

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PHILADELPHIA-NEGATİF KLASİK KRONİK MİYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLERDE KANAMA VE TROMBOTİK KOMPLİKASYONLAR: PREVELANS,
KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ VE JAK2V617F MUTASYONUNUN ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer Burak Ekinci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İpek Yönel Hindilerden

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PHILADELPHIA-NEGATİF KLASİK KRONİK MİYELOPROLİFERATİF
NEOPLAZİLERDE KANAMA VE TROMBOTİK KOMPLİKASYONLAR: PREVELANS,
KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ VE JAK2V617F MUTASYONUNUN ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer Burak Ekinci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İpek Yönel Hindilerden

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya,

Yine İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve diğer Anabilim Dalları'nda görev yapan tüm değerli hocalarıma,

Hematoloji Bilim Dalı'nda görevli tez danışmanım Doç. Dr. İpek Yönel Hindilerden'e,

Tez çalışmama katkıda bulunan Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadı Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde görevli Doç. Dr. Fehmi Hindilerden'e,

Hematoloji Bilim Dalı'nda görev yapan tüm değerli öğretim üyelerine,

Hematoloji polikliniği ve servisinde görevli bütün personele,

Hematoloji polikliniği arşiv sorumlusu Şenol Kocabaş'a,

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma,

Destek ve yardımlarıyla bana katkıda bulunan değerli eşime, anneme, babama ve kız kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. 07.03.2022 İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	5
KISALTMALAR.....	7
ÖZET	9
SUMMARY.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Klasik Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler.....	17
2.2. Polistemia Vera	19
2.2.1. Tanım.....	19
2.2.2. Etiyoloji.....	19
2.2.3. Epidemiyoloji.....	19
2.2.4. Patofizyoloji	20
2.2.5. Histopatoloji.....	20
2.2.6. Semptom ve Bulgular	20
2.2.7. Tanı Kriterleri.....	21
2.2.8. Tedavi ve Yönetimi.....	22
2.2.8.1. Medikal Tedavi	22
2.2.8.1.1. Flebotomi	22
2.2.8.1.2. Düşük doz aspirin.....	22
2.2.8.1.3. Sitoredüktif Tedavi.....	22
2.2.8.2. Cerrahi Tedavi.....	23
2.2.9. Ayırıcı Tanı	23
2.2.10. Toksisite ve Yan Etki Yönetimi.....	24
2.2.11. Prognoz.....	24
2.2.12. Komplikasyonlar.....	24
2.3. Esansiyel Trombositemi	25
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	25
2.3.2. Patofizyoloji.....	26
2.3.3. Tanı Kriterleri	26
2.3.4. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	28
2.3.5. Seyir ve Prognoz	28
2.3.6. Kanama ve Tromboz.....	29

2.3.7. Tedavi	30
2.3.7.1. Aspirin.....	31
2.3.7.2. Hidroksiüre	31
2.3.7.3. Anagrelid.....	32
2.3.7.4. İnterferon.....	32
2.3.7.5. Diğer İlaçlar.....	33
2.3.8. Post-ET Miyelofibroz	33
2.4. Primer Myelofibroz	34
2.4.1. Genel Bilgiler.....	34
2.4.2. Tanı	34
2.4.3. Risk Yönetimi	37
2.4.4. Tedavi	37
2.4.5. AHKHN	40
2.4.6. Splenektomi	40
2.4.7. TIPS	41
2.4.8. Blastik Transformasyon.....	41
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Olgular.....	42
3.2. İstatiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
4.1. Olgular.....	44
4.1.1. Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri	44
4.1.2. ET, PMF ve PV Olguları ile İlgili Ayrı Ayrı Genel İstatistik Bilgileri	49
4.1.3. Tüm Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlişkili Klinik Özellikler	53
4.1.4. Esansiyel Trombositemi Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlgili Klinik Özellikler	56
4.1.5. Primer Miyelofibrozis Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu İlişkili Klinik Özellikler	59
4.1.6. Polisitemia Vera Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu İlişkili Klinik Özellikler	64
4.1.7. Tüm Olgularla İlişkili Tromboz Verileri	67
4.1.8. Tüm Olgularla İlişkili Arter Trombozu Verileri	70
4.1.9. Tüm Olgularla İlişkili Ven Trombozu Verileri.....	72
4.1.10. Tüm Olgularla İlişkili Kanama Verileri.....	74
5. TARTIŞMA	77
6. KAYNAKÇA.....	85

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo I. Miyeloproliferatif neoplazilerin (MPN) 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırma şeması	17
Tablo II. DSÖ 2016 PV tanı kriterleri	21
Tablo III. Polisitemia Vera'da Risk Kategorileri ve Tedavi Yönetimi.....	23
Tablo IV. Dünya Sağlık Örgütü 2016 ET Tanı Kriterleri	27
Tablo V. Esansiyel trombositemi'li Hastalarda Risk Sınıflandırılması.....	27
Tablo VI. Esansiyel trombositemi'de Sitoredüktif Ajan Seçimi	31
Tablo VII. DSÖ 2016 Prefibrotik/erken evre PMF tanı kriterleri.....	35
Tablo VIII. DSÖ 2016 Aşkar PMF sınıflandırma kriterleri	36
Tablo IX. Ruksolitinib Dışı Diğer JAK inhibitörlerinin Yan Etki Profili	39
Tablo X. Olguların Klinik Karakteristik Özellikleri	48
Tablo XI. Tanı gruplarında Tedavi Modalitelerinin Oranları	50
Tablo XII. Miyeloproliferatif neoplazm grupları arasında demografik ve klinik/sempomatik özellikler.....	52
Tablo XIII. Tüm Olgularda JAK2V617F Mutasyonu İlişkili Klinik Özellikler	55
Tablo XIV. Esansiyel Trombositemi Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu İlişkili Klinik Özellikler	58
Tablo XV. Primer Miyelofibrozis Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu İlişkili Klinik Özellikler	61
Tablo XVI. Polistemia Vera tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili klinik özellikler.	66
Tablo XVII. Tromboz ile ilişkili klinik özellikler	69

ŞEKİLLER

Şekil I. Esansiyel trombositemi tanılı olgularda total sağkalım analizi.....	46
Şekil II. Polisitemia vera tanılı olgularda total sağkalım analizi	46
Şekil III. Primer miyelofibroz tanılı olgularda total sağkalım analizi	47
Şekil IV. ET, PV ve PMF olgularında OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	51
Şekil V. Olgularda JAK2V617F mutasyonu ilişkili sağkalım analizi	56
Şekil VI. ET tanılı olgularda JAK2V617F mutasyonu ilişkili sağkalım analizi	59
Şekil VII. PMF tanılı olgularda JAK2V617F mutasyonu ilişkili sağkalım analizi	62
Şekil VIII. PMF tanılı olgularda 'DIPSS plus' ilişkili sağ kalım analizi	62
Şekil IX. PMF tanılı olgularda JAK2V617F mutasyonu ile ilişkili LFS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	63
Şekil X. PMF tanılı olgularda 'DIPSS plus' ile ilişkili LFS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	63
Şekil XI. PV tanılı olgularda JAK2V617F mutasyonu ilişkili sağkalım analizi.....	67
Şekil XII. Olgularda tromboz ilişkili sağkalım analizi.....	70
Şekil XIII. Olgularda arter trombozu ilişkili sağkalım analizi.....	72
Şekil XIV. Olgularda ven trombozu ilişkili sağkalım analizi.....	74
Şekil XV. Olgularda kanama komplikasyonu ilişkili sağkalım analizi.....	76

KISALTMALAR

AHKHN	: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli
ASXL1	: Additional Sex Combs-Like 1
CALR	: Kalretikülin
DIPSS	: Dinamik uluslararası prognostik skorlama sistemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozu
EPO	: Eritropoetin
EPOR	: EPO reseptörü
ET	: Esansiyel trombositemi
G-CSF	: Granülosit koloni-stimule edici faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
Hgb	Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IDH	: İzositrat dehidrogenaz
IPSS	: Uluslararası prognostik skorlama sistemi
İTF	: İstanbul Tıp Fakültesi
JAK2	: Janus Kinaz 2
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KNL	: Kronik nötrofilik lösemi
LFS	: Lösemi ilişkisiz sağkalım
MI	: Miyokard infarktüsü
MPL	: Trombopoetin reseptörü
MPN	: Kronik myeloproliferatif neoplaziler
Ort	: Ortalama
OS	: Tüm yaşam süresi
PEG-IFN	: Pegile interferon
Ph	: Philadelphia
PMF	: Primer miyelofibrozsis
PV	: Polisitemia vera
PVSG	: Polisitemia Vera Çalışma Grubu
RARS	: Halka sideroblastlı refrakter anemi
RARS-T	: Halka sideroblastlı ve trombositozlu refrakter anemi

SS	: Standart sapma
SVO	: Serebrovasküler olay
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TPO	: Trombopoetin
TS	: Takip süresi
vWF	: Von Willebrand faktörü
vWH	: Von Willebrand hastalığı



ÖZET

Philadelphia kromozomu negatif klasik kronik miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN), kemik iliğinde bir veya daha fazla miyeloid serinin proliferasyonu ile karakterize hematopoietik kök hücrelerin klonal hastalıklarıdır ve polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalıklar; splenomegali, trombotik komplikasyonlar ve lösemiye dönüşüm riski gibi ortak klinik özellikler göstermektedir. Kanama ve tromboz, miyeloproliferatif neoplazilerde sık görülen komplikasyonlardır ve ciddi organ hasarı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

PV, hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik proliferasyonu nedeniyle kontrolsüz eritrosit üretimine sekonder eritrosit kitlesinin artışı ve genelde miyeloid ve megakaryositik hücre serilerinin eş zamanlı uyarımına bağlı olarak, artan lökosit ve trombosit üretimi ile karakterizedir. ET, aşırı trombosit üretimi ve buna sıklıkla eşlik eden trombotik veya hemorajik semptomlarla karakterize klonal miyeloproliferatif hastalıktır. PMF, başlıca kemik iliği fibrozisi, ekstramedüller hematopoez ve kısalmış yaşam süresi ile karakterizedir.

2005 yılında JAK2V617F mutasyonunun keşfi sonrasında PV'lı olguların %95'inden fazlasında ve ET veya PMF'li olguların yaklaşık %50-60'ından fazlasında temeldeki moleküler olay anlaşılmıştır.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nden ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden takipli toplam 951 Ph-negatif MPN (413 ET, 358 PV, 180 PMF) tanılı olguda kanama, tromboembolik olay sıklığı ve lokalizasyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri ve genetik mutasyonlar arasındaki ilişki, bu komplikasyonların sağkalıma etkisi ve prediktif parametreler araştırılmıştır.

Çalışmaya 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerini karşılayan 951 Ph-negatif MPN olgusu (413 ET, 358 PV, 180 PMF) dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bilgilerine ek olarak OS bakılmıştır. Klinik ve laboratuvar verileri içeren parametreler SPSS istatistik programına yüklenmiştir. p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. PMF, ET ve PMF'de yaşam eğrileri, 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak OS'ni hesaplamak için oluşturulmuştur ve gruplar arası sağkalım oranlarının karşılaştırılması log rank testi ile yapılmıştır. Buna ek olarak PMF'de yaşam analizi, lösemi ilişkisiz sağkalımı (LFS) hesaplamak için yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 951 Ph (-) MPN olgusunun 413'ü ET, 358'i PV ve 180'i PV tanılıdır. Tüm olguların 477'si erkek, 474'ü kadındır. ET'li olguların 263'ü kadın, 150'si erkek, PMF'li olguların 100'ü kadın, 80'i erkek ve PV'lı olguların 247'si erkek, 111'i kadındır.

Ortalama tanı yaşı 53.25 (SS 15.37) olarak bulunmuştur. Tüm grupların %35.2'sinde (n=335) splenomegali saptanmıştır. Olguların %18.1'i (n=173) kanama, %32.7'si (n=311) tromboz ile komplike olmuştur. Her 3 tanı grubunda da arteriyel tromboz sıklığı venöz tromboza göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat ET'li olgularda venöz tromboz oranı JAK2V617F mutasyonu taşıyanlarda taşımayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.014). Total kohortta ise tromboz PV grubunda, kanama PMF grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0.05; p=0.001). Ayrıca, tromboz grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda erkek cinsiyet mevcuttur (p=0.005). Trombozu olan ve olmayan gruplarda, kanama komplikasyonu açısından karşılaştırıldığında ise tromboz olan grupta kanama anlamlı olarak yüksektir. (sırasıyla %23.1, %15.8; p=0.006)

Çalışmamızda %70.1'inde (n=667) JAK2V617F mutasyonu pozitif saptanmıştır. ET'li olguların %61.7'sinde (n=255), PMF'li olguların %75'inde (n=135) ve PV'lı olguların ise %77.4'ünde (n=277) JAK2V617F mutasyonu pozitif saptanmıştır.

Total tromboz sıklığı JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta %35.4 (n=236), JAK2V617F mutasyonu negatif grupta %26.8 (n=76) olup JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.01). JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif gruplar arasında kanama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.159)

Toplam 21 olguya (%2.2) splenektomi uygulanmıştır. Olguların %0.9'una (n=9) AHKHN yapılmış ve bu olguların tamamının PMF tanısına sahip olduğu saptanmıştır. Tüm olguların %1.7'sinde (n=16) lösemiye transforme olmuştur. Hastaların %14.4'ü (n=137) hayatını kaybetmiştir. Her iki komplikasyon da PMF grubunda ET ve PV'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0.001; p=0.001)

Philadelphia negatif kronik myeloproliferatif neoplazmlar (MPN) trombotik ve hemorajik komplikasyonlar ve lösemiye dönüşüm riski gibi ortak klinik özellikler göstermektedir. Kanama ve tromboz, miyeloproliferatif neoplazilerde sık görülen komplikasyonlardır ve ciddi organ hasarı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Ph-negatif MPN 2005'te JAK2V617F mutasyonu tanımlandıktan sonra hastalığın patofizyolojisinde büyük gelişmeler olmuş ve bu mutasyonun keşfinden sonra 'DSÖ' tarafından tanı kriterleri revize edilmiştir. . Tromboembolik olaylar ve kanama için risk faktörleri ileri yaş, yüksek trombosit sayısı ve artmış hematokrit düzeyi kabul edilmekle birlikte, bu parametrelerin öneminin klinik çalışmalarla doğrulanmaması ve araştırma konusuyla ilgili yapılan literatür taramasında araştırmamızda planlanan geniş ölçekli hasta sayısı ile yapılan bir çalışma olmaması da bu araştırmayı gerekli hale getirmiştir.

Çalışmamızda, MPN'lerin tromboz insidansının kanamaya oranla daha yüksek olduğu, bu nedenle açıklanamayan tromboz durumunda mutlaka MPN açısından araştırma yapılması gerektiği fakat kanamanın da göz ardı edilemeyeceği ortaya konulmuştur.



SUMMARY

Philadelphia chromosome-negative classic chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal diseases of hematopoietic stem cells characterized by proliferation of one or more myeloid series in the bone marrow and classified as polycythaemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). These diseases share common clinical characteristics such as splenomegaly, thrombotic complications, and risk of conversion to leukemia. Bleeding and thrombosis are common complications of myeloproliferative neoplasms and are associated with severe organ damage and high mortality.

PV is characterized by increased red cell mass as a result of uncontrolled erythrocyte production due to neoplastic proliferation of hematopoietic progenitor cells and increased leukocyte and platelet production, usually due to simultaneous stimulation of myeloid and megakaryocytic cell lineages. ET is a clonal myeloproliferative disease characterized by excessive platelet production and often accompanying thrombotic or hemorrhagic symptoms. PMF is mainly characterized by bone marrow fibrosis, extramedullary hematopoiesis, and shortened lifespan.

After the discovery of the JAK2V617F mutation in 2005, the underlying molecular occurrence was understood in more than 95% of cases with PV and about 50-60% of cases with ET or PMF.

In this study, a total of 951 Ph-negative MPNs (413 ET, 358 PV, 180) from the Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine (ITF), the Polyclinic of the Department of Hematology and Istanbul Bakırköy University of Health Sciences Doctor Sadi Konuk Education and Research Hospital Hematology Clinic. The association between bleeding, the frequency and localization of thromboembolic events, cardiovascular risk factors and genetic mutations, the impact of these complications on recovery and predictive parameters were studied in a patient diagnosed with PMF.

951 Ph-Negative MPN cases (413 ET, 358 PV, 180 PMF) that met the 2016 World Health Organization (WHO) criteria were included in the study. In addition to demographic characteristics, clinical and laboratory data of the cases, OS was also examined. Parameters that included clinical and laboratory data were uploaded to the SPSS statistics program. Results with a p-value of < 0.05 were considered statistically significant. Survival curves in PMF, ET, and PMF were constructed to calculate OS using the "Kaplan-Meier" analysis, and

comparisons of survival rates between groups were performed using the log-rank test. In addition, survival analysis in PMF was conducted in order to calculate leukemia-independent survival (LFS).

Among 951 Ph (-) MPN cases included in the study, 413 were diagnosed with ET, 358 with PV, and 180 with PMF. Of all cases, 477 were male and 474 were female. Of the cases with ET, 263 were female, 150 were male, 100 of the cases with PMF were female and 80 were male, and 247 of the cases with PV were male and 111 were female.

The mean age at diagnosis was 53.25 (SD 15.37). Splenomegaly was found in 35.2 % (n = 335) of all groups. 18.1% (n = 173) of cases were complicated by bleeding and 32.7% (n = 311) by thrombosis. The incidence of arterial thrombosis was higher than that of venous thrombosis in all 3 diagnostic groups. However, the rate of venous thrombosis in patients with ET was statistically significantly higher in patients with JAK2V617F mutation than in the group without mutation (p = 0.014). In the overall cohort, thrombosis was found to be significantly more frequent in the PV group and bleeding in the PMF group (p = 0.05 and p = 0.001, respectively). In addition, the thrombosis group showed a statistically significant higher rate of male gender (p=0.005). When comparing the groups with and without thrombosis in terms of bleeding complications, bleeding was significantly higher in the thrombotic group (respectively 23.1 % vs. 15.8 %; p = 0.006).

In our study, the JAK2V617F mutation was found to be positive in 70.1% (n = 667). The JAK2V617F mutation was positive in 61.7 % (n = 255) of cases with ET, 75 % (n = 135) of cases with PMF and 77.4 % (n = 277) of cases with PV.

The incidence of total thrombosis was 35.4% (n = 236) in the group with positive JAK2V617F mutation, 26.8% (n = 76), in the group with negative JAK2V617F mutation and was statistically significantly higher in the group with positive JAK2V617F mutation (p = 0.01). There was no significant difference in bleeding between the positive and negative JAK2V617F mutation groups (p = 0.159).

Splenectomy was performed in a total of 21 cases (2.2 %). Allo-SCT was performed in 0.9 % (n = 9) of cases and all of these cases were diagnosed with PMF. In 1.7 % (n=16) of all cases it was converted into leukaemia. 14.4 % (n=137) of patients died. Both complications were significantly more frequent in the PMF group than in ET and PV (p = 0.001; p = 0.001).

Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) share common clinical characteristics such as thrombotic and haemorrhagic complications and the risk of conversion to leukaemia. Bleeding and thrombosis are common complications of myeloproliferative neoplasms and are associated with severe organ damage and high mortality.

After the JAK2V617F mutation in Ph-Negative myeloproliferative neoplasms (MPN) was identified in 2005, there were major developments in the pathophysiology of the disease and the diagnostic criteria were revised by the WHO following the discovery of this mutation. Although high age, high platelet count and increased haematocrit are considered risk factors for thromboembolic events and bleeding, the significance of these parameters has not been proven by clinical studies and the lack of a large-scale study with the planned number of patients in the literature review on the research subject has made this study necessary.

In our study, the incidence of thrombosis was found to be higher in MPN than haemorrhage, so in case of unexplained thrombosis, investigation should be done in relation to MPN, yet haemorrhage is non-negligible.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyeloproliferatif bozukluk (MPD) terimi ilk kez 1951 yılında polisitemia vera ve ilgili bozuklukları tanımlamak için kullanılmıştır(1). 2008'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), MPD'leri, bu hastalıkların neoplazm olduğu konusundaki fikir birliğini yansıtmak için "miyeloproliferatif neoplazmalar" (MPN'ler) olarak yeniden sınıflandırmıştır(2). MPN'lerin güncel sınıflaması, 2016 DSÖ tarafından Eylül 2017'de yayınlanmış ve mastositoz MPN kategorisinden çıkarılarak, kronik myeloid lösemi (KML), kronik nötrofilik lösemi (KNL), PV, PMF, ET, kronik eozinofilik lösemi ve sınıflandırılmayan MPN olarak 7 alt gruba ayrılmıştır(3).

Philadelphia kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN), PV, ET ve PMF'u içeren, JAK-STAT yolunun aktivasyonu ile karakterize edilen kronik miyeloproliferatif neoplazmalardır (MPN)(4-8). Bu neoplazmlar, JAK-STAT yolunun disregülasyonuna bağlı hematopoietik kök hücrelerin büyüme faktörleri ve sitokinlere artan duyarlılığı sonucu kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize ortak bir moleküler temeli paylaşırlar. Sinsi başlangıçlı ve kronik seyirli olan bu neoplazmlar, genelde yaşlı popülasyonu etkilemektedir ve genel popülasyona kıyasla uzun süreli sağkalımları birkaç ay ile 15-20 yıl arasında değişmektedir(9, 10). Philadelphia-negatif MPN'ler, farklı antiteler olmasına rağmen kemik iliği morfolojisi, lösemik transformasyon, fibrotik progresyon, splenomegali ve kanama-trombotik komplikasyonlar gibi benzer özellikleri vardır ve takip süresi boyunca fenotipik değişiklik olabilir(11). Kan hücrelerindeki anormallikler, yalnızca kantitatif değil, aynı zamanda hücrelerin prokoagülan fenotipe geçişine neden olan kalitatif değişiklikler şeklinde olduğundan MPN hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri trombotik komplikasyonlardır(9, 12, 13). Tromboembolik olayların insidansı geniş hasta serilerinde (>600) %16-36 arasında değişmektedir(14).

Birbirlerine dönüşüm riski çok düşük olduğundan farklı özellikler gösterdikleri düşünülmektedir, fakat hastalığın erken döneminde, karakteristik özellikler bulunmadığından tanı konulması zorlaşabilir. Philadelphia-negatif MPN'deki moleküler patogenezi araştıran çalışmalar, tirozin kinaz sinyalinde regülasyon kusurunu ortaya çıkarmıştır. Bu hastalarda, 9.kromozomda yer alan ve eritropoetin (EPO), trombopoetin (TPO) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) sinyallerinin iletilmesinde ve reseptörlerinin sentezinde rol alan Janus Kinaz 2 (JAK2) genindeki somatik tek nokta mutasyonu olan

JAK2V617F MPN ilişkili en sık görülen mutasyon olup, Ph-negatif MPN olgularının %50-95'inde görülmektedir (15).

JAK2, CALR ve MPL 'sürücü' mutasyonlarının varlığı sadece tanı için değil, aynı zamanda tromboz, myelofibroza progresyon ve akut lösemiye dönüşüm riskinin değerlendirilmesi için de gereklidir(16, 17). ET ve PV'li 'yüksek' riskli hastaları belirlemek için başlıca iki kriter yaş >60 ve trombotik olay öyküsü olmasıdır(18). Ayrıca, JAK2 allel yükü de tromboz riskini arttıran diğer faktörlerden biridir. Güncel kılavuzlar, prognozu daha iyi tanımlamak için kardiyovasküler risk faktörlerini ve JAK2V617F mutasyonu varlığını klinik skorlama sistemine dahil etmiştir(19-21). Örnek olarak, ET için revize edilmiş IPSET, hastaları 4 kriter kullanarak risk kategorilerine ayırır; bunlar kardiyovasküler risk faktörleri, yaş >60, tromboz öyküsü ve JAK2V617F varlığıdır(22).

Bu çalışmada İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nden ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden takipli Philadelphia-negatif MPN (PV, ET ve PMF) tanılı hastalarda kanama ve trombotik komplikasyonların prevalansı, klinik risk faktörleri ve JAK2 mutasyonunun rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Klasik Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler

Philadelphia-negatif miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN'ler) kronik hematolojik malignitelerdir. Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), bir veya daha fazla miyeloid seride olgun hücrelere farklılaşabilen hücrelerin klonal ekspansiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık grubudur. KML, PV, ET ve PMF 1951'de William Dameshek tarafından “Miyeloproliferatif Bozukluklar (MPD)” başlığı altında gruplandırılmıştır.

Klasik Ph negatif MPN alt tipleri arasında polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) bulunur ve tanı kriterleri 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından revize edilmiştir(11).

Tablo I. Miyeloproliferatif Neoplazilerin (MPN) 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırma şeması

Kronik miyeloid lösemi (KML)
Kronik nötrofilik lösemi (KNL)
Polisitemia vera (PV)
Esansiyel trombositemi (ET)
Primer myelofibrozis (PMF)
-Prefibrotik/erken faz PMF
-Fibrotik faz PMF
Kronik eozinofilik lösemi-başka şekilde sınıflandırılmamış
MPN-sınıflandırılmayan
Mast hücre hastalığı

Hematopoietik kök hücrelerde JAK2, kalretikülin (CALR) veya miyeloproliferatif lösemi virüsü onkogen (MPL) mutasyonunun varlığı yoluyla JAK-STAT yolu aktivasyonundan kaynaklanan ortak bir patogenezi paylaşıırken, ekstramedüller hematopoez de splenomegaliye neden olur(23).

MPN’de hücre zarı ile nükleus arasındaki sinyalizasyonda görevli bir proteini kodlayan gende sıklıkla bir mutasyon vardır ve bu protein genelde, mutasyon nedeniyle aktive olan bir tirozin kinazdır.

Bunun sonucunda neoplastik hücreler, büyüme faktörlerine bağımlı olmaksızın çoğalıp farklılaşabilir. Aktive tirozin kinazlara tipik örnek olarak kronik miyeloid lösemideki (KML) BCR-ABL1 füzyon geni ürünü verilebilir. Polisitemia veranın (PV) hemen hemen tamamında, esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibrozis (PMF), ring sideroblastlı ve trombositozlu refrakter anemi (RARS-T) olgularının bir kısmında ise başka bir aktive tirozin kinaz olan JAK2 genindeki mutasyon ürünü (JAK2V617F) bulunmaktadır.

MPN'de yaygın semptomlar, yorgunluk, erken doyma ve karın ağrısı, konstitüsyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı), kemik ağrısı ve akuajenik kaşıntıyı içerir(24).

Hastalığın seyrinde, trombotik/tromboembolik olaylar, şiddetli kanama veya post-PV veya ET MF veya akut lösemi gibi hastalık progresyonu komplikasyonları gelişebilir. MPN'li hastaların tedavisi, çeşitli sitoredüktif ajanlar ile bu komplikasyonları önlemeyi amaçlar. Bununla birlikte, bu tedaviler küratif değildir ve allogenik kök hücre transplantasyonu küratif olabilir, fakat bu seçenek önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu için kötü prognoza sahip az bir hasta grubunda yapılabilir.

MPN öncesinde veya seyri sırasında tromboz/tromboembolizm veya şiddetli kanama olan hastalar, tekrarlayan tromboz/tromboembolizm açısından yüksek risk altındadır. MPN hastalarında tromboz/tromboembolizm ve majör kanama olaylarının sıklığı sırasıyla %11 ila %33 ve %2 ila %8 olarak bulunmuştur(23).

Trombotik olayların yeri, MPN alt tipleri olan PV, ET ve PMF arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir(25).

Özellikle portal ven trombozu ve Budd-Chiari sendromunu içeren splanknik ven trombozu MPN'de MPN-dışı hastalara göre çok daha sıktır(26).

MPN'deki tromboz mekanizmaları arasında kan hücrelerinin ve endotel hücrelerinin artan sayıları ve aktivasyonu, JAK2 V617F'nin indüklediği inflamasyon ve integrin aracılı adezyonunun yanı sıra doku faktörünü içeren mikropartiküller ve prokoagülan faktörlerin aktivasyonu yer alır(27).

MPN'ler kronik seyirli hastalıklar olduğundan, antikoagülan ve/veya antiplatelet tedavi gereksinimi yaşam boyudur(23).

Etyoloji bulunamayan tromboz/tromboembolizmlili hastalarda, özellikle anormal kan hücre sayımı ve/veya splenomegali varsa, MPN'nin ekarte edilmesi gerekir.

MPN öncesinde veya tanı anında tromboz/tromboembolik olay insidansı yüksek saptanırken, aksine kanama insidansı MPN tanısından önce düşüktür, ancak sonrasında artar, bu durum da MPN tedavisinin ve/veya progresyonunun bu hastalarda kanamaya katkıda bulunduğunu düşündürür(25).

2.2.Polisitemia Vera

2.2.1. Tanım

Polisitemi vera ilk olarak 1892 yılında tıp literatürüne girmiştir. Polisitemia vera, hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik proliferasyonuna neden olan JAK2 mutasyonu ile ilişkili miyeloproliferatif bir bozukluktur ve bu durum, kontrolsüz eritrosit üretimine sekonder eritrosit kitlesinin artışı içerir. Genelde miyeloid ve megakaryositik hücre serilerinin eş zamanlı uyarımına bağlı olarak, artan lökosit ve trombosit üretimi ile karakterizedir. Patofizyolojik olarak, anormal hematopoietik hücre klonunun büyüme faktörlerine artan duyarlılığı mevcuttur. Hiperviskoziteye bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, klonikasyon ve tromboz gibi belirti ve bulgular görülebilir.

2.2.2. Etyoloji

Ana etyoloji neoplastik proliferasyon olup, büyüme faktörlerine anormal duyarlılığa yol açan sinyalizasyon defekti nedeniyle bu durumun geliştiği düşünülmektedir. Hücre içi sinyalizasyon ile ilgili olan JAK-2 geni PV’de %90 mutasyona uğrar(28). Sitogenetik çalışmalar, PV’li hastaların %34’ünde hematopoietik progenitör hücrelerde anormal bir karyotip varlığını göstermektedir. Tanı anında hastaların %20’sinde sitogenetik anormallikler vardır ve bu 10 yıllık takipte %80 ve üzerine ulaşmaktadır.

2.2.3. Epidemiyoloji

PV, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmesine rağmen, cinsiyet eğilimi olmaksızın tüm etnik grupları etkileyebilir. Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir, fakat tanıda ortalama yaş 60’tır(29). PV Amerika’da milyonda 0,6-1,6 kişide görülmekte, Japonya’da ABD veya Avrupa’da görülenden daha az vaka vardır(30).

2.2.4. Patofizyoloji

PV hastalarının kemik iliği hem normal kök hücreler hem de normal kök hücrelerin büyümesini ve matürasyonunu baskılayan anormal klonal kök hücreler içerir. Panmiyelozisin nedeni regüle edilemeyen neoplastik proliferasyondur. JAK2 gen mutasyonu PV ile sonuçlanan sinyalizasyon defektlerine yol açar. JAK2 geninin 617. pozisyonunda valinin fenilalanin ile yer değiştirmesi, sitokin reseptör aktivasyonuna neden olur(7). Bu mutasyon, (JAK2V617F) PV hastalarının %90'ının fazlasında, PMF'in %50-60' ı ve ET'nin %50'sinde pozitif görülür(28, 31). Bu durum, eritrosit ve trombosit üretimine yol açar ve kanama tromboz komplikasyonları ile ilişkilidir.

2.2.5. Histopatoloji

Periferik yayma bulguları hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Pre-polisitemik ve aşikar polisitemide normokrom normositer eritrositler görülür, fakat eşlik eden demir eksikliği olduğunda hipokrom mikrositer eritrositler de görülebilir. Lökosit ve trombosit sayıları da artabilir. Blast aktivitesi olmaksızın nötrofilik lökositoz da görülebilir. Post-polisitemik fazda ise gözyaşı hücresi, poikilositoz ve dolaşımda çekirdekli eritrositler ile miyelofibrozis gelişir.

Kemik iliği ise tipik olarak panproliferasyon ile karakterize hipersellülerdir. Histopatoloji de hastalığın evresine bağlı olup, pre-polisitemik ve aşikar polisitemide eritrositoz; post-polisitemik fazda ise artan retikülin birikimine bağlı fibrozis, inefektif üretim ve ekstramedüller hematopoez görülür(32).

2.2.6. Semptom ve Bulgular

PV semptomları hiperviskozite ve tromboz ile ilişkilidir. Şikayetler arasında yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozuklukları, uykusuzluk, klodikasyo, kaşıntı, gastrit ve erken doyma sayılabilir. Sıcak duş sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilen aquajenik kaşıntı PV hastalarının %40'ında görülebilir(33, 34). Mekanizması ise mast hücre ve bazofil degranülasyonuna bağlı histamin deşarjıdır.

2013 yılında 1545 hasta ile yapılan kaşıntı şikayeti daha iyi survi ile ilişkilendirilmiştir(35). Eritromelalji, el ve ayaklarda eritem ve solgunluk ile karakterize yanıcı bir ağrı sendromudur. Bu semptom PV ve ET'de görülebilir ve düşük doz ASA tedavisine iyi yanıt verir(36).

Hastaların %1'inde kanama ve trombotik komplikasyonlar gözlenir. Kanama bulguları, epistaksis, gingival kanama ve GİS kanamayı içerir. Trombotik olaylar ise DVT, PE, Budd-Chiari sendromu, splanknik ven trombozu, SVO ve arteriyel trombozu içerebilir(37).

Erken doyma, splenomegali; splenomegali ise ekstramedüller hematopoez kaynaklıdır.

GİS intolerans ve peptik ulcus, muhtemelen bazofillerden artan histamin salınımı ve gastrointestinal kan akımındaki hiperviskozite nedeniyle yaygındır(38). Fizik muayenede pletore, yüz ve avuç içlerinde kızarıklık ve kaşıntıya bağlı deride ekskoriyasyonlar görülebilirken, hepatosplenomegali de genelde gözlenir(39).

2.2.7. Tanı Kriterleri

Polisitemi Vera Çalışma Grubu (PVSG), 1970’lerde PV’nin ilk tanı kriterlerini belirlemiştir(40). Bu tanı kriterlerinden biri olan total eritrosit kitlesinin yüksekliği, 51Cr izotopunun işaretlenmesi ile kolay yapılamayan bir yöntemle ölçülmesi nedeniyle, PVSG kılavuzunun güncelliğinin yitirilmesine bağlı 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından PV tanısı için kılavuzlar yayımlamıştır. Buna göre 3 major, 1 minor kriter tanımlanmış, 3 major veya 2 major ve 1 minor kriter olması durumunda tanı konulabilir(11). Bu kriterler, ancak sekonder polisitemi nedenleri ekarte edildikten sonra tanı için uygulanmalıdır.

Tablo II. 2016 DSÖ PV Tanı Kriterleri;

1- Major
Erkeklerde hgb >16,5 g/dl veya hct >%49 veya kadınlarda hgb >16 g/dl veya hct>%48 veya RBC kitlesinde normalden %25 artış
Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler ile birlikte her 3 serinin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği
JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
2- Minor
Serum eritropoietin (EPO) düzeyinin normal referans aralığının altında olması
- Tanı için 3 major veya 2 major ve 1 minor kriterin karşılanması gerekmektedir.

2.2.8. Tedavi ve Yönetimi

PV'nin küratif tedavisi yoktur, tedavi semptomların giderilmesini ve hastalığın kanama, tromboz ve hematolojik transformasyon gibi komplikasyonlarının riskini azaltmayı amaçlar. Güncel olarak miyelofibroz veya akut lösemiye transformasyonu önlemek için hiçbir tedavi yoktur, fakat bu riski arttırabilecek kaçınılması gereken ajanlar mevcuttur(19).

2.2.8.1. Medikal Tedavi

Trombotik komplikasyon öyküsü olmayan 60 yaşın altındaki hastalar 'düşük' riskli olarak kabul edilir ve tedavi olarak aşağıdakiler önerilir;

2.2.8.1.1. Flebotomi

Hematokrit hedefi %45 ve altı olmalıdır. Yetişkinlerde, flebotomize edilen her bir kan ünitesi (500 ml) hematokriti %3 oranında düşürmelidir. Erkek hastalar, haftada 1,5-2 ünite; yaşlı, kadın veya <50 kg olan hastalar 0,5 ünite flebotomiyi tolere edebilirler. Flebotomide amaç, kemik iliğinin eritropoez kapasitesini kasıtlı olarak belirli bir düzeye kadar sınırlayacak demir eksikliği durumunu indüklemektir, o nedenle hastalar demir takviyesi almamalıdır. Hct hedefi %45 ve altında tutulan hastalarda, hedefin %50 olduğu hastalara oranla daha az kardiyovasküler ve trombotik olay görüldüğü bildirilmiştir(41)

2.2.8.1.2. Düşük doz aspirin;

Kontrendikasyon yoksa, trombotik riski azaltmak için günde 1 veya 2 kez düşük doz ASA (40-100 mg) verilmelidir(12). Trombosit sayısı >1 milyon olan hastalarda edinsel vWH nedeniyle kanama riski artışı olabileceği için ASA başlanmamalıdır(42). Refrakter semptomlar için de aspirin tedavisi verilebilir.

Ayrıca kilo verme, egzersiz, sigarayı bırakma, kan basıncı kontrolü gibi kardiyovasküler sağlık optimize edilmelidir.

2.2.8.1.3. Sitoredüktif Tedavi

>60 yaş ve/veya tromboz öyküsü olan hastalar 'yüksek' riskli kabul edilir. Bu hastalarda flebotomi ve asprine ek olarak sitoredüktif tedavi de önerilir. Birinci basamak ajan, maliyet-etkin ve güvenli profili nedeniyle hidroksiüredir(43). Başlangıç dozu günde 2 kez olacak şekilde 15 mg/kg'dır. Amaç, nötropeni ve anemi olmaksızın, trombosit sayısını 100.000-400.000 seviyesine düşürmektir. Hidroksiüre tedavisine yanıtız veya intoleransı olan hastalarda peg-IFN veya busulfan verilebilir. Diğer alternatif ajanlar; rüksolitinib, anagrelid,

pipobroman ve radyoaktif fosfordur(19, 42). FDA, 2014 yılında bir JAK inhibitörü olan ruxolitinibi hidroksiüre dirençli PV hastalarının tedavisi için onaylamıştır ve bu tedavinin uygulandığı hastaların büyük bir kısmında tam hematolojik remisyon elde edilmiştir.

Kaşıntı için başlangıç tedavisi olarak antihistaminikler ve SSRI'lar önerilmektedir fakat etkili olmadığı takdirde, IFN-a denenebilir. Bu tedavilere de direnç olduğunda JAK2 inhibitörleri kullanılabilir(19).

2.2.8.2.Cerrahi Tedavi

Ağrılı splenomegali veya tekrarlayan splenik infarkt durumunda splenektomi yapılabilir. Budd-Chiari sendromu veya hepatik venöz çıkış trombozu, transjuguler portosistemik şant (TIPS), portokaval veya mezokaval şant gibi cerrahi müdahale gerektiren bir komplikasyondur(44).

Tablo III. PV’da risk kategorileri ve tedavi yönetimi

Risk Kategorileri	Tedavi	Hamilelik sırasında tedavi
Düşük risk	Düşük doz aspirin + Flebotomi	Düşük doz aspirin + Flebotomi
Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm³’den fazla	Düşük doz aspirin (ristosetin kofaktör aktivitesi %30’dan fazla ise) + Flebotomi	Düşük doz aspirin (ristosetin kofaktör aktivitesi %30’dan fazla ise) + Flebotomi
Yüksek risk (60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü)	Düşük doz aspirin + Flebotomi + Hidroksiüre	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa
Hidroksiüreye dirençli veya intoleran yüksek risk hastalık	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa (yaş < 65) veya busulfan (yaş ≥ 65 yaş)	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa

2.2.9. Ayırıcı Tanı

Primer polisitemi vera (PV), tanısı için her üç hücre serisinde de artan üretim gösterilmelidir. Kronik hipoksi ve EPO salgılayan tümörler gibi diğer durumlar da polisitemiye yol açabileceğinden, artmış eritrosit kitlesi tanı için tek başına yeterli değildir.

Sekonder polisitemi (hipoksi veya sigara) PV’den çok daha yaygındır ve primer PV tanısından önce mutlaka ekarte edilmelidir(29).

EPO reseptöründe nadir görülen bir mutasyon, artan eritrosit kitlesi ve azalmış EPO düzeyleri ile PV'yi taklit edebilir fakat mekanizma, EPO'dan bağımsız değil, EPO'ya duyarlılığı artan reseptör üzerinden gerçekleşir(45, 46).

İzole granülositoz, enfeksiyon veya lökomoid reaksiyonlarda görülebilir. Trombositoz ise kanama veya demir eksikliği nedeniyle olabilir.

PV'nin ayırıcı tanısında ET, KML, PMF ve sekonder polisitemi düşünülmelidir.

2.2.10. Toksisite ve Yan Etki Yönetimi

Yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda ortostazmi en aza indirmek için flebotomi seanslarında daha az miktarda kan alınmalıdır. Flebotomi sonrasında kaybedilen volümün yerine normal salin verilebilir ve hastalara flebotominin ilk 24 saati içerisinde iyi hidrate olmaları ve agresif fiziksel aktiviteyi sınırlandırmaları önerilmelidir.

Yüksek doz ASA (>100 mg/gün) kanama riskinde artış, 900 mg/gün doz ise yüksek oranda GİS kanama ile ilişkilidir(12, 47, 48).

Hidroksiürenin yan etkileri arasında sitopeniler, oral ülserler, gastrointestinal intolerans, periferik nöropati ve nadir fakat ciddi pulmoner toksisite bulunur.

2.2.11. Prognoz

Tedavisiz bir PV hastasının ortalama survisi 18 aydır, halbuki genel medyan survi 14 yıl olup, eğer hasta 60 yaşından genç ve tedavi altında ise 24 yıldır(19, 42, 49).

Bir çalışmaya göre, PV'deki mortalite oranı yaş ve cinsiyet uyumlu genel popülasyondan daha yüksek ve genel kohortta 5 yıllık survi %79,5 olarak bulunmuştur, ancak bu hastalar, uzun surviyi etkileyebilecek ikincil primer maligniteler ve lösemik dönüşüm açısından yüksek risk altındadır(50).

2.2.12. Komplikasyonlar

PV ile ilgili komplikasyonlar ve mortalite tromboz, kanama, miyelofibroz, akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom (MDS) ile ilişkilidir. Tromboz, PV'nin majör komplikasyonudur ve mevcut tedavi önerileri bu riski en aza indirmeyi amaçlamaktadır. İlk trombotik komplikasyonda uygun doz ve süreyle antikoagülasyon önerilir(51).

Kanama, hastalığın bir diğer ana komplikasyonu olup, majör kanama nadirdir. Şiddetli trombositoz ve yüksek doz ASA (>100 mg/gün) veya antikoagülasyona bağlı kanama riski artar(47).

Myelofibroz, hastalık progresyonu ile gelişir ve tedavisi PMF için önerilen tedavi ile aynıdır. Miyelodiplazi ve akut lösemiye dönüşüm kötü prognostiktir.

PV’de hayatı tehdit eden majör komplikasyonlar; lösemik transformasyon, fibrotik progresyon ve tromboz olup, insidansları sırasıyla %5.5-18.7, %6-14 ve %6-17’dir(52, 53).

2.3.Esansiyel Trombositemi

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Yetişkinlerde trombosit sayısının normal referans aralığı 150000-450000/ μ L’dir. Trombosit sayısının normalin üst sınırından daha yüksek olması trombositoz olarak tanımlanır ve reaktif, esansiyel ve kalıtsal trombositoz olarak sınıflandırılır. Klinik pratikte sık karşılaşılan bir durum olup, 65 yaş ve üzeri hastaları içeren geniş bir çalışmada prevalansı %1.9 olarak bildirilmiştir(54). Trombositozlu hastaların yaklaşık %90’ında altta yatan hastalığa bağlı reaktif trombositoz mevcut olup,(55) trombositozlu 801 yetişkin hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, vakaların %5.2’sinde primer trombositoz (MPN) gözlenirken, diğer (sekonder) nedenler arasında enfeksiyonlar (%47.9), travma veya postoperatif (%24.5), diğer maligniteler (%10.7) ve demir eksikliği anemisi (%7.4) sayılabilir(56). Ciddi trombositoz (>1 milyon) nadirdir, trombositozlu hastaları içeren geniş çaplı retrospektif bir çalışmada hastaların <%2’sinde görülür(57).

ET, aşırı trombosit üretimi ile karakterize klonal myeloproliferatif hastalıktır. ET insidansının yıllık 100.000’de 1.2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir(10).

ET’li 1076 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada(58); tanı anındaki ortalama yaşın 58 (18-96) ve hastaların %67’sinin kadın, ayrıca %17’sinde palpabl splenomegali, ortalama trombosit sayısının ise 876.000 (471.000-3.460.000) olduğu bulunmuştur. Hastaların %26’sında lökositoz dokümente edilmiş, %9’unda anormal karyotip saptanmış ve %21’inde ise tanı anında veya öncesinde tromboz öyküsünün mevcut olduğu bulunmuştur. ET hastalarının birinci derece akrabalarında da ET riski artmıştır(59).

2.3.2. Patofizyoloji

ET’li hastaların megakaryosit progenitör hücrelerinin in vitro çalışmalarında IL-3, GM-CSF ve/veya IL-6’ya hipersensitivitesi gösterilmiştir(60, 61). JAK2V617F’in hematopoietik progenitörlerde invitro veya hayvanlarda ekspresyonu fenotipi PV’ye benzer myeloproliferatif bozukluğa yol açar(62).CALR ve MPL mutasyonları ET’de trombopoietin reseptörünün artmış aktivasyonu ile ilişkilidir(63, 64). JAK2V617F artan allel yükü tromboza yatkınlık oluşturur(65)

2.3.3. Tanı Kriterleri

ET’li yetişkin hastaların %55-80’inde JAK2V617F, %20-25’inde CALR ve %3-4’ünde görülen MPL mutasyonu bildirilmiştir(63, 66, 67). ET’li yetişkin hastaların %15-20’si triple (JAK2V617F, CALR, MPL) negatif olup, tanı kriterlerini karşılaması, farklı bir klonal marker gösterilmesini veya reaktif sürecin dışlanmasını gerektirir.

Persistan edinilmiş trombositozlu hastalarda, aşağıdaki semptom veya durumlardan herhangi birinin varlığı altta yatan myleoid neoplazmı düşündürür;

- 1- Vazomotor semptomlar (örn. baş ağrısı, kaşıntı)
- 2- Konstitüsyonel semptomlar (örn. gece terlemeleri, kilo kaybı)
- 3- Splenomegali
- 4- Multipl veya olağandışı bir bölgede tromboz (örn. hepatik, portal veya splanknik venlerde)
- 5- Anormal periferik yayma bulguları (örn. lökoeritroblastik tablo, dakriyositler)

Kesin tanı için kemik iliği biyopsisi gerekse de, uygun klinik özellikler (örn. normal hemoglobin ve serum LDH düzeyleri ve lökoeritroblastoz veya dakriyosit yokluğu) ile birlikte ‘sürücü’ mutasyon varlığı ET tanısını düşündürür.

Tablo IV. Dünya Sağlık Örgütü 2016 ET Tanı Kriterleri

Majör Kriterler 1. Trombosit sayısının $\geq 450.000/\text{mm}^3$ olması 2. Kemik iliği biyopsisinde hiperlobüle nükleusu olan büyük, matür megakaryositlerin sayısında artış ile birlikte esas olarak megakaryositik dizide çoğalma olması, nötrofil granülopoezde anlamlı bir artış veya sola kayma olmaması ve eritropoezde belirgin artış olmaması ve çok nadiren minor (grade 1) retikülin lif artışı olması 3. BCR-ABL1(+) KML, PV, PMF, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamaması 4. JAK2, CALR veya MPL mutasyonunun varlığı
Minör Kriterler Klonal belirteçlerin varlığı veya reaktif trombositozun yokluğu Dört majör kriterin varlığı ya da ilk üç majör kriterle birlikte minör kriterin varlığı tanı için gereklidir

Tablo V. Esansiyel trombositemi’li Hastalarda Risk Sınıflandırılması

Yüksek risk	Düşük risk	Orta risk
Yaş >60 yaş Tromboz öyküsü Trombosit $>1.500.000/\text{mm}^3$	Yaş <40 yaş	Yaş 40-60 yaş

Reaktif veya sekonder trombositoz nedenlerinin ekartasyonu, periferik yayma bulguları ile desteklenen klinik değerlendirmeye dayanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), spesifik MPN’lerin tanısı için majör ve minör kriterleri tanımlamıştır(3, 11). ET ve prefibrotik MF’in bazı klinik, patolojik ve moleküler özelliklerinde benzerliklere rağmen, farklı klinik sonuçları göz önüne alındığında prognoz açısından bu iki antiteyi ayırt etmek önemlidir. ET ve prefibrotik MF hastalarını içeren uluslararası bir çalışmada, 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %76, lösemik transformasyon %0.7 ve %5.8, fibrotik progresyon ise %0.8 ve %12.3 olarak bulunmuştur(68). DSÖ kriterleri, ET ile prefibrotik PMF’i ayırt etmek için kemik iliği morfolojik değerlendirmesini içerir(68).

2.3.4. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

ET'li hastaların çoğu, prezentasyonda asemptomatiktir, ancak bazı hastalarda trombotik olay sonrası tanı alabilir veya başvuru sırasında baş ağrısı, baş dönmesi gibi vasküler oklüzyonu yansıtan vazomotor semptomlar olabilir(69-71). Eritromelalji, myeloproliferatif trombositozun tipik semptomudur(72). Distal iskemi ve livedo retikularis veya ülserasyon gibi kutanöz değişiklikler olabilir(73, 74). Ekstremitte gangreni ise çok nadirdir(75). Hastalığın diğer özellikleri arasında baş ağrısı, görme bozuklukları, baş dönmesi, disestezi bulunur.

Hemoglobin konsantrasyonu ve lökosit sayısı tipik olarak normal olmasına rağmen anemi ve/veya lökositoz (>15.000) %15-20 hastada olabilir(76). Lökosit sayısı genelde normal fakat myeloproliferatif bozukluklarda bazofili, eozinofili veya sola kayma görülebilir. Palpabl veya radyografik olarak splenomegali, myelofibroza transformasyon olmaksızın hastaların %25'inden azında bulunabilir.

ET'nin karakteristik kemik iliği özelliği, büyük ve olgun megakaryositlerin çoğalmasındır. Kemik iliği sellülaritesi vakaların 1/3'ünde artmış, geri kalanında normaldir(69).

2.3.5. Seyir ve Prognoz

ET'li hastaların genel popülasyondan daha yüksek mortalite riski taşımasına rağmen, özellikle morfolojik olarak teyit edilen hastalığı olanların yaşam beklentileri, olmayanlara göre biraz daha düşük olup, genelde diğer MPN'lere göre daha iyidir(9, 68) ET hastalarının ortalama genel sağkalım süresi 22 yılı aşmakta olup, yaşa göre genel popülasyondan önemli bir fark göstermemektedir(77). Genel sağkalım için risk faktörleri; yaş >60 , tromboz öyküsü, anemi ve lökositoz (>15.000)'dur(76). ET'li hastaların sağkalım açısından en önemli belirleyicisi, yaştır ve medyan sağkalım >70 yaş hastalarda 8.1 yıldan <40 yaş hastalarda 34.7 yıla kadar değişmektedir(78). Ortalama 10 yıllık takip sonrası hastaların %43'ünde ölüm, %4 lösemik transformasyon, %13'ünde miyelofibroz olduğu ve %21'inde tromboz geliştiği saptanmıştır(10). Ölümlerin çoğu (%40) ET'den bağımsızdır, sonra ölüme en çok sebep olan %26 ile trombozdur. Solid tümörler (%14) ve bunu takiben ya de novo ya da postmiyelofibrotik lösemi(%8) ve miyelofibroz (%4) gelir(77). Yaş, anemi ve trombosit sayısı >1 milyon lösemik transformasyon açısından risk faktörleridir(76). MPL mutasyonu daha yüksek fibrotik riskle ilişkili olabilir(79). PV'li hastalarla karşılaştırıldığında ET'li hastalarda 15 yıllık kümülatif tromboz riski (%27'ye %17), lösemi (%7'ye %2) ve miyelofibroz (%6'ya %4) gelişme riski daha düşüktür(77).

Çalışmalar, ET’li JAK2V617F negatif hastaların pozitif hastalardan daha düşük arteriyel trombotik risk taşıdığını bildirmiştir(80). CALR mutasyonu varlığı, daha düşük trombotik riskle ilişkili olup, bu durum trombotik riski azaltan diğer belirleyiciler- genç yaş ve düşük trombotik atak öyküsü- ile ilişkisini gösterebilir(63).

IPSET’e göre 60 yaş ve üzeri, lökositoz (>11.000) ve tromboz öyküsü sağkalım için belirleyici değişkenlerdir(21). Güncel çalışmalar, miyeloproliferatif neoplazmlar ile ilgili geleneksel ‘sürücü’ mutasyonların yanı sıra patojenik genetik anormallikleri tanımlamıştır. ET’li 502 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %15’inin bir veya daha fazla ‘sürücü olmayan’ mutasyon (TP53, SRSF2, U2AF1, SF3B1 gibi) içerdiği bulunmuş ve bu mutasyonları olan hastalarda, olmayanlara göre sırasıyla genel, miyelofibroz veya lösemi olmaksızın sağkalım oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır(81, 82). Bu moleküler belirleyiciler, ET’li hastalarda sağkalım açısından yeni bir prognostik modelde klinik özellikler (>60 yaş ve erkek cinsiyet) ile birleştirilmiştir; MIPSS-ET(81).

2.3.6. Kanama ve Tromboz

ET’de tromboz arteriyel veya venöz olabilir. Hastaların %14’ünde tanıda veya öncesinde arteriyel, %8’inde venöz tromboz mevcut olduğu, yaklaşık 10 yıllık takip sırasında hastaların %15’inde başka bir arteriyel, %8’inde ise venöz tromboz geliştiği bulunmuştur(10). Bu bulgular, çok merkezli uluslararası çalışmada, DSÖ kriterlerine göre ET tanısı konulan 891 hastadaki bulunanlar ile benzerdir(22). ET’de tromboz için konvansiyonel risk faktörleri; >60 yaş ve tromboz öyküsüdür(28, 83).

Son çalışmalarla ek risk faktörleri belirlenen ve revize IPSET-tromboz modeli konvansiyonel risk faktörlerine JAK2V617F varlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri eklenmiş ve bu model hastaları risk düzeyine göre 4 gruba ayırır(20, 22, 84, 85)

- 1- Çok düşük risk; Konvansiyonel olarak düşük riskli hastalarda JAK2V617F ve KVS risk faktörlerinin olmamasını,
- 2- Düşük risk; JAK2V617F varlığı önemli ölçüde artmış tromboz riskini (20, 84, 85).
- 3- Orta risk; Tromboz öyküsü veya JAK2V617F varlığı olmayan >60 yaş hastaları
- 4- Yüksek risk; Tromboz öyküsü veya JAK2V617F varlığını tanımlar.

Tromboz öyküsü olan yüksek riskli hastalarda, JAK2V617F mutasyonu veya kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı rekürren tromboz riskini arttırmamıştır(20, 84, 85).

891 ET'li hasta ile yapılan tanı anından itibaren medyan takip süresi 6.2 yıl (0-27) olan retrospektif bir çalışmada, majör kanama (en sık gastrointestinal) tanıda veya öncesinde hastaların %4'ünde, takipte ise %6'sında görülmüştür(86). Kanama prediktörleri kanama öyküsü ve aspirin kullanımı olarak belirlenmiştir.

Kanama, hastalarda vWF selektif kaybı nedeniyle edinilmiş vWH ile ilişkilidir.

2.3.7. Tedavi

ET'de tedavinin amacı, morbidite ve mortalitenin primer nedeni olan trombotik olayların önlenmesidir(77). Bu nedenle tedavi stratejisi IPSET-tromboz modelinin risk sınıflandırılmasına göre yapılır.

Tedavi gören ET'li hastalarda hedef trombosit sayısı belirsizdir. Gözlemsel bir çalışma, remisyon (plt<600.000 olarak tanımlanır) süresinin tromboz oranı ile ters korelasyona sahip olduğunu ileri sürmüştür(83).

Pratikte, yan etki intoleransı nedeniyle normal trombosit sayısına ulaşmak her zaman mümkün değildir, trombosit sayısından bağımsız olarak tolere edilebilen maksimum dozda idame tedavi verilir. Yakın tarihli meta-analizde lökositozun artmış arteriyel tromboz riski ile önemli ölçüde ilişki gösterilmiştir(87)

Genel olarak, düşük riskli hastalar düşük doz ASA veya bazı durumlarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda, çok düşük riskli hastalık sadece gözlemlerle yönetilebilir(84, 85, 88). Risk düzeyi daha yüksek hastalar için düşük doz aspirin (81 mg/gün), özellikle JAK2 mutasyonu olanlarda antitrombotik tedavinin temelidir. Yüksek riskli hastalarda, trombosit sayısının sitoredüksiyonu önerilmekte olup, orta riskli bazı vakalar da sitoredüksiyondan fayda görmektedirler.

Venöz tromboembolizmi olan ET hastalarında gözlemsel veriler, K vitamini antagonistleri ile uzun süreli tedaviye rağmen miyeloproliferatif neoplazmı olmayan venöz tromboemboli hastalarına göre bu hastalarda daha yüksek tekrarlayan tromboz oranı ve antikoagülasyon tedavisi kesildikten sonra nüks riskinin iki katına çıktığını göstermektedir(89).

Tablo VI. Esansiyel trombositemi’de Sitoredüktif Ajan Seçimi

Yaş Grubu	İlk Basamak	İkinci Basamak
<40 yaş	İnterferon-alfa	Hidroksiüre Anagrelid
40-60 yaş	İnterferon-alfa Hidroksiüre	Anagrelid
>60 yaş	Hidroksiüre	Anagrelid Pipobroman* Busulfan* Radyoaktif fosfor*
*Bu ajanlar PV çalışmalarında akut lösemiye transformasyon sıklığını arttırdığı için sadece >75 yaşındaki kişilerde dikkatli değerlendirme sonrasında olgu bazlı kullanımına karar verilmelidir		

2.3.7.1.Aspirin

Aspirin tedavisi genelde 100 mg veya daha düşük dozlarda, düşük kanama riski olan ET hastalarında genelde iyi tolere edilmektedir(86). Aspirin, JAK2V617F mutasyonu olan hastalarda venöz tromboz riskini, kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda arteriyel tromboz riskini azaltır. Kanama öyküsü olan hastalarda aspirin ve antitrombosit ajanlardan kaçınılmalıdır. Aspirin kaynaklı kanama için yüksek trombosit sayısı risk faktörü olmamasına rağmen(90), trombosit sayısı >1 milyon olan hastalarda, aspirin başlamadan önce von Willebrand faktör aktivitesi değerlendirilmelidir(66, 91). Bazı uzmanlar, vWF aktivitesi %30'un altındaysa veya kanama öyküsü varsa aspirin vermez. ET’de edinilmiş von Willebrand sendromu ile ilişkili kanama trombosit sayısının normale yakın bir değere indirilmesi ile tedavi edilebilir(91).

2.3.7.2.Hidroksiüre

Hidroksiüre, uygulama kolaylığı, etkinlik ve yan etki profili açısından ET’li hastalar için, FDA’nın bu tanı için onayı olmamasına rağmen, birinci basamak sitoredüktif tedavidir.(28, 92). Hidroksiürenin, ET ve diğer myeloproliferatif bozukluklarda lökositozun ve lökosit-trombosit etkileşiminin azaltılmasını sağlayan etkileri vardır (93). ET’li hastalarda hidroksiürenin JAK2V617F allel yükünü ne ölçüde azalttığı tartışmalı olup, çoğu çalışmada allel yükünü azaltmadığını göstermekte(94, 95), fakat bir çalışmada allel yükünü azalttığı ancak ET’de bu etkinin PV’den daha az olduğu bildirilmiştir(96).

Ortalama takip süresi 27 ay olan kontrollü randomize çalışmada, hidroksiüre ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda, miyelosupresif tedavi almayanlara göre anlamlı olarak daha az trombotik olay geliştiği gösterilmiştir(97). (%3.6 vs %24)

Hidroksiüre kullanımının istisnası, gonadal toksisite nedeniyle özellikle doğurganlık çağındaki kadınlar olmak üzere <40 yaş hastalardır. Ayrıca teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmez.

Gözlemsel çalışmalar, miyeloproliferatif neoplazmları olan hastalarda hidroksiüre kullanımı ile lösemik transformasyon riskinde artış göstermezken, aksine radyoaktif fosfor, alkilleyici ajanlar (örn. klorambusil) veya pipobroman ile tedavi hastalarda önemli ölçüde daha yüksek lösemik transformasyon riski ile ilişkilendirilmiştir(98-104). Hidroksiüre tipik olarak günde 2 kez 500 mg ile başlanır ve doz ayarı trombosit sayısını normal aralıkta tutacak şekilde yapılır.

2.3.7.3. Anagrelid

Trombosit sayısını selektif olarak azaltan anagrelid, ET için FDA tarafından onaylanmıştır, fakat vasküler olaylar için yüksek riskli ET hastaları ve özellikle yaşlı hastalarda potansiyel KV toksisite nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Hidroksiüreye yanıtız veya tolere edemeyen hastalarda ikinci seçenek olmuştur(105, 106). JAK2V617F mutasyonu olan ya da olmayan hastalarda anagrelid yanıtı yüksek ya da benzer olsa da CALR mutasyonu olanlar, anagrelide daha az yanıtlı olabilir(107, 108). Busulfan, interferon ve hidroksiüreden farklı olarak anagrelid lökositozu ve kemik iliğindeki proliferasyonu etkilemez.

ANAHYDRET çalışması, anagrelidin vasküler olayları önlemede hidroksiüreden daha düşük olmadığını gösterirken(109), HU+ASA'nın Anagrelid+ASA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, vasküler olaylar açısından yüksek riskli ET hastalarında daha üstün olduğunu göstermiştir(110).

Hidroksiüre tedavisi yan etkileri nedeniyle tolere edilemediği durumda, anagrelid dışı seçenekler; peg-IFN ve busulfandır.

2.3.7.4. İnterferon

Peg-IFN tedavisinin avantajları arasında genotoksik ve lökomojenik etkisinin olmaması, yüksek oranda tam hematolojik yanıt ve antiklonal aktivite yer alır, hastaların az bir kısmında tam moleküler yanıt vardır(111, 112). Bununla birlikte, uzun süreli takipte toksisite, lösemi/fibrotik dönüşüm veya yanıt kaybı nedeniyle hastaların %5-16'sında tedaviye devamsızlık oranı gösterilmiştir(111) Yüksek riskli ET'li gebe hastalarda interferon başarılı

bir şekilde verilebilir(113). Subkutan peg-IFN genelde 45 mcg/hafta dozunda başlanır ve yan etki profiline bağlı kademeli olarak 180 mcg/hafta dozuna yükseltilebilir

Yüksek riskli ET veya PV hastalarında peg-IFN ve hidroksiürenin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasında iki tedavi grubunda tam hematolojik yanıt oranlarında anlamlı bir fark bildirilmemiştir.

2.3.7.5.Diğer İlaçlar

Busulfan, ET gibi myeloproliferatif bozukluklarda etkin ve yerleşmiş bir ajandır(66, 105), fakat bir alkilleyici ajan olarak risk profili nedeniyle özellikle genç hastalarda hidroksiüre, anagrelid ve interferondan daha az tercih edilir. Busulfan tedavisi yüksek hematolojik yanıt oranı ilişkili olup, artmış lösemi riskine ilişkin retrospektif çalışmalarla desteklenmemiştir(92, 114). Oral busulfan 4 mg/gün olarak başlanır, trombosit sayısı 400.000-600.000 aralığına geldiğinde kesilir, trombosit sayısı yükseldiğinde ise tedaviye daha düşük dozda (2 mg/gün) devam edilir.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, ruksolitinin, hidroksiüreye yanıtı ve yan etki intoleransı olan yüksek riskli ET hastalarında mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırıldığında her iki gruptaki hastalar benzer yanıt oranlarına sahip olarak bulunmuştur(115).

Aferez, edinsel von Willebrand sendromu ile ilişkili kanama, ekstremite gangreni veya cerrahi için hazırlık gibi ciddi trombositoz ile ilişkili acil durumlarda trombosit sayısında hızlı azalma elde etmek için sitoreduktif ajanlarla birlikte kullanılır(91). JAK2 inhibitörleri post-ET myelofibroza etkindir(115).

2.3.8. Post ET Myelofibroza

Myelofibroza ET'nin geç komplikasyonu olup, yaklaşık 1000 kişi-yıllık takipte 1.6 insidansı mevcut ve ET hastalarının %4'ünde ölüm nedenidir(77). Hastalarda transfüzyon bağımlı anemi ve/veya trombositopeni ve semptomatik splenomegali gelişebilir. JAK2 inhibitörlerinin myelofibroza sitopeni ve splenomegali tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir(116)

2.4.Primer Myelofibroz

2.4.1. Genel Bilgiler

PMF, ‘pre-fibrotik’ ve ‘aşikar fibrotik’ olmak üzere iki alt gruba ayrılır (117-119). Ayrıca, ET veya PV’li hastaların yaklaşık %15’i, PMF ile benzer tedavi ve sonuçlara sahip, ‘post-PV veya ET’ MF olarak adlandırılan PMF benzeri fenotipe ilerleyebilir(120, 121). PMF dahil olmak üzere, MPN’deki somatik mutasyonlar ‘sürücü’ ve diğer mutasyonlar olarak sınıflandırılmıştır. ‘Sürücü’ mutasyonlar JAK2, MPL ve CALR’yi içerir, diğerleri ASXL1, SRSF2 ve U2AF1 olarak tanımlanmıştır(122, 123). Genelde, MPN fenotipi için ‘sürücü’ mutasyonlarının gerekli olduğu, diğer mutasyonların ise hastalığın progresyonu ve lösemik transformasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir(124, 125) PMF’de klinik manifestasyonlar arasında ciddi anemi, belirgin hepatosplenomegali, konstitüsyonel semptomlar (ateş, gece terlemeleri ve yorgunluk gibi), kaşeksi, dalak enfarktı, kemik ağrısı, kaşıntı, tromboz ve kanama yer alır(126). Anemi ve organomegalinin ana sebepleri sırasıyla, inefektif eritropoez ve hepatosplenik ekstramedüller hematopoezdir. Hastalığın diğer komplikasyonları; özefageal varis kanaması, asite yol açabilen semptomatik portal HT, non-hepatosplenik ekstramedüller hematopoeze bağlı spinal kord basısı, plevral effüzyon, pulmoner HT veya yaygın ekstremitte ağrısı yer alır. Klonal hücreler tarafından anormal sitokin üretiminin ve konakçı immün reaksiyonunun PMF ilişkili kemik iliği stromal değişiklikleri, inefektif eritropoez, ekstramedüller hematopoez, kaşeksi ve konstitüsyonel semptomlara katkıda bulunduğu varsayılmaktadır(127). Hastaların yaklaşık %20’sinde gelişen lösemik transformasyon ölüm nedenleri arasındadır, fakat birçok hasta kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon veya kanama gibi komorbid durumlar nedeniyle ölmektedir(125).

2.4.2. Tanı

PMF’in güncel tanısı, DSÖ 2016 kriterlerine dayanmakta ve klinik-laboratuvar özelliklerini içermektedir. Post ET veya PV sonrası MF tanısı, IWG-MRT tarafından yayınlanan kriterlere konulmaktadır(3). Periferik kanda lökoeritroblastozis (nükleuslu eritroid öncüller, immatür granülositler ve dakriyositlerin varlığı) tipik ve değişmez bir özelliktir fakat ‘prefibrotik’ PMF’de lökoeritroblastozis olmayabilir(128). PMF’de kemik iliği fibrozu genelde JAK2, CALR veya MPL mutasyonları ile ilişkilidir(129, 130) Prefibrotik PMF, prezentasyon ve mutasyon profilinde ET’yi taklit edebilir, bu nedenle iki antitenin ayırt edilmesi, prognostik açıdan önemli olması nedeniyle morfolojik inceleme gereklidir(3, 131)ET’deki

megakaryositler gevşek kümeler halinde büyük ve olgun görülürken, ‘prefibrotik’ PMF’de ise sıkı kümeler, hiperkromatik ve irregüler nükleuslu anormal olgunlaşma gösterirler(68). Akut MF’li hastalar (myelofibrozu akut panmyelozis veya akut megakaryoblastik lösemi) genelde ciddi konstitüsyonel semptomlar, pansitopeni, hafif SM veya SM olmaksızın, dolaşımdaki blastlarda artış ile prezente olur(132)

Tablo VII. DSÖ 2016 Prefibrotik/erken evre PMF tanı kriterleri

Majör kriterler 1. Kemik iliği biyopsisinde megakaryositik proliferasyon ve atipinin varlığı, grade 1'den fazla retikülin fibrozis olmadan kemik iliğinde yaşa göre artmış hücresellik, granülosit proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez varlığı 2. DSÖ kriterlerine göre ET, PV, BCR-ABL1(+) KML, MDS veya başka bir myeloid neoplazinin dışlanması 3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonal belirteçlerin** gösterilmesi veya reaktif kemik iliği fibrozunun*** dışlanması Minör kriterler İki ardışık değerlendirmede aşağıdakilerden en az birinin varlığı: 1- Komorbid bir hastalığa bağlı olmayan anemi 2- Lökositoz >11000/mm³ 3- Palpabl splenomegali 4- LDH düzeyinde artma
Tanı: Tanı konması için üç majör kriterle beraber en az bir minör kriter gereklidir ** Üç majör klonal mutasyon yokluğunda, klonaliteyi ispatlamak için en sık eşlik eden diğer mutasyonlar (örn. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) taranmalıdır *** Enfeksiyon, otoimmün hastalık veya diğer kronik inflamatuvar hastalıklar, saçlı hücreli lösemi ve diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malignite veya toksik (kronik) miyelopatilere sekonder minör (grade 1) retikülin fibrozisi

Tablo VIII. DSÖ 2016 Aşkar PMF sınıflandırma kriterleri**Majör kriterler**

- 1- Kemik iliği biyopsisinde megakaryositik proliferasyon ve atipinin varlığı, buna grade 2 veya 3 retikülin ve/veya kollagen fibrozisin eşlik etmesi
- 2- DSÖ kriterlerine göre ET, PV, BCR-ABL1(+) KML, MDS veya başka bir myeloid neoplazinin dışlanması
- 3- JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonal belirteçlerin** gösterilmesi veya reaktif kemik iliği fibrozunun*** dışlanması

Minör kriterler

İki ardışık değerlendirmede aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- 1- Komorbid bir hastalığa bağlı olmayan anemi
- 2- Lökositoz $>11000/\text{mm}^3$
- 3- Palpabl splenomegali
- 4- LDH düzeyinde artma
- 5- Lökoeitroblastozis

Tanı: Tanı konması için üç majör kriterle beraber en az bir minör kriter gereklidir

** Üç majör klonal mutasyon yokluğunda, klonaliteyi ispatlamak için en sık eşlik eden diğer mutasyonlar (örn. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) taranmalıdır

*** Enfeksiyon, otoimmün hastalık veya diğer kronik inflamatuvar hastalıklar, saçlı hücreli lösemi ve diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malignite veya toksik (kronik) miyelopatiilere sekonder kemik iliği fibrozisi

2.4.3. Risk Yönetimi

PMF’de prognostik modeller, 2009’da geliştirilen IPSS ile başlamıştır(133) IPSS, tanı anında kullanılmak üzere geliştirilmiş ve düşük sağkalıma ilişkin, birbirinden bağımsız beş risk faktörünü içerir; yaş>65, hgb<10 g/dl, lökosit sayısı >25.000, dolaşımdaki blast oranı %1 ve üzerinde olması ve konstitüsyonel semptom varlığıdır(133)Sırasıyla düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek riskli hastalık olarak tanımlanırken, bu risk kategorilerine karşılık gelen medyan sağkalım süresi, sırasıyla 11.3, 7.9, 4 ve 2.3 yıl olarak rapor edilmiştir(133)

IWG-MRT, IPSS’deki aynı prognostik faktörleri kullanarak hastalığın seyrinin herhangi bir zamanında uygulanabilen DIPSS adı verilen bir model geliştirmiştir(134)DIPSS’de hgb <10 g/dl için 1 yerine 2 puan olarak kabul edilmiştir ve risk sınıflaması buna göre düşük (0 puan), orta-1 (1 veya 2 puan), orta-2 (3 veya 4 puan) ve yüksek (5 veya 6 puan) olarak revize edilmiştir(134)

DIPSS’e 3 risk faktörü, plt<100.000, transfüzyon ihtiyacı ve kötü karyotip varlığı eklenmesi DIPSS-plus’un geliştirilmesine yol açmıştır(135) DIPSS plus’a göre toplam 8 risk faktörüne dayanılarak yapılan 4 risk kategorisi; düşük (risk faktörü yok), orta-1 (1 risk faktörü), orta-2 (2 veya 3 risk faktörü) ve yüksek (4 ve üzeri risk faktörü) riskli olup, medyan sağkalımları sırasıyla, 15.4, 6.5, 2.9, 1.3 yıl olarak belirtilmiştir(135).

2.4.4. Tedavi

Mevcut durumda PMF’de sağkalımı uzatabilen veya potansiyel olarak kür sağlayabilen tek tedavi yöntemi, AHKHN’dir, fakat kullanılan rejimlerden bağımsız olarak AHSCT en az %50’lik bir oranda nakil ilişkili ölüm veya ciddi morbidite (GVHD gibi) ile ilişkilidir(136, 137) Bu nedenle, AHSCT riski ile olmaksızın beklenen sağkalım bireysel olarak değerlendirilmelidir. PMF’de mevcut medikal tedavi, genelde palyatiftir ve hastalığın doğal seyrine olumlu etki yaptığı veya sağkalımı uzattığı gösterilememiştir. Spesifik olarak JAK2 inhibitör tedavisinin kemik iliği fibrozuna etki ettiği ve tam/kısmi remisyonu indüklediği gösterilmemiş olup, etkisi semptomların hafifletilmesi ve dalak boyutunda küçülme ile sınırlıdır(138-143) MF’de semptoma yönelik medikal tedavi için çeşitli seçenekler mevcuttur. MF ilişkili anemi için hidroksiüre veya ruksolitininib dahil, sitoredüktif tedavi yerine androjenler (testesteron enantat, fluoksimesteron), prednizon (0.5 mg/kg/gün), danazol, talidomid+/-prednizon veya lenalidomid+/-prednizon tercih edilir(144-147) Bahsedilen ilaçların her birine yanıt oranları %15-25 arası olup, yanıt süreleri 1-2 yıldır. Lenalidomid, del (5q31) varlığında en iyi sonucu verir(148) Bu ilaçların yan etkileri arasında androjenler için

hepatotoksisite ve virilizasyon, talidomid için periferik nöropati, lenalidomidde ise miyelosupresyon bulunur. Eritropoezi stimüle edici ajanlar, transfüzyon bağımlı hastalarda etkisiz olduğu ve splenomegaliyi alevlendirebileceği için genelde tercih edilmez(149) Pomalidomid, talidomid analogu olup, JAK2 mutasyonlu fakat splenomegali veya dolaşımda blast olmayan hastalarda anemiye hafifletebilecek bir tedavidir (150) MF ile ilişkili splenomegali için ilk tercih ilaç, hastaların yaklaşık %40'ında dalak boyutunu %50 azaltan hidroksiüredir.(151) Bu ilaca yanıt ortalama 1 yıl sürmekte, yan etkileri ise miyelosupresyon ve ağırlı mukokutanöz ülserlerdir. Semptomatik ve hidroksiüre dirençli splenomegalisi olan MF'li hastalarda ruxsolitinib etkili bir seçenektir, konstitüsyonel semptomları ve bazı komplikasyonları azaltma açısından etkindir(152, 153). Yapılan randomize çalışmalarda, ruxsolitinib ile plasebo veya mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırılmış, ruxsolitinibin semptomatik splenomegali ve konstitüsyonel semptomların yönetiminde rolünü ortaya koymuştur(154, 155). İlacın plasebo ile karşılaştırıldığı COMFORT-1 çalışmasında (n=309)(154), dalak yanıt oranı ruxsolitinib için %42'ye karşılık plaseboda <%1 olarak bulunmuştur. Ek olarak, hastaların yaklaşık %46'sında konstitüsyonel semptomlarda önemli bir iyileşme sağlanmış fakat ruxsolitinib ilişkili anemi (%31-13.9)ve trombositopeni (%34.2-9.3) ilacın yararlı etkisini antagone etmiştir.

İlacı mevcut en iyi tedavi ile karşılaştıran COMFORT-2 çalışmasında (n=293)(155), dalak yanıtı ruxo ile %28'e karşı diğerlerinde %0 iken, ilaç-ilişkili trombositopeni (%44.5-9.6), anemi (%40.4-12.3) ve diyare (%24-11) olumsuz etkilerdir. Bu çalışma ile ilgili 3 yıllık takipte, ilacı bırakma oranının %55 olduğu ve sağkalımda hafif fakat önemli bir iyileşme gösterdiği bulunmuş fakat çalışmanın tasarımı ve ilacın JAK2 allel yükü veya kemik iliği fibrozu üzerine etkisinin olmaması nedeniyle çelişkili olarak değerlendirilmiştir(138). MF'de ruxsolitinib tedavisinin uzun vadeli sonuçlarına ilişkin raporlar, yüksek oranda tedavi bırakma (ortalama 9.2 aylık bir süre sonrası %92) ve tedavinin kesilmesi sonrasında, şiddetli çekilme semptomları, semptomların akut nüksetmesi, akselere splenomegali, sitopenilerin derinleşmesi ve septik şok benzeri durum dahil hemodinamik dekompanse olarak tanımlanan 'ruxsolitinib yoksunluk sendromu' ortaya çıkartmıştır(140, 154) Ayrıca bazı raporlar, ruxsolitinibi bazen fatal fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirmiştir(156, 157)

Ruxsolitinibin anti-tümöral aktivitesi yoktur ve kemik iliği fibrozunu iyileştirdiği veya sitogenetik moleküler remisyona indüklediği gösterilmemiştir. Etki mekanizmasının nonspesifik olarak inflamatuvar sitokinleri baskılamaya yönelik olduğu düşünülmekte ve bunu da destekleyen ilacın terapötik değerinin GVHD ve sekonder hemofagositik lenfhistiyozis

dahil diğer inflamasyonla ilgili hastalıklarda etkili olduğu rapor edilmiştir(158-160) Diğer JAK inhibitörleri son dönemde MF’de incelenmiştir, bunlar arasında güncel olarak faz 3 klinik çalışmalardan geçen fedratinib, momelotinib ve pacritinib yer alır(161). Ruksolitinib intoleransı veya direnci olan hastalarda fedratinib yakın geçmişte FDA tarafından onaylanmış ve JAKARTA-2 çalışmasına göre, bu hastaların 1/3’ünde yanıt verdiği gösterilmiştir(162) Dalak yanıt oranı, fedratinib ile plasebo karşılaştırıldığında %36’ya karşı %1 olarak saptanmış olup, ruksolitinib (JAKARTA-1 çalışması) ile görülene benzerdir(163). Pakritinib için dalak yanıt oranı mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırıldığında, %19'a karşı %5 ve %18'e karşı %3 olarak saptanmıştır. (PERSIST-1 ve 2 çalışması, (164, 165)) Momelotinib ile ruxolitinib tedavisinin dalak yanıt oranlarının karşılaştırıldığı SIMPLIFY-1 çalışmasında, sırasıyla %26.5 ve %29 olarak benzer bulunmuştur(166). Ruksolitinib-dışı diğer JAK inhibitörlerinin toksisite profilleri birbirinden farklıdır;

Tablo IX. Ruksolitinib Dışı Diğer JAK inhibitörlerinin Yan Etki Profili

JAK inhibitörü	Yan Etki
Fedratinib	Wernicke ensefalopatisi, anemi, trombositopeni, GİS intoleransı ve serum KC fonksiyon testleri ve pankreatik enzim yüksekliği
Pacritinib	Kardiyak toksisite, ciddi diyare, bulantı, anemi-trombositopeni ve hemoraji
Momelotinib	Periferik nöropati, trombositopeni, baş dönmesi, bulantı, hipotansiyon, baş ağrısı ve flushingi içeren ilk doz etkisi

Mevcut JAK inhibitörleri arasında momelotinib, dalak boyutu ve semptomlarda beklenen etkilere ek olarak, hepsidin sentezini up-regüle eden aktivin reseptör tip 1’e karşı inhibe edici aktivitesine bağlı olarak, anemiyi hafifletmede faydalı olduğu düşünülmektedir(167)

2.4.5. AHKHN

Bu tedavi yöntemi ele alınırken, ilgili risklerin farkında olunmalıdır. PMF’de AHKHN’nin en büyük çalışmalarından birinde (137), 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve tedavi (transplantasyon) ile ilişkili mortalite sırasıyla %33 ve %35 iken transplant ilişkisiz ise %27 ve %50 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranının %51 olduğu ve hastaların %49’unda kronik GVHD geliştiği bulunmuş ve yüksek riskli hastalık, splenektomi öyküsü ile nüks (%29) öngörülmüştür.(168) Daha önce yapılan bir çalışmada (137), nakilli hastalarda splenektomi öyküsünün önemi olmaksızın, kronik GVHD ve relaps oranları sırasıyla %40 ve %32 bulunmuştur. AHSCT yapılan ve ortalama 8 yıl takip edilen 233 MF hastasını içeren bir çalışmada(169), 5 yıllık sağkalım, %53 olarak bulunmuş, çok değişkenli analizde, yüksek riskli hastalık evresi ve komorbiditenin sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi doğrulanmıştır(135)

2.4.6. Splenektomi

Son çalışmalarda, AHSCT öncesi splenektominin yararlı olduğunu belirtilmiştir(170) 2000-2017 arası transplantasyon yapılan 1195 MF hastasında yapılan çalışmada, 202 hastada splenektomi yapılmış ve buna sekonder nüks olmaksızın mortalitede azalma görülürken, nüks riskinin artması ve posttransplantasyon sağkalım üzerine genel bir etki olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber, belirgin (>15 cm palpe edilebilen) SM olan hastalarda splenektominin sağkalıma yararı gösterilmiştir(171)

Belirgin splenomegalisi olan hastalarda nakil öncesi dalak boyutunu küçültmek için çeşitli seçenekler mevcuttur, bu bağlamda splenektomiye alternatif olarak alan RT ve JAK2 inhibitör kullanımını içerebilir. İlaçlara dirençli semptomatik SM olan hastalarda genelde splenektomi ile yönetilir(172) Splenektomi endikasyonları; semptomatik portal HT, şiddetli trombositopeni, sık kan tranfüzyon bağımlılığı ve karın ağrısıdır. MF’li splenektomize 314 hastalık raporda(173), hastaların >%75’i fayda görmüş medyan süre 1 yıl olarak saptanmıştır. Spesifik olarak transfüzyon bağımsız hale gelmek (%50) ve ciddi trombositopeninin düzelmesini içerir. Hastaların %28’sinde postoperatif komplikasyonlar, enfeksiyonlar, abdominal ven trombozu ve hemoraji görülmüştür, postop terapötik heparinizasyon, splenektomi sonrası erken dönemde trombotik olayların ortaya çıkmasını önleyebilir(174). Perioperatif mortalite %9, postop hastaların %10’unda progresif hepatomegali ve %29’unda trombositoz görülürken, splenektomi sonrası medyan sağkalım 19 ay olarak saptanmıştır.

Lösemik transformasyon, sağkalım açısından lösemik transformasyonu olmayanlarla farklı olmaksızın hastaların, %14'ünde dokümente edilmiştir(175) Mayo Clinic'in güncel deneyimine bakıldığında, post-splenektomi sonrası medyan sağkalım 1.5 yıl olarak bulunmuş ve splenektomi sonrası sağkalım, >65 yaş, eritrosit transfüzyon ihtiyacı, lökosit sayısı >25000 ve dolaşımdaki blastların $\geq$ %5 olmasından olumsuz etkilenmiştir(176)

2.4.7. TIPS

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant, portal hipertansiyon semptomlarını hafifletmek için düşünülebilir(177). Son teknik gelişmeler ve özel olarak kaplanmış stentlerin kullanıma sunulması, genel olarak TIPS'in şant açıklığını ve klinik etkinliğini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Mevcut TIPS endikasyonları, her ikisi de ileri MF'de görülebilen, tekrarlayan varis kanaması ve refrakter asiti içerir(178).

2.4.8. Blastik Transformasyon

Blastik faz MPN (BP-MPN), sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle kötü bir komplikasyondur. Mayo Clinic'te ortalama 3.2 yıl takip edilen 1306 PMF'li hastanın yakın tarihli bir raporunda, 149 (%11) BP-MPN vakası belirlenmiştir. IDH1, SRSF2, ASXL1 mutasyonu, dolaşımdaki blast $\geq$ %3, yaş >70 ve orta veya şiddetli anemi varlığı risk faktörleridir. Bu risk faktörlerine dayanan modelde, BP-MPN insidansı yüksek riskli grupta %57, orta risk %17 ve düşük risk %8 olarak saptanmıştır(179). BP-MPN'li 410 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı bir ortak çalışmada, medyan sağkalım 3.6 ay ve analizde, yüksek riskli karyotip, trombosit sayısı <100.000, yaş >65 ve transfüzyon gereksinimini sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

3. MATERYAL

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Etik Kurulu tarafından kabul edilen bu çalışmada hasta grubu İTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

1995-2021 yılları arasında İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen 2016 'DSÖ' kriterlerini karşılayan Ph-negatif MPN tanılı toplam 951 olgu (413 ET, 358 PV, 180 PMF) çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların demografik bilgilerine ek olarak, tanı sırasındaki yaş, kemik iliği sitogenetik incelemeleri, JAK2V617F mutasyonu ve allel yükü, non-JAK2V617F mutasyonları, (MPL, CALR ve ekzon 12) başlangıç lökosit, Hgb, Htc, trombosit, LDH düzeyleri, kanama öyküsü ve lokalizasyonu, flebotomi öyküsü, kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus), tromboz öyküsü ve lokalizasyonu, kullanılan ilaçlar, AHKHN ve splenektomi öyküsü, lösemiye dönüşüm ve ölüm taranmıştır. Kemik iliği fibrozisi, retikülün 0, 1, 2, 3 olarak derecelendirilmiştir.

İTF ve İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda bakılan LDH düzeyinin normal aralığı 135-250 U/L olup, >250 U/L olması yüksek LDH düzeyi olarak kabul edilmiştir. Olguların dalak boyutu USG ile incelenmiştir. USG incelemesinde dalağın longitudinal çapının 130 mm'nin altında olması normal kabul edilmiştir. Dalak boyutu 130 mm ile 160 mm arasında olanlar 'hafif' ve 160 mm ve üzerinde olanlar 'masif' splenomegali olarak gruplandırılmıştır. OS (ay), tanıdan ölüme kadar veya tanıdan takip edilen güne kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

PMF olgularında 'kötü karyotip anormallikleri' arasında kompleks karyotip veya trizomi 8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p veya 11q23 rearanjmanı vardır. Bunun dışındaki karyotip anormallikleri 'iyi karyotip anormallikleri' olarak sınıflandırılmıştır. Hiçbir karyotip anormalliği olmayanlar ise 'normal karyotip' olarak gruplandırılmıştır. PMF olgularında tanı sırasında risk skorlaması olarak 'DIPPS-plus' kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterlere göre olgular düşük (hiç risk faktörü olmaması), orta-1 (1 risk faktörü), orta-2 (2 veya 3 risk faktörü) ve yüksek (≥ 4 risk faktörü) riskli olarak sınıflandırılmıştır.

İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whityney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Analizinden elde edildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. Olgular

4.1.1. Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri

Bu çalışmada 413 ET, 358 PV, 180 PMF olmak üzere toplam 951 Philadelphia-negatif MPN olgusu incelenmiştir. Olguların %50.2'si (n=477) erkek ve %49.8'si (n=474) kadındır.

Ortalama yaş 59.20 (SS 15.17) ve ortalama tanı yaşı 53.25 (SS 15.37) olarak saptanmıştır.

Olguların %23.8'inde (n=226) kemik iliği retikülin fibrozis derecesi 0, %52.6'sında (n=500) derece 1, %23.6'sında (n=224) derece 2 ve 3 bulunmuştur. Olguların %97.7'sinde (n=929) sitogenetik analiz normaldir. %2'sinde (n=19) iyi karyotip anormalliği, %0.3'ünde (n=3) kötü karyotip anormalliği saptanmıştır. En sık karyotip anormalliği olguların %0.4'ünde (n=4) görülen 46, XY, del(20) olarak saptanmıştır. Diğer anormallikler içerisinde olguların %0.2'sinde (n=2) görülen iki karyotip; 45,X,-Y ve 46,XX del(5)'tir.

Olguların tanı sırasında ortalama lökosit sayısı $11.851/\text{mm}^3$ (SS 7.355), ortalama Hgb düzeyi, 14.78 g/dl (SS 5.9), ortalama Hct düzeyi %38.64 (SS 24.76) ve ortalama trombosit sayısı $662.852/\text{mm}^3$ (SS 378.519)'dir. Olguların %15'inde (n=143) trombosit sayısı 450.000-600.000/ mm^3 arasında, %37.6'sında (n=358) 600.000-1.000.000/ mm^3 arasında, %16.2'sinde (n=154) ise 1.000.000/ mm^3 üzerindedir. Olguların tanı sırasında ortalama LDH düzeyi 368.51 (SS 253.56) olup, %53.5'inin (n=509) LDH düzeyi yüksek, %46.5'unun (n=442) LDH düzeyi normaldir.

Olguların tanı sırasında ortalama dalak boyutu 139.8 mm (SS 36.47)'dir. Olguların %14.5'inde (n=138) hafif, %20.7'sinde (n=197) masif splenomegali tespit edilirken %64.8'inde (n=616) splenomegali saptanmamıştır.

Olguların %18.2'si (n=173) kanama ile komplike olmuştur, %6.3'ünde (n=60) mukozal kanama, %5.8'inde (n=55) gastrointestinal kanama, %2.1'inde (n=20) cilt altı kanama, %1'inde (n=9) intrakraniyal kanama, %0.8'inde (n=8) göz içi kanama, %0.7'sinde (n=7) gastrointestinal+ mukozal kanama, %0.4'ünde (n=4) hematüri, %0.4'ünde (n=4) gastrointestinal+ cilt altı kanama, %0.3'ünde (n=3) gastrointestinal+ mukozal+ cilt altı kanama, 1'er olguda hemoptizi, hemoptizi+mukozal ve intrakranial+cilt altı kanama gelişmiştir.

Olguların %69.7'sinde (n=663) kardiyovasküler risk faktörleri mevcuttur

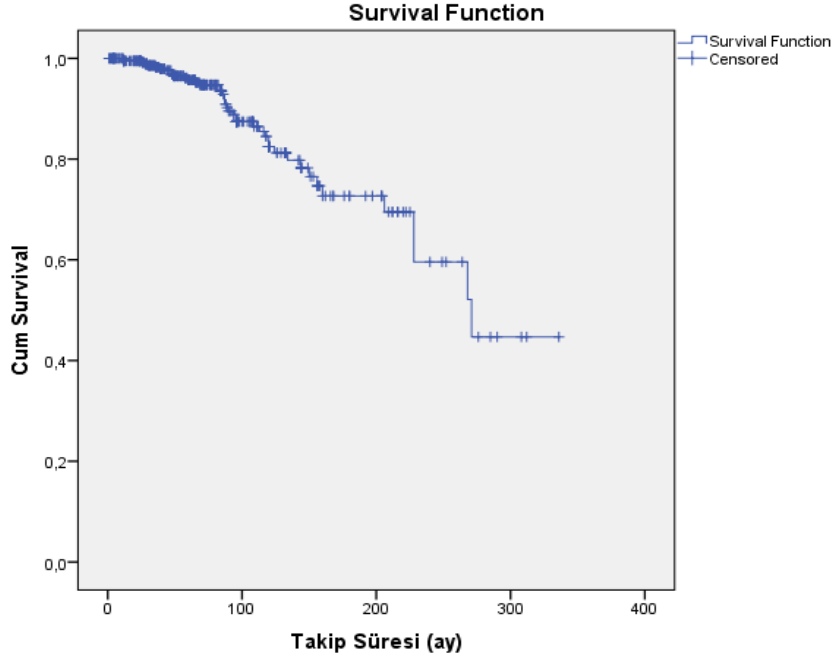
Olguların %32.8'i (n=312) tromboz ile komplike olmuştur. %21.5'inde (n=204) arteriyel tromboz, %9'unda (n=86) venöz tromboz, %2.3'ünde (n=22) arteriyel+venöz tromboz saptanmıştır. Arteriyel trombozu olanların %10.3'ünde (n=98) koroner arter hastalığı, %8.9'unda (n=85) SVO, %1.8'inde (n=17) koroner arter hastalığı ve SVO, %1.7'sinde (n=16) periferik arter hastalığı, %0.6'sında (n=6) batin içi tromboz, %0.1'sinde (n=1) batin içi tromboz ve koroner arter hastalığı, %0.1'sinde (n=1) SVO ve periferik arter hastalığı, %0.1'sinde (n=1) koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı, %0.1'sinde (n=1) koroner arter hastalığı+periferik arter hastalığı+SVO saptanmıştır. Venöz trombozu olanların %6.6'sında (n=63) batin içi tromboz, %2.5'inde (n=24) DVT, %1.4'ünde (n=13) serebral venöz tromboz, %0.6'sında (n=6) pulmoner emboli, %0.3'ünde DVT+PE+batin içi tromboz, %0.1'inde (n=1) DVT ve serebrovenöz tromboz, %0.1'inde (n=1) DVT+PE saptanmıştır.

Olguların %18.8'i (n=180) PMF tanılı olup, DIPSS plus skorları hesaplanmıştır. DIPSS plus skoru hesaplanan olguların %6.4'ü (n=61) orta-1 risk, %5.9'u (n=56) orta-2 risk, %4.8'i (n=46) düşük risk ve %1.7'si (n=16) yüksek risk grubundadır.

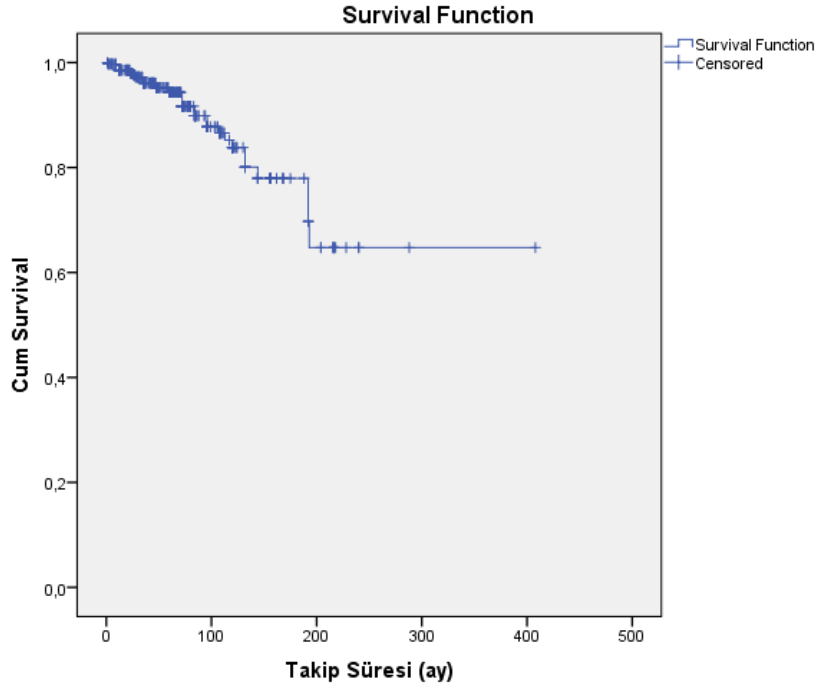
Olguların %70.1'inde (n=667) JAK2V617F mutasyonu pozitif ve %29.9'unda (n=284) negatif saptanmıştır. 183 olguda JAK2V617F mutasyonu semi-kantitatif PZR yöntemi ile çalışılmış ve hastaların allel yük grubu belirlenmiş olup %78.2'si (n=143) düşük allel yüküne ($\leq$ %50), %21.8'i (n=40) yüksek allel yüküne ($>$ %50) sahiptir. JAK2V617F negatif saptanan 284 olgunun %44'ünde (n=125) JAK2V617F dışı mutasyonlara (MPL, CALR ve JAK2 exon 12) bakılmıştır. MPL mutasyonu bakılan 95 olgunun %3.2'si (n=3), CALR mutasyonu bakılan 95 olgunun %26.3'ü (n=25), JAK2 exon 12 mutasyonu bakılan 47 olgunun %6.4'ü (n=3) pozitif saptanmıştır.

Olguların %87.7'si (n=834) aspirin, %80.1'i (n=762) hidroksiüre, %11.1'i (n=106) enoksaparin, %9.5'i (n=90) warfarin, %8.3'ü (n=79) anagrelid, %6.5'i (n=62) ruxolitinib, %6.3'ü (n=60) klopidoğrel, %6.1'i (n=58) peg-IFN, %2.7'si (n=26) INF, %0.8'i (n=8) azasitidin, %0.6'sı (n=6) oksimetalon, %0.4'ü (n=4) lenalidomid, %0.1'i (n=1) alkeran tedavisi almıştır. Olguların seyrinde %34.9'una (n=332) flebotomi uygulanmıştır.

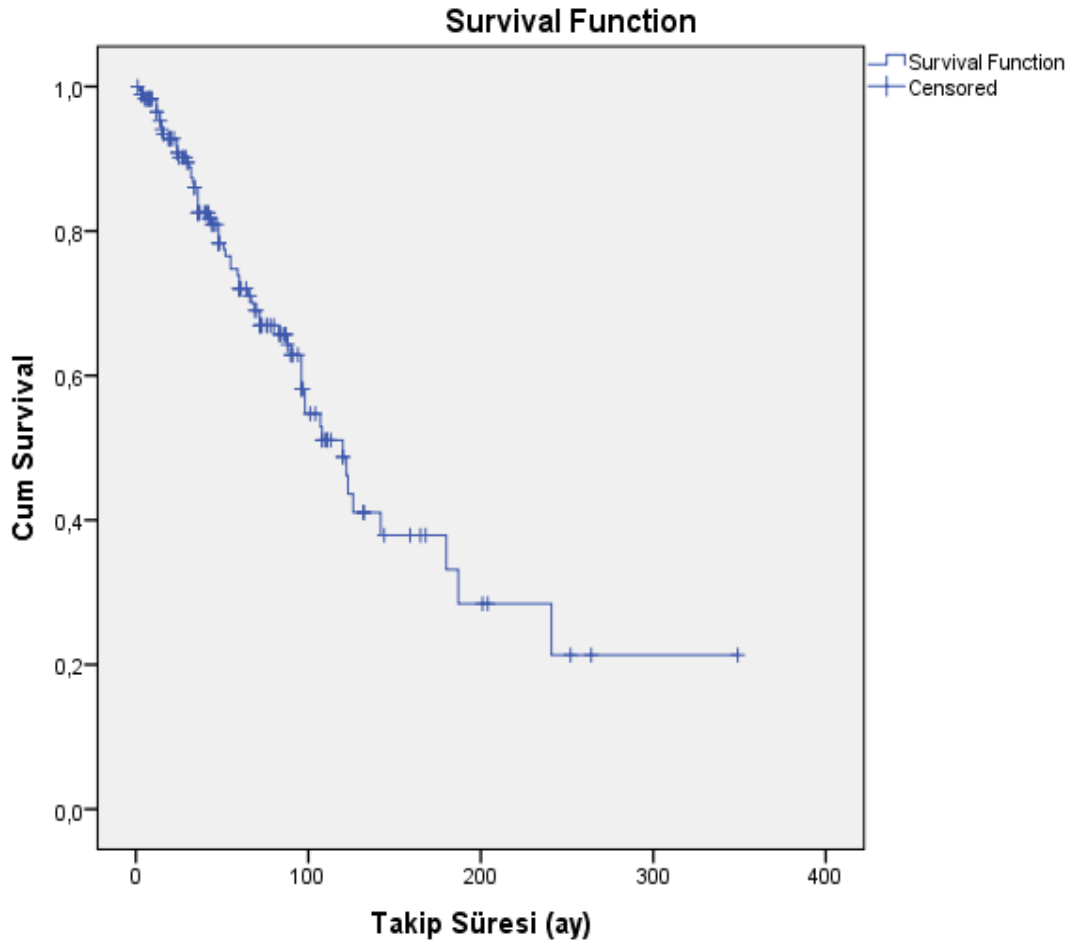
Toplam 21 olguya (%2.2) splenektomi uygulanmıştır. Olguların %0.9'u (n=9) allogeneik kök hücre nakli olmuştur. %1.7'sinde (n=16) akut lösemiye dönüşüm gerçekleşmiştir ve %14.4'ü (n=137) ölmüştür. Olguların ortalama takip süresi 72.65 ay (SS 57.17) ve OS ise 74.78 ay (SS 58.45)'dir.



Grafik 1. Esansiyel Trombositemi tanılı olgularda total sağkalım çizelgesi



Grafik 2. Polistemia Vera tanılı olgularda total sağkalım çizelgesi.



Grafik 3. Primer Miyelofibrozis tanılı olgularda total sağkalım çizelgesi.

Tablo X. Olguların klinik karakteristikleri.

Klinik Değişken		N	%
Cinsiyet	Kadın	474	%49,8
	Erkek	477	%50,2
Tanı	Esansiyel Trombositemi	413	%43,4
	Primer Miyelofibrozis	180	%18,9
	Polistemia Vera	358	%37,6
Kİ sitogenetik grup	Normal karyotip	929	%97,7
	İyi karyotip	19	%2,0
	Kötü karyotip	3	%0,3
Kanama komplikasyon	Yok	778	%81,8
	Var	173	%18,2
Flebotomi	Yok	619	%65,1
	Var	332	%34,9
KVS risk	Yok	288	%30,3
	Var	663	%69,7
Tromboz	Yok	639	%67,2
	Var	312	%32,8
Tromboz grup	Artertrombozu	203	%21,3
	Ventrombozu	86	%9,0
	Arter+Ven trombozu	22	%2,3
DIPSS plus	Düşük risk	46	%4,8
	Orta-1 risk	61	%6,4
	Orta-2 risk	56	%5,9
	Yüksek risk	15	%1,6
JAKV617F grup	Yok	284	%29,9
	Var	667	%70,1
Dalak grup	Splenomegali yok	616	%64,8
	Hafif splenomegali	138	%14,5
	Masif splenomegali	196	%20,6
Hidroksiüre	Yok	189	%19,9
	Var	762	%80,1
Enoxaparin	Yok	845	%88,9
	Var	106	%11,1
ASA	Yok	117	%12,3
	Var	834	%87,7
Lösemi dönüşüm	Yok	935	%98,3
	Var	16	%1,7
Exitus	Yok	814	%85,6
	Var	137	%14,4
Yaş	Ort±SS	59,20±15,17	
Tanı Yaş	Ort±SS	53,25±15,37	
Dalak boyut	Ort±SS	139,80±36,47	
Lökosit (x10 ⁹ /L)	Ort±SS	11.851,82±7355,79	
Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS	14,78±5,91	
Hemotokrit (%)	Ort±SS	38,64±24,76	
Trombosit (x10 ⁹ /L)	Ort±SS	662,85±378,51	
LDH (U/L)	Ort±SS	368,51±253,56	
Takip süresi (ay)	Ort±SS	72,65±57,17	
Tüm yaşam süresi (ay)	Ort±SS	74,78±58,45	

4.1.2. ET, PMF ve PV Olguları ile İlgili Ayırık Ayırık Genel İstatistik Bilgileri

ET'li olguların %63.7'si (n=263) kadın, %36.3'ü (n=150) erkek, PMF'li olguların %55.6'sı (n=100) kadın, %44.4'ü (n=80) erkek olup ET ve PMF grubunda kadın cinsiyet oranı belirgin yüksektir (p=0.001) PV'li olguların %69'u (n=247) erkek, %31'i (n=111) kadın olup erkek cinsiyet oranı anlamlı olarak yüksektir (p=0.001).

PMF grubunda ortalama yaş ve tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla PMF için 62.09 (SS 13.28), ET için 57.71 (SS 16.35), PV için 59.46 (SS 14.43); p=0.006 ve 56.76 (SS 13.70), 51.30 (SS 16.41), 53.74 (SS 14.58); p=0.001).

Tanı sırasında ortalama lökosit sayısı PMF'de ET ve PV'ye göre belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla 15.641/mm³ (SS 13.549), 10.389/mm³ (SS 3.992), 11.633/mm³ (SS 4.876); p=0.001). Tanıdaki ortalama trombosit sayısı ET grubunda PMF ve PV'ye göre belirgin yüksektir (sırasıyla 902.629/mm³ (SS 330.347), 484.405/mm³ (SS 371.146) ve 475.959/mm³ (SS 262.042); p=0.001). PMF grubunda ET ve PV'ye göre Hgb düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla 11.56 g/dl (SS 2.83), 13.43 g/dl (SS 1.80), 17.96 g/dl (SS 8.23); p=0.001).

PMF grubunda PV ve ET grubuna göre dalak boyutları ve LDH düzeyleri belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla 188 mm (SS 46), 129 mm (SS 20), 127 mm (SS 21); p=0.001 ve 625.58 (SS 404.13), 302 (SS 153.75), 314.13 (SS 145.33); p=0.001). Tüm grupların %35.2'sinde (n=335) splenomegali saptanmış olup, splenomegalisi olan hastalar, hafif ve masif olarak iki gruba ayrıldığında PMF'li olgularda PV ve ET'ye göre masif splenomegali istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (sırasıyla %70.6, %10.3, %7.7; p=0.001)

ET'li olguların tamamı (n=413), PV'li olguların %99.4'ü (n=356) ve PMF'li olguların %88.9'u (n=160) olmak üzere, toplam olguların %97.7'si normal karyotipe sahiptir. PMF grubunda iyi karyotip anormalliği PV'ye oranla belirgin yüksektir (sırasıyla %9.4, %0.6; p=0.001) Kötü karyotip anormalliği olan 3 olgu da PMF grubundadır. JAK2V617F mutasyonu tüm grupların %70.1'inde (n=667) saptanmıştır.

PV'li olguların %77.4'ü (n=277), PMF'li olguların %75'i (n=135) ve ET'li olguların %67.1'i JAK2V617F mutasyonu pozitif görülmüştür.

Tüm olguların %32.8'inde (n=312) tromboz gelişmiştir. Tanı grupları arasında ise PV'li olguların %37.2'sinde (n=133), ET'li olguların %31.5'inde (n=130) ve PMF'li olguların

%27.2'sinde (n=49) tromboz geliştiği görülmüştür. Tromboz alt gruplarına bakıldığında, PV grubunda %26 arteriyel, %10.1 venöz ve %1.1 arteriyel+venöz tromboz, PMF grubunda %12.2 arteriyel, %11.7 venöz ve %3.3 arteriyel+venöz tromboz, ET grubunda ise %21.3 arteriyel, %7 venöz ve %2.9 arteriyel+venöz tromboz saptanmıştır.

Kanama komplikasyonu tüm olguların %18.2'sinde (n=173) görülmüştür. Tanı grupları arasında değerlendirildiğinde ise kanama komplikasyonu PMF, ET ve PV'de sırasıyla %27.8, %18.4, %13.1 olarak bulunmuştur.

Tromboz PV grubunda, kanama PMF grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.05$; $p=0.001$).

ET'li olguların %65.9'u (n=272), PMF'li olguların %60.6'sında (n=109), PV'lı olguların %78.8'ü (n=282) KVS risk faktörlerine sahip olup; PV grubunda ET ve PMF grubuna göre KVS risk belirgin yüksektir ($p=0.001$).

Tablo XI. Tanı gruplarında tedavi modaliteleri

	Esansiyel Trombositemi	Primer Miyelofibroz	Polisitemia Vera	p değeri
Hidroksiüre	%77 (n=318)	%92.2 (n=166)	%77.7 (n=278)	0.001*
Anagrelid	%12.8 (n=53)	%10.6 (n=19)	%2 (n=7)	0.001*
İnterferon	%4.4 (n=18)	%3.9 (n=7)	%0.3 (n=1)	0.001*
Peg-IFN	%8.7 (n=36)	%6.1 (n=11)	%3.1 (n=11)	0.005*
Ruksolitinib	%0.2 (n=1)	%32.2 (n=58)	%0.8 (n=3)	0.001*
Aspirin	%92.5 (n=328)	%71.1 (n=128)	%90.5 (n=324)	0.001*
Klopidogrel	%8 (n=33)	%2.2 (n=4)	%6.4 (n=23)	0.029*
Varfarin	%7.7 (n=32)	%11.7 (n=21)	%10.3 (n=37)	0.252
Enoksaparin	%9 (n=37)	%15 (n=27)	%11.7 (n=42)	0.090

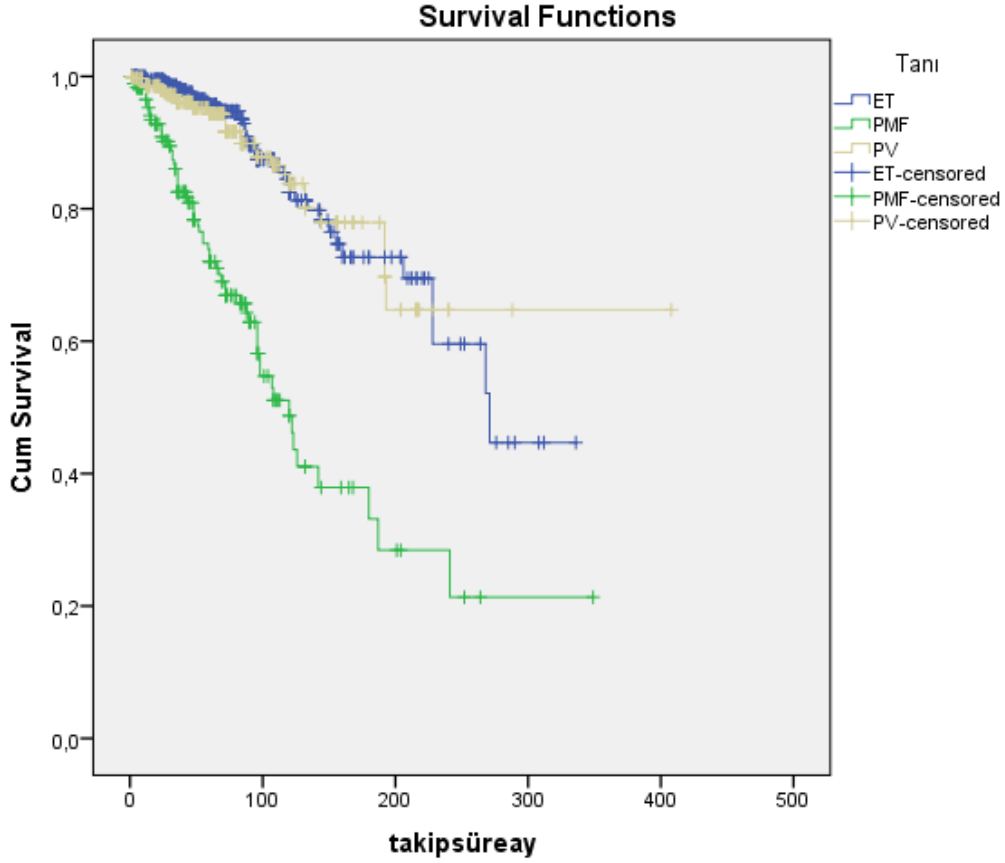
Takip süresince PV'lı olguların %87.4'üne (n=313) flebotomi uygulanmıştır.

Lenalidomid ve oksimetalon tedavisinin yalnızca PMF grubunda verildiği bulunmuştur (sırasıyla %2.2 ve %3.3).

Tüm olguların %2.2'sinde (n=21) splenektomi yapılmıştır. PMF grubunda ET ve PV grubuna göre daha yüksek splenektomi oranı olduğu saptanmıştır (sırasıyla %5.6, %1.9, %0.8; $p=0.002$).

AKHKN yapılan olguların tamamının PMF tanısına sahip olduğu saptanmıştır.

Ölüm ve lösemiye dönüşüm tüm hastaların sırasıyla %14.4'ünde (n=137) ve %1.7'sinde (n=16) görülmüştür. Her iki komplikasyon da PMF grubunda ET ve PV'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir. (sırasıyla %34.4, %10.2, %9.2; $p=0.001$ ve %6.7, %0.5, %0.6; $p=0.001$)



Grafik 4. ET, PV ve PMF olgularında OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

PMF'de OS, PV ve ET'ye göre belirgin kısa bulunmuştur ($p=0.001$)

Tablo 12. Miyeloproliferatif neoplazm grupları arasında demografik ve klinik/sempomatik özellikler.

	Klinik Değişken	Esansiyel Trombositemi	Primer Miyelofibrozis	Polistemia Vera	p- değeri
Cinsiyet	Kadın	263 (%63,7)	100 (%55,6)	111 (%31,0)	0,000*
	Erkek	150 (%36,3)	80 (%44,4)	247 (%69,0)	
Yaş	Ort±SS	57,71±16,35	62,09±13,28	59,46±14,43	0,006*
Tanı Yaşı	Ort±SS	51,30±16,41	56,76±13,70	53,74±14,58	0,000*
Lökosit (x10⁹/L)	Ort±SS	10.389,69±3.992,3	15.641,25±13.549,1	11.633,30±4.876,5	0,000*
Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS	13,43±1,80	11,56±2,83	17,96±8,23	0,000*
Hemotokrit (%)	Ort±SS	31,63±17,93	22,12±20,04	55,03±24,38	0,000*
Trombosit (x10⁹/L)	Ort±SS	902.629±330.34	484.405±371.14	475.959±262.04	0,000*
LDH (U/L)	Ort±SS	314,13±145,33	625,58±404,13	302,00±153,75	0,000*
Dalak Boyut (mm)	Ort±SS	127,92±21,88	188,27±46,97	129,13±20,47	0,000*
Takip Süresi (Ay)	Ort±SS	78,09±60,57	63,92±53,84	70,76±54,15	0,013*
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	Ort±SS	80,92±62,63	65,83±54,19	72,19±54,78	0,012*
Kanama	n (%)	76 (%18,4)	50 (%27,8)	47 (%13,1)	0,000*
Flebotomi	n (%)	9 (%2,2)	10 (%5,6)	313 (%87,4)	0,000*
KVS risk	n (%)	272 (%65,9)	109 (%60,6)	282 (%78,8)	0,000*
JAKV617F	n (%)	255 (%61,7)	135 (%75,0)	277 (%77,4)	0,000*
Tromboz	n (%)	130 (%31,5)	49 (%27,2)	133 (%37,2)	0,050
Exitus	n (%)	42 (%10,2)	62 (%34,4)	33 (%9,2)	0,000*

4.1.3. Tüm Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlişkili Klinik Özellikler

Olguların %29.9'unda (n=284) JAK2V617F mutasyonu negatif, %70.1'inde (n=667) JAK2V617F mutasyonu pozitifdir.

ET'li olguların %61.7'sinde (n=255), PMF'li olguların %75'inde (n=135) ve PV'lı olguların ise %77.4'ünde (n=277) JAK2V617F mutasyonu pozitif saptanmıştır.

JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif olgular arasında cinsiyet oranları açısından fark saptanmamıştır (Erkek cinsiyet oranları pozitif %48.7, negatif %53.5 kadın cinsiyet oranları ise sırasıyla %51.3 ve %46.5; p=0.176). JAK2V617F-pozitif grupta JAK2V617F-negatif gruba göre ortalama yaş ve tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla 60.46 (SS 14.75), 56.23 (SS 15.75); p=0.001 ve 54.57 (SS 15.02), 50.17 (SS 15.75); p=0.001).

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan grupta tanı sırasındaki Hgb düzeyi ve Htc değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 15.13 g/dl (SS 6.7), 13.96 g/dl (SS 3.26); p=0.001 ve %40.17 (SS 26.56), %35.03 (SS 19.47); p=0.001). JAK2V617F mutasyonu pozitif grupta negatif gruba göre tanıdaki ortalama lökosit sayısı belirgin yüksek bulunmuştur (sırasıyla 12.748/mm³ (SS 8.251), 9.746/mm³ (SS 3.881); p=0.001). JAK2V617F mutasyonu pozitif grupta negatif gruba göre tanıdaki ortalama trombosit sayısı düşük olma eğilimindedir. (sırasıyla 640.691/mm³ (SS 338.070), 714.897/mm³ (SS 456.203); p=0.057).

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan grupta tanıdaki dalak boyutu ve LDH düzeyi diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (sırasıyla 143.2 (SS 39.1), 131.7 (SS 27.7); p=0.001 ve 382.31 (SS 266.94), 336.12 (SS 215.93); p=0.002). JAK2V617F mutasyonu olanların LDH yüksekliği, mutasyonu olmayan gruba göre belirgin olarak daha sık bulunmuştur (sırasıyla %57, %45.4; p=0.001). Benzer şekilde JAK2V617F-pozitif olan grupta splenomegali oranı, negatif olan gruba kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla %40, %24; p=0.001)

Tüm olguların %18.2'sinde (n=173) kanama, %32.8'inde (n=312) tromboz gelişmiştir. Total tromboz sıklığı JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta %35.4 (n=236), JAK2V617F mutasyonu negatif grupta %26.8 (n=76) olup JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0.01). JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grubun %22'sinde (n=147) arteriyel tromboz, %10.9'unda (n=73) venöz tromboz ve %2.4'ünde (n=16) kombine arteriyel+venöz tromboz gelişmiştir. JAK2V617F mutasyonu negatif olan grupta arteriyel tromboz oranı %19.7 (n=56), venöz tromboz oranı %4.6 (n=13) ve kombine arteriyel+venöz tromboz oranı %2.1 (n=6) saptanmıştır. Ayı ayrı bakıldığında

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan MPN'de venöz tromboz sıklığı JAK2V617F mutasyonunu taşımayan gruba göre anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla %13.5; %7; $p=0.004$). Fakat arteriyel tromboz açısından mutasyonu olan ve olmayan grup arasında bir fark yoktur (sırasıyla %24.6; %21.8; $p=0.361$).

JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif grup arasında kanama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %19.3, %15.5; $p=0.159$).

JAK2V617F mutasyonu taşıyan grupta KVS risk faktörleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %64.1; $p=0.014$).

JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta negatif gruba göre flebotomi oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla %38.2, %27.1; $p=0.001$).

JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif olgular arasında takip süresi benzerdir (sırasıyla 71.69 ay (SS 56.60), 74.91 ay (SS 58.50); $p=0.538$).

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan MPN grubu arasında lösemiye dönüşüm, ölüm ve splenektomi oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.454$; $p=0.072$ ve $p=0.896$)

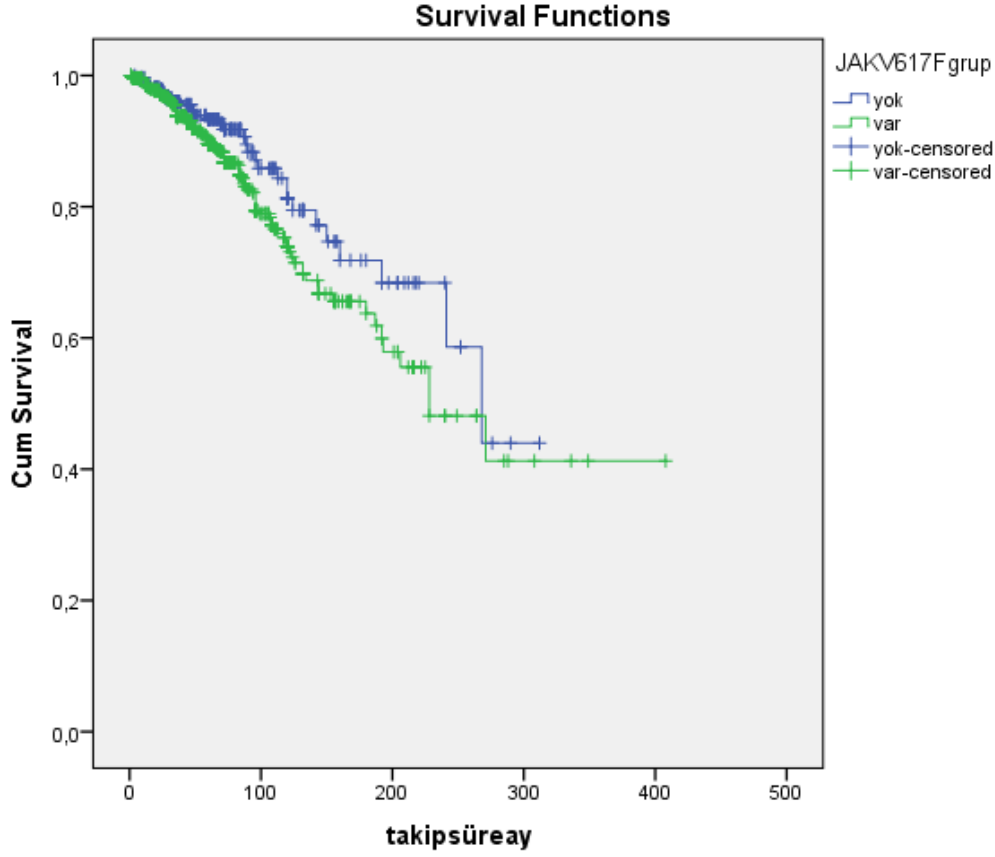
Her iki grup karşılaştırıldığında; hidroksiüre, rüksolitinib ve varfarin kullanımının JAK2V617F pozitif grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. (sırasıyla %86.2, %65.8; $p=0.001$, %7.6, %3.9; $p=0.031$ ve %10.9, %6; $p=0.017$) Aksine anagrelid kullanımı, JAK2V617F mutasyonu taşımayan grupta belirgin olarak yüksektir (%12.7, %6.4; $p=0.001$).

JAK2V617 olan ve olmayan MPN grubunda asetilsalisilik asit kullanımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla %86.7, %90.1; $p=0.134$).

Tablo 13. Tüm hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili klinik özellikler.

	Klinik Değişken	JAK2 Mutasyonu Negatif	JAK2 Mutasyonu Pozitif	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	132 (%46,5)	342 (%51,3)	0,176
	Erkek	152 (%53,5)	325 (%48,7)	
Yaş	Ort±SS	56,23±15,75	60,46±14,75	0,000*
Tanı Yaşı	Ort±SS	50,17±15,75	54,57±15,02	0,000*
Lökosit (x10⁹/L)	Ort±SS	9.746,44±3.881,2	12.748,27±8.251,3	0,000*
Hemogloblin (g/dL)	Ort±SS	13,96±3,26	15,13±6,70	0,000*
Hemotokrit (%)	Ort±SS	35,03±19,47	40,17±26,56	0,000*
Trombosit (x10⁹/L)	Ort±SS	714.897±456.20	640.691±338.07	0,057
LDH (U/L)	Ort±SS	336,12±215,93	382,31±266,94	0,002*
Dalak Boyut (mm)	Ort±SS	131,71±27,78	143,24±39,11	0,000*
Takip Süresi (Ay)	Ort±SS	74,91±58,50	71,69±56,60	0,538
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	Ort±SS	76,84±58,96	73,90±58,25	0,510
Kanama	n (%)	44 (%15,5)	129 (%19,3)	0,159
Flebotomi	n (%)	77 (%27,1)	255 (%38,2)	0,001*
KVS risk	n (%)	182 (%64,1)	481 (%72,1)	0,014*
Tromboz	n (%)	76 (%26,8)	236 (%35,4)	0,010*
Exitus	n (%)	32 (%11,3)	105 (%15,7)	0,072

* = p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 5. Olgularda JAK2 mutasyonu ilişkili sağkalım çizelgesi

JAK2V617F mutasyonu taşıyan olgularda OS, bu mutasyonu taşımayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa olarak bulunmuştur ($p=0.05$)

4.1.4. Esansiyel Trombositemi Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlgili Klinik Özellikler

ET tanılı olguların %38.2'sinde ($n=158$) JAK2V617F mutasyonu negatif, %61.8'inde ($n=255$) JAK2V617F mutasyonu pozitifdir.

JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif olan ET'li olgular arasında ortalama yaş ve tanı yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.16$ ve $p=0.129$). ET'li hastalarda JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif olan grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmamıştır ($p=0.109$).

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan grupta tanı sırasındaki Hgb düzeyi ve ortalama lökosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.004$). JAK2V617F

mutasyonunu taşımayan grupta ise tanı sırasındaki ortalama trombosit değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.003$).

Her iki grup arasında tanı sırasındaki serum LDH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.8$). ET'li hastalar arasında dalak boyutu, KVS risk ile JAK2V617F mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.137$ ve $p=0.280$)

*ET'li olguların %18.4'ünde ($n=76$) kanama, %31.5'inde ($n=130$) tromboz gelişmiştir. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ET tanılı olguların %34.9'unda ($n=89$), JAK2V617F mutasyonu negatif olanların ise %25.9'unda ($n=41$) tromboz saptanmış olup; her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.057$). Aynı ayrı bakıldığında her iki grup arasında arteriyel tromboz açısından fark saptanmazken ($p=0.391$), venöz tromboz oranları JAK2V617F mutasyonu taşıyanlarda, taşımayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla %13.3, %5.7; $p=0.014$). Her iki grup arasında kanama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0.588$).

İki grup arasında tedavi modaliteleri değerlendirildiğinde, JAK2V617F mutasyonu taşıyan grupta hidroksiüre kullanımı taşımayan gruba göre anlamlı derece yüksek, anagrelid kullanımı ise belirgin olarak düşüktür. (sırasıyla %80.8, %70.9; $p=0.02$ ve %9.8, %17.7; $p=0.019$)

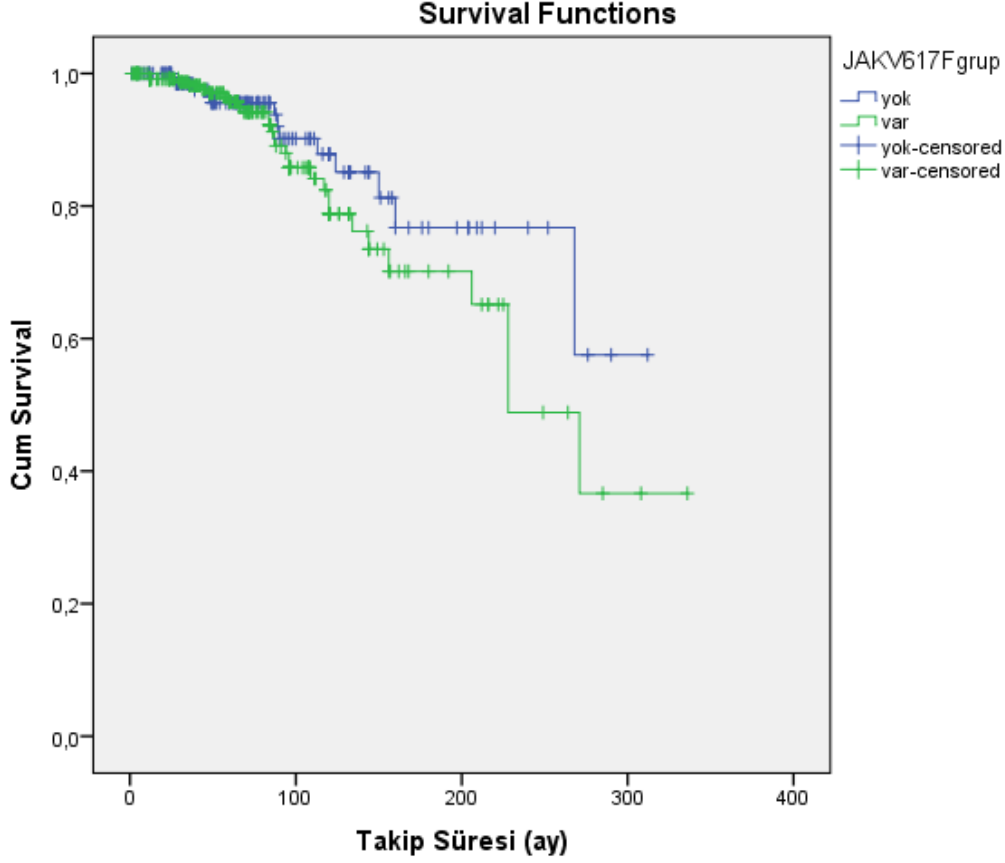
Takip sürelerine bakıldığında ET'li olgularda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarla negatif olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla 76.49 ay (SS 58.55), 80.66 ay (SS 63.80); $p=0.805$).

ET olgularının 2'sinde (%0.5) lösemiye transformasyon gerçekleşmiştir. Lösemiye transforme olan iki olgu da JAK2V617F mutasyonu negatiftir. İki grup arasında ölüm oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.304$)

Tablo 14. Esansiyel Trombositemi tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili klinik özellikler.

	Klinik Değişken	JAK2 Mutasyonu Negatif	JAK2 Mutasyonu Pozitif	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	93 (%58,9)	170 (%66,7)	0,109
	Erkek	65 (%41,1)	85 (%33,3)	
Yaş	Ort±SS	56,13±16,34	58,69±16,32	0,160
Tanı Yaşı	Ort±SS	49,61±16,27	52,35±16,44	0,129
Lökosit (x10⁹/L)	Ort±SS	9.695,63±3.125,5	10.819,73±4.396,6	0,004*
Hemogloblin (g/dL)	Ort±SS	12,88±1,89	13,76±1,65	0,000*
Hemotokrit (%)	Ort±SS	29,77±17,52	32,78±18,12	0,000*
Trombosit (x10⁹/L)	Ort±SS	972.075±381.44	859.600±286.74	0,003*
LDH (U/L)	Ort±SS	312,81±138,58	314,95±149,63	0,800
Dalak Boyut (mm)	Ort±SS	125,29±17,65	129,55±24,02	0,137
Takip Süresi (Ay)	Ort±SS	80,66±63,80	76,49±58,55	0,805
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	Ort±SS	82,41±64,37	80,00±61,63	0,966
Kanama	n (%)	27 (%17,1)	49 (%19,2)	0,588
Flebotomi	n (%)	2 (%1,3)	7 (%2,7)	0,263
KVS risk	n (%)	99 (%62,7)	173 (%67,8)	0,280
Tromboz	n (%)	41 (%25,9)	89 (%34,9)	0,057
Exitus	n (%)	13 (%8,2)	29 (%11,4)	0,304

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 6. Esansiyel Trombositemi tanılı olgularda JAK2 mutasyonu ilişkili sağkalım çizelgesi JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan ET olguları arasında OS benzer bulunmuştur ($p=0.201$)

4.1.5. Primer Miyelofibroz Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlgili Klinik Özellikler

PMF tanılı olguların %25'inde ($n=45$) JAK2V617F mutasyonu negatif, %75'inde ($n=135$) JAK2V617F mutasyonu pozitifdir.

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan PMF grubunda taşımayan gruba göre erkek cinsiyet oranı belirgin yüksek bulunmuştur (sırasıyla %49.6, %28.9; $p=0.015$). JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif olan PMF tanılı olgular arasında ortalama yaş ve tanı yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0.325$ ve $p=0.204$).

*JAK2V617F mutasyonu pozitif PMF tanılı olgularda negatif olanlara göre ortalama lökosit sayısı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla 17.199/mm³ (SS 14.893), 10.966/mm³ (SS 6.442); $p=0.007$). JAK2V617F mutasyonu pozitif PMF'de tanı sırasında ortalama Hgb düzeyi negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla 11.9 g/dl (SS 2.91), 10.5

g/dl (SS 2.36); $p=0.002$). JAK2V617F mutasyonu taşıyan PMF grubunda tanı sırasında ortalama trombosit sayısı, taşımayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (sırasıyla 446.980/mm³ (SS 351.819), 596.680 (SS 407.730); $p=0.02$)

*JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatif PMF tanılı olgular arasında LDH düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.305$)

*PMF olgularında JAK2V617F mutasyonunu taşıyan grupta tanı sırasında ortalama dalak boyutu taşımayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 194 mm (SS 47), 168 mm (SS 39); $p=0.003$). Benzer şekilde JAK2V617F mutasyonu pozitif olan grupta splenomegali sıklığı negatif gruba oranla belirgin olarak daha yüksektir (sırasıyla %91.8, %75.5; $p=0.038$) Her iki grup arasında splenektomi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.523$)

Flebotomi yapılan PMF'li 10 olgunun tamamı JAK2V617F pozitif grubundadır.

PMF'li olguların %27.8'inde ($n=50$) kanama, %27.2'sinde ($n=49$) tromboz gelişmiştir. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan PMF tanılı olguların %26.7'sinde ($n=36$), JAK2V617F mutasyonu negatif olanların ise %28.9'unda ($n=13$) tromboz saptanmış olup; her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.772$). Aynı ayrı bakıldığında JAK2V617F mutasyonu taşıyan ile taşımayan PMF olguları arasında arteriyel ve venöz tromboz sıklığı açısından bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.057$ ve $p=0.71$). Her iki grup arasında kanama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0.337$)

JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarda, KVS risk faktörü negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla %65.9, %44.4; $p=0.011$)

Her iki grup arasında tedavi modaliteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yalnızca azasitidin tedavisi verilen olguların tamamı ($n=7$) JAK2V617F mutasyonu taşıyan gruptadır.

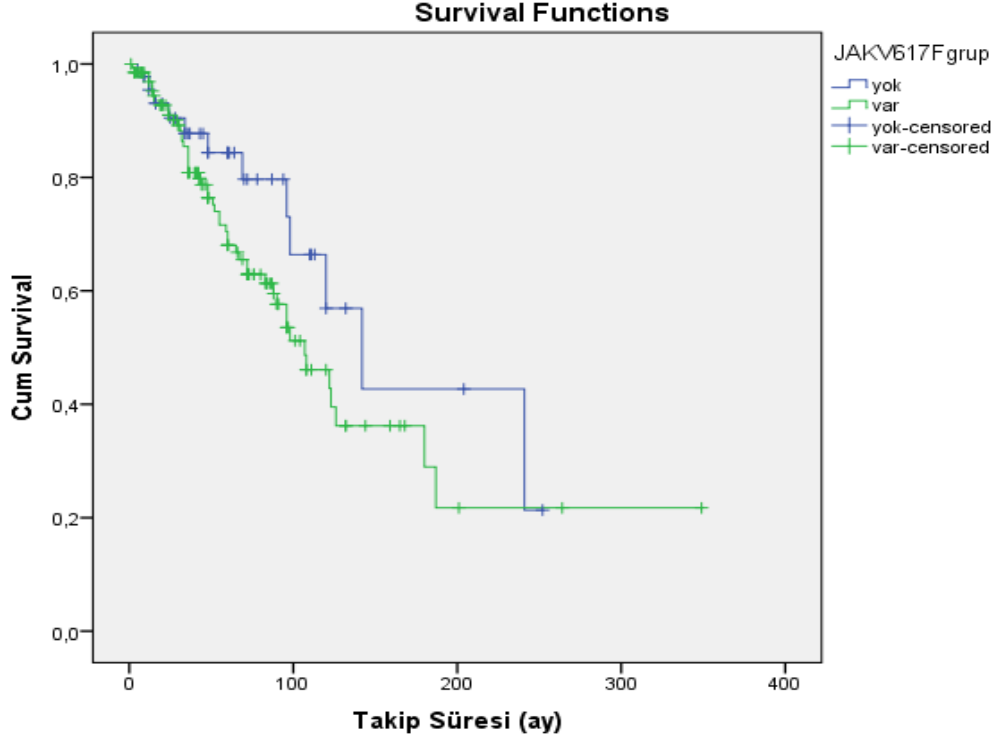
PMF olgularının 12'sinde (%6.7) akut lösemiye transformasyon gerçekleşmiştir. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan olgular arasında lösemiye dönüşüm açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %7.4; %4.4; $p=0.384$). Her iki grup arasında ölüm oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.205$)

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan PMF tanılı olgular takip süreleri ve OS'ye bakıldığında PMF'li olgularda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarla negatif olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (sırasıyla 62.17 ay (SS 52.58), 69.16 ay (SS 57.77); p=0.5 ve 63.85 ay (SS 53.16), 71.76 ay (SS 57.37); p=0.357)

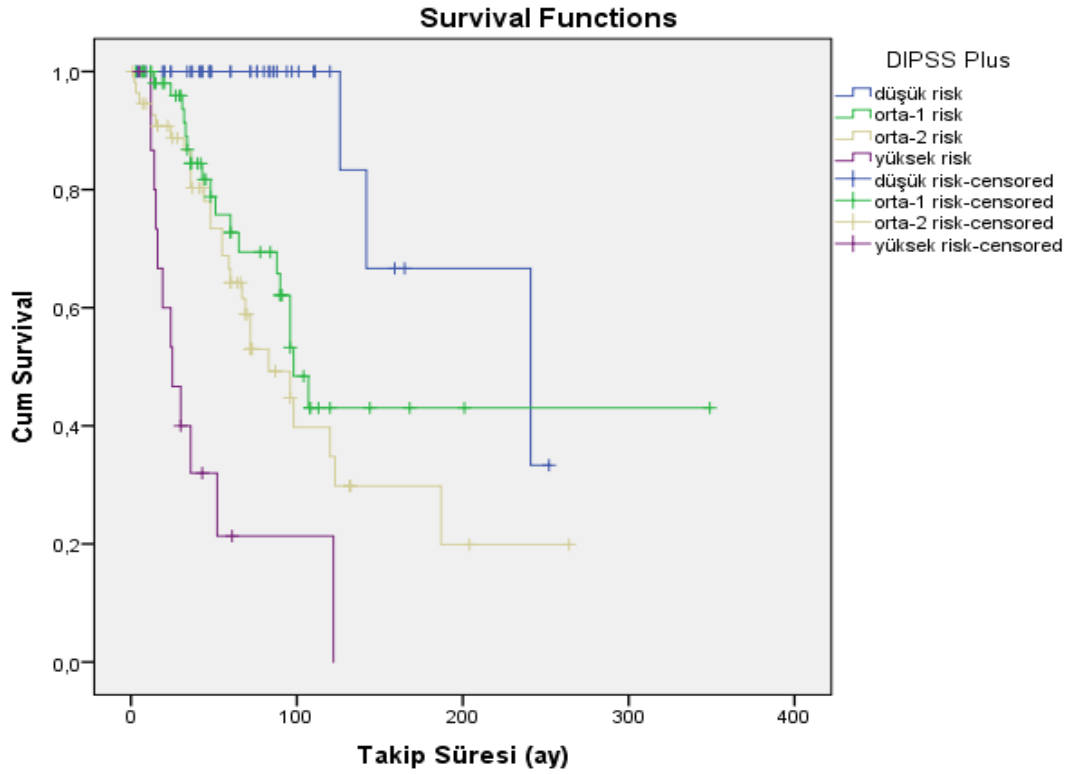
Tablo 15. Primer Miyelofibrozis tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili klinik özellikler.

	Klinik Değişken	JAK2 Mutasyonu Negatif	JAK2 Mutasyonu Pozitif	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	32 (%71,1)	68 (%50,4)	0,015*
	Erkek	13 (%28,9)	67 (%49,6)	
Yaş	Ort±SS	60,62±13,43	62,58±13,24	0,325
Tanı Yaşı	Ort±SS	54,78±13,86	57,42±13,63	0,204
Lökosit (x10⁹/L)	Ort±SS	10.966,22±6.442,0	17.199,59±14.893,5	0,007*
Hemoglobin (g/dL)	Ort±SS	10,51±2,26	11,91±2,91	0,002*
Hemotokrit (%)	Ort±SS	20,20±18,08	22,76±20,68	0,133
Trombosit (x10⁹/L)	Ort±SS	596.680±407.73	446.980±351.81	0,020*
LDH (U/L)	Ort±SS	579,47±370,96	640,96±414,77	0,305
Dalak Boyut (mm)	Ort±SS	168,69±39,38	194,80±47,61	0,003*
Takip Süresi (Ay)	Ort±SS	69,16±57,77	62,17±52,58	0,500
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	Ort±SS	71,76±57,37	63,85±53,16	0,357
Kanama	n (%)	10 (%22,2)	40 (%29,6)	0,337
Flebotomi	n (%)	0 (%0,0)	10 (%7,4)	0,052
KVS risk	n (%)	20 (%44,4)	89 (%65,9)	0,011*
Tromboz	n (%)	13 (%28,9)	36 (%26,7)	0,772
Exitus	n (%)	12 (%26,7)	50 (%37,0)	0,205

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

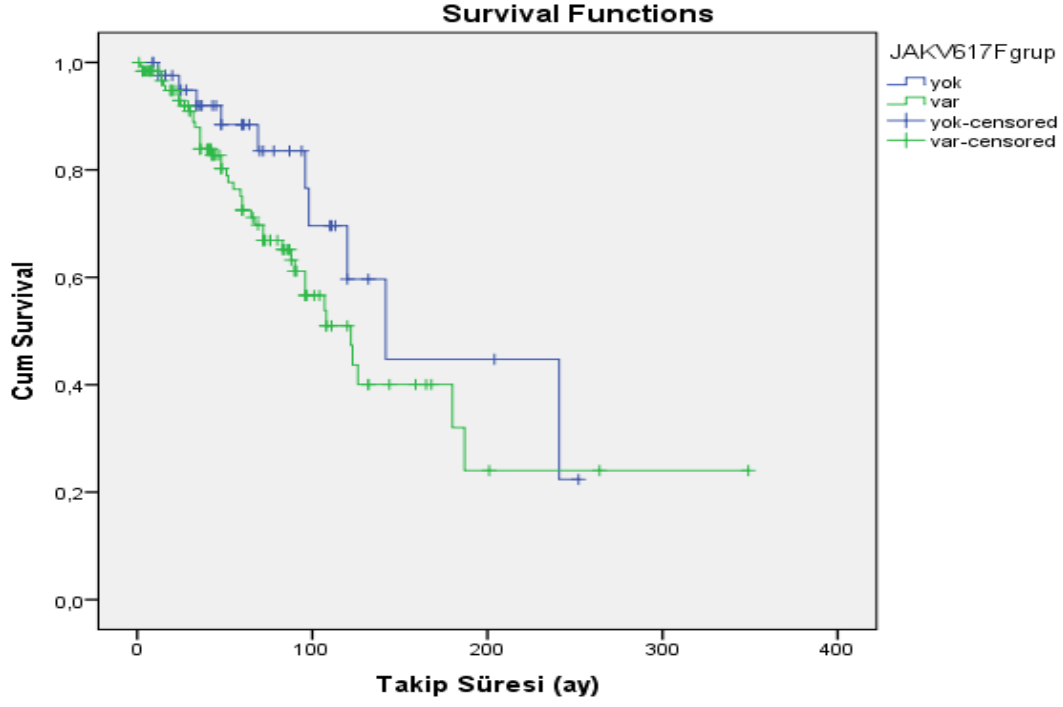


Grafik 7. Primer Miyelofibrozis tanılı olgularda JAK2 mutasyonu ilişkili sağkalım çizelgesi
JAK2V617F mutasyonu olan ve olmayan PMF olguları arasında OS benzer bulunmuştur ($p=0.137$)



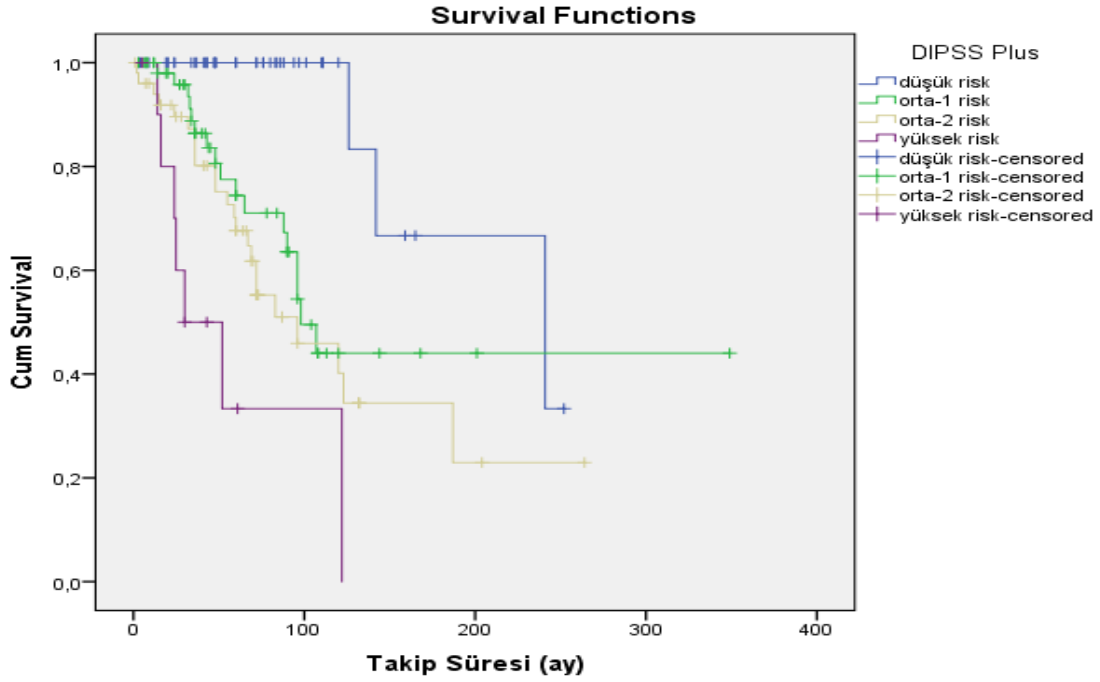
Grafik 8. Primer Miyelofibrozis tanılı olgularda DIPSS Plus ilişkili sağkalım çizelgesi

PMF olguları 'DIPSS-plus' kriterlerine göre düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek riskli olarak gruplandırıldığı zaman yüksek riskli grupta diğerlerine göre OS anlamlı olarak kısa bulunmuştur ($p=0.001$)



Grafik 9. Primer Miyelofibrozis tanılı olgularda JAK2 mutasyonu ilişkili leukemia free sağkalım çizelgesi

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan PMF olguları arasında LFS benzer bulunmuştur ($p=0.131$)



Grafik 10. Primer Miyelofibrozis tanılı olgularda DIPSS Plus ilişkili leukemia free sağkalım çizelgesi

PMF olguları 'DIPSS-plus' kriterlerine göre düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek riskli olarak gruplandırıldığı zaman yüksek riskli grupta diğerlerine göre LFS anlamlı olarak kısa bulunmuştur ($p=0.001$).

4.1.6. Polisitemia Vera Tanılı Olgularda JAK2V617F Mutasyonu ile İlgili Klinik Özellikler

PV tanılı olguların %22.6'sında (n=81) JAK2V617F mutasyonu negatif, %77.4'ünde (n=277) JAK2V617F mutasyonu pozitifdir.

JAK2V617F mutasyonu taşımayan PV grubunda JAK2V617F-pozitif PV grubuna göre erkek cinsiyet oranı belirgin yüksektir (sırasıyla %91.4, %62.5; $p=0.001$). JAK2V617F mutasyonu pozitif PV grubunda ortalama yaş ve tanı yaşı negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla 53.99 (SS 15.45), 61.06 (SS 13.75); $p=0.001$, 48.70 (SS 15.43), 55.22 (SS 14.02); $p=0.001$)

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan PV olgularında JAK2V617F mutasyonunu taşımayan grup ile karşılaştırıldığı zaman tanı sırasındaki ortalama lökosit sayısı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla 12.354/mm³ (SS 5.052) ve 9.167/mm³ (SS 3.179); $p=0.001$). JAK2V617F mutasyonu pozitif PV grubunda tanı sırasındaki ortalama trombosit değeri belirgin yüksektir (sırasıyla 533.577/mm³ (SS 256.680), 278.918/mm³ (SS 168.267); $p=0.001$). JAK2V617F mutasyonu olan ve olmayan PV olguları arasında tanı sırasındaki Hgb ve Hct düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.958$ ve $p=0.578$).

JAK2V617F mutasyonu taşıyan PV olgularında, dalak boyutları açısından bu mutasyonu taşımayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (sırasıyla 130 mm (SS 20), 123 mm (SS 18); $p=0.001$) Ayrıca, benzer şekilde JAK2V617F mutasyonu pozitif PV olgularında splenomegali sıklığı negatif gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. (sırasıyla %28.2, %12.4; $p=0.013$). Serum LDH düzeyine göre her iki grup karşılaştırıldığında, JAK2V617F mutasyonu pozitif grupta negatif gruba kıyasla LDH düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 318.2 (SS 163), 246.4 (SS 95); $p=0.001$).

PV olgularının %13.1'inde (n=47) kanama, %37.2'sinde (n=133) tromboz gelişmiştir. JAK2V617F mutasyonu olan ile mutasyonu taşımayan olgular arasında kanama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0.174$). JAK2V617F mutasyonu pozitif PV grubunda total tromboz oranı JAK2V617F mutasyonu negatif olan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %40.1, %27.2; $p=0.034$). Ayrı ayrı bakıldığında JAK2V617F mutasyonu taşıyan ve taşımayan PV'de arteriyel ve venöz tromboz sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.091$ ve $p=0.674$)

Her iki grup arasında flebotomi oranları ve KVS risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.111$ ve $p=0.804$).

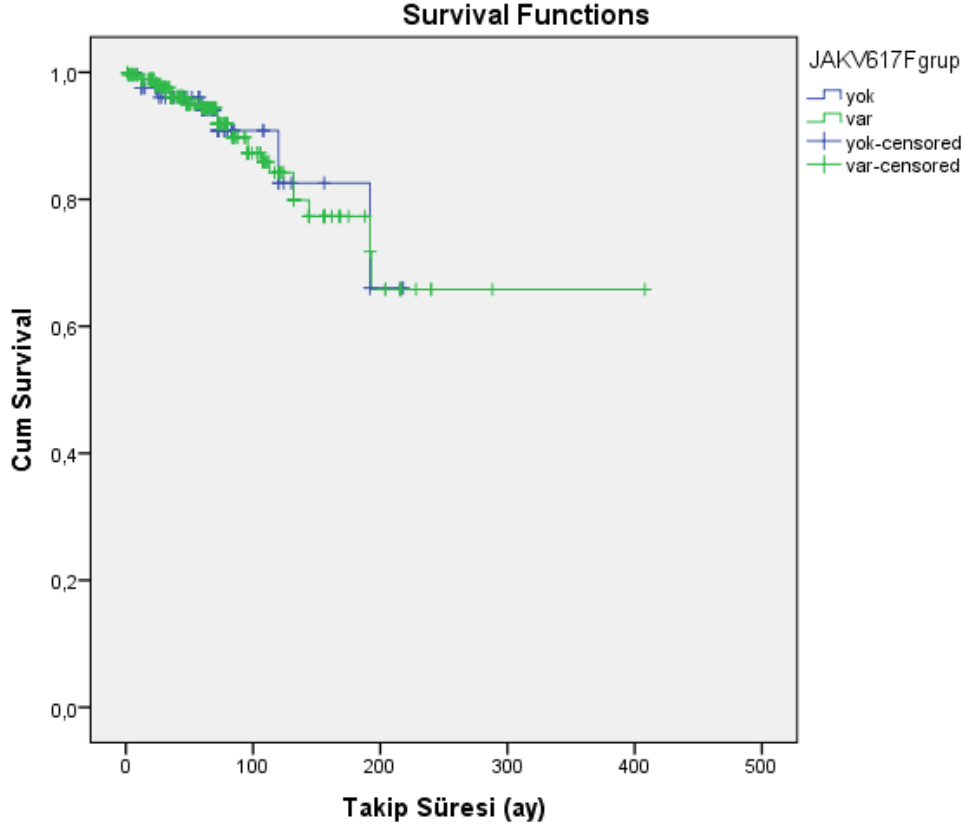
Tedavi grupları değerlendirildiğinde JAK2 mutasyonunu taşıyan PV olgularında hidroksiüre kullanımının bu mutasyonu taşımayanlara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. (sırasıyla %87.7, %43.2; $p=0.001$)

PV olgularının 2'sinde (%0.6) akut lösemiye dönüşüm, 3'ünde ise splenektomi olmuştur. Hem lösemiye dönüşüm hem de splenektomi yapılan olguların tamamı JAK2V617F mutasyonu pozitif gruptadır. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ve taşımayan PV grubu arasında lösemiye dönüşüm ve ölüm oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.598$ ve $p=0.893$)

Takip sürelerine bakıldığında ET'li olgularda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarla negatif olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla 71.90 ay (SS 56.29), 66.89 ay (SS 46.2); $p=0.77$).

Tablo 16. Polistemia Vera tanı hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili klinik özellikler.

	Klinik Değişken	JAK2 Mutasyonu Negatif	JAK2 Mutasyonu Pozitif	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	7 (%8,6)	104 (%37,5)	0,000*
	Erkek	74 (%91,4)	173 (%62,5)	
Yaş	Ort±SS	53,99±15,45	61,06±13,75	0,000*
Tanı Yaşı	Ort±SS	48,70±15,43	55,22±14,02	0,001*
Lökosit (x10⁹/L)	Ort±SS	9.167,90±3.179,9	12.354,22±5.052,0	0,000*
Hemogloblin (g/dL)	Ort±SS	17,98±1,56	17,95±9,32	0,958
Hemotokrit (%)	Ort±SS	53,54±5,78	55,46±27,54	0,578
Trombosit (x10⁹/L)	Ort±SS	278.918±168.26	533.577±256.68	0,000*
LDH (U/L)	Ort±SS	246,40±95,08	318,26±163,66	0,000*
Dalak Boyut (mm)	Ort±SS	123,68±18,72	130,72±20,72	0,000*
Takip Süresi (Ay)	Ort±SS	66,89±46,20	71,90±56,29	0,770
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	Ort±SS	68,80±47,05	73,18±56,88	0,918
Kanama	n (%)	7 (%8,6)	40 (%14,4)	0,174
Flebotomi	n (%)	75 (%92,6)	238 (%85,9)	0,111
KVS risk	n (%)	63 (%77,8)	219 (%79,1)	0,804
Tromboz	n (%)	22 (%27,2)	111 (%40,1)	0,034*
Exitus	n (%)	7 (%8,6)	26 (%9,4)	0,839



Grafik 11. Polistemia Vera tanılı olgularda JAK2 mutasyonu ilişkili sağkalım çizelgesi

JAK2V617F mutasyonunu saptanan ve saptanmayan PV olguları arasında OS benzer görülmüştür. ($p=0.938$)

4.1.7. Tüm Olgularla İlişkili Tromboz Verileri

Tromboz grubu içerisinde kadınların oranı %43.3 ($n=135$), erkeklerin oranı %56.7 ($n=177$) olup, tromboz grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda erkek cinsiyet mevcuttur ($p=0.005$). Trombozu olan grupta ortalama yaş ve tanı yaşı olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 61.78 (SS 14.18), 57.94 (SS 15.48); $p=0.001$ ve 55.23 (SS 15.05), 52.29 (SS 15.44); $p=0.009$).

ET’li olguların %31.5’inde ($n=130$), PMF’li olguların %27.2’sinde ($n=49$) ve PV’li olguların ise %37.2’sinde ($n=133$) tromboz gelişmiştir.

Trombozu olan ve olmayan gruplar, tanı sırasındaki ortalama lökosit ve trombosit sayısı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.325$ ve $p=0.878$) Her iki grupta tanıdaki ortalama Hgb ve Hct düzeyleri benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0.310$ ve $p=0.207$). Ayrıca, serum LDH düzeyi ve dalak boyutuna göre de bu gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0.258$ ve

p=0.326). Benzer şekilde splenomegali görülme sıklığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (%35.6, %35; p=0.324)

Trombozu olan ve olmayan gruplarda, kanama komplikasyonuna bakıldığında, tromboz olan grupta kanama anlamlı olarak yüksektir. (sırasıyla %23.1, %15.8; p=0.006)

Trombozu olan grupta, olmayan gruba göre KVS risk ve JAK2V617F mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla %81.4, %64; p=0.001 ve %75.6, %67.4; p=0.01).

Trombozu olan ve olmayan gruplarda, flebotomi öyküsü incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.242). Ayrıca tromboz varlığında, trombozu olmayan gruba göre tedavi modalitelerinden hidroksiüre, varfarin, enoksaparin ve klopidoğrel kullanımının anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. (sırasıyla %95.5, %72.6; p=0.001, %27.6, %0.6; p=0.001, %25.3, %4.2; p=0.001 ve %18.6, %0.3; p=0.001). Ayrıca asetisalisilik asit tedavisinin tromboz olmayan grupta daha yüksek oranda kullanılmış olduğu saptanmıştır (sırasıyla %92, %78.8; p=0.001).

Tromboz olan grupta splenektomi oranı %3.5 (n=11), tromboz olmayan grupta bu oran %1.5 (n=10) olarak bulunmuş olup, tromboz olan grupta hafifçe daha yüksek olarak saptanmıştır. (p=0.053)

Trombozu olmayan grupta, lösemiye dönüşüm oranı anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla %2.3, %0.3; p=0.022)

Azasitidin kullanımı ve allogeneik kök hücre nakli (AHKHN) sadece tromboz olmayan grupta görülmüştür. (sırasıyla %1.3 ve %1.4)

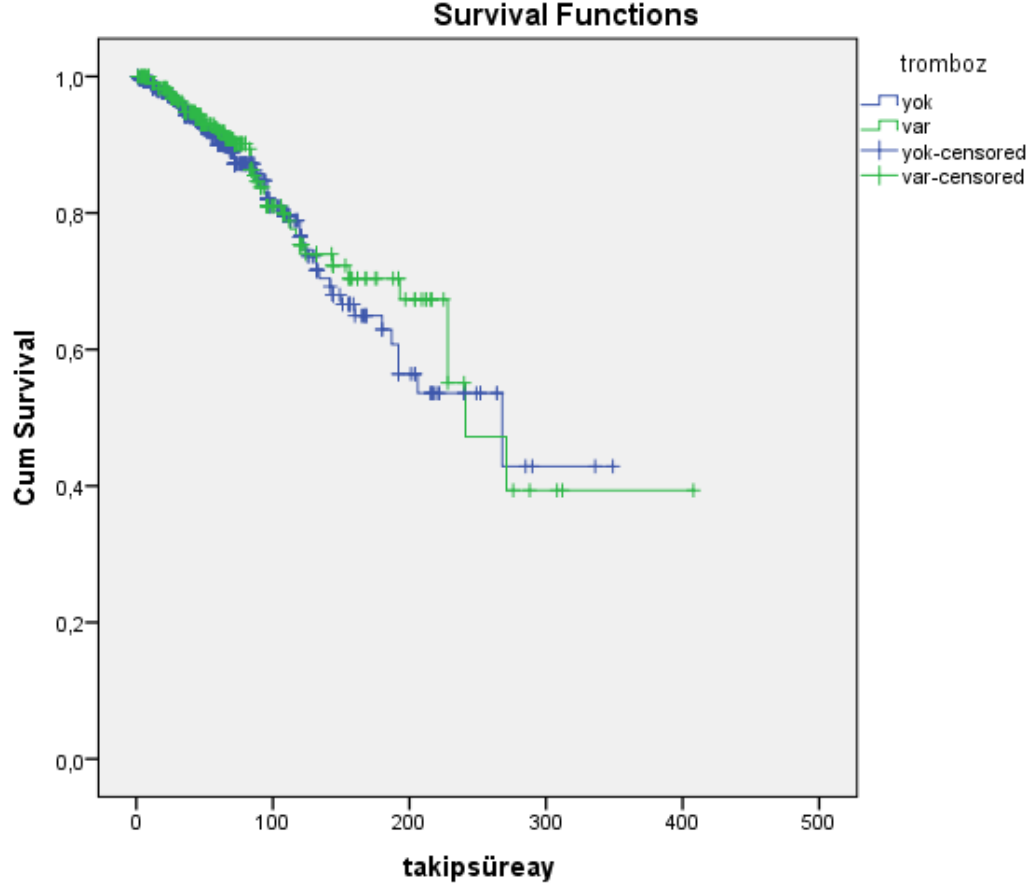
Her iki grup arasında ölüm oranının da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0.686).

Hem takip süresi hem de tüm yaşam süresi, tromboz olan grupta olmayan gruba oranla anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 79.51 ay (SS 62.91), 69.30 ay (SS 53.88); p=0.028 ve 82.09 ay (SS 65.78), 71.21 ay (54.20); p=0.042).

Tablo 17. Tromboz ilişkili klinik özellikler.

	Klinik Değişken	Tromboz Yok	Tromboz Var	p-değeri
Cinsiyet n (%)	Kadın Erkek	339 (%53,1) 300 (%46,9)	135 (%43,3) 177 (%56,7)	0,005*
Yaş (Ort±SS)	-	57,94±15,48	61,78±14,18	0,001*
Tanı Yaşı (Ort±SS)	-	52,29±15,44	55,23±15,05	0,009*
Kanama n (%)	Yok Var	538 (%84,2) 101 (%15,8)	240 (%76,9) 72 (%23,1)	0,006*
Flebotomi n (%)	Yok Var	424 (%66,4) 215 (%33,6)	195 (%62,5) 117 (%37,5)	0,242
KVS risk n (%)	Yok Var	230 (%36,0) 409 (%64,0)	58 (%18,6) 254 (%81,4)	0,000*
JAKV617F grup n (%)	Yok Var	208 (%32,6) 431 (%67,4)	76 (%24,4) 236 (%75,6)	0,010*
Lökosit (x10⁹/L)	-	11.735,51±7.022,06	12.090,05±8.002,51	0,325
Hemoglobin (g/dL)	-	14,80±6,84	14,73±3,25	0,310
Hemotokrit (%)	-	37,84±19,81	40,27±32,61	0,207
Trombosit (x10⁹/L)	-	661.874±382,71	664.854±370,38	0,878
LDH (U/L)	-	371,31±268,67	362,79±219,69	0,258
Dalak Boyut (mm)	-	139,17±36,27	141,09±36,90	0,326
Takip Süresi (Ay)	-	69,30±53,88	79,51±62,91	0,028*
Tüm Yaşam Süresi (Ay)	-	71,21±54,20	82,09±65,78	0,042*

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 12. Olgularda tromboz ilişkili sağkalım çizelgesi

Tromboz ile komplike olan ve olmayan gruplar arasında OS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.520$)

4.1.8. Tüm Olgularla İlişkili Arter Tromboz Verileri

Arter trombozu grubu içerisinde kadınların oranı %38.9 ($n=88$), erkeklerin oranı %61.1 ($n=138$)'dir. Dolayısıyla arter trombozu grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde erkek cinsiyet mevcuttur ($p=0.001$). Arter trombozu olan grupta ortalama yaş ve tanı yaşı olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 65.56 (SS 12.24), 57.22 (SS 15.46); $p=0.001$ ve 59.32 (SS 13.09), 51.36 (SS 15.55); $p=0.001$)

ET'li olguların %44.7'si ($n=101$), PMF'li olguların %12.4'ü ($n=28$), PV'li olguların ise %42.9'u ($n=97$) arteriyel tromboz ile komplike olmuştur.

Arter trombozu grubunda tanı sırasındaki ortalama lökosit sayısı arter trombozu olmayan gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla 12.187/mm³ (SS 7.544) ve 11.695/mm³ (SS 7.163); $p=0.025$). Arter trombozu saptanan olguların tanı sırasındaki Hgb düzeyi ve ortalama trombosit sayısı arter trombozu saptanmayanlara oranla daha yüksek olduğu

bulunmuştur (sırasıyla 15.09 g/dl (SS 3.28), 14.69 g/dl (SS 6.51); $p=0.006$ ve 714.772/mm³ (SS 370.771), 647.451/mm³ (SS 379.506); $p=0.011$).

Arter trombozu olmayan grubun dalak boyutları arter trombozlu gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 141 mm (SS 37), 133 mm (SS 29); $p=0.006$). Arter trombozu grubunun %26.1'inde ($n=59$), arter trombozu olmayanların ise %38'inde ($n=276$) splenomegali saptanmış olup, arter trombozu olmayan grupta splenomegalinin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur ($p=0.008$). LDH düzeyine göre her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.602$).

Arter trombozu olan grubun sitogenetik olarak %99.1'i ($n=224$) normal karyotipe, %0.9'u ($n=2$) iyi karyotip anormalliğine sahiptir. Kötü karyotip anormalliği olan 3 olgu da arter tromboz olmayan gruptadır. Her iki grup JAK2V617F mutasyonu açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.361$).

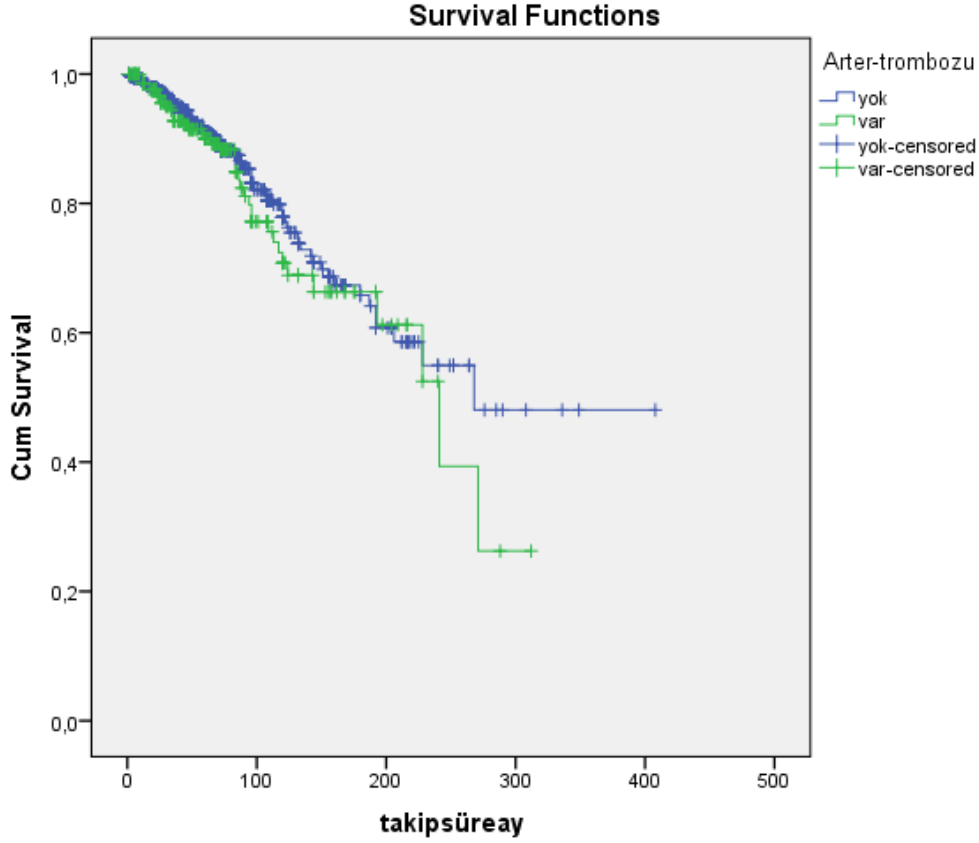
Arter trombozu olan ve olmayan gruplar arasında kanama komplikasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla %18.6, %18.1; $p=0.861$).

Arter trombozu olan grupta, flebotomi ve KVS risk arter trombozu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla %40.7, %33.1; $p=0.036$ ve %88.9, %63.7; $p=0.001$).

Her iki grup tedavi açısından değerlendirildiğinde hidroksiüre, varfarin ve klopidoğrel kullanımının arter trombozu olan grupta, olmayan gruba nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla %96.5, %75; $p=0.001$, %14.2, %8; $p=0.006$ ve %25.7, %0.3; $p=0.001$). AHKHN yapılan 9 olgunun hepsi arter trombozu olmayan gruptadır.

Arter trombozu olan ve olmayan gruplarda lösemiye dönüşüm ve ölüm oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.076$ ve $p=0.162$).

Takip süreleri değerlendirildiğinde arter trombozu olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla 75.28 ay (SS 58.14), 71.91 ay (SS 56.87); $p=0.434$).



Grafik 13. Olgularda arter-trombozu ilişkili sağkalım çizelgesi

Arter trombozu görülen ve görülmeyen gruplar OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p=0.341$)

4.1.9. Tüm Olgularla İlişkili Ven Tromboz Verileri

Ven trombozu grubu içerisinde kadınların oranı %50.9 ($n=56$), erkeklerin oranı %49.1 ($n=54$)'dir. Dolayısıyla ven trombozu grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.812$). Venöz trombozu olmayan grupta ortalama yaş ve tanı yaşı olan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 59.94 (SS 15.12), 53.54 (SS 14.39); $p=0.001$ ve 54.17 (SS 15.21), 46.25 (SS 14.82); $p=0.001$)

ET'li olguların %10.4'ünde ($n=43$), PMF'li olguların %15'inde ($n=27$) ve PV'li olguların %11.2'sinde ($n=40$) venöz tromboz gelişmiştir.

Tanı sırasındaki ortalama lökosit sayısına göre her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.066$). Ven trombozu saptanmayan olguların tanı sırasındaki Hgb düzeyi ve ortalama trombosit sayısı ven trombozu saptananlara oranla daha

yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla 14.91 g/dl (SS 6.18), 13.76 g/dl (SS 2.94); $p=0.004$ ve 674.401/mm³ (SS 381.483), 574.550 (SS 344.003); $p=0.007$).

Venöz trombozu olan grubun serum LDH düzeyi ve dalak boyutu venöz trombozu olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (sırasıyla 384.91 (SS 191.87), 366.37 (SS 260.56); $p=0.018$ ve 158 mm (SS 44), 137 mm (SS 34); $p=0.001$). Splenomegali sıklığı incelendiğinde, ven trombozu görülen grupta görülmeyen gruba oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla %56.3, %32.3; $p=0.001$). Venöz trombozlu grubun %36.4'ünde ($n=40$) LDH düzeyi normal, %63.6'sında ($n=70$) yüksektir, bu nedenle venöz tromboz olan grupta, LDH düzeyinin yüksekliği daha sık olarak bulunmuştur ($p=0.024$).

Kötü karyotip anormallliği sadece ven trombozu olmayan grupta görülmüştür ($n=3$). Venöz trombozu olan grupta JAK2V617F mutasyonu venöz trombozu olmayan gruba göre daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. (sırasıyla %81.8, %68.6; $p=0.004$)

Ven trombozu olan grup içerisinde kanama komplikasyonunun, olmayan gruba göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %33.6, %16.2; $p=0.001$)

Ven trombozu olmayan grupta, flebotomi öyküsü olan gruba kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla %36, %26.4; $p=0.046$).

Ven trombozu olan ve olmayan gruplar KVS risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.301$)

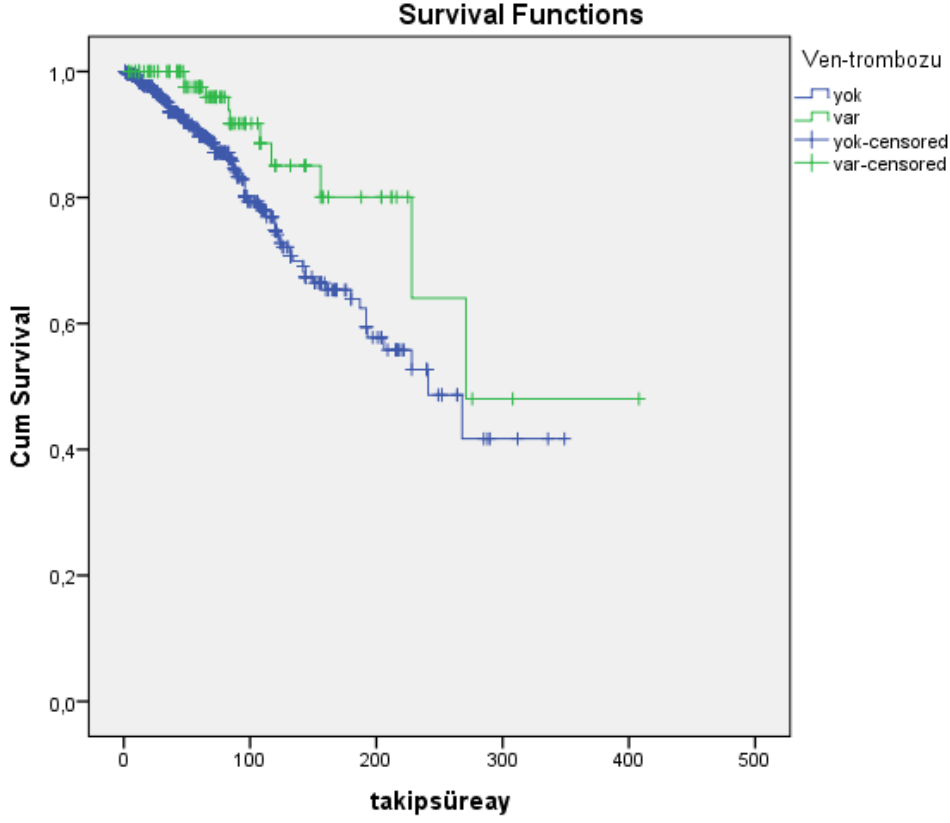
Tedavi grupları içerisinde hidroksiüre varfarin ve enoksaparin kullanımı venöz tromboz olan grupta olmayan gruba oranla belirgin olarak daha yüksektir (sırasıyla %93.6, %78.4; $p=0.001$, %60.9, %2.7; $p=0.001$ ve %54.5, %5.5; $p=0.001$). Ayrıca ASA ve peg-IFN tedavisinin, venöz trombozu olmayan grupta, olana göre daha yüksek oranda kullanıldığı saptanmıştır (sırasıyla %91.7, %57.3; $p=0.001$ ve %79.3, 20.7; $p=0.001$).

Azasitidin tedavisi alan ($n=8$), AHKHN yapılan ($n=9$) ve lösemiye dönüşüm ($n=16$) olan tüm olguların ven trombozu olmayan grupta olduğu saptanmıştır. (sırasıyla %1, %1.1, %1.9)

Ven trombozu olan grupta splenektomi oranı, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. (%7.3, %1.5; $p=0.001$)

Ven trombozu grupları, ölüm oranları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.091$)

Takip süresi ven trombozlu olgularda olmayanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur (sırasıyla 88.23 (SS 69.51), 70.61 (SS 55.07); $p=0.008$)



Grafik 14. Olgularda ven-trombozu ilişkili sağkalım çizelgesi

Ven trombozu saptanmayan grupta OS, ven trombozu ile komplike olan gruba göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

4.1.10. Tüm Olgularla İlişkili Kanama Verileri

Kanama olan 173 olguda erkeklerin oranı %45.1 ($n=78$), kadınların oranı % 54.9 ($n=95$) saptanmıştır, dolayısıyla cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.14$). Kanama olan ve olmayan gruplar ortalama yaş ve tanı yaşı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla 59.97 (SS 14.08), 59.03 (SS 15.40); $p=0.617$ ve 52.95 (SS 14.33), 53.32 (SS 15.60); $p=0.682$)

ET'li olguların %18.4'ünde ($n=76$), PMF'li olguların %27.8'sinde ($n=50$) ve PV'li olguların %13.1'inde ($n=47$) kanama komplikasyonu gelişmiştir.

Her iki grup tanı sırasındaki ortalama lökosit ve trombosit sayısına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla 12.542/mm³ (SS 8.590), 11.698/mm³ (SS 7.049); p=0.824 ve 666.131/mm³ (SS 414.351), 662.123/mm³ (SS 370.364); p=0.852). Kanama saptanmayan olguların tanı sırasındaki Hgb ve Hct düzeylerinin kanama saptananlara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla 15.03 g/dl (SS 6.31), 13.66 g/dl (SS 3.36); p=0.001 ve %39.18 (SS 25.91), %36.19 (SS 18.58); p=0.002).

Kanama olan grupta serum LDH düzeyi ve dalak boyutları kanama olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 430.66 (SS 298.82), 354.70 (SS 240.39); p=0.001 ve 149 mm (SS 43), 137 mm (SS 34); p=0.001). Kanama olan grubun %48'inde (n=83), kanama olmayanların ise %32.4'ünde (n=252) splenomegali saptanmış olup, kanama olan grupta splenomegalinin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (p=0.001).

Kanama komplikasyonu görülen olgularda tromboz oranı, görülmeyenlere oranla belirgin yüksektir (sırasıyla %41.6, %30.8; p=0.006).

Her iki grup JAK2V617F mutasyonu açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %74.6'ya %69.2; p=0.159). Benzer şekilde kanama görülen ve görülmeyen gruplar arasında da KVS risk yönünden istatistiksel olarak belirgin bir farklılığa rastlanmamıştır. (%67.6'ya %70.2; p=0.509)

Her iki grup flebotomi açısından değerlendirildiğinde, kanama olmayan grupta flebotomi oranı anlamlı şekilde daha yüksektir. (sırasıyla %37, %25.4; p=0.004)

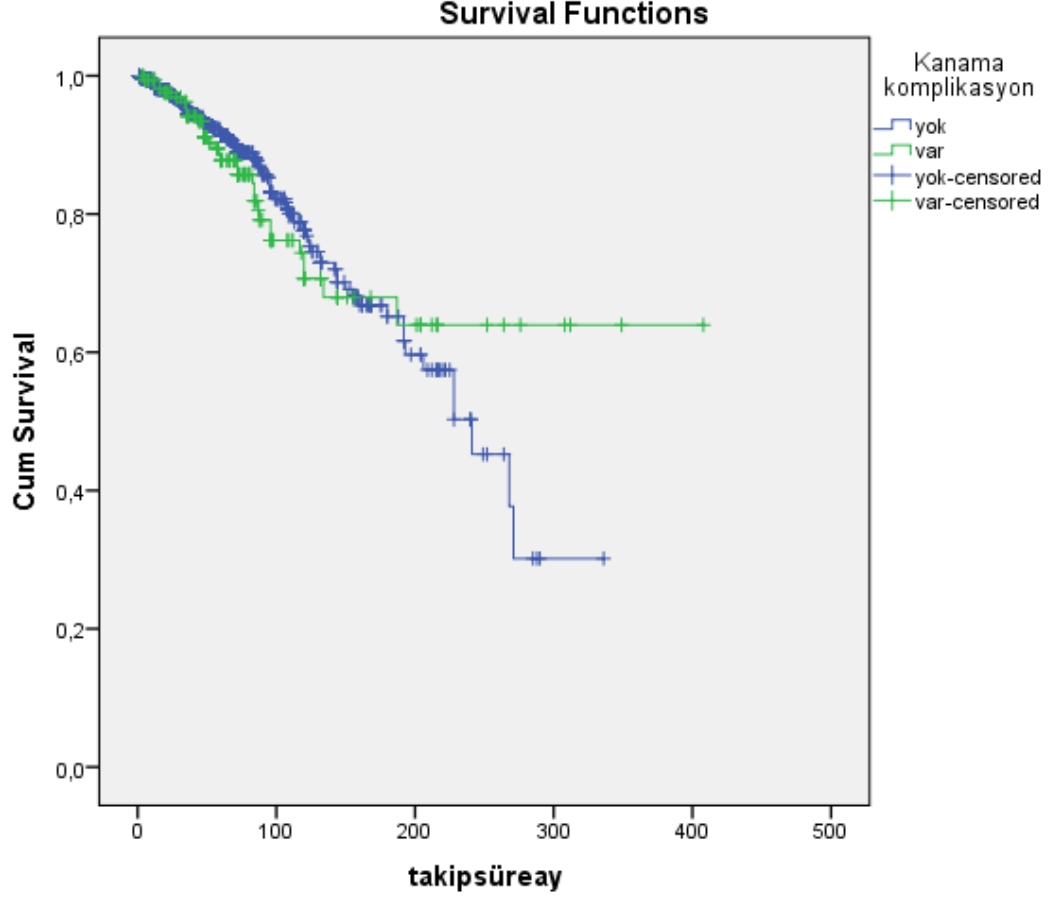
*Tedavi açısından değerlendirildiğinde hidroksiüre, anagrelid ve rüksolitinib kullanımının kanama olan grupta, olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla %86.7, %78.7; p=0.017, %13.3, %7.2; p=0.009 ve %13.3, %5; p=0.001). Benzer şekilde kanama gözlenen grupta, gözlenmeyen gruba göre varfarin ve enoksaparin daha sık kullanıldığı bulunmuştur (sırasıyla %16.8, %7.8; p=0.001 ve %20.2, %9.1; p=0.001)

Kanama olmayan grupta ASA kullanımının olan gruba oranla belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. (sırasıyla %90, %77.5; p=0.001)

Kanama olan grubun %4'ünün (n=7), olmayan grubun ise %1.8'inin (n=14) splenektomize olduğu saptanmış ve kanama grubunda splenektomi oranının daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. (p=0.070)

Kanama öyküsü olan ve olmayan gruplarda lösemiye dönüşüm ve ölüm oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %2.9, %1.4; p=0.149 ve %17.9, %13.6; p=0.146).

Kanama saptanan olguların takip süreleri kanama saptanmayanlara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 84.91 ay (SS 68.44), 69.92 ay (SS 54.02); $p=0.008$)



Grafik 15. Olgularda kanama komplikasyon ilişkili sağkalım çizelgesi

Kanama komplikasyonu olan ve olmayan gruplar arasında OS açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.868$)

5. TARTIŞMA

Philadelphia kromozomu negatif kronik myeloproliferatif neoplazmlar (MPN), kemik iliğinde bir veya daha fazla miyeloid serinin proliferasyonu ile karakterize hematopoietik kök hücrelerin klonal hastalıklarıdır ve polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalıklar; trombotik ve hemorajik komplikasyonlar ve lösemiye dönüşüm riski gibi ortak klinik özellikler göstermektedir. Kanama ve tromboz, miyeloproliferatif neoplazilerde sık görülen komplikasyonlardır ve ciddi organ hasarı ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Bu çalışmada, Ph-negatif miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) kanama, tromboembolik olay sıklığı ve lokalizasyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri ve genetik mutasyonlar arasındaki ilişkiyi, bu komplikasyonların sağkalıma etkisini ve prediktif parametreleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

Çalışmamıza DSÖ 2016 kriterlerine göre tanı almış olan İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 413 ET, 358 PV ve 180 PMF tanılı olmak üzere toplam 951 Ph-negatif MPN olgusu dahil edilmiştir.

Çalışmamızda tüm olguların yaş ortalaması 59.20 (SS 15.17), ortalama tanı yaşı 53.25 (SS 15.37)'tir. ET için yaş ortalaması 57.71 (SS 16.35), PMF için 62.09 (SS 11.28) ve PV için 59.46 (SS 14.43) bulunmuştur. Ortalama tanı yaşlarına baktığımızda ise ET grubunda 51.30 (SS 16.41), PMF grubunda 56.76 (SS 13.70), PV grubunda 53.74 (SS 14.58) olarak saptanmıştır İpek Yönel'in 2013'teki hematoloji yan dal uzmanlık tezinde toplam 184 PMF ve ET grubundaki olguların ortalama yaş ve tanı yaşı PMF grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiş. Literatüre bakıldığında ET'nin pik yaptığı yaş 50-70, PV'da ortalama tanı yaşı 57 ve PMF'in en sık görülen yaş aralığı 69-79 olarak bildirilmiştir(180-182). Çalışmamızda PMF grubunda olguların tanıdaki ortalama yaşı literatüre göre daha genç olmasına rağmen literatürle benzer şekilde PMF grubunda ortalama tanı yaşı anlamlı yüksek saptanmıştır.

Total kohortta olguların 477'si erkek ve 474'ü kadın olarak saptanmıştır. 413 ET hastasının 263'ü kadın 150'si erkek; 180 PMF hastasının 100'ü kadın, 80'si erkek; 358 PV hastasının 111'i kadın, 247'si erkektir. PV'da 20 çalışmayı içeren bir analizde cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmazken(183, 184), çalışmamızda ise PV'da erkek cinsiyet oranı belirgin daha yüksek saptanmıştır (erkek/kadın 2.2). Toplumsal çalışmalarda ET'li olguların kadınlarda

daha yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir(185, 186). Çalışmamızda bu çalışma ile paralel olarak ET'de kadın/erkek cinsiyet oranı 1.75 olarak saptanmıştır. Erişkin PMF'de yapılan çalışmalarda kadın ve erkekler cinsiyetin eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir(187-192). Bizim çalışmamızda bununla benzer şekilde PMF'de kadın/erkek oranı 1.25'dir.

Literatürde PV'da ortalama Hgb 18.4 g/dl, ET'de ortalama Hgb 13.7 g/dl olarak saptanmıştır(35, 193). PMF'da Hgb düzeyi farklılık göstermekle birlikte yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinde Hgb<10 g/dl ve %20'sinde <8 g/dl saptanmıştır(194). Bizim çalışmamızda literatür bilgisine benzer olarak PV'lı olgularda Hgb düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve PMF grubunda anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir.

Çalışmalarda PMF'de orta derecede lökositoz bildirilmiş olup,(187-192, 195, 196) dört büyük çalışmada PMF'de ortalama lökosit sayısının 10.000-14.000/mm³ arasında olduğu bulunmuştur(29). Çalışmamızda ise PMF grubunda ortalama lökosit sayısı 15.641/mm³ (SS 13.549) olarak PV ve ET grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve literatür bilgisi ile benzer seviyede olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın PMF grubunda tanı anındaki LDH düzeyi ve dalak boyutları diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla benzerdir(35, 190, 193, 194).

Çalışmamızda ET'li olguların 31.5'inde (n=130), PMF'li olguların %27.2'sinde (n=49), PV'lı olguların %37.2'sinde (n=133) tromboz saptanmıştır. Geçmiş çalışmalara bakıldığında tanı sırasında bildirilen tromboz sıklığı PV için %12-39 arasında ve ET için %11-25 arasında değişmektedir(197). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada PV'da tromboz %20.6, ET'de %15.1 ve PMF'de %9.5 oranında bildirilmiştir(198). Tefferi A.'nın yaptığı bir derlemede PV ve ET'de tromboz riskinin %20'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (199). Devendra KC. ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda PV'lı olgularda tromboz, PMF'li olgularda ise kanama gelişme oranı diğer hasta gruplarına göre anlamlı olacak düzeyde daha yüksek bulunmuştur(200).

Arteriyel tromboz, MPN'lerdeki trombozların %60-70'inden sorumludur. 494 PV ve ET tanıılı olguyu içeren bir çalışmada olguların %39'unda SVO, %22'sinde akut koroner sendrom, %22'sinde DVT ve %9'unda diğer bölgelerde DVT bildirilmiştir(18). ET ve PV'da majör trombotik olaylar arasında inme, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, angina pectoris, periferik arter hastalığı, pulmoner emboli ve kombine DVT+PE olarak bildirilmiştir (110,

201, 202). Başka bir çalışmada PV'da DVT ve pulmoner emboli sık görülürken SVO, splenik ven trombozu ve hepatik ven trombozunun nadir görüldüğü bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda PV'lı olguların %27.1'inde arteriyel; %15'inde venöz tromboz, ET'li olguların %24.5'inde arteriyel; %10.4'ünde venöz tromboz, PMF'li olguların %15.6'sında arteriyel tromboz ve %11.2'sinde venöz tromboz saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde tüm MPN grubunda arteriyel tromboz daha yüksek oranda görülmüştür. Çalışmamızda tüm MPN grubunda arteriyel tromboz içinde en sık koroner arter hastalığı, takiben SVO ve venöz tromboz içinde en sık batın içi tromboz ve takiben DVT gözlenmiştir. Literatürden farklı olarak batın içinde venöz tromboz olgu grubumuzda yüksek oranda görülmüştür. Bu nedenle batın içi trombozu olan olgularda Ph-negatif klasik MPN'lerin araştırılması öneme haiz bir durumdur.

ET'li olgularımızın %65.9'u (n=272), PMF'li olgularımızın %60.6'sı (n=109), PV'lı olgularımızın %78.8'i (n=282) KVS risk faktörlerine sahiptir. Sonuç olarak PV'lı olgu grubumuzun diğer olgu gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde daha yüksek oranda KVS risk faktörlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum yüksek KVS risk faktörlerine sahip olma oranlarının tromboz gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kander EM. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanama oranları PMF'da %30, PV'da %15.3 ve ET'de %10 bulunmuştur(203). Bizim çalışmamızda PMF olgularının %27.8'inde, PV olgularının %13.1'inde ve ET olgularının %18.4'ünde kanama komplikasyonu gelişmiştir. PMF olgu grubumuzda kanama sıklığı literatürle uyumlu şekilde ET'li ve PV'lı olgulara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ph-negatif klasik MPN tanılı olgularda yapılan çalışmalarda kanama bölgesi olarak en sık mukozal ve cilt altı kanamalar, majör kanama olarak da en sık gastrointestinal kanama bildirilmiştir(204, 205). Çalışmamızda kanama ile komplike olan 173 olgunun en sık kanama bölgeleri sırasıyla mukozal kanama, gastrointestinal kanama ve cilt altı kanamadır (sırasıyla %34.6, %31.8, %15.4). Tüm olgu grubumuzda mukozal kanama oranları diğer bölge kanamalarına göre daha yüksektir. PMF grubunda başta gastrointestinal kanama olmak üzere kanama oranlarının fazla olmasında splenomegaliye bağlı portal hipertansiyon ve varis kanamasının neden olduğu öngörülmektedir.

Çalışmamızda olguların %18.8'i (n=180) PMF tanılıdır ve DIPSS plus skorları hesaplanmıştır. DIPSS plus skoru hesaplanan olguların %6.4'ü (n=61) orta-1 risk, %5.9'u (n=56) orta-2 risk, %4.8'i (n=46) düşük risk ve %1.7'si (n=16) yüksek risk grubunda olduğu saptanmıştır.

JAK2V617F mutasyonu, JAK2 ekzon 14'te 617. kodonda valin fenilalanin değişimi sonucunda ortaya çıkar(206). MPN'lerde JAK2V617F mutasyonu ile ilişkili çalışmalar, bu mutasyonun PV'da yaklaşık %95, ET'de %55 ve PMF'da %65 oranında görüldüğünü bildirmiştir(207-209). Bizim çalışmamızda olguların toplamda %29.9'unda (n=284) JAK2V617F mutasyonu negatif, %70.1'inde (n=667) JAK2V617F mutasyonu pozitifdir. ET olgularının %61.7'sinde (255/413), PMF olgularının %75'inde (135/180), PV olgularının %77.4'ünde (277/358) JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır. Türk popülasyonunu içeren çok merkezli bir çalışmada PV'lı olguların %86'sında, ET tanılı olguların %51.5'inde ve PMF tanılı olguların %50.4'ünde JAK2V617F mutasyonu pozitif bulunmuştur(198). Çalışmamızda ET ve PMF grubunda literatüre göre daha yüksek mutasyon oranlarına rastlanmıştır. PV olgu grubumuzda JAK2V617F mutasyon sıklığımız literatürden düşük olarak saptanmıştır. JAK2V617F mutasyonu pozitif olan ve semi-kantitatif PZR yöntemiyle allel yük grubu belirlenmiş 183 olgunun 78.2'si (n=143) düşük allel yüküne ($\leq$ %50), %21.8'i (n=40) yüksek allel yüküne ($>$ %50) sahiptir.

Çalışmalarda 10 yıl içerisinde beklenen lösemik transformasyon oranı ET için %0.7-3, PV için %2.3-14.4 ve PMF'de %10-20 bildirilmiştir(35, 68, 210, 211). Ortalama takip süresi 70.76 ay olan PV olgu grubumuzda lösemik transformasyon oranı %0.6, ortalama takip süresi 78.09 ay olan ET grubumuzda %0.5 ve ortalama takip süresi 63.92 ay olan PMF grubunda %6.7 olarak saptanmıştır. 'Kaplan-Meier' analizi sonucunda PMF'de LFS, PV ve ET'ye göre belirgin kısa bulunmuştur. Sonuç olarak uzun takip süresi olan çalışmamızda tüm MPN grubunda lösemiye transformasyon oranımız %1.7'dir (n=16).

951 kişilik MPN grubumuzda hidroksiüre kullanım oranımız %80.1'dir (n=341). Literatürle uyumlu lösemiye dönüşüm oranlarımızdan yola çıkarak hidroksiüre kullanımının lösemik transformasyonla ilişkisiz olduğu yorumu yapılabilir. Tüm MPN kohortunda literatür bulguları ile benzer şekilde PMF grubunda lösemiye dönüşüm oranı diğer iki gruba göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda PMF'li olguların %34.4'ü (n=62), ET'li olguların %10.2'si (n=42), PV'lı olguların %9.2'sinde (n=33) ölüm gerçekleşmiştir. PMF'li olgularda literatürle benzer şekilde ölüm oranları daha yüksektir ve PMF grubunda ölüm oranının yüksek olmasının nedenlerinden birinin de lösemiye dönüşüm oranının sık olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Revathi Suppiah ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede PV tanılı olgularda tanı sırasında %10-20 oranında, ET'de ise %5-10 oranında karyotip anormalliği olduğu bildirilmiştir. PV'da en sık genetik anormallikler arasında trizomi 8, trizomi 9 ve delesyon 20q bildirilmiştir. Çalışmamızda tanı sırasında ET tanılı olgularda karyotip anormalliği saptanmamıştır. Reilly JT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 106 PMF tanılı olgunun 37'sinde (%34.9) tanı sırasında sitogenetik anormallik saptanmıştır(212). Bu çalışmada en sık gözlenen sitogenetik anormallikler delesyon 13q-, delesyon 20q- ve parsiyel trizomi 1q'dur (212). Başka bir PMF serisini içeren çalışmada (n=47) %32 oranında karyotip anormalliği bildirilmiştir(213). 180 PMF olgusunu içeren çalışmamızda olguların 20'sinde (%11.1) karyotip anormalliği gözlenmiş olup literatürde rastlanan orandan daha düşüktür. Karyotip anormallikleri içinde önceki çalışmalarla benzer şekilde en sık gözlediğimiz anormallik 20q delesyonu (n=4) olmuştur.

Tüm kohortta kemik iliği retikülin fibrozis derecesine bakıldığında, olguların %23.8'inde (n=226) fibrozis görülmemiş olup, %76.2'sinde (n=725) ise çeşitli derecelerde fibrozise rastlanmıştır. Keski H. tarafından yapılan bir çalışma ile karşılaştırıldığında retikülin fibrozis görülme oranının çalışmamızda daha yüksek olduğu bulunmuştur. (sırasıyla %57.4'e %76.2). Çalışmamızda fibrozis görülen 725 olgu arasında, literatürle benzer şekilde, en sık %52.6 (n=500) ile hafif fibrozis (derece 1) görülmüştür.

Olguların tanı anı trombosit grupları değerlendirildiğinde, >600.000/mm³ ve üzeri olanlar tüm hastaların %53.8'ini (n=512) oluşturmuştur, bu nedeni olarak çalışmamızda en sık tanı grubunun ET olması düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda, PMF'de PV ve ET ile kıyaslandığında ortalama yaş ve tanı yaşı ile birlikte tanıdaki ortalama lökosit sayısı belirgin yüksek, tanıdaki ortalama Hgb, Htc düzeyi ise anlamlı düşük, ortalama dalak boyutu ve LDH değeri anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca PMF grubunda lösemiye dönüşüm ve ölüm oranı diğer 2 gruba göre yüksek bulunmuş ve bununla paralel olarak PMF grubunda OS ve LFS belirgin kısa saptanmıştır. PV'da ET'ye göre JAK2V617F mutasyon sıklığı anlamlı yüksek saptanırken PMF grubundaki JAK2V617F

mutasyon sıklığı da ET'ye göre yüksek bulunmuştur. Tüm MPN kohortunda (n=951) yapılan çalışmada JAK2V617F mutasyonunu taşıyan olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek flebotomi oranı, ortalama lökosit, Hgb, Htc düzeyi gözlenmiştir. JAK2V617F mutasyonu pozitif PV'da tanı sırasındaki ortalama lökosit, trombosit sayısı ve tromboz oranı anlamlı olarak yüksek saptanırken, erkek cinsiyet oranı anlamlı düşük saptanmıştır.

JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ET grubunda tanı sırasındaki Hgb düzeyi anlamlı derecede yüksek ve ortalama trombosit sayısı düşük saptanmıştır. Ayrıca JAK2V617F-pozitif ET'de venöz tromboz sıklığı daha yüksek bulunmuştur. JAK2V617F mutasyonu pozitif PMF'de erkek cinsiyet oranı, dalak boyutu ve ortalama lökosit sayısı belirgin yüksek saptanmıştır.

Ph-negatif MPN'de 2005 yılında JAK2V617F mutasyonu tanımlandıktan sonra hastalığın patofizyolojisinin anlaşılma başlanmıştır Bu mutasyonun keşfinden sonra 'DSÖ' tarafından tanı kriterleri revize edilmiştir. JAK2V617F mutasyonu, 'DSÖ 2016' tanı kriterlerinde majör kriterlerden biri olmaya devam etmektedir. Çalışmamız oldukça büyük olgu serisini içermekte olup Türk popülasyonunda Ph negatif MPN'lerde kanama ve trombotik komplikasyonların prevalansı, klinik risk faktörleri ve JAK2V617F mutasyonu ile ilişkisini ortaya koymaya çalışmıştır. Çalışmamızın diğer bir önemli özelliği uzun takip süresi ile bu popülasyonun gerçek yaşam verilerini sunmasıdır.

6.KAYNAKÇA

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
3. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15.
4. Gilbert HS, Dameshek W. The myeloproliferative disorders. *Dis Mon*. 1970;1-52.
5. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):e270.
6. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123(10):1552-5.
7. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
8. Tefferi A. JAK2 mutations and clinical practice in myeloproliferative neoplasms. *Cancer J*. 2007;13(6):366-71.
9. Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Eloranta S, Derolf AR, et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2995-3001.
10. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):599-610.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
12. van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol*. 1997;97(1):179-84.

13. Abdulkarim K, Samuelsson J, Johansson P, Andreasson B. Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry. *Eur J Haematol.* 2017;98(6):577-83.
14. Seguro FS, Teixeira LLC, da Rosa LI, da Silva WF, Nardinelli L, Bendit I, et al. Risk factors and incidence of thrombosis in a Brazilian cohort of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):667-72.
15. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, Yi T, Tang B, Miura O, et al. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell.* 1993;74(2):227-36.
16. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood.* 2014;123(10):1544-51.
17. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia.* 2008;22(7):1299-307.
18. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica.* 2008;93(3):372-80.
19. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):3.
20. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015;5:e369.
21. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2012;120(6):1197-201.
22. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
23. Koschmieder S. How I Manage Thrombotic/Thromboembolic Complications in Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie.* 2020;40(1):47-53.

24. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-103.
25. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hanel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;9:18.
26. How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):107-18.
27. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev*. 2015;29(4):215-21.
28. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
29. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol*. 1975;12(4):339-51.
30. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):171-3.
31. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112(2):231-9.
32. Wasserman LR. The management of polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 1971;21(4):371-6.
33. Lelonek E, Matusiak L, Wrobel T, Szepietowski JC. Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera: Clinical Characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(5):496-500.
34. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(9):828-34.
35. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
36. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):441-54.

37. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2013;162(6):730-47.
38. Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood*. 1966;28(6):795-806.
39. Accurso V, Santoro M, Raso S, Contrino AD, Casimiro P, Piazza FD, et al. Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study. *Hematol Rep*. 2019;11(4):8281.
40. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood*. 2002;99(4):1144-9.
41. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33.
42. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015;90(2):162-73.
43. Buyukasik Y, Ali R, Turgut M, Saydam G, Yavuz AS, Unal A, et al. Patterns of Hydroxyurea Prescription and Use in Routine Clinical Management of Polycythemia Vera: A Multicenter Chart Review Study. *Turk J Haematol*. 2020;37(3):177-85.
44. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg*. 2001;233(4):522-7.
45. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005;42(4):206-20.
46. Arcasoy MO, Degar BA, Harris KW, Forget BG. Familial erythrocytosis associated with a short deletion in the erythropoietin receptor gene. *Blood*. 1997;89(12):4628-35.
47. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, Castaman G, Scognamiglio F, Finazzi G, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*. 2008;111(2):666-71.
48. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24.
49. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand*. 1962;172:513-23.
50. Khanal N, Giri S, Upadhyay S, Shostrom VK, Pathak R, Bhatt VR. Risk of second primary malignancies and survival of adult patients with polycythemia vera: A United States population-based retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):129-33.

51. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosi A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2002;71(1):1-6.
52. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015;5:e366.
53. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, Thiele J, Rumi E, Gisslinger H, et al. Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *Am J Hematol*. 2015;90(5):434-7.
54. Msaouel P, Lam AP, Gundabolu K, Chrysosfakis G, Yu Y, Mantzaris I, et al. Abnormal platelet count is an independent predictor of mortality in the elderly and is influenced by ethnicity. *Haematologica*. 2014;99(5):930-6.
55. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:363-70.
56. Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, Hamill RJ, Trautner BW. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *J Clin Med Res*. 2012;4(6):415-23.
57. Hsieh RW, Ravindran A, Hook CC, Begna KH, Ashrani AA, Pruthi RK, et al. Etiologies of Extreme Thrombocytosis: A Contemporary Series. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1542-50.
58. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica*. 2009;94(6):865-9.
59. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112(6):2199-204.
60. Li Y, Hetet G, Maurer AM, Chait Y, Dhermy D, Briere J. Spontaneous megakaryocyte colony formation in myeloproliferative disorders is not neutralizable by antibodies against IL3, IL6 and GM-CSF. *Br J Haematol*. 1994;87(3):471-6.
61. Kobayashi S, Teramura M, Hoshino S, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H. Circulating megakaryocyte progenitors in myeloproliferative disorders are hypersensitive to interleukin-3. *Br J Haematol*. 1993;83(4):539-44.

62. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L, Lewandowska M, Lehmann-Kopydlowska A, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2015;135(2):272-80.
63. Shammo JM, Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):552-60.
64. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, et al. Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. *Blood.* 2016;127(10):1317-24.
65. Bumm TG, Elsea C, Corbin AS, Loriaux M, Sherbenou D, Wood L, et al. Characterization of murine JAK2V617F-positive myeloproliferative disease. *Cancer Res.* 2006;66(23):11156-65.
66. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(1):94-108.
67. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, Coppin E, Finetti P, Carbuccia N, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51(8):743-55.
68. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3179-84.
69. Kwon M, Osorio S, Munoz C, Sanchez JM, Buno I, Diez-Martin JL. Essential thrombocythemia in patients with platelet counts below 600x10⁹/L: applicability of the 2008 World Health Organization diagnostic criteria revision proposal. *Am J Hematol.* 2009;84(7):452-4.
70. Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2006;83(5):443-9.
71. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012;120(25):4921-8.
72. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HA, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic

and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-44.

73. Gerry JL, Jr., Persich D, Gumbart CH, Schramel RJ. Primary thrombocythemia: another cause of the "blue toe syndrome". *J La State Med Soc*. 1986;138(4):38-40.

74. Itin PH, Winkelmann RK. Cutaneous manifestations in patients with essential thrombocythemia. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):59-63.

75. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *Br Med J*. 1974;3(5930):548-52.

76. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia*. 2007;21(2):270-6.

77. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117(10):755-61.

78. Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135-44.

79. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, Finke C, Barraco D, Haider M, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2016;91(5):503-6.

80. Larsen TS, Pallisgaard N, Moller MB, Hasselbalch HC. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythaemia: independence of the V617F allele burden. *Hematology*. 2008;13(2):71-6.

81. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020;189(2):291-302.

82. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016;1(1):21-30.

83. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):556-62.

84. Barbui T. Refining prognostication of thrombosis in ET. *Am J Hematol*. 2016;91(4):361-3.

85. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016;91(4):390-4.
86. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-9.
87. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2019;3(11):1729-37.
88. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernandez-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31.
89. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larran A, Iurlo A, Randi ML, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016;30(10):2032-8.
90. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-10; quiz 387.
91. Elliott MA, Tefferi A. Pathogenesis and management of bleeding in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Hematol Rep*. 2004;3(5):344-51.
92. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(1):133-43.
93. Trelinski J, Tybura M, Smolewski P, Robak T, Chojnowski K. The influence of low-dose aspirin and hydroxyurea on platelet-leukocyte interactions in patients with essential thrombocythemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(8):646-51.
94. Zalcberg IR, Ayres-Silva J, de Azevedo AM, Solza C, Daumas A, Bonamino M. Hydroxyurea dose impacts hematologic parameters in polycythemia vera and essential thrombocythemia but does not appreciably affect JAK2-V617F allele burden. *Haematologica*. 2011;96(3):e18-20.
95. Antonioli E, Carobbio A, Pieri L, Pancrazzi A, Guglielmelli P, Delaini F, et al. Hydroxyurea does not appreciably reduce JAK2 V617F allele burden in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2010;95(8):1435-8.

96. Besses C, Alvarez-Larran A, Martinez-Aviles L, Mojal S, Longaron R, Salar A, et al. Modulation of JAK2 V617F allele burden dynamics by hydroxycarbamide in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia patients. *Br J Haematol*. 2011;152(4):413-9.
97. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-6.
98. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997;34(1):17-23.
99. Barbui T, Ghirardi A, Masciulli A, Carobbio A, Palandri F, Vianelli N, et al. Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study. *Leukemia*. 2019;33(8):1996-2005.
100. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2410-5.
101. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med*. 1981;304(8):441-7.
102. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3907-13.
103. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, Donovan PB, Berk PD, Wasserman LR. Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: a progress report. *Semin Hematol*. 1986;23(3):167-71.
104. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-70.
105. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016;128(20):2403-14.
106. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008;22(8):1494-502.
107. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, Bucelli C, Fabris S, Cortelezzi A. Anagrelide and Mutational Status in Essential Thrombocythemia. *BioDrugs*. 2016;30(3):219-23.

108. Cascavilla N, De Stefano V, Pane F, Pancrazzi A, Iurlo A, Gobbi M, et al. Impact of JAK2(V617F) mutation status on treatment response to anagrelide in essential thrombocythemia: an observational, hypothesis-generating study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2687-94.
109. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013;121(10):1720-8.
110. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353(1):33-45.
111. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e165-e75.
112. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. *Blood.* 2013;122(6):893-901.
113. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(5):463-72.
114. Shvidel L, Sigler E, Haran M, Klepfish A, Duek A, Berrebi A, et al. Busulphan is safe and efficient treatment in elderly patients with essential thrombocythemia. *Leukemia.* 2007;21(9):2071-2.
115. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood.* 2017;130(17):1889-97.
116. Radia D, Geyer HL. Management of symptoms in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:340-8.
117. Mudireddy M, Shah S, Lasho T, Barraco D, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. *Br J Haematol.* 2018;182(4):594-7.
118. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Rumi E, Rosti V, Delaini F, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood.* 2017;129(24):3227-36.

119. Guglielmelli P, Vannucchi AM, Investigators A. The prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2016;91(10):E454-5.
120. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-8.
121. Tefferi A, Saeed L, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A, Gangat N. Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2851-2.
122. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-9.
123. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv*. 2016;1(2):105-11.
124. Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Szuber N, et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2018;2(4):370-80.
125. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, Begna KH, Patnaik MM, Hanson CA, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*. 2018;32(5):1200-10.
126. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1255-65.
127. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8520-30.
128. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: the 2008 WHO classification. *Am J Hematol*. 2010;85(1):62-9.
129. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, Gangat N, Begna KH, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia*. 2018;32(5):1189-99.
130. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):97-105.
131. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2017;92(5):417-9.

132. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, Vance GH, Thomas J, Czader M, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. *Mod Pathol*. 2005;18(5):603-14.
133. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
134. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
135. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-7.
136. Tefferi A, Partain DK, Palmer JM, Slack JL, Roy V, Hogan WJ, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2018;93(5):649-54.
137. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(3):358-67.
138. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047-53.
139. Tefferi A. Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2012;366(9):844-6.
140. Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood*. 2012;119(12):2721-30.
141. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1455-7.
142. Tefferi A, Barraco D, Lasho TL, Shah S, Begna KH, Al-Kali A, et al. Momelotinib therapy for myelofibrosis: a 7-year follow-up. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):29.

143. Pardanani A, Gotlib J, Roberts AW, Wadleigh M, Sirhan S, Kawashima J, et al. Long-term efficacy and safety of momelotinib, a JAK1 and JAK2 inhibitor, for the treatment of myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(4):1035-8.
144. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J*. 2007;13(6):377-83.
145. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002;117(2):288-96.
146. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*. 2006;106(9):1974-84.
147. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534-41.
148. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007;21(8):1827-8.
149. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):154-5.
150. Begna KH, Pardanani A, Mesa R, Litzow MR, Hogan WJ, Hanson CA, et al. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2012;87(1):66-8.
151. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1233-7.
152. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117-27.
153. Pieri L, Paoli C, Arena U, Marra F, Mori F, Zucchini M, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2017;92(2):187-95.
154. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.

155. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98.
156. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood*. 2013;122(23):3843-4.
157. Eyal O, Flaschner M, Ben Yehuda A, Rund D. Varicella-zoster virus meningoencephalitis in a patient treated with ruxolitinib. *Am J Hematol*. 2017;92(5):E74-E5.
158. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, Wilkinson JA, Pusic I, Jillella A, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):826-31.
159. Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, Cathcart-Rake EJ, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am J Hematol*. 2018;93(5):E123-E5.
160. Slostad J, Hoversten P, Haddox CL, Cisak K, Paludo J, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single patient experience. *Am J Hematol*. 2018;93(2):E47-E9.
161. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol*. 2020;191(2):152-70.
162. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol*. 2020;95(6):594-603.
163. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):643-51.
164. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e225-e36.
165. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):652-9.

166. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3844-50.
167. Oh ST, Talpaz M, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Mesa R, et al. ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood Adv*. 2020;4(18):4282-91.
168. Kroger N, Holler E, Kobbe G, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264-70.
169. Samuelson Bannow BT, Salit RB, Storer BE, Stevens EA, Wu D, Yeung C, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: the Dynamic International Prognostic Scoring System Plus Risk Predicts Post-Transplant Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):386-92.
170. McLornan D, Szydlo R, Koster L, Chalandon Y, Robin M, Wolschke C, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(11):2167-71.
171. Bossard JB, Beuscart JB, Robin M, Mohty M, Barraco F, Chevallier P, et al. Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A French nationwide study. *Am J Hematol*. 2021;96(1):80-8.
172. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):432-40.
173. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000;95(7):2226-33.
174. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006;107(2):361-70.

175. Mudireddy M, Gangat N, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Early thrombotic events and preemptive systemic anticoagulation following splenectomy for myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2018;93(9):E235-E8.
176. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, Falcone A, Finelli C, Foa P, et al. Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia. *Blood*. 1998;91(10):3630-6.
177. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol*. 2010;85(10):808-10.
178. Phillip V, Berger H, Straub M, Saugel B, Treiber M, Einwachter H, et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic stent-shunt for therapy of bleeding esophageal varices due to extramedullary hematopoiesis in primary myelofibrosis: a case report. *Onkologie*. 2012;35(6):368-71.
179. Mishchenko E, Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol*. 2010;85(3):192-9.
180. Briere JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:3.
181. Osgood EE. Polycythemia Vera: Age Relationships and Survival. *Blood*. 1965;26:243-56.
182. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):679-90.
183. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: what do we know? *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(4):340-9.
184. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014;89(6):581-7.
185. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999;61(1):10-5.
186. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia*. 2011;25(1):82-8.
187. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(5):1211-26.

188. Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, Mizoguchi H. Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol.* 2001;73(2):194-8.
189. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Cobo F, Rozman C, Montserrat E. [Idiopathic myelofibrosis: initial features, evolutive patterns and survival in a series of 106 patients]. *Med Clin (Barc).* 1997;109(17):651-5.
190. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996;88(3):1013-8.
191. Rupoli S, Da Lio L, Sisti S, Campanati G, Salvi A, Brianzoni MF, et al. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol.* 1994;68(4):205-12.
192. Ozen S, Ferhanoglu B, Senocak M, Tuzuner N. Idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia): clinicopathological analysis of 32 patients. *Leuk Res.* 1997;21(2):125-31.
193. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol.* 2005;131(2):208-13.
194. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol.* 1990;75(1):4-9.
195. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(5):357-420.
196. Varki A, Lottenberg R, Griffith R, Reinhard E. The syndrome of idiopathic myelofibrosis. A clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. *Medicine (Baltimore).* 1983;62(6):353-71.
197. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(3):285-93.
198. Soyer N, Haznedaroglu IC, Comert M, Cekdemir D, Yilmaz M, Unal A, et al. Multicenter Retrospective Analysis of Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Haematol.* 2017;34(1):27-33.
199. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013;88(6):507-16.

200. Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. *Ann Hematol.* 2017;96(10):1595-604.
201. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2224-32.
202. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):159-66.
203. Kander EM, Raza S, Zhou Z, Gao J, Zakarija A, McMahon BJ, et al. Bleeding complications in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: prevalence, type, and risk factors in a single-center cohort. *Int J Hematol.* 2015;102(5):587-93.
204. Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(3):617-33.
205. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984;64(1):1-12.
206. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008;112(6):2190-8.
207. Delhommeau F, Pisani DF, James C, Casadevall N, Constantinescu S, Vainchenker W. Oncogenic mechanisms in myeloproliferative disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(24):2939-53.
208. Tefferi A. Molecular drug targets in myeloproliferative neoplasms: mutant ABL1, JAK2, MPL, KIT, PDGFRA, PDGFRB and FGFR1. *J Cell Mol Med.* 2009;13(2):215-37.
209. 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):1128-38.
210. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
211. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol.* 1991;85(3):124-7.
212. Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watmore A, et al. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br J Haematol.* 1997;98(1):96-102.

213. Demory JL, Dupriez B, Fenaux P, Lai JL, Beuscart R, Jouet JP, et al. Cytogenetic studies and their prognostic significance in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 47 cases. *Blood*. 1988;72(3):855-9.

