ni ($p=0,001$) Co ($p=0,02$) were significantly higher and Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$), Al ($p<0,001$) were significantly lower in group-1 than group-3. Additionally, Se ($p<0,001$), Mg ($p=0,009$), Fe ($p<0,001$), Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$) were notably lower group-2 than group-3. Follow up time in ET was correlated significantly for Ni ($p=0,023$; $r = 0,41$) and Si ($p=0,04$; $r=-0,36$).

Conclusion: This study with higher levels and lower levels of trace elements (Se, Si, Al, Mg, Mn, Ni, Zn, Co, Fe) showed that essential elements may be rolled in mechanisms of causes or complications on ET. Further spesific studies about this

topic will provide valuable contributions to the understanding of the etiopathogenesis and prognosis on ET.

Keyword: Essential thrombocytosis, etiopathogenesis, prognosis, trace elements, reactive thrombocytosis.



İÇİNDEKİLER

İTHAF	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
İÇİNDEKİLER	X
KISALTMALAR	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
TABLolar LİSTESİ	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)	4
2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ	5
2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.2.2. PATOGENEZ	6
2.2.3. TANI	11
2.2.4. KLİNİK BULGULAR	13
2.2.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	14
2.2.6. PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ	15
2.2.7. TEDAVİ	17
2.3. REAKTİF TROMBOSİTOZ	23
2.4. TROMBOSİTOZUN ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİLERİ	24
2.5. ESER ELEMENTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ	25
2.5.1. ALÜMİNYUM (Al)	25
2.5.2. BAKIR (Cu)	25
2.5.3. BOR (B)	27
2.5.4. ÇİNKO (Zn)	28

2.5.5. DEMİR (Fe).....	29
2.5.6. KOBALT (Co)	30
2.5.7. KROM (Cr).....	30
2.5.8. MAGNEZYUM (Mg).....	31
2.5.9. MANGANEZ (Mn).....	32
2.5.10. NİKEL (Ni).....	33
2.5.11. SELENYUM (Se).....	34
2.5.12. SİLİSYUM (Si)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. KİMYASALLAR	36
3.2. CİHAZLAR	36
3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI (HASTA SEÇİMİ VE ÖLÇÜM ÖNCESİ ÖZELLİKLER).....	37
3.4. STANDARD ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI.....	39
3.5. ELEMENTLERİN DALGA BOYLARI	40
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

Al	: Alüminyum
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ATF-1	: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü-1
AvWS	: Akkiz von Willebrand sendromu
B	: Bor
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
c-MPL	: Trombopoietin Reseptörü
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELN	: European Leukemia Net
ET	: Esansiyel Trombositoz
Fe	: Demir
GTF	: Glukoz tolerans faktör
HIF-1	: Hipoksi İndüklenen Faktör
IFN- α	: İnterferon- α
IPSET	: Uluslararası ET Prognoz İndeksi
IL-3	: İnterlökin 3
JAK2	: Janus Kinaz 2

JAK-STAT	: Janus Kinaz Sinyal Verici ve Transkripsiyon Aktivatörü
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KMPH	: Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar
Mg	: Magnezyum
Mn	: Manganez
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazi
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
Ni	: Nikel
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
PMF	: Primer Miyelofibroz
PV	: Polisitemia Vera
PVSG	: Polistemia Vera Çalışma Grubu
RARS-T	: Halka Sideroblastlı Refrakter Anemi
Se	: Selenyum
Si	: Silisyum
TPO	: Trombopoietin
TXA2	: Tromboksan A2
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Eritropoietin reseptörü (EpoR), trombopoietin reseptörü (TpoR) ve granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörü (G-CSFR) üzerinden JAK2 V617F ile indüklenen sinyalizasyon modeli.....	8
Şekil 2. 2. Miyeloproliferatif hastalıklarda trombosit fonksiyon bozukluğunun trombofili gelişiminde rolü	10
Şekil 3. 1. ICP-OES Cihazı	39
Şekil 3.2 Elementlerin Kalibrasyon Grafikleri	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.2. PVSG'nin ET Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 2.3. DSÖ 2008 ET Sınıflandırma Kriterleri.....	12
Tablo 2.4.ET 'da Sağkalım Üzerine Olumsuz Faktörler [52].....	16
Tablo 2. 1. ET' da Risk Kategorileri [55]	20
Tablo 2. 2. ET İçin ELN Yanıt Ölçütleri.....	21
Tablo 2. 3. Reaktif Trombositoz Nedenleri.....	23
Tablo 3. 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri	38
Tablo 4.1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı	44
Tablo 4.2. Gruplara Göre Yaş Dağılımı.....	44
Tablo 4.3. ET Grubunda JAK2 V617F Mutasyonu ile Eser Element Düzeyi İlişkisi	45
Tablo 4.4. Grup-1 (Esansiyel Trombositoz), Grup-2 (Reaktif Trombositoz), Grup-3 (Sağlıklı Kontrol)'ün Eser Element Düzeyi Açısından Karşılaştırması	47
Tablo 4.5. ET ve Reaktif Trombositoz Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel trombositoz (ET), kronik miyeloproliferatif neoplaziler arasında yer alan ve trombosit sayısında belirgin artış ile karakterize klonal kök hücre bozukluklarından biridir [1, 2]. Hastalık, kemik iliğinde yer alan trombosit öncülü “megakaryosit” olarak adlandırılan hücrelerin aşırı üretimi sonucu dolaşıma artmış trombosit salınması ile sonuçlanır [1].

Esansiyel trombositoz; fenotipik ve patogenetik olarak benzerlik gösteren diğer kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN)’ den polisitemia vera (PV) ve primer miyelofibroz (PMF) ile beraber BCR-ABL negatif grupta yer alır [3].

Esansiyel trombositozun yıllık insidansı 100.000 kişide 1-2.5 kadardır [4]. Hastalığın etyolojik nedeni ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Çevresel faktörlerin ve ailevi yatkınlığın, hastalığın ortaya çıkmasında sorumlu olduğu bilinse de yakın zamana kadar hastalığın patogenezi tam anlaşılamamıştır. Son yıllarda etyolojide sorumlu birçok gen mutasyonunun olduğu bildirilmiştir [1]. İlk olarak 2005 yılında JAK2 (Janus Kinaz 2)’de akkız bir mutasyonun (V617F) keşfi ile BCR-ABL negatif MPN olguların patogenezi daha iyi anlaşılmış; daha sonra bu olguların önemli bir kısmında MPL ve TET2’ de de mutasyonların olduğu gözlenmiştir [1, 3].

Esansiyel trombositozda trombosit üretimindeki artış, anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi ile anomal trombosit-endotel etkileşimine yol açar. Trombositlerdeki fonksiyon bozukluğunun mekanizmasının sitokin üretim artışı, trombosit inhibitör faktörlerin inhibisyonu ve kemik iliğinde üretimi sağlayan öncüllere yardımcı hücrelerdeki üretim defektleri ile meydana geldiğine dair görüşler vardır [5]. Tüm bu sebeplere bağlı olarak trombosit tüketimi artar ve klinikte kendini trombohemorajik komplikasyonlar ile gösterir. Ancak uzun dönem takipli hastalarda mortalite üzerinde trombohemorajik komplikasyonların yanı sıra miyelofibroz ya da akut miyeloid lösemi (AML)’ ye dönüşümün de önemli bir payı vardır. Yapılan çalışmalarda hastalarda artan hücre üretimi ve yıkımına bağlı tanı sırasında ve sonrasında değişen hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognoz üzerine etkileri de incelenmiştir [6].

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik elementlerdir ve enzim aktivitesinde kofaktör ya da katalizördürler. Eksik alındığı zaman biyolojik fonksiyonları etkileyerek işlev bozukluğu oluşturmaktadır ve normal doku fonksiyonlarının devamı için sadece fizyolojik dozlarda ihtiyaç duyulur. Çinko (Zn), Bakır (Cu), Manganez (Mn), Magnezyum (Mg), Kadmiyum (Cd), Selenyum (Se), Kalsiyum (Ca) gibi eser element düzeylerinin trombosit fonksiyon bozukluğu ve artan trombosit üretimine sekonder değişiklikler ile ilişkisine dair bir takım çalışmalar vardır [7-10]. Ancak ET' de eser element etkinliği hakkında çok az bilgi bulunmaktadır.

Araştırmamızda amaç, klonal hücre bozukluğunun neden olduğu anormal trombositozun eser element düzeyleri üzerinde oluşturabileceği değişiklikler ve edinsel hastalığa eser element düzeylerinin etkisini incelemektir. Çalışmada klonal trombosit artışı ve reaktif trombositozu olan hastalarda eser element düzeyleri, sağlıklı gruptaki değerler esas alınarak karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

Kronik miyeloid hastalıklar, hematolojik malignitelerin alt grubunda miyeloproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendromlar olmak üzere 2 ana grupta incelenir [11]. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH) ilk olarak 1951 yılında William Dameshek tarafından tanımlanmıştır ve kemik iliğinde yer alan multipotent hematopoietik progenitör hücrelerin klonal hastalığı olarak bilinmektedir. Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN), 2001 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) sınıflamasına göre klasik ve atipik olarak iki ana grupta incelenir [12].

Esansiyel Trombositoz (ET), Polisitemia Vera (PV), Kronik Miyeloid Lösemi (KML) ve Primer Miyelofibrozis (PM) klasik miyeloproliferatif neoplaziler içinde yer almaktadır. Kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi, sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom, kronik eozinofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi ve sınıflandırılmayan MPH ise atipik KMPH grubunu oluşturur [13]. Klasik MPN 'ler translokasyon (9, 22) bcr-abl füzyon geninin bulunmasına göre ikiye ayrılır. Bunlardan KML, 9. ve 22. kromozomlar arası karşılıklı parça değişimi sonrası gelişen kısalmış 22. kromozom (philadelphia kromozom) varlığı ile bcr-abl pozitif grubu oluştururken; Esansiyel Trombositoz (ET), Polisitemia Vera (PV) ve Primer Miyelofibrozis (PMF) bcr-abl negatif hastalıklardır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Miyeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması

I. Klasik Miyeloproliferatif Hastalıklar	II. Atipik Miyeloproliferatif Hastalıklar
1. BCR-ABL Pozitif a. Kronik Miyeloid Lösemi 2. BCR-ABL Negatif a. Polisitemi Vera b. Esansiyel Trombositoz c. Primer Myelofibrozis	1. Kronik Miyelomonositik Lösemi 2. Juvenil Miyelomonositik Lösemi 3. Kronik Nötrofilik Lösemi 4. Kronik Eozinofilik Lösemi 5. Hipereozinofilik Sendrom 6. Kronik Bazofilik Lösemi 7. Sistemik Mastositoz 8. Miyelodisplazi/ MPH birlikteliği

2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ

Esansiyel trombositoz, miyeloproliferatif neoplaziler arasında reaktif trombositozun nedenlerinin ve diğer miyeloid hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı alan klonal bir hastalıktır [14]. Kemik iliğinde megakaryositlerin devamlı proliferasyonu sonucu dolaşımdaki trombositlerin artışı ile karakterizedir [2].

Hastalık ilk olarak 1934’de Epstein ve Goedel tarafından tanımlanmıştır. Damashek 1951’de esansiyel trombositozu miyeloproliferatif hastalıklar içinde sınıflandırmıştır [2]. Güncelde ET, sitogenetik ve morfolojik açıdan tam olarak tanımlanabilen bir hastalık olmamakla birlikte pratikte tanısı büyük ölçüde diğer hastalıkların dışlanması dayanır. Klinikte kendini izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlar ile gösterir [15].

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalarda insidans hızı yılda 100.000 kişide 2.5 yeni vaka olarak bildirilmiştir. Hastaların tanı alma yaşı geniş bir spektrumda olsa da ortalama yaş 60’tır. Kadın/erkek oranı 2/1 şeklinde kadın predominansı gösterir [16]. Yaşam beklentisi 5 yıl için % 74-93 oranındayken 10 yıllık beklentinin % 61-84 arası olduğu bilinmektedir [17, 18].

Çocukluk çağında son derece nadir olması nedeniyle pediatrik grup için prognozu ve tedavisi hakkında çok az döküman vardır [16]. Popülasyon bazlı yapılan bazı çalışmalar, 0-14 yaş grubu çocuklarda yıllık insidansı 0.09/1000.000.000 şeklinde ortaya koymuştur [19, 20]. Olguların bir kısmı trombopoietin (TPO) veya reseptörüne (c-MPL) ait “ailevi” mutasyonlara bağlıdır. Bu mutasyonların görülmediği hastalarda klonalite ve JAK2 mutasyon çalışmaları ile erişkinlere benzer olgular bildirilmiştir. Ancak çocuk hasta grubunda JAK2 mutasyon oranı MPL mutasyonuna göre daha az saptanmıştır [20].

2.2.2. PATOGENEZ

Patogeneze dair yapılan çalışmaların arasında glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim temelli klonal analiz çalışması, ET’un klonal bir hastalık olduğunu göstermiştir [21]. X kromozomuna bağlı klonalite çalışmalarında yaşlı kadın hastaların yarısında monoklonal hematopoez, yarısında ise poliklonal hematopoez saptanmıştır. Ancak granülosit ve T lenfositlerden türetilen kültürlerde poliklonaliteye karşın monoklonalite desteklenmektedir [15, 22].

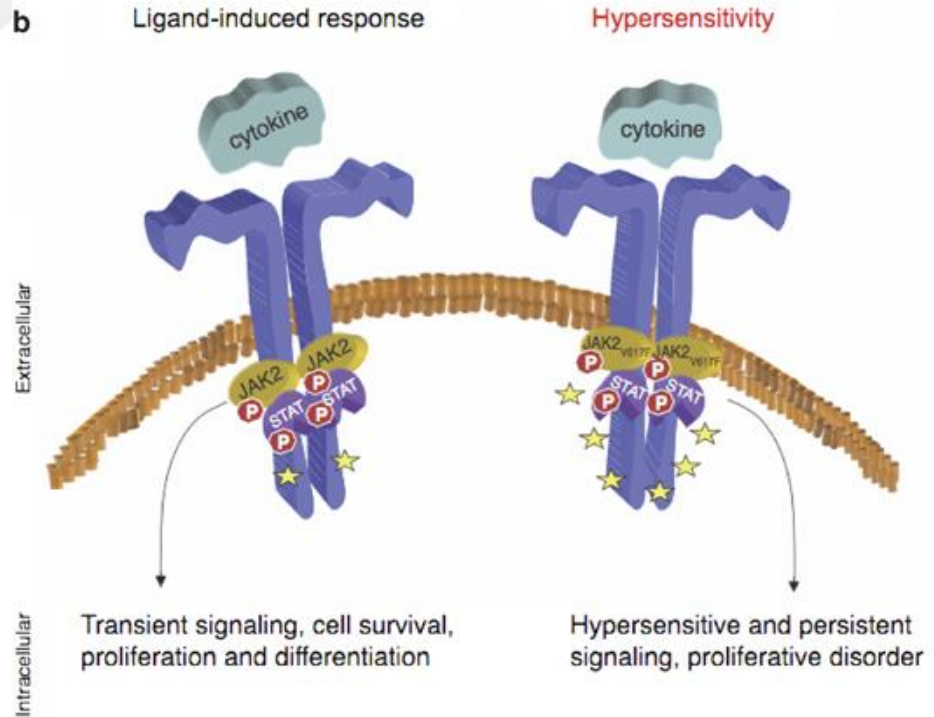
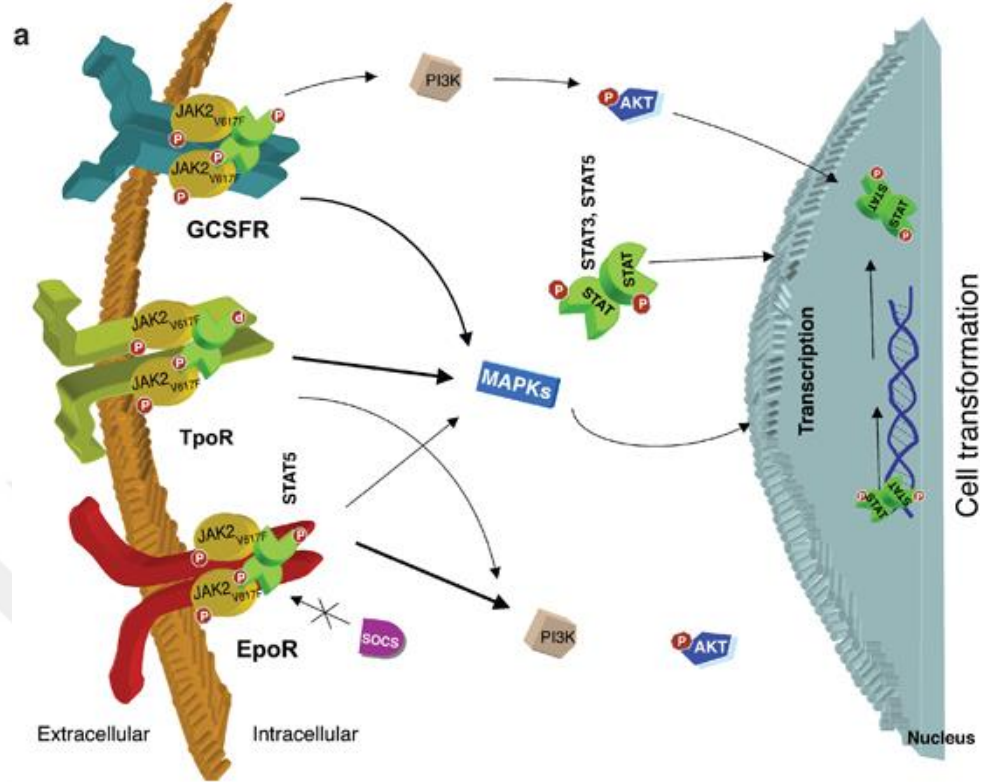
Megakaryositopoez ve trombosit yapımı trombopoetin ve onun reseptörü Mpl’ye bağlıdır. Erken eritroid, miyeloid progenitor hücreler ve erken megakaryositik progenitörler optimal proliferasyon için trombopoietine ek olarak büyüme faktörleri, kök hücre faktörü, sitokin ve interlökin 3 (IL-3) varlığına ihtiyaç duyar. Ancak megakaryosit maturasyonu ve diferensiasyonu için trombopoietin (TPO) esastır [20].

Esansiyel trombositozda megakaryositlerin kemik iliğinde sayıca artışı ve hiperlobule karakterde birikimi görülür [23]. Megakaryositlerin bu artışında trombopoietin ve/veya reseptörünün (c-MPL) belirgin bir rolü yoktur [20, 24, 25]. Yapılan bazı laboratuvar çalışmaları IL-3 ve trombopoietine karşı miyeloid büyüme faktörünün aşırı duyarlılığını göstermiştir [26]. Bu nedenle artmış megakaryosit kitlesine rağmen TPO seviyeleri normal olabilir. Artması ise kemik iliğinde üretimin

artmasına veya trombositlerde artan c-MPL cevabına sekonder ligand-reseptör klirensinin azalmasına bağlanabilir [24, 25].

Patogeneizde birçok faktörün etkili olduğu bildirilmiş olsa da etyolojik neden hakkında kesin veri yoktur. ET klonal bir hastalık olmasına rağmen spesifik bir mutasyon henüz bildirilmemiştir. Ancak 2005 yılında ET olgularının %50-60 'ında varlığı saptanan edinilmiş somatik JAK2-V617F mutasyonu keşfedilmiştir. Sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK 2 geni, 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir gendir. Eritropoetin ve trombopoetin reseptörleri aracılığı ile sinyal iletiminde temel bir rol oynar. JAK2 geninin 617. Pozisyonunda valin ile fenilalaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan JAK2 V617F mutasyonu; büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen Janus kinaz sinyal verici ve transkripsiyon aktivatör (JAK-STAT) yolunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açar. Sonuçta artan bu aktivasyon ile klonal hücrede proliferasyon meydana gelmektedir [27].

Şekil 2. 1. Eritropoietin reseptörü (EpoR), trombopoietin reseptörü (TpoR) ve granülosit koloni uyarıcı faktör reseptörü (G-CSFR) üzerinden JAK2 V617F ile indüklenen sinyalizasyon modeli

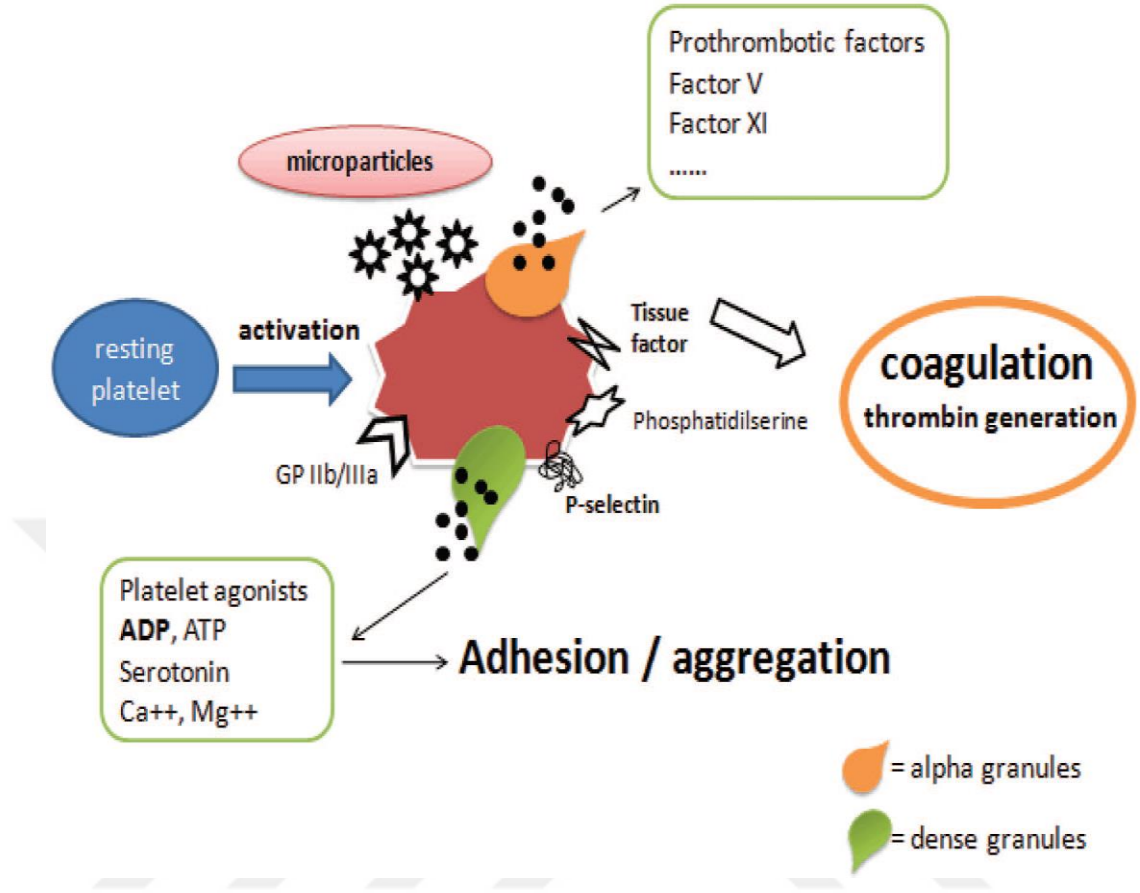


Bu mutasyonun varlığı ile ET' un klinik fenotipi ve laboratuvar bulguları farklılık gösterebilmektedir. Mutasyonun pozitif olduğu olgularda mutasyon negatif olanlara göre yaş, hemoglobin ve lökosit değerlerinin daha yüksek ve trombosit değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Mutasyon eşliğinde kemik ilikleri hücreden daha zengindir; serum eritropoietin ve ferritin düzeyleri daha düşük olma eğilimindedir [28]. Yapılan çalışmalarda mutasyon varlığında değişiklik gösteren laboratuvar parametrelerinin yanısıra tromboz insidansında artış olduğu da gösterilmiştir [6, 29].

Sonuçta JAK-2 mutasyonunun MPN patogenezinde merkezi bir rol oynadığı söylenebilir, ancak her zaman görülmemesi diğer hastalık başlatıcı mutasyonların varlığına işaret eder. ET olgularının % 4'ünde trombopoietin reseptör (MPL) mutasyonlarının ve % 15-25 oranında kalretikülin (CALR) mutasyonunun olduğu bulunmuştur [30-32]. Bunların dışında BCR-ABL1 negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda; TET2, ASXL1, CBL, IDH ve IKZF1 gibi başka genlerde de mutasyon saptanmıştır [33].

Miyeloproliferatif hastalıklarda patogeneizde etkili olduğu düşünülen bir diğer konu ise hiperkoagulabiledir ve bu durum için iki mekanizmadan bahsedilir. Bunlardan biri; klonal hemapoietik progenitör hücrelerden çoğalan anormal kan hücreleri' nin (platelet, eritrosit ve lökosit) protrombotik fenotipte eksprese olması, bir diğeri ise malign hücrelerden salınan mediatör ve sitokinlere karşı kan hücrelerinin verdiği inflamatuvar yanıtıdır [12, 34]. Artan anormal trombosit yıkım ürünlerinin yanısıra granülosit seri proliferasyonu ile dolaşımda persistan nötrofil aktivasyonunun da endotel hasarı ve protrombotik ürünlerin artışı ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir [34, 35]. Şekil 2.2 de MPN' lerde ve ET 'da meydana gelen trombofili mekanizması gösterilmektedir [12].

Şekil 2. 2. Miyeloproliferatif hastalıklarda trombosit fonksiyon bozukluğunun trombofili gelişiminde rolü



Esansiyel trombositozda görülen trombohemorajik olayların patogenezinde ise akkiz von Willebrand sendromu (AvWS)' nun etkili olduğu düşünülmektedir. Trombosit sayısı arttıkça yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktörünün yıkımı artar ve sekonder kanama diyatezine yol açar [36]. Bununla birlikte ET' da her ne kadar kanamaya yatkınlık oluşturabilecek diğer kalitatif trombosit kusurlarından; epinefrin, kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda defekt, ATP sekresyonunda azalma ve edinilmiş depo eksikliği görülse de kanamada çok etkin role sahip değildir [37].

Hastalığın bir diğer bulgusu olan mikrovasküler semptomların gelişiminde tromboxan A2 (TXA2) üretimi artışı ve arteriollerde trombosit tüketimine neden olan anormal trombosit-endotel etkileşimi yatmaktadır [38].

2.2.3. TANI

İlk kez trombositoz saptanan hastalarda test tekrarı ve periferik yaymanın değerlendirilmesi, psödotrombositozun ekartasyonu için önemlidir. Miks kriyoglobulinemi, neoplastik hücre kaynaklı sitoplazmik fragmanlar (lösemi-lenfoma), ağır yanıklarda mikrosferositler ve psödohiperkalemi psödotrombositoz nedenleri olarak akılda tutulmalıdır [39]. Gerçek trombositozun saptandığı hastalarda bir sonraki adım ise etyolojinin aydınlatılmasıdır. Trombositoz; megakaryositlerin klonal üretim artışına sekonder- büyüme faktörü bağımsız (otonom) olabileceği gibi sitokin kaynaklı reaktif mekanizmalar ile de görülebilmektedir. Ayrımın yapılabilmesi için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve basit laboratuvar tetkikleri gereklidir [24, 40].

Esansiyel trombositozdan şüphelenilen olgularda ilk aşamada JAK2 (V617F) mutasyonunun bakılması önerilmektedir. ET' lu olguların yaklaşık yarısında bulunması nedeniyle pozitif olması tanıyı desteklerken, negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Reaktif trombositoz ve miyelofibrozu (PMF) düşündüren bulguların (splenomegali, anemi, lökoeritroblastoz) olmaması durumunda JAK2 (V617F) mutasyonunun saptanması tanı için yeterli iken patogenetik mutasyonun saptanmadığı olgularda trombositoz görülen PMF ve halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T)' den ayrılabilmesi için kemik iliği inceleme gereklidir. ET' lu olgularda megakaryositler büyük ve olgun görünümdeyken prefibrotik PMF'de megakaryositlerde nüveleri düzensiz kıvrımlı hiperkromatik görünümündedir. Diğer bir MPH olan KML'de de izole trombositoz görülebildiği için hastalarda Bcr-Abl mutasyonu da aranmalıdır [1, 41].

Esansiyel trombositoz, kronik ve reaktif olmayan bir trombositozda diğer kronik miyeloproliferatif bozukluklardan farklı olacak şekilde bir dışlama tanısı olarak dikkati çeker. DSÖ' nün 2008 miyeloid kanserler sınıflamasına göre Bcr-Abl negatif KMH'lar grubunda yer alan bu hastalık tanısında ilk büyük ölçekli değerlendirme, polistemia vera çalışma grubu (PVSG) tarafından oluşturulmuş ve modernize edilmiştir (Tablo-2.2) [13, 42]. Bunun yanında yeni tarihli tanı ölçütleri

DSÖ tarafından 2008’de yayınlanmıştır. Diğer miyeloid kanserlerin ekarte edilmesi şartı eklenerek dört majör kriterin karşılanması gerekliliği belirtilmiştir (Tablo2.3) [13].

Tablo 2.2. PVSG’nin ET Tanı Kriterleri

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

Tablo 2.3. DSÖ 2008 ET Sınıflandırma Kriterleri

• Altı aydan uzun süredir trombosit sayısının $> 450.000/\text{mm}^3$ olması
• Megakaryositik seride büyük ve matür morfolojide proliferasyon olması, granülositik veya eritroid seride proliferasyon olmaması veya çok az olması
• DSÖ kriterlerine göre KML, PV, PMF, MDS veya başka bir miyeloid neoplazinin dışlanması
• JAK2V617F veya diğer klonal bir belirteçin gösterilmesi veya JAK2V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

Esansiyel trombositoz tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı 60'tır. Kadın predominansı göstermektedir [41]. Her ne kadar hastaların bir kısmında AML' ye transformasyon ve trombotik komplikasyonlar ile mortal seyir gösterse de beklenen yaşam süresi normale yakındır [14]. Hastaların yarısı tesadüfen yapılan tetkikler sırasında tanı alır ve asemptomatik prezentasyon gösterir. Semptomatik hastalar ise atipik göğüs ağrısı, akral parestezi, livedo retikularis, baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, el ayaklarda eritem, yanma hissi (eritromelalji) ve geçici görme bozukluğuna neden olan vazomotor semptomlar ve/veya trombohemorajik komplikasyonlar ile karşımıza çıkmaktadır [4].

Mikrovasküler semptomlar hastanın yaşam kalitesini bozacak kadar rahatsızlık verse de yaşamı tehdit etmez ve birçoğu düşük doz asetilsalisilik asit tedavi ile kontrol altında tutulur. Hayatı tehdit eden majör komplikasyonlar arasında ise trombohemorajik olaylar yer alır. Trombotik komplikasyonlar tanı sırasında ortalama % 11-15 ve takipte % 11-22 oranında görülürken sıklıkla arteriyeldir ve yaşamı tehdit edici olabilir. Geçirilmiş tromboz öyküsü olan ve >60 yaş ET hastalarında tromboz riski artmaktadır [1, 14]. Trombotik olaylar mikrovasküler yapıyı tutmakla beraber inme, miyokard infarktüsü, koroner arter iskemisi, geçici iskemik atak, akut periferik ve visseral tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi büyük arteriyel ve venöz yapılarda da görülebilmektedir [12].

Hemorajik komplikasyonlar daha nadirdir ve non steroidal antienflamatuar ilaç kullanımı ile birliktelik gösterir. Tanı anında % 2-5, izlem sırasında % 1-7 oranında gözlenir [14]. Kanama sıklıkla trombosit sayısı 1 milyon /mikro L'nin üzerine çıkınca, edinilmiş vonWillebrand eksikliğinin etkisi ile meydana gelmektedir. Bu nedenle bu hastalarda asetilsalisilik asit tedavisi kullanılması önerilmemektedir [15].

Takipteki hastaların ortalama 9.2 yılda PV, PMF ve AML 'ye transformasyonu sırasıyla % 2.7 , % 4 ve % 1.4 oranında bulunmuştur. Transformasyon olan hastalarda sitoredüktif tedavi ve hatta çoklu ajan kullanımının etkili olduğu

gösterilse de hiç tedavi almayan hasta grubunda da PMF ve AML' ye dönüşüm görülmektedir [4].

Fizik muayenede yaklaşık % 2-48 hastada en önemli bulgu palpabl splenomegalidir. Hepatomegali ve lenfadenopati sık rastlanmayan bulgular arasındadır. Pulmoner hipertansiyon ise ET 'da asemptomatik seyir gösterir [4].

Gebe ET hastalarında obstetrik komplikasyonlar arasında ise ilk trimestırda spontan düşük oranı % 30 -40 oranı ile dikkat çekicidir. Çalışmalarda JAK2-V617 pozitif olması durumunda gebelik dönemi komplikasyonlarının arttığı da bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada ET tanılı gebe hastalardan %51 vaka gebelik sürecinde sorun yaşamamıştır. Bu çalışmada farklı nedenlere bağlı fetal kayıp %36, maternal komplikasyon (preeklampsi, hipertansiyon) % 9, fetal büyüme geriliği ise % 4 oranında saptanmıştır. [43, 44].

2.2.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Esansiyel trombositozda trombosit sayısında devamlı ve açıklanamayan bir artış söz konusudur. Trombosit değeri referans değerin hafif üst sınırı ile mikrolitrede birkaç milyon arasında değişmektedir. DSÖ, altı aydan uzun süredir trombosit sayısının $> 450.000/mm^3$ olmasını kullanırken bazı yazarlar iki ay içinde iki ayrı sayımda trombosit değeri $\geq 600 \times 10^3/\mu L$ olmasını anlamlı kabul eder. Trombositlerde anizositoz, atipik küçülme, büyüme, dev trombosit ve hipogranülasyon görülebilmektedir. Lökosit değerlerinde belirgin artış olmasa da bazı vakalarda $> 20 \times 10^3/\mu L$ olduğu görülmektedir. Bazofili ise ET'dan daha çok KML için anlamlı kabul edilmektedir. Eritrositlerde gözyaşı görünümü ve lökoeritroblastozis ise daha çok kronik idiyopatik miyelofibroz ve son dönem polisitemia vera için anlamlıdır. Hastalarda ciddi kanama olmadığı sürece eritrositler normokrom ve normositer karakterdedir [45].

Kemik iliği biyopsisi ET tanısında ve ayırıcı tanısında gerekli bir tetkiktir. Kemik iliği normoselüler olabileceği gibi sıklıkla hiperselülerdir. ET' da boyanabilen depo demir, kronik kanama olmadığı sürece kemik iliğinde görülür ve depo demir ile

normal eritrosit kütesinin varlığı PV tanısını ekarte etmek için kullanılır. ET’ da sayıca artan megakaryositlerde hiperplazi ve nükleer hiperlobülasyon görülür ve kemik iliği preparatlarında küme formunda izlenir. Displastik ve atipik megakaryositler ET için beklenen bulgular olmamakla birlikte kronik idiyopatik miyelofibrozis için anlamlıdır. Megakaryositik farklılaşma ET için aranan bulgu iken eritroid ve granülositik hiperplazi beklenmez. Kollojen fibrozis ve retikülin fibrozis yok denecek kadar az oranda görülür. Kemik iliğinde artmış nötrofilik granülopoezis, eritroid hiperplazi, artmış retikülin fibrozis ve kollojen fibrozis varlığı erken dönem PV veya kronik idiyopatik MF’ in prefibrotik fazı için anlamlı kabul edilirken esansiyel trombositoz tanısından uzaklaştırır [45-47].

Esansiyel trombositozlu hastaların % 25’ inde ürik asit seviyeleri yüksektir. Hastaların % 23 ‘ünde psödohiperkalemi ve artmış fosfor konsantrasyonları vardır [48]. Daha önce de bahsedildiği gibi trombosit sayıları 1.5 milyon /mikroL ‘ yi aştığı zaman kazanılmış vonWillebrand sendromunun klinik bulgularına yol açar. Bu durumun da etkisi ile hastaların % 10-20’sinde kanama zamanı uzamıştır, ancak faktör VIII koagulan aktivitesi normaldir [49, 50].

2.2.6.PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Esansiyel trombositoz tanısı alan hastaların çoğu hastalık ilişkili komplikasyonlar olmaksızın normal bir yaşam beklentisine sahiptir. Ancak yapılan çalışmalarda hastalığın ilk dekadında normal yaşam beklentisi olduğu bildirilse de sonraki dekadlarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. İlk on yılın ötesinde sağ kalım süresinde azalmanın da tromboz, miyelofibroz veya AML’ ye dönüşümden kaynaklandığı belirtilmiştir [18].

Morfolojik ve sitogenetik olarak ET tanısı alan hastalarda geç dönemde AML veya PMF’e dönüşüm nadir görülmektedir. ET tanılı 435 hastanın katıldığı geniş retrospektif bir çalışmada hastalarda 15 yıllık kümülatif risk oranı tromboz için % 17, AML’ye transformasyon için % 2 ve PMF’e transformasyon için % 4 olarak sonuçlanmıştır. Bu dönüşümün sitoredüktif ajan kullanımı ile değişmediği

belirtilmiştir [51]. Klonal transformasyonun hastalığın doğal seyrinde olduğu ve sitoredüktif tedavinin kullanılmadığı durumlarda da ortaya çıkabileceğine inanılmaktadır [18].

Sağ kalım hakkında 605 olgunun median 7 yıl izlendiği bir seride 155 (%23) ölüm incelenmiş ve sağkalım üzerine olumsuz faktörler Tablo-2.4 'de gösterilmiştir [52].

Tablo 2.4.ET 'da Sağkalım Üzerine Olumsuz Faktörler [52]

- Düşük hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12 g/dL ve erkeklerde <13.5 g/dL)
- Yaş ≥ 60
- Lökosit sayısı $\geq 15,000/\text{mikroL}$
- Sigara, Diabetes Mellitus, Venöz Tromboz Öyküsü

Wolanskyj ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaş (>60 yaş) ve lökosit sayısının (>15.000/mikroL) oluşturduğu basitleştirilmiş modelde risk faktörlerinin bulunmasına göre median sağ kalım her iki faktörü taşıyanlarında 10 yıl, sadece birini taşıyanlarda 17 yıl, ikisini de taşımayanlarda 25 yıl bulunmuştur [18].

867 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise prognostik değerlendirmeye dahil edilen yaş, tromboz öyküsü ve lökosit sayısı ile sağkalım ilişkisi incelenmiş ve Uluslararası ET Prognoz İndeksi (IPSET) geliştirilmiştir [53] .

Esansiyel trombositoda tedavinin esas amacı miyelofibroz ve lösemi dönüşüm olasılığını artırmadan trombohemorajik komplikasyonları azaltmaktır. Risk değerlendirmesi de hemorajiden çok trombozu etkileyen faktörler üzerinden yapılmaktadır. Trombozu öngörmede herkesin uzlaştığı en önemli iki faktör yaş > 60 ve geçirilmiş tromboz varlığıdır [17]. IPSET, 891 hastadan oluşan bir başka çalışmada prognostik etkenlere JAK2 mutasyonu ve kardiyovasküler risk

faktörlerinin (diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara) de eklenmesi ile genişletilmiş ve tedavi için tromboz risk kategorizasyonu yapılmıştır [54] .

Esansiyel trombositozda risk sınıflaması trombohemorajik komplikasyon riskinin değerlendirmesine dayanır ve tedavide bu risklerin düşürülmesi amaçlanır. Yukarıda bahsedildiği üzere geçirilmiş tromboz öyküsü, ileri yaşa ilaveten yüksek lökosit değeri, kardiyovasküler risk faktörleri ve JAK2 mutasyonun da değerlendirildiği yeni birçok prognoz skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ancak henüz geçerliliği doğrulanmamıştır [55]. Tüm bu belirlenen risk faktörleri ile birlikte hastalarda sitoredüktif tedavinin yaşam süresini uzattığı veya lösemik transformasyonu önlediği gösterilememiştir [52].

2.2.7. TEDAVİ

Esansiyel trombositoz hastalarının çoğu asemptomatiktir ve tanı alan hastaların çoğu aylar ve hatta yıllarca tedavisiz izlenebilmektedir. Tedavi stratejileri öncelikle tromboz için risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Tedavinin amacı anormal klinik ve laboratuvar bulguları düzelterek, hastalığın uzun vadeli komplikasyonlarını (trombohemorajik olaylar, miyofibrozis, akut lösemi, diğer maligniteler) en aza indirmektir [55].

Hidroksiüre (ribonükleotid redüktaz inhibitörü) ET'un ilk basamak tedavisinde kullanılır. Randomize kontrollü bir çalışmada 114 olgu ele alınmıştır. Tedavi almayan hastalar ile karşılaştırılan ve 27 yıl takip edilen olgularda hidroksiüre kullanımının yüksek riskli grupta tromboz riskini % 24 'den % 4'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir [56]. Başlangıç dozu 15mg/kg/gün' dür ve bölünmüş dozlarda alınır. Tedavideki hedef, trombosit değerini 400.000/mikroL'nin altına düşürmektir. Yan etkiler arasında geriye dönüşlü miyelosupresyon, mukozal ülserasyonlar, hiperpigmentasyon, cilt döküntüleri ve tırnak değişiklikleri vardır. Gebelerde kullanımı önerilmez. İlaç başlanan hastalar, karaciğer fonksiyon enzimleri ve hemogram parametreleri açısından takip edilmelidir. Orta uzun vadede

hidroksiürenin lökomejenik etkisi olup olmadığı hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte güncelde bu konu hakkında kesin bir veriye ulaşılamamıştır [16].

Anagrelid (quinazoline derivesi), platelet agregasyonunu platelet anti-siklik fosfodiesteraz aktivitesi ile birlikte azaltarak trombosit sayısını azaltır [23]. Diğer sitoredüktif tedavilerin aksine eritrosit ve lökosit öncül hücrelerini etkilemeden sadece megakaryositik seri üzerinde etkindir. Megakaryositik farklılaşma ve maturasyonunu azaltarak trombosit üretimini azaltır . Başlangıç dozu günde 0.5-2 mg' dır. Trombosit cevabı ve kliniğe göre doz ayarlaması yapılır. İdame doz ortalama 1-4 mg/gündür. İlacın yan etkileri sıklıkla tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. En sık görülen yan etkiler arasında fosfodiesteraz-3 inhibisyonuna sekonder taşikardi ve baş ağrısı vardır. Bunların yanısıra sıvı retansiyonu, aritmi, kalp yetersizliği de görülebildiği için kardiyak hastalık öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Aspirin ile birlikte kullanımında hemorajik komplikasyon riskinin arttığı gözlenmiştir [16, 57].

Sitoredüktif tedavilerden anagrelid ve hidroksiürenin etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin karşılaştırıldığı Primer Trombositemi-1 çalışmasında 809 ET hastası ele alınmıştır. Vasküler komplikasyon açısından yüksek riskli hastalardan anagrelid tedavisi ve hidroksiüre tedavisi alanlar ortalama 39 ay takip edilmiş ve trombosit değerlerinin eşit oranlarda düştüğü görülmüştür. Ancak hidroksiüre; arteriyel tromboz, major kanama ve fibrozise ilerleme riskini azaltmak bakımından anagrelid' e üstün bulunmuştur. Buna karşın; venöz tromboza kaşı korunmada anagrelid tedavi daha etkin bulunmuştur [58]. Bir diğer çalışmada ise (ANAHYDRET) trombohemorajik komplikasyonların önlenmesinde anagrelidin hidroksiüreye üstünlüğü bulunmamıştır ve komplikasyon bakımından ciddi bir fark görülmemiştir [59].

Tedavide diğer kullanılan ajanlardan rekombinant interferon alfa, trombositozu kontrol altına almaktadır, ancak yapılan çalışmalarda megakaryosit kütlelerinde azalma görülse de klonal hematopoiez üzerinde etkin olmaması nedeniyle küratif değildir. Kullanım kolaylığı bakımından pegylated interferon da bir seçenek olarak düşünülebilir. Toksisite riski ve yüksek maliyetli olması nedeniyle gebelik gibi kısıtlı kullanım alanına sahiptir. Piperazin türevi bir diğer ilaç ise pipobran ' dır.

Ancak hidroksiüre gibi ajanlar ile birlikte kullanımı durumunda AML' ye dönüştürme anlamı bir artış görülmüştür. Radyoaktif fosfor tedavi artık kullanılmamaktadır. Bir diğer tedavi seçeneği ise daha çok akut vakalarda kullanılabileceği gösterilen plateletoferaz'dır [16].

Esansiyel trombositopenide asetilsalisilik asit tedavisi TXA2 inhibisyonu sağlanması amaçlanarak tercih edilir. Ancak bazı çalışmalarda artmış trombosit üretimine bağlı olarak yeterli gelmediği düşünülmüştür. Yüksek doz kullanımı gastrointestinal hemoraji açısından riskli olabilirken; düşük doz aspirin (75- 325 mg/gün) vazomotor semptomların tedavisinde ve tromboz riskini önlemede güvenilir ve etkili bir seçenektir. Yalnız edinilmiş vonWillebrand hastalığı açısından riskli grupta düşük doz aspirin tedavisi önerilmez [16].

JAK2 inhibitörleri ise kullanıma yeni giren ajanlardandır. Henüz birkaç çalışmada yer verilen bu ajanlara kliniği ağır olan hastalarda iyi cevap oranı son derece azdır. İlk ve ikinci tedavi basamak tedavilerden fayda görmeyen hasta grubunda tercih edilebilmektedir [60] .

Esansiyel trombositopenide tedavi planlanması için öncelikli olarak risk kategorizasyonunun yapılması gerekir. Tromboz olasılığını belirleyen iki major risk faktörü gösterilmiştir. Klinik özelliklere göre yapılan bu kategorizasyon ile hastalar yaş ve tromboz öyküsü varlığına bağlı olarak yüksek riskli ve düşük riskli grup şeklinde sınıflandırılır [55, 61]. Orta riskli hasta grubu kardiyovasküler risk faktörlerinin olduğu daha genç yaş hastalardan oluşur ancak halen genel kabul görmemiştir (Tablo 2.5.) [61].

Tablo 2. 1. ET’ da Risk Kategorileri [55]

Düşük risk • Yaş $\leq$ 60 • Geçirilmiş tromboz öyküsünün olmaması • Trombosit sayısı $< 1.500.000/\text{mikroL}$
Orta risk • Yaş 40-60 arası • Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ^a • Trombosit sayısı $< 1.500.000/\text{mikroL}$
Yüksek risk • Yaş $\geq$ 60 • Geçirilmiş tromboz öyküsü

Trombosit sayısı $> 1.500.000/\text{mikroL}$ olması ET de kanama için potansiyel risk faktörü

^aSigara, Hipertansiyon, Dislipidemi, Diabetes Mellitus.

Düşük risk grubunda hastalarda sık görülen şikayetler vazomotor semptomlara bağlıdır ve şikayetler düşük doz asetilsalilikasit (ASA, 40 -100 mg/gün) ile kontrol altına alınabilir. Trombotik olaylar son derece nadir olduğu için sitotoksik ajan kullanımı için geçerli bir neden olmalıdır [23, 62]. Aşırı trombositoz (Trombosit $> 1.500.000/\text{mikroL}$) olan düşük riskli olgularda sitoredüktif tedavi düşünülebilir. Ancak edinilmiş vonWillebrand hastalığı ve sigara kullanımı yoksa düşük doz aspirin (100mg/gün) tedavi ile de takip edilebilir [55]. Bu hasta grubu kardiyovasküler risk faktörlerinin ve/veya kontrolsüz trombositozun varlığında orta riskli olarak kabul edilir ancak bu durumda ilaç tedavisinin gerekliliği net değildir [61].

Geçirilmiş tromboz öyküsü olan 60 yaş üstü hastalarda tekrarlayan tromboz riski çok artmıştır ve hastaların yaklaşık % 20’sinde majör trombotik komplikasyonlar görülürken % 15’ inde tekrarlayan trombozlar görülebilmektedir. Bu yüzden sitoredüktif tedavi yüksek risk grubunda önerilmektedir [16, 55, 62]. Yapılan çalışmalar sitoredüktif tedavi kullanılması ile tromboz riskinde belirgin düşüş olduğunu ve miyelofibroze dönüşün önlendiğini göstermiştir [58, 59]. Anagrelid ve hidroksiüre kullanımının karşılaştırıldığı ANAHYDRET çalışmasının verilerinin ışığında yüksek riskli grupta hidroksiüre + aspirin kullanımı ilk basamak tedavi olarak kabul görmüştür [55, 59].

Günümüzde sitoredüktif tedaviye dirençli olgularda anagrelid ve diğer ajanlar tercih edilebilmektedir. ET ve PV hastalarının tedaviye cevabını değerlendirmek amaçlı 2007’ de European Leukemia Net tarafından bazı kriterler belirlenmiştir (Tablo- 2.6) [63]. Bu kriterlerin ışığında hidroksiüre tedavisi ile 12 ay takip edilen 416 ET hastasının tedaviye cevapları incelenmiş ve hidroksiüreye yanıtızlık %17 (%25 tam yanıt, %58 kısmi yanıt) oranında bulunmuştur. Her ne kadar kriterlerin yeterli olduğunu gösteren daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulsa da, bu kriterler yalnızca hastanın tedavi değışikliğı açısından değil farklı merkez hasta gruplarının karşılaştırılması açısından da önemli kabul edilmektedir [63, 64]

Tablo 2. 2. ET İçin ELN Yanıt Ölçütleri

Tam Yanıt • Trombosit sayısı < 400x10⁹/L ve • Hastalıkla ilintili semptom yok ve • Dalak boyutu normal ve • Lökosit sayısı < 10x10⁹/L
Kısmi Yanıt • Tam yanıt ölçütlerini karşılamıyor fakat trombosit sayısı<600x10⁹/L veya başlangıca göre %50’den fazla azalmış
Yanıtız • Kısmi yanıt ölçütlerini karşılamayan herhangi bir yanıt

Hemorajik komplikasyonlar, aspirin dozu > 100mg/gün ve NSAİİ tedavilerden kaçınıldığı sürece önlenebilir ve çok daha az görülür [14]. Bu noktada spontan kanamalar özellikle de edinilmiş von Willebrand hastalığına bağlı kanamalarda trombositozun kontrolü ile de kanamaya eğilim azalır [36].

Esansiyel trombositozda sigara trombojenik bir etki gösterir ve düşük doz aspirinin in-vivo trombosit aktivasyon inhibisyonunu engelleyebilir. Düşük doz aspirinden fayda görmek isteyen hastalara bu etkinin özellikle anlatılması gerekmektedir. Hastaların sigara ve obezite gibi modifiye edilebilir riskleri için sitoredüktif tedavi önerilmemektedir [55].

Gebe ve gebelik planlayan düşük veya orta riskli ET hastalarında gebelik sonrasını etkilediği gösterilen etkin bir tedavi belirlenmemiştir. Bu grupta önerilen, hastaların özel bir tedavi olmaksızın takip edilmesidir [16, 55]. Yüksek riskli grupta ise düşük doz aspirin kullanılması önerilmektedir. Hidroksiüre ve anagrelid gibi sitoredüktif tedaviler gebelik süresince kontrendikedir. Gebelerde başarılı olduğu bildirilen bir diğer tedavi ajanı ise interferon- α (IFN- α) 'dır. Ancak IFN- α tedavisini tolere edemeyen yüksek riskli grupta bilgilendirilmiş hasta onamı ile anagrelid veya hidroksiüre tedavisi de göz ardı edilmemelidir [55].

2.3. REAKTİF TROMBOSİTOZ

Reaktif trombositoz; MPH veya MDS tanısı olmayan, trombosit değeri normal aralıkta seyreden hastada, ancak medikal ya da cerrahi bir nedene bağlı olarak trombositlerin yükselmesidir. Medikal ya da cerrahi neden ortadan kalktığı zaman trombositozun da normale dönmesi beklenir [65]. Sık rastlanan nedenler arasında infeksiyon, inflamasyon, demir eksikliği, doku hasarı, hemoliz, ağır egzersiz, malignensi, hiposplenizm ve akut faz cevabı artıran hastalıklar vardır [39]. Tablo-2.7’ de reaktif trombositozu açan durumlar listelenmiştir. Bu hasta grubunda trombosit artışından trombopoietin, katekolamin, interlekin-6, interlekin - 11 ve diğer sitokinlerin artışı sorumlu tutulmaktadır [66, 67]. Trombositler klonal trombositozdaki trombosit değerlerine göre çok yüksek olabilir (Trombosit $>1,000,000/mm^3$). Trombosit değeri primer nedenin etkisini kaybetmesi ile zaman içinde azalacaktır [39].

Tablo 2. 3. Reaktif Trombositoz Nedenleri

• Akut hemoraji • Trombositopeninin iyileşme dönemi • İnfeksiyonlar • İnflamatuvar hastalıklar • Doku hasarı • Demir eksikliği anemisi	• Hemolitik anemi • Splenektomi sonrası • Kriyoglobulinemi • İlaçlar (steroidler, adrenalin, trans-retinoik asit) • Neoplaziler, 5q delesyonu ile beraber miyelodisplazi
--	--

2.4. TROMBOSİTOZUN ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik elementlerdir. Canlı organizmada son derece düşük miktarlarda bulunması nedeniyle “eser element” olarak adlandırılmaktadırlar. Vücutta son derece az miktarda bulunması, organizmadaki etkilerinin anlaşılmasını zorlaştırır da yapılan araştırmalar gerekliliğini ortaya koymuştur. Dokularda, hem hümmoral hem de hüccresel mekanizmalarla immün regölasyon, sinir iletimi, kas kasılması, membran geçişı, mitokondriyal aktivite ve enzim reaksiyonları gibi birçok hayati fonksiyonları yerine getirmede önemli görevler üstlenirler. Bu yüzden eksikliklerinde işlev bozukluğu oluştururken sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önler veya iyileştirirler. Fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler. Eser elementler in vivo işlemler için özgüldür ve bunların yerine benzer kimyasallar geçemez [68, 69]. Birçok çalışmada farklı hastalıklara bağılı olarak eser elementlerin homeostazının bozulduğu ve dolayısı ile çeşitli komplikasyonların geliştiğı ileri sürölmektedir [69].

Eser elementlerin anormal hücre çoğalması/neoplaziler ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu inorganik elementlerin organizmada anabolik ve katabolik enzim etkilerini hızlandırarak veya yavaşlatarak hücrelerde birtakım bozukluklara sebep olduğu düşünölmektedir. Literatürde kanserli hastalarda serum ve tümör dokularının analizlerinde kanser ile esansiyel elementler arasında bir ilişki olduğuna dair yapılan çalışmalar vardır [70, 71].

Bazı hematolojik maligniteler ve lösemilerde de eser elementlerin düzeylerinin değıştiğı bildirilse de klonal trombosit artışı ile eser element ilişkisine dair henüz yeterli doküman bulunmamaktadır [71]. Ancak bazı elementlerin (bakır, çinko ve selenyum) normal regölasyonunun trombosit fonksiyonları ile ilişkisi ve kadmiyum (Cd), kobalt (Co), krom (Cr), Cu, demir (Fe), çinko (Zn), molibden (Mo), selenyum (Se) ve magnezyum (Mg) gibi elementlerin trombositten zengin kan ürünlerindeki konsantrasyonuna dair çalışmalar yapılmıştır [7, 72-75].

2.5. ESER ELEMENTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

2.5.1. ALÜMİNYUM (Al)

Doğada az miktarda bulunan ve yer kabuğunun % 8' ini oluşturan bu element kozmetik, farmakolojik ajanlar, endüstriyel ürünlere maruziyet ve gıdalar ile alınmaktadır. Gıda ile günlük 2-20 mg alınan alüminyumun % 0.5-1 mg kadar küçük bir miktarı gastrointestinal sistemden emilmekte olup büyük bir kısmı feçes ile atılmaktadır. Normal bireyde total vücut alüminyum içeriği 30 mg kadardır.

Alüminyumun normalde en çok kemik sonra kas, akciğer ve karaciğerde depolandığı görülür. Normal renal fonksiyonlu hastalarda emilimin arttığı malabsorbsiyon ve total parenteral beslenme durumlarında alüminyumun özellikle kemik dokuda birikerek toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Renal fonksiyonu bozuk hastalarda ise kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemek amaçlı verilen $\text{Al}(\text{OH})_3$ preparatları ile yine alüminyumun dokuda biriktiği bilinmektedir. Yine Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mikrositer anemi demir eksikliğine bağlı görülse de alüminyum toksisitesinin de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu konuda tam olarak mekanizma açıklanamasa da hem sentetik enzimlerini (ferrochelataze/uroporphyrin decarboksil gibi) inhibe ederek hem sentezini azalttığı düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde birikerek nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde de etkili rol oynamaktadır [76, 77]. Osteoblast, osteoklast ve parathormon üzerindeki inhibe edici etkilerinin olabileceği ve kemik formasyonunda bozukluğa yol açarak osteomalaziye neden olduğu da belirtilmiştir [78].

2.5.2. BAKIR (Cu)

Bakır organizmada birçok enzimin kofaktörü olması nedeniyle vazgeçilmez bir elementtir. Biyolojik sistemlerde bakır hem Cu^{+1} , hem Cu^{+2} değerlikli durumlarda bulunur. Plazma düzeyi erkekte 70-140 mg/dl, kadında 80- 155 mg/dl kadardır. Erişkin insan vücudu ortalama 50-120 mg kadar bakır içerir. Günlük bakır tüketimi yetişkinler için 1-3 mg/gündür. Sebze, tahıl, bakliyat proteinden zengin diyetle bol bulunur.

Bakır üst gastrointestinal traktustan (mide ve proksimal duodenum) emilmektedir. Asidik ortam bakırın besinlerden ayrışmasını kolaylaştırır. Düşük düzeyde aktif transport ile emilirken yüksek düzeylerde pasif difüzyon ile emilmektedir. Sülfhidrilden zengin metallothionein ile reaksiyona girerler ancak bu proteinin bakır emilimine etkisi net değildir. Bakır emilimi barsağı etkileyen diffüz hastalıklarda yetersiz olabilmektedir. Emilen bakır hızla karaciğere taşınır ve bakırlı proteinlerce depolanır. Karaciğerden ise plazmadaki bakırın % 95' inden sorumlu seruloplazmin ile salınmaktadır. Hücrelere ulaştırılan bakırın da hücre içindeki hareketinin ve bakır içeren proteinlere girmesinin glutatyon ve metallothionein aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Depo yeri karaciğer olmakla birlikte göreceli olarak kalp, beyin ve böbreklerde de bulunmaktadır. Emilmeyen formu ile bilyer ve gastrointestinal sekresyonlardan doğan bakır feçes ile atılır. Dolaşımdaki birçok protein ve enzimin sentezinde ve fonksiyonunda etkin rol alır. Bakır metalloproteinlerin en önemli görevi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları üzerindedir. Seruloplazmin, sitokrom-c oksidaz, SOD ve dopamin – β - 25 hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz moleküler oksijeni direk bağlayan metalloenzimin yapısında bulunur. Bu nedenle eksikliği bu enzimlerin aktif olduğu dokularda çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Demir metabolizmasında bakır içeren en büyük protein olan seruloplazminin, ferrooksidaz aktivitesi ile ferro demiri ferrik demire çevirerek etkin görev aldığı için, bakır eksikliğinde demir emilimi de bozulur ve bakır eksikliğine anemi de eşlik eder. Redoks aktive edici bir metal olması nedeniyle oksidatif stres üzerine etkilidir [69, 79].

Bakır eksikliğinin belirtileri arasında;

- 1) Erken evrelerde nötropeni ve hipokromik anemi (her ikisinden demir değil oral bakır sorumludur),
- 2) Osteoporoz ve çeşitli kemik ve eklem anormallikleri (bu; kemik kollajen ve bağ dokusunun bakıra bağımlı çapraz bağlanmasındaki eksikliği yansıtır) ,
- 3) Melanin sentezi için gerekli tirozine bağlanan deri pigmentasyonunda azalma ve genel solukluk,
- 4) Daha geç evrelerde, olasılıkla sitokrom c oksidazın neden olduğu nörolojik anormallikleri (hipotoni, apne, psikomotor retardasyon) bulunmaktadır.

Eksikliğinde kalp ritmi düzensizliği ve hiperlipidemiye sekonder koroner kalp hastalığının arttığı düşünülmektedir. Bakır taşınması ve depolanmasında X'e bağlı genetik defektin yol açtığı bir diğer bakır eksikliği ise Menkes Sendromudur (çeliksi saç, deri depigmentasyonu, hipertermi, nöbetler). Bakırın kornea, karaciğer böbrek ve beyinde birikimi ile bulgu veren diğer bir genetik hastalık ise Wilson hastalığıdır. Organizmada testosteron ve progesteron uygulamalarının bakırı artırdığı, östrojenin de seruloplazmin sentez yoluyla serum bakırını artırdığı bilinmektedir. Enfeksiyon ve inflamatuvar strese IL-1 etkisi ile bakır konsantrasyonları artar. Karaciğer hastalıklarında ise safrayla atılamayan bakır dolaşımında birikir. Plazma bakır konsantrasyonunun diürenal bir değişimi vardır. Hormon tedavileri alan hastalarda da düzeyleri değişmektedir [69, 79, 80].

2.5.3. BOR (B)

Bor, insan ve hayvanlar için diyetle alınabilen esansiyel bir komponenttir. Yeşil yapraklı sebze ve meyveler, fındık ceviz gibi sert kabuklu yemişler, baklagillerde bol miktarda vardır ve diyet ile günlük alım 1.5-3.0 mg/gün'dür.

Bor; NADPH seviyelerinin düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Hücrelerde indirgenmiş glutatyon (GSH) miktarını arttırarak oksidatif stresi ve buna bağlı olarak oluşabilecek oksidatif hasarı azaltmaktadır. Vitamin-D, kalsiyum, magnezyum ve fosfor metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek sağlıklı kemik yapısının oluşmasını sağlar. Kanda kalsitonin seviyesinin özellikle menopoz döneminde düzeyini düşürerek osteoporoz oluşumunu önler. Bor, hidroksilasyon reaksiyonları ile steroid hormon metabolizmasını etkileyerek bu hormonların hızla yıkımını engeller. T hücre aktivasyonunu bozarak antikör konsantrasyonunu düzenler ve romatoid artrit olgularında eklem tutulumunun olumsuz etkilerini azaltır. Beyin ve kognitif fonksiyonlarda etkili olmakla birlikte prostat kanser tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir.

Eksikliği ile etkin olduğu mekanizmalarda olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Vücuttan kısa sürede metabolize olması nedeniyle ancak yüksek dozda alınması durumunda toksik etkiler ortaya çıkar [81, 82].

2.5.4. ÇİNKO (Zn)

Çinko vücutta en bol bulunan eser elementlerden birisidir. Plazmada 10.7–19.9 µmol/L düzeyinde beklenir. Normal yetişkin vücudunda 1.5-2.g çinko bulunur. Diyet ile alınan çinkonun önemli bir kısmı duodenum ve jejunumdan emilir. Karaciğere taşınan çinkonun dokulardan Emilimi metalloproteinler aracılığıyla olur ve bu sayede Wilson hastalığının tedavisinde kullanılabilir. Çinko, kanın yapısında % 60 – 70 oranında albumin ile, % 30 – 40 oranında α₂-makroglobulin ile, küçük bir miktarı da transferrin ve serbest aminoasitler ile taşınır. Çinko karaciğer, pankreas, dalak, akciğer, göz, prostat, iskelet sistemi ve kemikte yüksek oranda bulunur. Kanda ise eritrosit ve lökositlerde bulunmaktadır [69].

Karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asitlerin metabolizmasında yer alan enzimlerin kofaktörü olarak organizmada önem arz eder. Eritrosit karbonik anhidrazı, süperoksid dismutaz, alkol dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, böbrek fosfatazı, karboksipeptidaz, ürikaz gibi enzimlerin yapısına katılır. Protein sentezinde genlerin yapısal ve enzimatik bazı reaksiyonlarında aminoasitlerin sağlam bir yapı oluşturmaya yardımcı olarak önemli rol oynar. Bu nedenle DNA yapısının oluşumu için gereklidir. Doku büyümesi ve tamirinde, hücre membran stabilizasyonu, kemik kollojenaz ve kollojen döngüsünde, T hücre cevabı başta olmak üzere immün sistemde, testiküler gelişim, spermatogenez ve gonad maturasyonunda etkin rol oynamaktadır [69, 83]. Hemostaz ve trombozda ise trombosit agregasyonu ve koagülasyon kofaktörü şeklinde eşlik ederek yer almaktadır [84].

Eksikliğinde büyüme geriliği, gecikmiş seksüel gelişim, impotans, hipogonadizm, oligospermi, immün disfonksiyon, gece körlüğü, yara iyileşmesinde gecikme veya cilt lezyonları görülmektedir. Protein sentezinde aktif olarak yer aldığı için gebelerde eksikliği fetal büyüme geriliği ve infantlarda diyareye yol açar. Eksiklik daha çok malnutrisyon ve/veya emilim disfonksiyonlarına sekonder gelişmektedir [83].

Çinko emilimini bozan otozomal resesif geçişli hastalık ise akrodermatitis enteropatikadır. Ağır çinko eksikliği, diyare, dermatit, alopesia, büyüme geriliği ve

immün disfonksiyon hastalığının bulguları arasındadır. Oral çinko takviyesi ile hastalığın bulgularının düzeldiği görülmektedir [79].

Dolaşımdaki, plazma ve serum çinko düzeyleri organizmadaki çinko durumunu gösterse de tüm vücut çinko düzeyi ile korele olmayabilir. Dolaşımda albumine bağlı bulunan bu element hipoalbuminemik durumlarda (siroz, inflamatuvar durumlar) düşük düzeyde ölçülür. Ayrıca diüurnal değişim olması nedeniyle öğün öncesinde azalır ve kısa süreli açlıkla plazma konsantrasyonları artar. Eritrosit çinko konsantrasyonları serumdan 10 kat daha yüksek olduğundan, hemoliz de çinko ölçümünde hataya neden olabilmektedir [68].

2.5.5. DEMİR (Fe)

Demir yer kabuğunda en çok bulunan elementlerden birisidir. 70 kg' lık bir insanda ortalama 4-5 gr demir bulunur. Emilimi Fe^{+2} şeklinde, aktif transport ile duodenum ve jejunumda olmaktadır. Emilimi karaciğerden sentezlenen hepsidin adında protein kontrol eder. Emilim sonrası Fe^{+2} 'nin bir kısmı Fe^{+3} 'e dönüşür ve transferrine bağlanarak dokulara taşınır. Transferrine bağlı demir, kemik iliğine taşınır ve depolanır. Demir' in dokulardaki depo formu, ferritin ve hemosiderin şeklindedir.

Serumda normal değer 60-150 $\mu\text{g/dL}$ kadardır. Plazmada demirin çok az bir kısmı bulunduğu için plazma konsantrasyonu vücut demirini yansıtmaz. Protein bağlı fraksiyonu fizyolojik şartlara göre değişiklik gösterebilmektedir.

En çok hemoglobin yapısında olmak üzere, hemosiderin, miyogloblin, sitokromlarda ve plazmada transferrine bağlı olarak vücutta dağılım gösterir. NADH Dehidrogenaz, Süksinat Dehidrogenaz, Katalaz , Kolesterol Açıl Transferaz ve Fosfoenol Piruvat Karboksikinaz enzim yapılarında kofaktör olarak görev alır.

Demir düzeyinin normalden düşük olması hiposideremi olarak tanımlanır. Alım yetersizliği, protein yetersizliği, C vitamin eksikliği, gebelik ve kan kaybı, karaciğer yetmezliği nefrotik sendrom, üremi, akut-kronik enfeksiyonlar ve malignitelerde depo demirin düzensiz salınımı ile hiposideremi görülebilir.

Demir düzeyinin normalden yüksek olması ise hipersideremi olarak tanımlanır. Sıklıkla hemolitik anemilerde beklenir. İntravenöz demir tedavisi ve tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra, karaciğer hasarında, karaciğer, deri, eklem ve pankreasta hemosiderin birikimi ile hemosiderozis olarak da görülebilir. Dokuda demir birikimi ile karakterize hemokromatozis de hipersideremi arasında sınıflanır [68, 83].

2.5.6. KOBALT (Co)

Kobalt inorganik formu ile canlı organizmada gerekli olan bir esansiyel elementtir. Erişkin vücudunda 1-2 mg kadar bulunur. Vücuda solunum sistemi, deri, farklı biyomateryal ve sindirim sistemi ile girebilmektedir. Günlük gereksinim 3 mcg kadardır ve hayvansal ürünlerden sağlanır. Oral alımı takiben demir elementi ile yarışmalı olarak ince barsaklardan emilir. Vücuttan idrar yolu ile atılır. Vücutta karaciğer, kalp ve dalakta depolanırken pankreas, beyin ve serumda da az miktarda bulunur [85, 86].

Hidroksikobalamin (Vitamin B12) içeriği ve hücre mitozunda yer alan enzimler için gerekli bir koenzimdir. Sinir hücrelerinde miyelin üretimi için protein ve aminoasit formasyonunda görev almaktadır. Nörotransmitter üretiminde ve eritropoez için esansiyel olan eritropoietin üretiminde de rol oynamaktadır [85].

Eksikliğinde B12 vitamin üretiminde azalma ve anemi, tiroid hipofonksiyonu ve infantlarda büyüme ve gelişme geriliği görülmektedir. Kobalt toksisitesi ise daha fazla dozda alınması ile ortaya çıkar. Polisitemi, kemik iliğinde hiperplazi tiroid fonksiyonlarında artış, akciğerde fibroz ve astım görülebilmektedir [87].

2.5.7. KROM (Cr)

Glukoz tolerans faktörünün bir parçası olarak da tanımlanan krom biyolojik sistemlerde Cr^{+3} veya Cr^{+6} formunda bulunur. Diyetle sebze, meyve ve işlenmiş etten Cr^{+3} şeklinde alınır. Barsaktan az miktarda emilir ve albumin ve transferrine bağlı olarak dolaşımda bulunur. Karaciğer, dalak, diğer yumuşak dokular ve kemikte depolanır. Krom; feçes ve idrarla atılmaktadır. Çinko ve demir eksikliğinin düzeltilmesi, antiasit, magnezyum, kalsiyum, Vitamin-C ve alüminyum alımı ile emilimi artırır. Glukoz tolerans faktörün (GTF) yapısına katılarak ya da serbest formda insülinin etkisini artırır. Cr^{+3} iyonlarının redoks ve asit-baz davranış

özellikleri yoktur ancak Cr^{+6} formunda güçlü oksidasyon ile doku hasarına yol açabilir.

Eksikliği, daha çok hastanede yatan katabolizmanın arttığı malnütre hastalarda görülür. Total parenteral nutrisyon ile takip edilen diyabetik hastalarda krom eksikliği nedeniyle insülin kullanımının arttığı ve krom takviyesi ile düzeldiği görülmüştür. Diğer eksiklik nedenleri ise kısa barsak sendromu, yanık ve travmadır. Eksikliğinde artan insülin direnci ile glukoz toleransı bozulur ve kan lipidleri artar. Koroner arter hastalığı nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde aortlarında krom olmayışı aterosklerozda krom eksikliği için anlamlıdır.

Biyoyararlanımı çok az olduğu için yüksek dozlarda alınması bile toksik etki oluşturmamaktadır. Ancak okside olan Cr^{+6} formu toksiktir. Maruziyeti durumunda dermatit, cilt ülseri ve bronkojenik kanserler görülebilmektedir. Yetişkinlerde günlük yeterli alım 20-35 mcg/gün' dür [69, 83].

2.5.8. MAGNEZYUM (Mg)

Magnezyum nöromusküler fonksiyonlarda ve enzim yapılarında yer alan esansiyel bir elementtir. ATP fosforilasyonunda kofaktör olarak rol alır. m-RNA'nın ribozoma bağlanmasında da etkin görev alır. Vücutta başta kemik, kas, yumuşak dokuda olmak üzere toplam ortalama 21-28 gr kadar bulunur.

Magnezyum eksikliği; diyetle alınan magnezyum eksikliği, kalsiyum eksikliği, vitamin-D ve PTH eksikliğine bağlı görülebilmektedir. Magnezyum daha çok böbreklerden atılır ancak bağlı olmayan element %97 oranında glomerul ve tübülenden geri emilir. Sonuç olarak 1/3' ü idrar ile 2/3' ü ise feçesle atılır.

Magnezyum; hücre büyümesi ve membran yapısının düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, nöromusküler iletim, miyokard aktivitesi gibi birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayda görev alır. Mg, kalp mitokondrisinde oksidatif fosforilasyonu uyarmakta ve kalp membranlarının geçirgenliğini de etkilemektedir [88].

Plazma konsantrasyonu magnezyum regülasyonunda esastır. Hormonal regülasyonu sağlayan faktörler ise magnezyum homeostazında daha az etkinlik gösterir. Serum magnezyum konsantrasyonunda düşme PTH salınımında artışı

sağlayarak pozitif geri bildirim sağlar. Hiperaldosteronizm ise magnezyumun renal atılımını artırır. Hiperglisemide hücre içi glukoz alımının artışı ile hücre membranında magnezyumun kofaktör olduğu Na/P ATPase fosforilasyonu aktiflenir.

Eksikliği böbrekten atılım artışı, intestinal emilimin bozulması, kronik alkol kullanımı, diabetes mellitus, protein- enerji malnutrisyonu ve postparatiroidektomiye sekonder beklenir. Ancak eksikliğinde depo dokulardan salınımı ile eksiklik dengelenir. Ciddi eksikliğinde kas fasikülasyonları, tremor, tetani ve hiperrefleksi gibi nöromusküler semptomlar görülür. Kalpte uzamış QT aralığı (artmış aritmi riski özellikle de torsa des de pointes) ile birliktelik gösterir.

Magnezyum düzeyinde artışın görüldüğü durumlarda ise yüksek doz magnezyum tedavisi (preeklampsi, MI, status astmatikus), antiasit ve laksatif kullanımı sorumlu tutulmaktadır. Magnezyum toksisitesi $>5\text{mEq/L}$ olması durumunda görülür. Klinikte letarji, mental konfüzyon, hipotansiyon bulguları görülür [69].

2.5.9. MANGANEZ (Mn)

Manganez organizmada proteinlere bağlı olarak bulunan ve karbonhidrat, lipid protein metabolizmalarında enzim kofaktörü olarak yer alan bir esansiyel elementtir. Günlük gereksinim 2.5-3mg kadardır. Normal erişkin bir bireyde total 12-20 mg manganez vardır [69]. Et, balık, kümes hayvanları, kurutulmuş meyve ve fındık manganezden bol diyet ürünleridir. Diyet ile alınan manganez ince barsaklarda +2 formundan +3'e çevrilerek aktif transport ile emilir [83, 89]. Diyetin demir, kalsiyum, fosfat, lifli gıdadan zengin olması emilimini azaltır. Vücutta hücrelerin serbest radikallerden korunmasında, steroid biyosentezinde ve biyojenik aminlerin metabolizmasında önemli görevleri vardır. Bağ doku ve kemik doku oluşumunda, büyüme-üremede ve sinir sistemi gelişiminde gerekli kabul edilmektedir. Emilim sonrası portal dolaşım ile albumine bağlı olarak karaciğere taşınan manganez, α_2 -makroglobüline bağlanarak sistemik dolaşıma katılır. Ancak dokulara dağılımı net olmasa da transferrin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Vücutta total manganezin % 25 'i kemik yapıda, geri kalanı ise mitokondriden zengin (karaciğer, pankreas,

böbrek) organlar ve melaninden zengin (retina, cilt) dokularda bulunur. Atılımı safra ile olmakta ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol almaktadır.

Mitokondrial süperoksit dismutaz, arjinaz, glutamat sentetaz, pirüvat karboksilaz enzimlerinin reaksiyonlarında ve magnezyumun da yer aldığı birçok enzimin fonksiyonunda yer alabilmektedir [83].

Manganez eksikliği çok nadir görülür ve ancak özellikle yapılan diyet sonrası ortaya çıkabilir. Deneysel olarak oluşturulan hipomagnezemide büyüme geriliği, azalmış fertilité, ataksi, iskelet bozuklukları, anormal lipit ve karbonhidrat metabolizması görülmüştür [69].

Manganez toksisitesi, inhalasyona maruz kalan çalışanlarda ortaya çıkar. Daha çok karaciğer ve beyinde birikim gösterir ve parkinson benzeri nöromusküler etkilere sebep olur. Bunun dışında anoreksiya, apati, başağrısı, erektil disfonksiyon ve konuşma bozuklukları da görülebilmektedir. Manganezin inhalasyonu ile manganez pnömonisine de yol açmaktadır [69, 83].

2.5.10. NİKEL (Ni)

Doğada sülfür ve silika yataklarında diğer metallerle ve en çok kobalt ile birlikte bulunur. Fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle modern endüstride sık kullanılan bir elementtir. Nikel içeren ürünlerin sık tüketilmesi nedeniyle gerek nikel ve gerekse yan ürünlerinin geri dönüşümü ve atılımı sırasında çevre kirliliğine yol açabilmektedir. Canlılarda inhalasyon ve sindirim yanı sıra pil, plastik, seramik, saç boyaları, metal paralar, takı teması sonrası nikel maruziyeti görülebilmektedir. Nikel yiyeceklerden; tuz (5–500 µgr/gr), bitkisel ürünler (0,5–5 µgr/gr), hayvansal ürünler (0,1–5 µgr/gr) ve su (5–100 µgr/l)’ dan alınabilir. Paslanmaz çelik tencerede pişen asitli yiyecekler, ıstiridye, kakao ve çikolata, fasulye, ıspanak, bezelye, jelatin, fındık, ceviz, yulaf, buğday, çavdar, domates, balık ve konserve gıdalar gibi çeşitli besinler yüksek oranda nikel içermektedir. Nikel elementinin insanlar için esansiyel olup olmadığı netlik kazanmasa da, eksikliğinin ratlar üzerinde metabolizmaya olumsuz etkilerinin görüldüğü çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Hatta insanlarda patojen olan *h. pylori* ‘nin ülser patogeneğinde etkili üreaz enziminin nikel bağımlı

aktivasyonundan bahsedilmektedir [90, 91]. Ancak diğerk bir çok elementin artan doza bağılı toksik etkileri gibi nikel elementinin kronik maruziyeti de akciğerk, kalp ve böbrek üzerine olumsuz etkiler bırakabilmekte, karsinojen aktivite gösterebilmektedir [91, 92].

2.5.11. SELENYUM (Se)

Selenyum multipl biyolojik fonksiyonları olan bir eser elementtir. Eser elementler içinde en toksik element olması nedeniyle optimum doz aralığı çok dardır. Canlı dokularında, selenyum-sistein ve selenyum-metiyonin olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Günlük gereksinim 20-50 ugr kadardır. Selenyum; tahıllar, karaciğerk, tereyağı, balık, kırmızı et ve sebzelerde bol bulunmaktadır. E Vitamini ile birlikte etkisini daha iyi göstermektedir.

Selenyum emilimi vücuttaki selenyum miktarından bağımsız olarak, metiyonin formu aktif transport ile ince barsaklardan emilirken sistein formunun emilimi hakkında çok şey bilinmemektedir. İn vivo seleno-proteinlerin bir parçası olarak bulunmaktadır. Seleno-metiyonin formu proteinin metiyonin bölgesinde bulunmaktayken, sistein formu ise besinlerdeki aktif formdur. Selenosistein biyolojik olarak selenyumun aktif formudur. Her ikisi de selenyuma katabolize edilerek emilir ve idrar ile atılır.

Bilinen 30' dan fazla selenoprotein olmasına rağmen en çok bilinen 5 enzimin (glutatyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein sentetaz, tiyoreduksin redüktaz) yapısında bulunur.

Eksikliğinde kas-iskelet disfonksiyonu ve kardiyomiyopati, duygu-durum bozukluğu bozulmuş immun fonksiyon, makrositoz, ve tırnak yatağında beyazlaşmalar görölmektedir. Selenyum eksikliği ile ilişkili bir diğerk klinik tablo ise doğurgan çağda kadınlarda ve çocuklarda kardiyomiyopati ile seyreden Keshan hastalığıdır. Selenyum takviyesi ile düzeldiğı görölmüşür. İmmun fonksiyon, tiroidit, kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve glukoz metabolizmasında etkin rolleri olduğı bilinmekte ve birçok malignite riskinin selenyum alımı ile azaldığı düşünölmektedir.

Selenyum toksitesinde saç ve tırnak dökülmeleri, deri döküntüleri polinörit ortaya çıkar. Toksisite genellikle günlük takviyenin yüksek dozda alınması ile ortaya çıkar [83, 88]

2.5.12. SİLİSYUM (Si)

Silisyum dioksit (SiO_2) veya silika dünyada en bol bulunan minerallerdendir. Tüm canlı organizmaların yapısında bulunan organik silisyum (organosilikon) birçok metabolik reaksiyonlara katılır ve dokuların normal yapısı için vazgeçilmez özelliktedir. Vücuttaki etkileri için çok fazla doküman bulunmasa da bağ doku açısından zengin ve esnek organların kalp, böbrek veya karaciğere göre çok daha fazla silisyum içerdiklerini belirten çalışmalar mevcuttur. Silisyum miktarının kayda değer oranda yaşla birlikte azaldığı da dikkati çekmektedir [93]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KİMYASALLAR

Alüminyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Bakır standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Bor standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Çinko standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Demir standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Krom standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Kobalt standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Magnezyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Manganez standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Nikel standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Selenyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Silisyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Nitrik asit % 10'luk (Ridel-de-Haën)

Deiyonize su

3.2. CİHAZLAR

ICP-OES (Thermo Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy
İndüktif Esleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-iCAP 6000)

Vorteks (Vortex mixer Vm-20)

Santrifüj (Hettich- Universal 30RF)

Deiyonize Su Cihazı (Nüve NS104)

200-1000 µl otomatik pipet ayarlanabilir hacim (DragonLab)

10-200 µl otomatik pipet ayarlanabilir hacim (DragonLab)

Mavi otomatik pipet ucu 200-1000 µl

Sarı otomatik pipet ucu 10-200 µl

Eppendorf Tüp 2 ml'lik dereceli kapak

3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI (HASTA SEÇİMİ VE ÖLÇÜM ÖNCESİ ÖZELLİKLER)

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Mayıs 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde WHO 2008 tanı kriterlerine göre Esansiyel Trombositoz tanısı alan ve halen takipli olan 136 hastadan çalışmaya katılmayı kabul eden 88 kişi belirlendi. 88 gönüllüden dahil edilme kriterlerine uygun 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen ET ‘lu hastalar (Grup-1 n:30) asetilsalisilik asit, hidroksiüre ve anagrelid tedavilerinden bir veya birkaçını kullanmakta iken yapılmıştır. Etik nedenlerden dolayı hastaların tedavileri kesilmeden çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indexi (VKİ) bakımından benzer olan ve ET olmayan, Mayıs 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran demir eksikliği anemisine sekonder reaktif trombositozu olan (Grup-2 n:30) gönüllü 30 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Her iki trombositozu olan grup 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunda (Grup-3 n:30) ölçülen eser element düzeyleri referans alınarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri
• Gönüllü olmak	• ≤ 18 yaş
• ET hastası olmak	• Metabolik hastalığı olanlar
• Kontrol grubu için ek kronik hastalığı olmayan	• Kronik böbrek hastalığı, Karaciğer yetmezliği, Hematolojik başka bir hastalık
• ≥ 18 yaş	• Gebelik
• Demir eksikliği anemisi olan reaktif trombositozlu hastalar	• Malignite

Çalışmaya katılmak için hasta değerlendirme formu dolduran ve/veya yakınlarından onay alınan hastalardan rutin kontrolleri sırasında 8 mL jelli sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alınarak 3000 rpm’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri Eppendorf tüplere alınarak ölçüm yapılmaya kadar – 20 C derin dondurucuda bekletildi. Alınan numunelerin alüminyum (Al), krom (Cr), bakır (Cu), demir (Fe), magnezyum (Mg), manganez (Mn), nikel (Ni), silisyum (Si), selenyum (Se), çinko (Zn), bor (B), kobalt (Co) düzeyleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında ICP-OES cihazı kullanılarak olarak ölçüldü.

Şekil 3. 1. ICP-OES Cihazı



Kullanılan cam malzemeler çalışmadan bir gün önce %10'luk nitrik asit çözeltisinde 24 saat bekletilerek ölçümden önce distile sudan geçirildi. Ölçüm günü derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri oda sıcaklığında çözündürüldü. Serum örnekleri iki kez distile edilen deiyonize su ile 1/10 oranında dilüe edildi.

3.4. STANDARD ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI

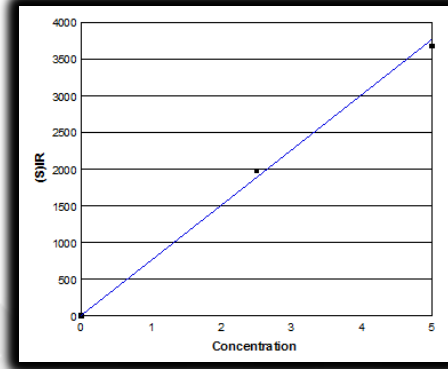
Ölçümü yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 µg/dl) standart çözeltileri birlikte hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltisi olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizildi

3.5. ELEMENTLERİN DALGA BOYLARI

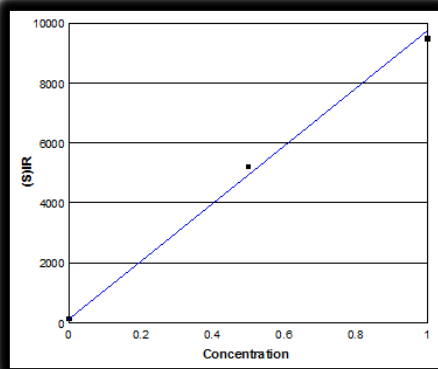
ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun aşağıda verilen dalga boyları seçildi [94].

Şekil 3.2 Elementlerin Kalibrasyon Grafikleri

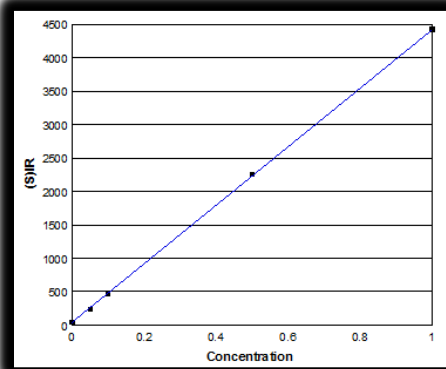
A. Alüminyum Dalga Boyu (λ_{Al} = 167,079 nm)



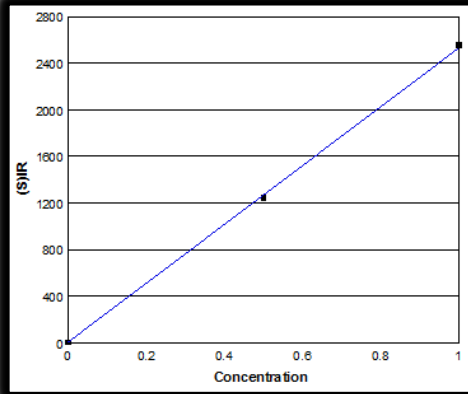
B. Bakır Dalga Boyu (λ_{Cu} = 327,3 nm)



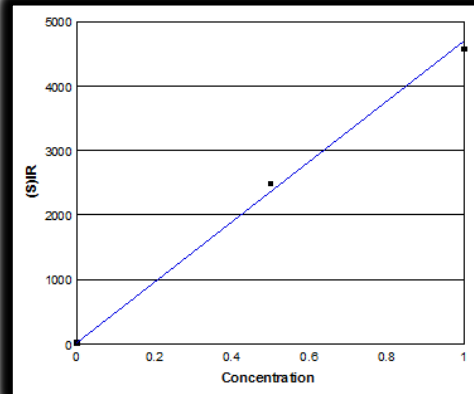
C. Bor Dalga Boyu (λ_B = 249,773 nm)



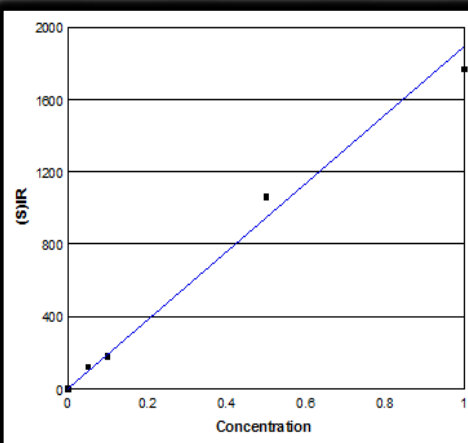
D. Çinko Dalga Boyu ($\lambda_{Zn}= 206,200$ nm)



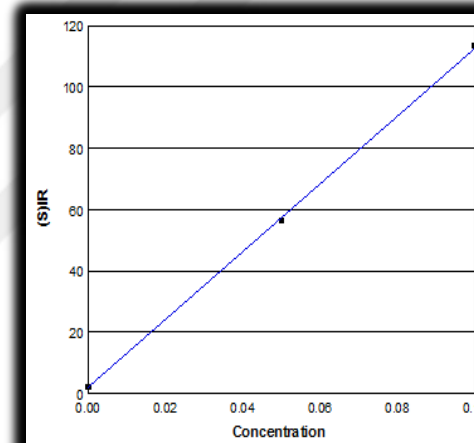
E. Demir Dalga Boyu ($\lambda_{Fe}= 259,9$ nm)



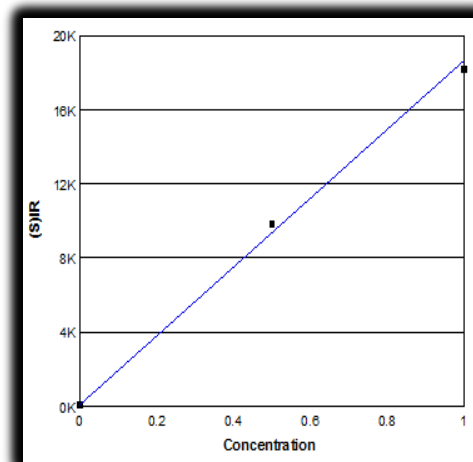
F. Kobalt Dalga Boyu ($\lambda_{Co}= 228,616$ nm)



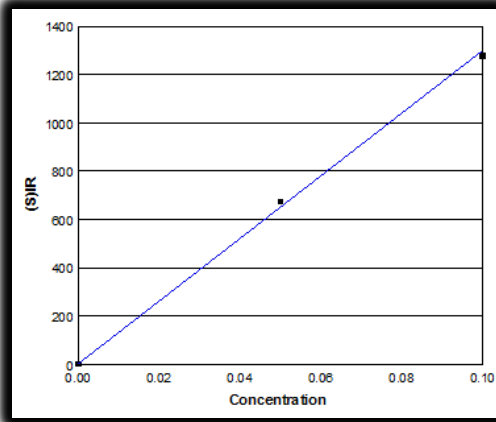
G. Krom Dalga Boyu ($\lambda_{Cr}= 267,7$ nm)



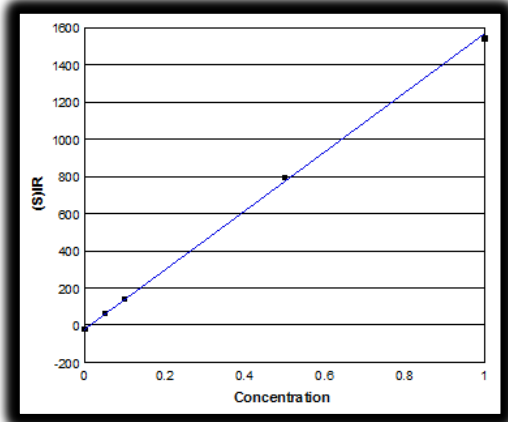
H. Magnezyum Dalga Boyu ($\lambda_{Mn}= 257,610$ nm)



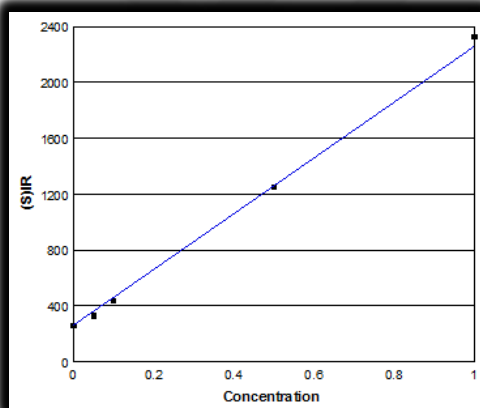
I. Manganez Dalga Boyu ($\lambda_{Mn}= 257,610nm$)



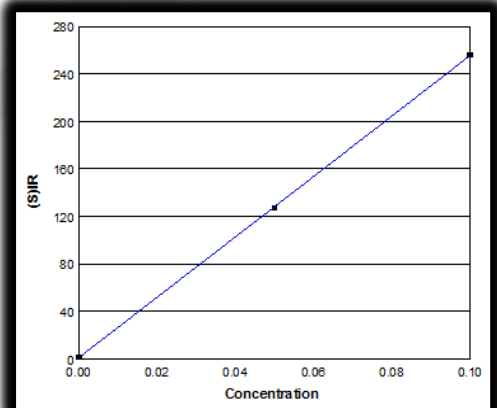
J. Nikel Dalga Boyu ($\lambda_{Ni}= 251,6nm$)



K. Selenyum Dalga Boyu ($\lambda_{Se}= 196nm$)



L. Silisyum Dalga Boyu ($\lambda_{Si}= 221,6 nm$)



3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS v23 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama $\pm$ Standart Sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan(minimum-maksimum) olarak ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde “n (%)” olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan, sürekli veri için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve Post Hoc analizlerde Dunn testi, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan anlamlılık değerleri tablolar içinde koyu renk ile belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamız 56 tanesi kadın, 34 tanesi erkek olmak üzere 90 gönüllü kişi ile gerçekleştirildi. ET hasta grubunda (Grup-1) 30 kişi (20 kadın, 10 erkek), reaktif trombositoz grubunda (Grup-2) 30 kişi (27 kadın, 3 erkek) ve sağlıklı kontrol grubunda (Grup-3) 30 kişi (9 kadın, 21 erkek) çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4.1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Esansiyel Trombositoz (Grup-1 n:30)	Reaktif Trombositoz (Grup-2 n:30)	Sağlıklı Kontrol (Grup-3 n:30)
Kadın/Erkek	20/10	27/3	9/21

Grup-1' in yaş ortalaması 46.73 ± 9.81 , grup 2' nin yaş ortalaması 43.6 ± 10.13 , grup 3'ün yaş ortalaması ise 45.4 ± 6.7 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması ise 45.24 ± 9.02 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Gruplara Göre Yaş Dağılımı

	(Grup-1 n:30)	(Grup-2 n:30)	(Grup-3 n:30)	p değeri
	Ortalama $\pm$ s.sapma	Ortalama $\pm$ s.sapma	Ortalama $\pm$ s.sapma	
Yaş	46.73 ± 9.81	43.6 ± 10.13	45.4 ± 6.7	0,2

Esansiyel trombositoz tanılı hastalardan JAK2 V617F mutasyonu 16 kişide pozitifken, 14 kişide negatif olarak görüldü. Ancak bu grupta JAK2 V617F mutasyonu ile eser element düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ET Grubunda JAK2 V617F Mutasyonu ile Eser Element Düzeyi İlişkisi

	JAK2 V617F Pozitif ET grubu n:16	JAK2 V617F Negatif ET grubu n:14	
Element (ppm)	Medyan (minimum-maksimum)		P değeri
Cr	0,01 (0-0,03)	0,01 (0,005-0,11)	0,5
Cu	1,25 (0,7-2)	1,04 (0,5-1,8)	0,1
Al	0,01 (0,001-0,07)	0,01 (0-0,14)	0,8
Fe	0,83 (0,13-5)	0,93 (0,3-1,7)	0,5
Mg	19,13 (12,5-26,5)	17,08 (9,3-22,5)	0,1
Mn	0,02 (0,001-0,11)	0,01 (0-0,04)	0,1
Ni	0,02 (0,003-0,06)	0,03 (0,01-0,18)	0,1
Se	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,05)	0,6
Zn	0,7 (0,4-1,4)	0,7 (0,4-0,9)	0,7
B	0,04 (0,002-0,08)	0,03 (0,004-0,04)	0,08
Si	0,1 (0,02-0,9)	0,09 (0,02-2,9)	0,3
Co	0,007 (0,001-0,02)	0,006 (0,001-0,02)	0,8

Al: Aliminyum, B: Bor, Co: Kobalt, Cr: Krom, Cu: Bakır, Fe: Demir, Mg: Magnezyum, Mn: Manganez, Ni: Nikel, Se: Selenyum, Si: Silisyum, Zn: Çinko

Serum eser element düzey ölçümleri 30 esansiyel trombositoz hastasının (grup-1) farklı takip periyotlarında yapılmış olup çalışmaya dahil edilen hasta grubun ortalama takip süresi 19.07 ± 20.11 ay olarak sonuçlandı. Takip süresi ile eser element düzeyleri arası değerlendirmede ise Ni ve Si için anlamlı ilişki saptandı. Ni ($p=0,023$; $r = 0,41$) anlamlı yüksek, Si ($p=0,04$; $r=-0,36$) anlamlı düşük olarak sonuçlandı. Yine grup-1' de bakılan trombosit düzeylerinin ortalaması $653.9 \pm 204 / \text{mm}^3$ olarak sonuçlanırken platelet düzeyleri ile eser element düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Esansiyel trombositoz (grup-1), reaktif trombositoz (grup-2) ve sağlıklı kontrol (grup-3) grupları; alüminyum (Al), krom (Cr), bakır (Cu), demir (Fe), magnezyum (Mg), mangan (Mn), selenyum (Se), çinko (Zn), bor (B), silisyum (Si), kobalt (Co), Nikel (Ni) düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen üç grubun istatistiksel karşılaştırmasında Se, Si, Al, Mg, Mn, Ni, Zn, Co, Fe serum düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Anlamlı fark izlenen bu elementler için Grup-1'in grup-2 ile karşılaştırılmasında Mg ($p=0,02$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Co ($p=0,04$) anlamlı yüksek; Si ($p=0,04$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 1'in grup 3 ile karşılaştırılmasında Mn ($p=0,02$), Ni ($p=0,001$) Co ($p=0,02$) anlamlı yüksek; Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$), Al ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 2' nin grup 3 ile karşılaştırılmasında ise Se ($p<0,001$), Mg ($p=0,009$), Fe ($p<0,001$), Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$) anlamlı olarak düşük saptandı. Tablo 4.4.'de ET, reaktif trombositoz ve sağlıklı kontrol grubunun eser element düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Grup-1 (Esansiyel Trombositoz), Grup-2 (Reaktif Trombositoz), Grup-3 (Sağlıklı Kontrol)'ün Eser Element Düzeyi Açısından Karşılaştırması

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	Ortak p değeri	Gruplar Arası p değeri
Element (ppm)	Median(min-max)				
Cr	0,01 (0-0,11)	0,01 (0,001-0,039)	0,02 (0-0,09)	0,05	-
Cu	1,17 (0,57-2,03)	1,36 (0,72-2,52)	1,08 (0,13-1,9)	0,05	-
Al	0,01 (0-0,14)	0,009 (0-0,16)	0,03 (0-0,3)	<0,001	$p_1: 1; p_2: <0,001$ $p_3: <0,001$
Fe	0,89 (0,13-5)	0,31 (0,01-4,77)	1,26 (0,11-2,13)	<0,001	$p_1: 0,5; p_2: <0,001$ $p_3: 0,1$
Mg	18,38 (9,36-26,52)	16,63 (13,3-31,21)	20,01 (0,02-26,06)	0,01	$p_1: 0,02; p_2: 0,009$ $p_3: 0,2$
Mn	0,01 (0-0,11)	0,001 (0-0,004)	0,003 (0-0,01)	<0,001	$p_1: <0,001; p_2: 0,06$ $p_3: 0,02$
Ni	0,03 (0,003-0,18)	0,01 (0-0,48)	0,02 (0,001-0,04)	<0,001	$p_1: <0,001; p_2: 1$ $p_3: 0,001$
Se	0,03 (0,02-0,05)	0,04 (0,02-0,21)	0,45 (0,03-0,57)	<0,001	$p_1: 0,09;$ $p_2, p_3: <0,001$
Zn	0,7 (0,45-1,48)	0,57 (0,27-1,34)	0,75 (0,06-1,26)	0,02	$p_1: 0,1; p_2: 0,02$ $p_3: 1$
B	0,03 (0,002-0,08)	0,02 (0,001-0,11)	0,02 (0,001-0,3)	0,1	-
Si	0,1 (0,02-2,97)	0,35 (0,06-5,51)	0,65 (0,01-2,95)	<0,001	$p_1: 0,004; p_2: 0,6$ $p_3: <0,001$
Co	0,007 (0,001-0,02)	0,003 (0-0,01)	0,003 (0-0,06)	0,01	$p_1: 0,04; p_2: 1$ $p_3: 0,02$

p_1 : Esansiyel Trombositoz – Reaktif Trombositoz p_2 : Reaktif Trombositoz – Kontrol , p_3 : Esansiyel Trombositoz – Kontrol

Tablo 4.5. ET ve Reaktif Trombositoz Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	ET Grubu (n:30)	Reaktif Trombositoz Grubu (n:30)	
	Median(min-max)		p değeri
Hb (gr/dl)	12,4 (6,3-19,1)	9,1 (6,2-11,7)	<0,001
Htc (%)	38,2 (23-57)	30,7 (23-36)	<0,001
WBC(*10 ³ /uL)	8,8 (1,9-15,9)	7,5 (4,4-14,3)	0,2
Neu(*10 ³ /uL)	5,5 (2,5-12,1)	4,2 (2,3-9,5)	0,6
Lymp(*10 ³ /uL)	2,2 (0,6-6,1)	2,4 (1,1-10,3)	0,1
Mono(*10 ³ /uL)	0,6 (0,3-1,4)	0,4 (0,2-0,9)	0,9
Eo(*10 ³ /uL)	0,18 (0,01-1)	0,12 (0,04-0,4)	0,4
Baso(*10 ³ /uL)	0,03 (0-0,24)	0,06 (0,01-0,16)	0,7
Rbc(*10 ⁶ /uL)	4,4 (2,2-7,07)	4,2 (2,7-5,1)	0,7
Rdw (%)	17,8 (12-24)	18 (13,5-27,1)	0,02
Mcv (fL)	88 (66,2-114,6)	69,6 (59-89,4)	<0,001
Mch (pg)	29,3 (18,4-37,5)	20,6 (14,7-29,1)	<0,001
Mchc (g/dl)	32,2 (27,8-35,1)	30,6 (24,9-33,4)	0,008
Mpv(fL)	9,4 (8-11,1)	7,9 (5,3-10,6)	0,002
Pdw (fL)	10,8 (8,4-15,2)	16,7 (7,8-19,5)	<0,001
Plt (*10 ³ /uL)	590 (458-1322)	486 (408-755)	0,01

Wbc: Lökosit, Neu: Nötrofil, Lymp: Lenfosit, Mono: Monosit, Eo: Eozinofil, Baso: Bazofil, Plt: Trombosit, Rbc: Eritrosit, Mcv: Ortalama kırmızı kan hücre volümü, Rdw: Eritrosit dağılım genişliği, Mch: Kırmızı kan hücre ortalama hemoglobin miktarı, Mchc: kırmızı kan hücre ortalama hemoglobin yoğunluğu, Mpv: Ortalama platelet volümü, Pdw: Platelet büyüklüğünün dağılımı,

Esansiyel trombositoz ve reaktif trombositoz grubu hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında ise hemoglobin (hb), hematokrit (htc), kırmızı kan hücre ortalama hemoglobin miktarı (mch), kırmızı kan hücre ortalama hemoglobin yoğunluğu (mchc), ortalama platelet volümü (mpv), platelet (plt); ET grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (rdw), ortalama kırmızı kan hücre volümü (mcv), ve platelet büyüklüğünün dağılımı

(pdw) ise ET grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Tablo 4.6’da ET ve reaktif trombositoz grubunun hemogram parametreleri gösterilmiştir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Esansiyel trombositozda; megakaryosit ve platelet artışından normal trombopoiezisdeki farklı mekanizmalara yol açan birçok neden sorumlu tutulmaktadır. Patogeneizde sıklıkla öne çıkan nedenler arasında monoklonalite, farklı sitogenetik anormallikler ve JAK2 V617F mutasyonu bulunmaktadır. Ancak bunun yanısıra çeşitli hormon, sitokin, kök hücre ve büyüme faktörleri gibi uyaranlara karşı hipersensivite veya inhibitör uyaranlara karşı azalmış cevap da suçlu bulunmuştur [5, 20, 27]

Axelrad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ET’ da dolaşımdaki öncül hücrelere ve megakaryosit büyüme faktörlerine karşı aşırı duyarlılık, reaktif trombositoz ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ET grubunda, invitro ortamda normal düzeyde bulunan büyüme faktörlerine karşı özellikle trombopoietin aşırı duyarlılığı suçlanmıştır [95].

Trombopoietin reseptörü olan c-mpl’nin, ET’ da artan trombosit üretimi ile artışı beklenmektedir. C-mpl mutasyonları ise ET için bir onkogen adayı olarak kabul edilmektedir. Ancak ET’ da trombositlerde azalmış c-mpl üretimi ile ilgili yayınlar bildirilmiş olup bunun patogeneizde etkinliğinden çok belki de hastalığın ilerleyen sürecinde ortaya çıkan ve hastalık prognozunda etkili bir sonuç olabileceği düşünülmektedir [15].

Platelet faktör 4, β trombomodulin, bağ doku aktive edici peptid-3 ve tüm kemokinler megakaryopoiezisde etkili negatif regülatörlerdendir. TGF- β ise en potent megakaryosit inhibitörü olarak bilinir. Artan trombosit sayısı ve megakaryosit kütlesi ile birlikte ET’ da TGF- β düzeylerinin artması beklenir . Ancak 1993’ de Zauli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ET hastaları ile normal sağlıklı bireylerde bakılan TGF- β düzeylerinin benzer oranlarda çıktığı belirtilmiştir [15, 96].

Esansiyel trombositoz ‘ da onkogen ve tümör supresör gen varlığı ile ilgili çok az çalışma olsa da hastalarda sporadik veya tedaviye sekonder olarak p53 mutasyonu ve kromozom-17p anormallikleri saptanmıştır [97, 98].

Tüm bu değerlendirmelere baktığımızda hastalığın etyolojisinde bir nedenden çok çeşitli faktörlerin etkili olabileceği ve esansiyel trombositozun edinsel bir süreç olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda esansiyel trombositozun patogenezi ve/veya prognozunda etkinliğini değerlendirilmek amaçlı eser element düzeyleri değerlendirildi. Esansiyel trombositoz tanısı ile tedavi alan hastaların takip süresinden bağımsız olarak serum alüminyum (Al), krom (Cr), bakır (Cu), demir (Fe), magnezyum (Mg), manganez (Mn), nikel (Ni), silisyum (Si), selenyum (Se), çinko (Zn), bor (B), kobalt (Co) ölçümleri yapıldı. Element düzeyleri reaktif trombositoz (grup-2) ve sağlıklı kontrol (grup-3) değerleri ile karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen üç grubun istatistiksel karşılaştırmasında Se, Si, Al, Mg, Mn, Ni, Zn, Co, Fe serum düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Anlamlı fark izlenen bu elementler için Grup-1’in grup-2 ile karşılaştırılmasında Mg ($p=0,02$), Mn ($p<0,001$), Ni ($p<0,001$), Co ($p=0,04$) anlamlı yüksek; Si ($p=0,04$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 1’in grup 3 ile karşılaştırılmasında Mn ($p=0,02$), Ni ($p=0,001$) Co ($p=0,02$) anlamlı yüksek; Se ($p<0,001$), Si ($p<0,001$), Al ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı. Grup 2’ nin grup 3 ile karşılaştırılmasında ise Se ($p<0,001$), Mg ($p=0,009$), Fe ($p<0,001$), Al ($p<0,001$), Zn ($p=0,02$) anlamlı olarak düşük saptandı. Esansiyel trombositoz grubunda JAK2 V617F mutasyonu ve trombosit değerine göre eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Takip süresi ile eser element düzeyleri arası değerlendirmede ise Ni ve Si için anlamlı ilişki saptandı. Ni ($p=0,023$; $r = 0,41$) anlamlı yüksek, Si ($p=0,04$; $r=-0,36$) anlamlı düşük olarak sonuçlandı. ET ve reaktif trombositoz grubu hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında ise hb, hematokrit, mutlak nötrofil değeri, mutlak monosit değeri, mutlak eozinofil değeri, mcv, mch, mchc, mpv ET grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p< 0.05$). Rdw ve pdw ise ET grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Eser elementlerin metabolik fonksiyonlarda ve fizyolojik süreçlerde hayati rol oynadığı iyi bilinmektedir. Ancak malign hastalıklar başta olmak üzere kalp hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi gruplarda etkinliği halen varsayım konusu olarak devam etmekte ve yapılan birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmektedir [70, 71, 99, 100]. Bulgular arasındaki farkın nedeni ise eser element analizindeki zorluklar ve elementler arası etkileşime bağlanmaktadır. Ayrıca eser element düzeyleri organizmada özellikle de bir takım patolojik durumlara bağlı olarak dalgalanma gösterebilmektedir [100].

Çalışmamızın sonunda eser element düzeyindeki değişiklikler tek tek değerlendirildiğinde;

Kondroitin sülfat ve bağ doku metabolizması için ihtiyaç duyulan enzimler ile glikoziltransferazın yapısında bulunan manganezin düzeyleri David B. Milne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan hücreleri arasında karşılaştırılmış ve lökosit ve eritrositlere göre trombositlerde daha düşük çıkmıştır [9]. Çalışmamızda manganez, trombosit düzeylerinden bağımsız olarak klonal trombositozda gerek reaktif trombositoz ve gerekse kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Reaktif trombositoz ile kontrol grubu arasında manganez düzeyi açısından anlamlılık bulunmadı. Kolorektal kanser, postnekrotik siroz ve osteojenik sarkom hastalarının serumu ile malign meme dokusunda da çalışmamız ile uyumlu olarak manganez yüksek saptanmıştır [71, 101].

Mitozda yer alan bir çok enzim yapısı, sinir hücrelerinde miyelin üretimi ve eritropoietin üretimi için esansiyel olan kobalt güncelde daha çok vitamin B12 yapısı için gerekliliği ile öne çıkmaktadır [85]. Kobalt maruziyeti, kümülatif toksik etkiden çok sanayide kobalt içerikli tozların inhalasyonuna sekonder ortaya çıkmaktadır ve hedef organların daha çok cilt ve solunum sistemi olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle her ne kadar henüz tek başına akciğer kanseri etyolojisinde etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmasa da diğer ağır metaller ile birlikte risk üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir [102]. Hematolojik maligniteler üzerinde belirtilen net bir etki belirtilmese de fazla dozda alınması sonucu polisitemi ve kemik iliğinde

hiperplaziye neden olabileceği saptanmıştır [87]. Verilerimiz esansiyel trombositozda kobalt düzeyinin reaktif trombositoz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca reaktif trombositoz ve kontrol grubu arasında kobalt düzeyi açısından belirgin bir anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum, klonal hastalığın ortaya çıkmasında ve/veya süreçte etkili olabileceğini desteklemektedir.

Çinko, hem normal hem de kanser hücresinin büyümesi için modüle edici ve koruyucu bir etkiye sahiptir. DNA ve RNA polimerazın bir bileşeni olarak görev alır ve tüm hızlı büyüyen insan dokularında çok önemli bir unsur olarak bilinir [100]. Bu nedenle literatürde bu eser elementin maligniteler ve diğer hastalıklar ile ilişkisine dair birçok çalışma mevcuttur. Bunlar arasında Sharma ve ark. ile Kuo ve ark. 'nın 5 yıl ara ile yaptığı iki çalışmada meme kanserli hastalarda serum çinko düzeyinde azalmaya rağmen kanser dokusunda çinko düzeylerinin yüksek çıktığı gösterilmiştir [100, 103]. Schwartz ve ark.'nın yaptığı bir literatür taramasında ise çinko düzeylerinin kanser olgularının yanı sıra siroz, hepatit, pnömoni, miyokard infarktüsü, renal yetmezlik gibi birçok hastalıkla da birliktelik gösterdiği ve düşük düzeyde ölçüldüğü belirtilmiştir [71]. Bu konuda hemoproliferatif hastalıklar üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada da benzer şekilde serum çinko düzeyleri düşük saptanmıştır [104, 105]. Bu çalışmalara bakıldığında; dolaşımdaki çinkonun %60-70 oranında albumin ile bağlı bulunması nedeniyle akut faz reaktanındaki düşüklüğe sekonder çinko düzeyinin düşük olabileceği düşünülebilir. Ancak RNA ve DNA polimeraz' daki rolü, membranda fosfodiesteraz inhibitör etkisi ve adenilat siklaz bağımlı membranda aktive edici etkisi nedeniyle karsinogenezde etkin rol oynadığı da düşünülmektedir [71]. Eksikliğinin ise canlı organizma üzerinde tümör gelişimini yavaşlatıcı yönde etkili olduğu gösterilmiştir [106].

Çinkonun hemostaz üzerinde platelet agregasyonunu aktive edici rolü ise tromboz ve ateroskleroz açısından klinik önem taşımaktadır [10]. Hatta Marx ve arkadaşlarının fibrin pıhtı oluşumu üzerine çinkonun etkisine dair yaptığı çalışmada artan çinkonun trombin ile kompleks oluşturarak antitrombin inhibisyonuna yol açabileceği düşünülmüştür [107]. Çalışmamızda çinko düzeyinde anlamlılık

saptanmış olsada gruplar arası karşılaştırmada sadece reaktif trombositozda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük görülmüştür. Yukarda bahsedilen malignite ve kronik hastalıklar ile olan ilişkilerine rağmen esansiyel trombositoz ile diğer gruplar arası anlamlı fark saptayamadık. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Vücutta başta hemoglobinin alt yapısı olan hem' in ve sitokromların bir parçası olup birçok enzim yapısında bulunan demir elementi diğer birçok eser element gibi bazı malign hasta gruplarında (kolorektal ve hepatoselüler karsinom) yüksek düzeylerde ölçülmüştür [108]. Demirin karsinogeneze dair etki mekanizmaları arasında ise en öne çıkan çalışma Fukuchi ve arkadaşlarının, demir eksikliğinin p53 ekspresyonunu artırarak tümör dokuda gelişimi inhibe eden bir faktör olarak rol oynamasıdır [109]. Ancak klonal trombositozda reaktif trombositozla göre demir düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları başta olmak üzere, seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, SOD ve dopamin - β - 25 hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz yapısına katılan bakır elementi redoks aktive edici bir metal olması nedeniyle oksidatif stres üzerine de etkilidir. Diğer hastalıklar ile ilişkisine dair yapılan çalışmalarda malabsorbsiyon başta olmak üzere beslenme bozukluğunda düşük düzeylerde saptanırken, multipl skleroz, enfeksiyon, miyokard infarktüsü akut/kronik karaciğer hastalığında ve şizofrenide düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Malignite ilişkili yapılan çalışmalarda ise bronkojenik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, jinekolojik kanser, mesane kanseri ve meme kanserinde de yüksek olduğu gözlenmiştir [71]. Net bir mekanizma ortaya konmasa da bu hastalık sürecinde akut faz reaktanı olarak seruloplazminin artan düzeyi ile bakırın düzeyinin arttığı düşünülmektedir [104]. Hemoproliferatif hastalıklarda benzer sonuçlar saptanmakla birlikte lenfoma olgularında bakır düzeyi takibinin kemoterapinin etkinliğini göstermek açısından bir indikatör olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [104, 105, 110]. Ancak çalışmamızda farklı tedaviler ile takip edilen ET hasta grubunun reaktif trombositoz ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Selenyum normal ve neoplastik hücrelerde hücre proliferasyonunu (G1 fazı) kimyasal ve viral karsinogenezi inhibe ederek düzenlemektedir. C-myc ve c-fos onkogenlerinin ise ekspresyonunu düzenlemektedir [100]. Dolaşımdan serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında görev alması nedeniyle de önemli bir antioksidan ve anti-inflamatuar bir ajandır. Bu özelliklerine dayalı yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, çalışmamıza benzer şekilde düşük selenyum düzeylerinin malignitelerin gelişimi ile korele olduğu saptanmıştır [111]. Çalışmamızda klonal trombositoz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. Her ne kadar reaktif trombositozda da kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptansa da klonal grupta selenyum değeri daha düşük ölçülmüştür.

Silisyum dioksit (SiO_2) veya silika dünyada en bol bulunan minerallerdendir. Tüm canlı organizmaların yapısında bulunan organik silisyum (organosilikon) birçok metabolik reaksiyonlara katılır ve dokuların normal yapısı için vazgeçilmez özelliktedir. Bu konuda literatürde çok kısıtlı bilgiye ulaşılmış olsak da Looper ve arkadaşlarının 1966 yılında canlı organizmalarda silisyum etkisi üzerine yaptığı çalışma sonuçlarımızı destekleyebilecek nitelikte sonuçlanmıştır. İnsanda bebek ve genç çocuklar dahil tüm yaşlardaki kişilerin otopsileri sırasında alınan normal ve hastalıklı aortlar incelenmiş ve ateroma yakalanma riski aorttaki silisyum içeriğinde belirgin bir azalma ile ilişkili bulunmuştur [93]. Çalışmamızda da esansiyel trombositoz hastalarında silisyum düzeyleri hem reaktif trombositoz grubuna göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ve reaktif grupta kontrol grubuna göre bir fark saptanmamıştır. Diğer elementlerden farklı olarak esansiyel trombositoz hastalarında tanı sonrası takip süresi arttıkça silisyum değerlerinin de anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Bu nedenle silisyumdaki düzey düşüklüğünün klonal trombosit artışı ile seyreden tromboz patogenezinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Alüminyum' un eser element olduğuna dair net bir dökümantasyon olmamakla birlikte canlılarda çok düşük düzeylerde olduğu bilinmektedir. Ancak daha çok alüminyum maruziyeti ile element düzeyi toksik etkilere ulaşmaktadır. Kronik alüminyum maruziyetine sekonder toksik etkiler ise kronik böbrek yetmezliği

ve hemodiyaliz hastaları ile parenteral beslenenlerde sık görülmektedir [78]. Kümülatif alüminyum düzeylerinin oksidatif stres ve inflamasyon artışı ile malignite gelişimine (mesane /meme kanseri) yol açabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir [112, 113]. Yine kronik maruziyette mikrositer anemi ve kemik metabolizma bozuklukları da ortaya çıkmaktadır [78]. Ancak literatürde alüminyum eksikliği ile ilgili çok az çalışma vardır. Keçilerde alüminyumdan fakir beslenenlerin abort, gelişme geriliği ve kısa yaşam süresi olduğu belirtilmiştir. İn vitro yapılan bir çalışmada ise alüminyumun sitokrom-c suksinat dehidrogenaz sisteminde görev aldığı, adenilat siklaz ve kalmodulini aktive ettiği, hücre kültürlerinde DNA sentezi uyarısı ile osteoblast stimülasyonu sonrası kemik formasyonunu sağladığı saptanmıştır. Bu nedenle canlı organizmada etkin olabileceği belirtilmiştir [78]. Çalışmamızda hem esansiyel trombositoz ve hem de reaktif trombositoz grubunun kontrol grubu ile karşılaştırmasında alüminyum düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış olup her iki hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki hasta grubundaki bu anlamlı düşük değerin klonal /reaktif hastalık neden –sonuç değerlendirmesi açısından, in vitro düzeyde çalışılan bu enzimlere etkisine dair ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nikel de alüminyum gibi insan metabolizmasında esansiyellik konusunda netlik kazanmamış bir elementtir. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nikel eksikliği ile anemi, gelişme geriliği, artmış perinatal mortalite ve bozulmuş karaciğer depo fonksiyonu gibi sorunlar bildirilmiştir. İn vitro çalışmalarda nikel bileşiklerinin insan ve kemirgen hücre sistemi üzerinde etkili olduğu ve fibroblast ve epitelial hücre transformasyonunda rol aldığı, DNA ve kromatin hasarına yol açabileceği belirtilmiştir [91]. Nikel'in sağlık ve oksidatif stres üzerine etkilerini ele alan bir derlemede nikel maruziyetinin canlı dokusunda serbest radikal birikimine yol açtığı, buna bağlı olarak DNA temelli modifikasyonu, lipid peroksidasyonu, kalsiyum ve sulfidril homeostazını etkilediği anlatılmıştır. Artan oksidatif stres' in onkogenik stimülasyon üzerine aktive edici etkisi düşünüldüğünde nikelin karsinogenez üzerine etkileri de göz önünde tutulması gerekmektedir [92]. Bunun yanı sıra tümör patogenezinde farklı mekanizmalar ile etkinlik gösteren süpresör gen ve transkripsiyon faktörlerinin de (NF-kB, HIF-1, ATF-1, Retinoblastoma, p53) nikel maruziyeti sonrası canlı dokuda karsinogenez açısından etkin olduğu bildirilmiştir

[91]. Bizim çalışmamızda da veriler bu mekanizmaları doğrular nitelikte olup nikel için anlamlı saptanmıştır. Nikel, klonal trombositoz grubunda hem reaktif trombositoz hem de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır. Yine reaktif trombositoz ile kontrol grubu arasında klonal trombositozun aksine anlamlı fark görülmemiştir. Bir diğer dikkat çeken sonuç ise klonal trombositoz tanısı ile daha uzun süredir takipte olan hastalarda nikel değerinin anlamlı yüksek saptanmasıdır. Nikelin karsinogenez üzerine etkileri açısından insanlar üzerinde çok kısıtlı çalışmalar olduğunu göz önünde tuttuğumuzda çalışmamızdaki veriler gerek klonal trombositoz gelişiminde ve gerekse klonal trombositoz sürecinin komplikasyonlarının gelişiminde nikelin önemli olabileceğini göstermiştir.

Bor insanda bazı fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesinde önemli rol oynayan esansiyel bir komponenttir. Normal düzeyde alımı ile oksidatif stres başta olmak üzere organizmada yapıcı nitelikte ve malignite tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir [81, 82]. Çalışmamızda da bor düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Magnezyum canlı organizmada bir çok enzimin yapısında kofaktör olarak görev almaktadır. Eksikliğinde özellikle akut miyokard infarktüsü, preeklampsi, diabetes mellituste platelet hiperreaktivitesi tanımlanmıştır [114]. 1992’ de Hwang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plateletlerdeki proaggregatory siklooksijenaz (CO), lipoksijenaz (LO) ürünleri, tromboksan A2 (TXA2) ve 12-hidroksieikosatetraenoik asit’ in doz bağımlı magnezyum ile inhibe edildiği gösterilmiştir [115]. Sağlıklı gönüllülerde magnezyum infüzyonu sonrası trombozda etkili trombosit aktivitesi, fibrinolitik aktivite, prostasiklin nitrik oksit (NO) ölçümünün yapıldığı bir başka çalışmada ise infüzyon sonrası sadece NO düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır [116]. Çalışmamızda her ne kadar klonal grup ile reaktif trombositoz arasında anlamlı fark saptanmasa da her iki hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırmasında magnezyum anlamlı olarak düşük çıkmıştır. ATP fosforilasyonunda kofaktör olarak rol alan elementin trombosit artışına sekonder mi düştüğü yoksa magnezyum düşüklüğünün mü -özellikle de klonal grupta- komplikasyonlara yol açtığı konusunun ileri çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Krom glukoz, lipid metabolizması ve insülin işleyişinde görev alan bir esansiyel elementtir. Diyetle alım azlığı sonrasında glukoz toleransının bozulduğu ve lipid metabolizması bozukluğuna bağlı ateroskleroz sonrasında belirgin arteriyel tıkanıklıkların olduğu gösterilmiştir [117]. 1970' de yapılan in vitro bir çalışmada konnektif doku, epinefrin, adenozin difosfat gibi platelet agregasyonunda rol alan faktörlerin krom ile inhibe edildiği belirtilmiştir [118]. Ancak çalışmamızda, krom düzeylerinde klonal trombositoz, reaktif trombositoz ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Esansiyel ve reaktif trombositoz grupları arasında hemogram parametreleri açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu da hasta gruplarının seçim amacına uygundur ve beklenen sonuçlardır.

Sonuç olarak esansiyel trombositozda halen etyolojik neden saptanamamıştır. Bu konuda pek çok etmenin var olduğu/olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz eser element düzey düşüklükleri/yükseklikleri çeşitli mekanizmaların gelişmesinin nedeni veya sonucu olabilir. Bu nedenle, özellikle kontrolsüz hücre çoğalmasına katkısı olan eser elementlerin (Se, Si, Al, Mg, Mn, Ni, Zn, Co, Fe) araştırılmasının esansiyel trombositoz etyopatogenezine değerli katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Özkalemkaş F., Esansiyel Trombositemi, in Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar. 2012, Türk Hematoloji Derneği: İstanbul. p. 37-54.
2. Çetin G., Esansiyel Trombositemi, in Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maligniteler Sempozyum Dizisi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi No: 45 Kasım-2005. 2005. p. 277-283.
3. Beer P.A. and Green A.R., Pathogenesis and Management of Essential Thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009. 621(8).
4. Tefferi A., Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia. 2014, UpToDate.
5. Lal A., Essential Thrombocytosis. Cited 2016, Available from <http://emedicine.medscape.com/article/206697-overview>, Updated November-2015.
6. Cetin G., Ozkan T., Turgut S., Cikrikcioglu M.A., Ar M.C., et al., Evaluation of Clinical and Laboratory Findings with Jak2 V617F Mutation as an Independent Variable in Essential Thrombocytosis. Molecular Biology Reports, 2014. 41(10): p. 6737-6742.
7. Abuhandan M., Solmaz A., Geter S., Kaya C., Guzel B., et al., Evaluation of Selenium Levels and Mean Platelet Volume in Patients with Simple Febrile Convulsion. Iranian Journal of Pediatrics, 2014. 24(4): p. 401.
8. Campbell D., Bunker V.W., Thomas A.J., and Clayton B.E., Selenium and Vitamin E Status of Healthy and Institutionalized Elderly Subjects: Analysis of Plasma, Erythrocytes and Platelets. British Journal of Nutrition, 1989. 62(01): p. 221-227.
9. Milne D.B., Sims R.L., and Ralston N., Manganese Content of the Cellular Components of Blood. Clinical Chemistry, 1990. 36(3): p. 450-452.
10. Eldor A., Yarom R., and Marx G., Zinc-Induced Platelet Aggregation is Mediated by the Fibrinogen Receptor and is not Accompanied by Release or by Thromboxane Synthesis. Blood, 1985. 66(1): p. 213-219.
11. Tefferi A. and Vardiman J., Classification and Diagnosis of Myeloproliferative Neoplasms: The 2008 World Health Organization Criteria and Point-of-Care Diagnostic Algorithms. Leukemia, 2008. 22(1): p. 14-22.
12. Falanga A. and Marchetti M., Thrombotic Disease in the Myeloproliferative Neoplasms. ASH Education Program Book, 2012. 2012(1): p. 571-581.
13. Tefferi A., Thiele J., and Vardiman J.W., The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. Cancer, 2009. 115(17): p. 3842-3847.
14. Tefferi A., The Philadelphia Chromosome Negative Chronic Myeloproliferative Disorders: A Practical Overview. Mayo Clinic Proceedings, 1998. 73(12): p. 1177-1184.
15. Harrison C.N., Current Trends in Essential Thrombocythaemia. British Journal of Haematology, 2002. 117(4): p. 796-808.

16. Tefferi A., Prognosis and Treatment of Essential Thrombocythemia, ed. S.L. Schrier and R. Connor. 2013, Uptodate.
17. Cervantes F., Passamonti F., and Barosi G., Life Expectancy and Prognostic Factors in The Classic Bcr/Abl-Negative Myeloproliferative Disorders. *Leukemia*, 2008. 22(5): p. 905-914.
18. Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F., Larson D.R., and Tefferi A., Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade: Life Expectancy, Long-Term Complication Rates, and Prognostic Factors. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006. 81(2): p. 159-166.
19. Fu R., Zhang L., and Yang R., Paediatric Essential Thrombocythaemia: Clinical and Molecular Features, Diagnosis and Treatment. *British Journal of Haematology*, 2013. 163(3): p. 295-302.
20. Kucine N., Chastain K.M., Mahler M.B., and Bussel J.B., Primary Thrombocytosis in Children. *Haematologica*, 2014. 99(4): p. 620-628.
21. Erken E., Miyeloproliferatif Hastalıklarda JAK2 Mutasyonu ve Klinik Bulgular, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, 2008.
22. Yönel İ. and Sargın F.D., Esansiyel Trombositemi: Patogenez, Teşhis ve Tedavinin Güncellemesi Essential Thrombocythemia: Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2014. 77 (1): p. 14-20.
23. Barbui T., Barosi G., Birgegard G., Cervantes F., Finazzi G., et al., Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(6): p. 761-770.
24. Taksin A.L., Le Couedic J.-P., Dusanter-Fourt I., Massé A., Giraudier S., et al., Autonomous Megakaryocyte Growth in Essential Thrombocythemia and Idiopathic Myelofibrosis is not Related to a c-Mpl Mutation or to an Autocrine Stimulation by Mpl-L. *Blood*, 1999. 93(1): p. 125-139.
25. Hirayama Y., Sakamaki S., Matsunaga T., Kuga T., Kuroda H., et al., Concentrations of Thrombopoietin in Bone Marrow in Normal Subjects and in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Aplastic Anemia, and Essential Thrombocythemia Correlate with Its m-RNA Expression of Bone Marrow Stromal Cells. *Blood*, 1998. 92(1): p. 46-52.
26. Kobayashi S., Teramura M., Hoshino S., Motoji T., Oshimi K., et al., Circulating Megakaryocyte Progenitors in Myeloproliferative Disorders are Hypersensitive to Interleukin-3. *British Journal of Haematology*, 1993. 83(4): p. 539-544.
27. Levine R.L., Pardanani A., Tefferi A., and Gilliland D.G., Role of JAK2 in the Pathogenesis and Therapy of Myeloproliferative Disorders. *Nature Reviews Cancer*, 2007. 7(9): p. 673-683.
28. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G., Wheatley K., East C.L., et al., Definition of Subtypes of Essential Thrombocythaemia and Relation to Polycythaemia Vera Based on Jak2 V617F Mutation Status: A Prospective Study. *The Lancet*, 2005. 366(9501): p. 1945-1953.
29. Toyama K., Karasawa M., Yamane A., Irisawa H., Yokohama A., et al., JAK2-V617F Mutation Analysis of Granulocytes and Platelets from Patients with Chronic Myeloproliferative Disorders: Advantage of Studying Platelets. *British Journal of Haematology*, 2007. 139(1): p. 64-69.
30. Chao M.P. and Gotlib J., Two faces of ET: CALR and JAK2. *Blood*, 2014. 123(10): p. 1438-1440.

31. Rumi E., Pietra D., Ferretti V., Klampfl T., Harutyunyan A.S., et al., JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*, 2014. 123(10): p. 1544-1551.
32. Beer P.A., Campbell P.J., Scott L.M., Bench A.J., Erber W.N., et al., MPL Mutations in Myeloproliferative Disorders: Analysis of the PT-1 Cohort. *Blood*, 2008. 112(1): p. 141-149.
33. Tefferi A., Novel Mutations and Their Functional and Clinical Relevance in Myeloproliferative Neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1128-1138.
34. De Stefano V., Za T., Rossi E., Vannucchi A.M., Ruggeri M., et al., Leukocytosis is a Risk Factor for Recurrent Arterial Thrombosis in Young Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *American Journal of Hematology*, 2010. 85(2): p. 97-100.
35. Falanga A., Marchetti M., Barbui T., and Smith C.W., Pathogenesis of Thrombosis in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: The Role of Neutrophils. *Seminars in Hematology*, 2005. 42(4): p. 239-247.
36. Budde U., Schaefer G., Mueller N., Egli H., Dent J., et al., Acquired Von Willebrand's Disease in the Myeloproliferative Syndrome. *Blood*, 1984. 64(5): p. 981-985.
37. Elliott M. and Tefferi A., Thrombosis and Haemorrhage in Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*, 2005. 128(3): p. 275-290.
38. Rocca B., Ciabattini G., Tartaglione R., Cortelazzo S., Barbui T., et al., Increased Thromboxane Biosynthesis in Essential Thrombocythemia. *Thrombosis and Haemostasis*, 1995. 74(5): p. 1225-1230.
39. Harrison C.N., Bareford D., Butt N., Campbell P., Conneally E., et al., Guideline for Investigation and Management of Adults and Children Presenting with a Thrombocytosis. *British Journal of Haematology*, 2010. 149(3): p. 352-375.
40. Haznedaroğlu I., Ertenli I., Özcebe O., Kiraz S., Özdemir O., et al., Megakaryocyte-Related Interleukins in Reactive Thrombocytosis Versus Autonomous Thrombocythemia. *Acta Haematologica*, 1996. 95(2): p. 107-111.
41. Francisco C., Management of Essential Thrombocythemia. *ASH Education Program Book*, 2011. 2011(1): p. 215-221.
42. Murphy S., Iland H., Rosenthal D., and Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. in *Seminars in hematology*. 1986.
43. Elliott M.A. and Tefferi A., Thrombocythaemia and Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2003. 16(2): p. 227-242.
44. Passamonti F., Randi M.L., Rumi E., Pungolino E., Elena C., et al., Increased Risk of Pregnancy Complications in Patients with Essential Thrombocythemia Carrying the Jak2 (617V>F) Mutation. *Blood*, 2007. 110(2): p. 485-489.
45. Sanchez S. and Ewton A., Essential Thrombocythemia: A Review of Diagnostic and Pathologic Features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2006. 130(8): p. 1144.
46. Jaffe E.S., Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001: Iarc.

47. Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Zankovich R., and Diehl V., Follow-Up Examinations Including Sequential Bone Marrow Biopsies in Essential Thrombocythemia (ET): A Retrospective Clinicopathological Study of 120 Patients. *American Journal of Hematology*, 2002. 70(4): p. 283-291.
48. Lutomski D.M. and Bower R.H., The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. *The American journal of the medical sciences*, 1994. 307(4): p. 255-258.
49. Finazzi G., Budde U., and Michiels J.J., Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia & lymphoma*, 1996. 22(sup1): p. 71-78.
50. Michiels J.J., Budde U., van der Planken M., van Vliet H.H., Schroyens W., et al., Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2001. 14(2): p. 401-436.
51. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E., Malabarba L., Bertazzoni P., et al., Life Expectancy and Prognostic Factors for Survival in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *The American Journal of Medicine*, 2004. 117(10): p. 755-761.
52. Gangat N., Wolanskyj A., McClure R.F., Li C.Y., Schwager S., et al., Risk Stratification for Survival and Leukemic Transformation in Essential Thrombocythemia: A Single Institutional Study of 605 Patients. *Leukemia*, 2007. 21(2): p. 270-276.
53. Passamonti F., Thiele J., Girodon F., Rumi E., Carobbio A., et al., A Prognostic Model to Predict Survival in 867 World Health Organization–Defined Essential Thrombocythemia at Diagnosis: A Study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 2012. 120(6): p. 1197-1201.
54. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., Passamonti F., et al., Development and Validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organizationessential Thrombocythemia (Ipset-Thrombosis). *Blood*, 2012. 120(26): p. 5128.
55. Choi C.W., Bang S.-M., Jang S., Jung C.W., Kim H.-J., et al., Guidelines for the Management of Myeloproliferative Neoplasms. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2015. 30(6): p. 771.
56. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M., Vestri O., Galli M., et al., Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(17): p. 1132-1137.
57. Silverstein M.N., Petitt R.M., Solberg Jr L.A., Fleming J.S., Knight R.C., et al., Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *New England Journal of Medicine*, 1988. 318(20): p. 1292-1294.
58. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G., Wheatley K., East C.L., et al., Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(1): p. 33-45.
59. Gisslinger H., Gotic M., Holowiecki J., Penka M., Thiele J., et al., Anagrelide Compared with Hydroxyurea in Who-Classified Essential Thrombocythemia: The Anahydret Study, A Randomized Controlled Trial. *Blood*, 2013. 121(10): p. 1720-1728.
60. Birgegård G., Advances and Challenges in the Management of Essential Thrombocythemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2015. 6(3): p. 142-156.

61. Finazzi G. and Barbui T., Evidence and Expertise in the Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Leukemia*, 2008. 22(8): p. 1494-1502.
62. Barbui T., Finazzi M.C., and Finazzi G., Front-Line Therapy in Polycythemia Vera And Essential Thrombocythemia. *Blood Reviews*, 2012. 26(5): p. 205-211.
63. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., Griesshammer M., Harrison C., et al., Response Criteria for Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Result of A European LeukemiaNet Consensus Conference. *Blood*, 2009. 113(20): p. 4829-4833.
64. Carobbio A., Finazzi G., Antonioli E., Vannucchi A.M., Barosi G., et al., Hydroxyurea in Essential Thrombocythemia: Rate and Clinical Relevance of Responses by European LeukemiaNet Criteria. *Blood*, 2010. 116(7): p. 1051-1055.
65. Greist A., The Role of Blood Component Removal in Essential and Reactive Thrombocytosis. *Therapeutic Apheresis*, 2002. 6(1): p. 36-44.
66. Ho K., Yip C., and Duff O., Reactive Thrombocytosis and Risk of Subsequent Venous Thromboembolism: A Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10(9): p. 1768-1774.
67. Tefferi A., Ho T.C., Ahmann G.J., Katzmann J.A., and Greipp P.R., Plasma Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels in Reactive Versus Clonal Thrombocytosis. *The American Journal of Medicine*, 1994. 97(4): p. 374-378.
68. Burtis C. and Ashwood E., *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Tietz, 2005. 5: p. 795-821.
69. Lau A. and Chan L., Electrolytes, Other Minerals and Trace Elements. *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data*, 2009: p. 119-150.
70. Silvera S.A.N. and Rohan T.E., Trace Elements and Cancer Risk: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Cancer Causes & Control*, 2007. 18(1): p. 7-27.
71. Schwartz M.K., Role of Trace Elements in Cancer. *Cancer Research*, 1975. 35(11 Part 2): p. 3481-3487.
72. Ruz M., Cavan K.R., Bettger W.J., and Gibson R.S., Erythrocytes, Erythrocyte Membranes, Neutrophils and Platelets As Biopsy Materials for The Assessment Of Zinc Status in Humans. *British Journal of Nutrition*, 1992. 68(02): p. 515-527.
73. Schuschke D.A., Saari J.T., Nuss J.W., and Miller F.N., Platelet Thrombus Formation and Hemostasis are Delayed in the Microcirculation of Copper-Deficient Rats. *Journal of Nutrition-Baltimore and Springfield Then Bethesda-*, 1994. 124: p. 1258-1258.
74. Iyengar G., Borberg H., Kasperek K., Kiem J., Siegers M., et al., Elemental Composition of Platelets. Part I. Sampling and Sample Preparation of Platelets for Trace-Element Analysis. *Clinical Chemistry*, 1979. 25(5): p. 699-704.
75. Kiem J., Borberg H., Iyengar G., Kasperek K., Siegers M., et al., Elemental Composition of Platelets. Part Ii. Water Content of Normal Human Platelets and Measurements of Their Concentrations Of Cu, Fe, K, And Zn By Neutron Activation Analysis. *Clinical Chemistry*, 1979. 25(5): p. 705-710.
76. Sipahi H., Palabiyik Ş.S., Balci S., and Şahin G., Alüminyum Toksisitesi ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*, 2015. 10(1): p. 6-14.

77. Onsun K., Kronik Renal Yetmezlikli Hastalarda Alüminyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Dergisi 1994. 24: p. 1-8.
78. Pérez-Granados A.M. and Vaquero M.P., Silicon, aluminium, arsenic and lithium: essentiality and human health implications. Journal Of Nutrition Health And Aging, 2002. 6(2): p. 154-162.
79. Akan T., Hemodiyaliz Süresinin Kan Eser Element Düzeyleri Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 2007.
80. Milne D.B., Copper Intake and Assessment of Copper Status. The American Journal of Clinical Nutrition, 1998. 67(5): p. 1041S-1045S.
81. Uçkun Z., Esansiyel Bir Komponent: Bor -Borun Günlük Alımı ve Fizyolojik Etkileri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2013. 6 (2): 119-123.
82. Cui Y., Winton M.I., Zhang Z.-F., Rainey C., Marshall J., et al., Dietary Boron Intake and Prostate Cancer Risk. Oncology Reports, 2004. 11(4): p. 887-892.
83. Pazirandeh S., Burns D., Griffin I., Lipman T.O., and Hoppin A.G., Overview of dietary trace minerals. UpToDate [Online], 2012.
84. Vu T.T., Fredenburgh J.C., and Weitz J.I., Zinc: An Important Cofactor in Haemostasis and Thrombosis. Thromb Haemost, 2013. 109(3): p. 421-430.
85. Battaglia V., Compagnone A., Bandino A., Bragadin M., Rossi C.A., et al., Cobalt Induces Oxidative Stress in Isolated Liver Mitochondria Responsible for Permeability Transition and Intrinsic Apoptosis in Hepatocyte Primary Cultures. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2009. 41(3): p. 586-594.
86. Simonsen L.O., Harbak H., and Bennekou P., Cobalt Metabolism and Toxicology—A Brief Update. Science of the Total Environment, 2012. 432: p. 210-215.
87. Czarnek K., Terpiłowska S., and Siwicki A.K., Selected Aspects of the Action of Cobalt Ions in the Human Body. Central-European Journal of Immunology, 2015. 40(2): p. 236.
88. Alkan A.F., Akut Böbrek Hasarlı Hastalarda Farklı Hemofiltrasyon Modellerinin Eser Elementler Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2014, 2014 -İstanbul.
89. Nielsen F.H., Ultratrace minerals. Modern nutrition in health and disease, 1999. 8.
90. Aytekin A. and Yılmaz H., Mesleksi nikel dermatiti. Marmara Medical Journal, 2014. 27(1): p. 7-12.
91. Denkhaus E. and Salnikow K., Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. Critical reviews in oncology/hematology, 2002. 42(1): p. 35-56.
92. Das K., Das S., and Dhundasi S., Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. Indian Journal of Medical Research, 2008. 128(4): p. 412.
93. Loeper J. and Lemaire A., [Study of silicon in human atherosclerosis]. Giornale di clinica medica, 1966. 47(7): p. 595-605.
94. CETAC Expanding The Scope of Measurement. 2010, Catalog.
95. Axelrad A.A., Eskinazi D., Correa P.N., and Amato D., Hypersensitivity of Circulating Progenitor Cells to Megakaryocyte Growth and Development Factor (PEG-rHu MGDF) in Essential Thrombocythemia. Blood, 2000. 96(10): p. 3310-3321.

96. Zauli G., Visani G., Catani L., Vianelli N., Gugliotta L., et al., Reduced Responsiveness of Bone Marrow Megakaryocyte Progenitors to Platelet-Derived Transforming Growth Factor B1, Produced in Normal Amount, in Patients with Essential Thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*, 1993. 83(1): p. 14-20.
97. Neri A., Fracchiolla N.S., Radaelli F., Boletini A., Ribera S., et al., P53 Tumour Suppressor Gene and RAS Oncogenes: Molecular Analysis in The Chronic and Leukaemic Phases of Essential Thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*, 1996. 93(3): p. 670-673.
98. Sterkers Y., Preudhomme C., Lai J.-L., Demory J.-L., Caulier M.-T., et al., Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes following Essential Thrombocythemia Treated with Hydroxyurea: High Proportion of Cases with 17p Deletion. *Blood*, 1998. 91(2): p. 616-622.
99. Gupta S.K., Shukla V.K., Vaidya M.P., Roy S.K., and Gupta S., Serum and Tissue Trace Elements in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 1993. 52(3): p. 172-175.
100. Kuo H.W., Chen S.F., Wu C.C., Chen D.R., and Lee J.H., Serum and Tissue Trace Elements in Patients with Breast Cancer in Taiwan. *Biological Trace Element Research*, 2002. 89(1): p. 1-11.
101. Milde D., Novák O., Stuzka V., Vysloulzil K., and Macháček J., Serum Levels of Selenium, Manganese, Copper and Iron in Colorectal Cancer Patients. *Biological Trace Element Research*, 2001. 79(2): p. 107-114.
102. Lauwerys R. and Lison D., Health Risks Associated with Cobalt Exposure—An Overview. *Science of the Total Environment*, 1994. 150(1): p. 1-6.
103. Sharma K., Mittal D., Kesarwani R., and Kamboj V., Diagnostic and Prognostic Significance of Serum and Tissue Trace Elements in Breast Malignancy. *Indian Journal of Medical Sciences*, 1994. 48(10): p. 227-232.
104. Beguin Y., Delbrouck J.-M., Robaye G., Roelandts I., Bury J., et al., Correlation of Serum Trace Elements with Other Biological Parameters in Hemoproliferative Disorders. *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, 1987. 4: p. 537-545.
105. Beguin Y., Bours V., Delbrouck J., Robaye G., Roelandts I., et al., Use of PIXE to Measure Serum Copper, Zinc, Selenium, and Bromine in Patients with Hematologic Malignancies. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 1990. 49(1): p. 202-204.
106. DeWys W. and Pories W., Inhibition of a Spectrum of Animal Tumors by Dietary Zinc Deficiency. *Journal of the National Cancer Institute*, 1972. 48(2): p. 375-381.
107. Marx G. and Eldor A., The Procoagulant Effect of Zinc on Fibrin Clot Formation. *American Journal of Hematology*, 1985. 19(2): p. 151-159.
108. Wurzelmann J.I., Silver A., Schreinemachers D.M., Sandler R.S., and Everson R.B., Iron Intake and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 1996. 5(7): p. 503-507.
109. Watanabe H. and Kaetsu S., Iron Deprivation Results in an Increase in P53 Expression. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1995. 376: p. 627-630.
110. Shah-Reddy I., Khilanani P., and Bishop C.R., Serum Copper Levels in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*, 1980. 45(8): p. 2156-2159.

111. Rayman M.P., The Importance of Selenium to Human Health. *The Lancet*, 2000. 356(9225): p. 233-241.
112. Thériault G., Cordier S., Tremblay C., and Gingras S., Bladder cancer in the aluminium industry. *The Lancet*, 1984. 323(8383): p. 947-950.
113. Mannello F., Ligi D., and Canale M., Aluminium, carbonyls and cytokines in human nipple aspirate fluids: Possible relationship between inflammation, oxidative stress and breast cancer microenvironment. *Journal of inorganic biochemistry*, 2013. 128: p. 250-256.
114. Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y., Fong T.H., Chen Y.W., et al., Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *British journal of haematology*, 2002. 119(4): p. 1033-1041.
115. Hwang D.L., Yen C.F., and Nadler J.L., Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. *American journal of hypertension*, 1992. 5(10): p. 700-706.
116. Ravn H., Vissinger H., Kristensen S., Wennmalm A., Thygesen K., et al., Magnesium inhibits platelet activity--an infusion study in healthy volunteers. *Thrombosis and haemostasis*, 1996. 75(6): p. 939-944.
117. Schroeder H.A., Nason A.P., and Tipton I.H., Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis. *Journal of chronic diseases*, 1970. 23(2): p. 123-142.
118. Herman E Kattlove and Spaet T.H., The effect of chromium on platelet function in vitro. *Blood*, 1970. 35(5): p. 659-668.