



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PHİLEDELPHİA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK  
MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İRDELENMESİ**

**Dr. Habibe HÜNER KAYA**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PHİLEDELPHIA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK  
MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İRDELENMESİ**

**Dr. Habibe HÜNER KAYA**

**Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösterici ve bize genel dahiliyeyi sevdiiren başta PROF. DR. ABDULBAKİ KUMBASAR hocama teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimde bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren her anımda yanımda olup desteğini hiç esirgemeyen tez hocam Yard. Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK' e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Meral MERT, Prof. Dr. Cemal BES, Prof. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Müge BİLGE, Doç. Dr. İlkay ÇAKIR, Doç. Eren ARSLAN DAVULCU, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Şengül YOLDEMİR, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN' e, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ' ye,

Desteklerini hep gördüğüm uzmanlarım Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK' a birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma,

Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım canım arkadaşlarım Adem KELLEÇİ, Emine TETİK, Gamze TÜRKER, Ezgi Simge YILDIRIM, Emrehan YİĞİT' e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim Dr. Mehmet Ömür TEKİN, Dr. Bekir DOĞAN, Dr. Doğançan AKYÜREK, Dr. Yusuf PİRDAL, Dr. Melih FİLİZ, Dr. Fatih OKAY, Dr. Sercan KAMALI' ya

Tüm asistan arkadaşlarıma, eş kıdemlerime, yanımda yer alan tüm hemşirelere, sağlık personellerine ve sekreterlerimiz Gülzade OĞUZ, Seda İNCİR, Gülsüm Hanım, Aşkın DURSUN, Ayşe KILIÇ ve Seda hanıma,

Beni bugünlere getiren, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim annem Selime HÜNER, babam Metin HÜNER, abim Ali HÜNER 'e, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Mert KAYA' ya ve isimlerini ekleyemediğim tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle.....

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vi
GRAFİKLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR.....	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Klinik.....	3
2.1.4.Tanı.....	4
2.2.POLİSİTEMİA VERA.....	4
2.2.1.Epidemiyoloji.....	5
2.2.2.Klinik.....	5
2.2.3.Tanı.....	6
2.2.4.Tedavi.....	7
2.3.ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ.....	8
2.3.1.Epidemiyoloji.....	8
2.3.2.Klinik.....	9
2.3.3.Tanı.....	9

2.3.4.Tedavi.....	10
2.4.PRİMER MİYELOFİBROZİS.....	11
2.4.1.Epidemiyoloji.....	11
2.4.2.Klinik.....	12
2.4.3.Tanı.....	12
2.4.4.Tedavi.....	15
2.4.4.1.Primer Miyelofibroziste Anemi Tedavisi .....	16
2.4.4.2.Primer Miyelofibroziste Sitoredüktif Tedavi.....	16
2.4.4.3.Primer Miyelofibroziste Splenektomi.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ.....	53
7.KAYNAKÇA.....	55
8.ÖZGEÇMİŞ.....	65
9.EKLER.....	66
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	66
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	67

## KISALTMALAR

**Ph:** Philedelphia kromozomu

**KMPH:**Kronik miyeloproliferatif hastalık

**PV:** Polisitemia vera

**ET:** Esansiyel trombositemi

**PMF:** Primer miyelofibrozis

**MF:** Miyelofibrozis

**MDS:** Miyelodisplastik Sendrom

**AML:** Akut Miyeloid Lösemi

**JAK2:** Janus kinaz 2

**CALR:** Kalretikülin

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**LWMH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

**ASA:** Asetil salisilik asit

**RBC:** Eritrosit

**WBC:** Lökosit

**HGB:** Hemoglobin

**HCT:** Hematokrit

**NEU:** Nötrofil

**PLT:** Trombosit

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**EPO:** Eritropoetin

**HSM:** Hepatosplenomegali

**DVT:** Derin ven trombozu

**SVT:**Splenik ven trombozu

**PE:** Pulmoner Emboli

**MI:** Myokard İnfarktüsü

**SVO:** Serebrovasküler Olay

**GİA:** Geçici İskemik Atak

**HT:** Hipertansiyon

**DM:** Diyabetes Mellitus

**HL:** Hiperlipidemi

**vWF:** von Willebrand Faktör

**IFN- $\alpha$ :** Interferon alfa

**Peg IFN- $\alpha$ :** Pegile Interferon alfa

**HU:** Hidroksiüre

**ASA:** Asetil salisilik asit

## TABLULAR

- Tablo 1.** Miyeloproliferatif hastalıkların sınıflandırılması.....
- Tablo 2.** Polisitemia verada trombotik komplikasyonlar.....
- Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen PV tanı ölçütleri.....
- Tablo 4.** Sekonder Eritrositoz Nedenleri.....
- Tablo 5.** Polisitemia vera hastalarının tromboz açısından risk grupları.....
- Tablo 6.** Esansiyel trombositemi hastalarının tromboz açısından risk grupları.....
- Tablo 7.** DSÖ tarafından belirlenen ET tanı ölçütleri.....
- Tablo 8.** Kemik iliğinde fibrozis yapan durumlar.....
- Tablo 9.** DSÖ tarafından belirlenen Primer Miyelofibrozis (PMF) tanı ölçütleri....
- Tablo 10.** PMF’de risk sınıflandırması yapılırken kullanılan değişkenler.....
- Tablo 11.** PMF’ de kullanılan risk değerlendirme ölçekleri.....
- Tablo 12.** Hidroksiüre direnci ölçütleri.....
- Tablo 13.** PMF’ de anemi geliştiğinde tedavi seçenekleri.....
- Tablo 14.** KMPH hastalarında venöz/arteriyel tromboz-cinsiyet dağılımı
- Tablo 15.** KMPH hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları
- Tablo 16.** Esansiyel Trombositemi Hastalarında IPSET-Tromboz İlişkisi
- Tablo 17.** Esansiyel trombositemi hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları
- Tablo 18.** Polisitemia vera hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları
- Tablo 19.** Miyelofibrozis hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları
- Tablo 20.** Esansiyel trombositemi tanısı olan hastaların mutasyon tipine göre karşılaştırılması
- Tablo 21.** Polisitemia vera tanısı olan hastaların mutasyon tipine göre karşılaştırılması

**Tablo 22.** Miyelofibrozis hastalarının karşılaştırılması

**Tablo 23.** Philedelphia kromozomu negatif KMPH hastalarının tanılara göre karşılaştırılması



## GRAFİKLER

**Grafik 1.** PV/ET/MF hastalarında cinsiyet dağılımı

**Grafik 2.** PV/ET/MF hastalarında mutasyon dağılımı

**Grafik 3.** Esansiyel Trombositemi hastalarında mutasyonlar ile hemoglobin değeri arasındaki ilişki

**Grafik 4.** Esansiyel Trombositemi hastalarında mutasyonlar ile Trombosit değeri arasındaki ilişki

**Grafik 5.** Polisitemia vera hastalarının JAK2 mutasyon varlığına göre karşılaştırılması

**Grafik 6.** Polisitemia vera' da JAK2 mutasyonu varlığı/yokluğu ile PLT ve LDH değeri arasındaki ilişki

**Grafik 7.** Polisitemia vera' da JAK2 mutasyonu varlığı/ yokluğu ile tedavi arasındaki ilişki

**Grafik 8.** Miyelofibrozis hastalarında mutasyonlar ile Hemoglobin değeri arasındaki ilişki

# **PHİLEDELPHİA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İRDELENMESİ**

## **ÖZET**

### **AMAÇ**

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), esansiyel trombositemi (ET), polisitemi vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF) ve sınıflandırılmayan KMPH alt gruplarını içeren, kemik iliği hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Kronik miyeloproliferatif hastalıkların alt grup özellikleri ve sürücü mutasyon tipleri dikkate alındığında; lökositoz, polisitemi, trombositoz, splenomegali, kemik iliği fibrozisi, lösemik progresyon, artmış kardiyovasküler risk ve azalmış sağkalım gibi klinik/laboratuvar özellikler sergilemektedir. Son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalarla, KMPH' lar için tromboz riski, lösemik progresyon ve sağkalım tahminine yönelik ortak skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmamızda KMPH' ların klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemeyi; KMPH' lar için oluşturulmuş skorlama sistemlerini kendi çalışma grubumuzda kullanarak hastalarımızın progresyon riskini ve tedavi stratejilerini irdelemeyi hedefliyoruz.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine 3 aylık aralıklarla başvuran, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 KMPH kriterlerine göre PV, ET, PMF, post PV-MF, post ET-MF tanısı olan hastalar dahil edildi, hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız 76 (%48,8) PV, 55 (%35,3) ET, 19 (%12,1) PMF, 3 (%1,9) post ET-MF, 3 (%1,9) post PV-MF hastasını kapsamaktadır.

Tüm analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için "Kolmogorov-Smirnov testi" uygulanmıştır. Test sonucunda anormal dağılım gösteren veriler "medyan (minimum-maksimum)" olarak,

normal dağılım gösteren veriler ise “ortalama  $\pm$  standart sapma” olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Hastalar, tanı gruplarına (PV, ET, PMF) ve genetik mutasyonlarına (JAK, CALR, MPL, TRIPLE (-)) göre karşılaştırılmış olup, bu kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için “ki-kare testi” kullanılmıştır. 2x2 tablolarda p değeri hesaplaması, gözlenen en küçük teorik frekans değerine göre uygun test yöntemi seçilerek yapılmıştır. Teorik frekans  $>25$  olduğunda “Pearson Ki-kare testi”, 5 ile 25 arasında olduğunda “Yates Ki-kare testi” ve  $<5$  olduğunda “Fisher'in Exact Testi” kullanılmıştır. 3x2 tablolarda p değeri hesaplaması, her bir göz için hesaplanan teorik frekanslar içinde 5'ten küçük olanların yüzdesi %20'den küçükse “Pearson ki-kare testi”, eğer %20'den büyükse “Fischer-Exact testi” kullanılarak yapılmıştır.

Anormal dağılım gösteren sürekli verilerde, iki bağımsız grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için “Mann-Whitney U testi”, birden fazla bağımsız grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ise “Kruskal-Wallis testi” kullanılmıştır.

Tromboz-Splenomegali, JAK-Splenomegali, CALR-Splenomegali, JAK-Tromboz ve CALR-Tromboz arasındaki ilişkiler “lojistik regresyon analizi” ile analiz edilmiştir. Bu test, bağımlı değişkenin kategorik olduğu durumlarda bağımsız değişkenlerin etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Analiz sırasında her bir değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkisi, olasılık oranı (Exp(B)), güven aralığı (%95 GA) ve anlamlılık düzeyi (p-değeri) ile raporlanmıştır. Bu yöntem, değişkenler arasındaki potansiyel ilişkileri ve bu ilişkilerin istatistiksel anlamlılık düzeylerini belirlemek amacıyla tercih edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiş, elde edilen bulgular detaylı istatistiksel veriler ile birlikte raporlanmış ve tablolar halinde sunulmuştur.

## **BULGULAR**

Çalışmamıza PV tanılı 76 (%48,8), ET tanılı 55 (%35,3), PMF tanılı 19 (%12,1), post-ET/PV MF tanılı 6 (%3,8) hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $56,02\pm 12,406$  yıldır ve kadın/erkek oranı 1,13 idi. Genel kohortta hastaların 121'inde (%77,6) JAK2 mutasyonu pozitif, 10'unda (%6,4) CALR mutasyonu pozitif, 1'inde (%0,6) MPL mutasyonu pozitif ve 24'ünde (%15,3) ise triple negatifti. JAK2 mutasyonu olan

hastalarda WBC, HGB değerleri daha yüksek; splenomegali varlığı daha sık tespit edildi. CALR mutasyonu taşıyan hastalarda ise PLT ykseklıği ve tromboz birlikteliğinin daha sık olduğu tespit edildi. IPSET yüksek riskli ET grubunda tromboz diğer ET' lere kıyasla daha yüksek tespit edildi. Polisitemia vera tanısı olanlarda diğer Philedelphia negatif KMPH hastalarına kıyasla daha sık tromboz tespit edildi. Erkeklerde arteriyel ve venöz tromboz kadınlardan daha sık saptanırken trombositoz ise kadınlarda erkeklere kıyasla daha sıktı.

## **SONUÇLAR**

Çalışmamızın amacı hematoloji kliniğimizde takip edilen Philedelphia negatif KMPH tanılı hastaların klinik/laboratuvar ve genetik özelliklerinin gözden geçirilmesi idi.

**Anahtar kelimeler:** KMPH, Tromboz, PV, ET, PMF, Laboratuvar

## **SUMMARY**

### **AIM**

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMPNs) represent a group of disorders characterized by the clonal proliferation of bone marrow cells, encompassing essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV), primary myelofibrosis (PMF), and unclassifiable CMPN subtypes. Considering the subgroup characteristics and driver mutation types of CMPNs, these diseases exhibit clinical and laboratory features such as leukocytosis, polycythemia, thrombocytosis, splenomegaly, bone marrow fibrosis, leukemic progression, increased cardiovascular risk, and reduced survival.

In recent years, scientific studies have led to the development of standardized scoring systems for assessing thrombosis risk, leukemic progression, and survival in CMPNs. In this study, we aim to analyze the clinical and laboratory features of CMPNs and to evaluate the applicability and significance of these scoring systems within our own study cohort.

### **MATERIALS AND METHODS**

This study included patients who were admitted to the Hematology Clinic of University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital and diagnosed with polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF), post-PV myelofibrosis (post-PV MF), or post-ET myelofibrosis (post-ET MF) according to the 2016 World Health Organization (WHO) criteria for chronic myeloproliferative neoplasms (CMPNs). Our study cohort comprised 76 patients with PV (48.8%), 55 with ET (35.3%), 19 with PMF (12.1%), 3 with post-ET MF (1.9%), and 3 with post-PV MF (1.9%).

All analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 24.0 software. Initially, the Kolmogorov-Smirnov test was applied to evaluate whether the variables followed a normal distribution. Data with non-normal distribution were expressed as “median (minimum-maximum),” while data with normal

distribution were presented as “mean ± standard deviation.” Categorical variables were summarized as frequencies (n) and percentages (%).

Patients were compared according to diagnostic groups (PV, ET, PMF) and genetic mutations (JAK, CALR, MPL, TRIPLE (-)), and the chi-square test was used to evaluate relationships among these categorical variables. For 2×2 contingency tables, the p-value calculation method was selected based on the smallest observed theoretical frequency. Specifically, the Pearson chi-square test was applied when the theoretical frequency was >25, the Yates chi-square test when it was between 5 and 25, and Fisher’s exact test when it was <5. For 3×2 contingency tables, if less than 20% of the calculated theoretical frequencies for each cell were <5, the Pearson chi-square test was used. If this percentage exceeded 20%, Fisher’s exact test was applied.

For continuous variables with non-normal distribution, the Mann-Whitney U test was used to assess differences between two independent groups, while the Kruskal-Wallis test was employed to evaluate differences among more than two independent groups.

The relationships between thrombosis-splenomegaly, JAK-splenomegaly, CALR-splenomegaly, JAK-thrombosis, and CALR-thrombosis were analyzed using logistic regression analysis. This method was employed to evaluate the effect of independent variables on a categorical dependent variable. During the analysis, the effect of each variable on the dependent variable was reported as odds ratio (Exp(B)), confidence interval (95% CI), and significance level (p-value). This approach was chosen to identify potential relationships between variables and determine their statistical significance.

In all statistical analyses, a significance level of  $p < 0.05$  was considered. The findings were reported in detail along with comprehensive statistical data and presented in tables.

## **FINDINGS**

Our study included 76 patients (48.8%) diagnosed with polycythemia vera (PV), 55 (35.3%) with essential thrombocythemia (ET), 19 (12.1%) with primary myelofibrosis

(PMF), and 6 (3.8%) with post-ET/PV myelofibrosis (MF). The mean age of the patients was  $56.02 \pm 12.406$  years, and the female-to-male ratio was 1.13. In the overall cohort, 121 patients (77.6%) were positive for the JAK2 mutation, 10 (6.4%) for the CALR mutation, 1 (0.6%) for the MPL mutation, while 24 patients (15.3%) were triple-negative.

Patients with the JAK2 mutation exhibited higher WBC and HGB levels and a higher prevalence of splenomegaly. Conversely, patients with the CALR mutation were more frequently associated with elevated platelet (PLT) levels and co-occurring thrombosis. Thrombosis was more commonly detected in the high-risk IPSET ET group compared to other ET patients. Patients diagnosed with polycythemia vera had a higher incidence of thrombosis compared to those with other Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Arterial and venous thrombosis was more frequently observed in males, whereas thrombocytosis was more common in females.

## **RESULTS**

The aim of our study was to review the clinical, laboratory, and genetic characteristics of patients diagnosed with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) who were followed up in our hematology clinic.

**Keywords:** MPN, Thrombosis, PV, ET, PMF, Laboratory

# PHİLEDELPHİA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İRDELENMESİ

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar granülositik, myeloid ve megakaryositik seri hücrelerinin sürücü mutasyonlar veya epigenetik mutasyonların eşliğinde kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize hastalıklardır. Klasik BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), başlıca esansiyel trombositemi (ET), polisitemi vera (PV) ve primer miyelofibrozis (PMF) olup myeloid kök hücrelerin klonal hastalığıdır [1]. PV ve ET insidansları Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 de 1-2 dir, PMF ise 100.000 de 0,3 insidansla daha nadirdir [2].

KMPH vakalarının %90'ından fazlasını oluşturan ortak özellik, janus kinaz 2 (*JAK2*), kalretikülin (*CALR*) veya miyeloproliferatif lösemi virüsü onkogenini (*MPL*) kodlayan genlerden birinde sürücü mutasyonunun varlığıdır [3]. Sürücü mutasyona ve allel yüküne bağlı olarak gelişebilecek sistemik inflamasyon sürecinde ek risk faktörleri de eklendiğinde hastalarda tromboz, fibrozis, maligniteye progresyon, pulmoner hipertansiyon, splenomegali gibi bulgular gelişebilmektedir [4,5,6].

Çalışmamızın amacı, *JAK2*, *CALR* ve *MPL* mutasyonlarının splenomegali, miyelofibrozise progresyon, tromboz, eşlik eden hastalıklar, malignite ve hematolojik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmektir. Bu bağlamda, bcr-abl negatif kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı almış hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve bunların genetik mutasyonlarla ilişkisi değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar hematolojik multipotent kök hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize hastalıklardır. Klasik BCR-ABL negatif KMPH başlıca Esansiyel trombositemi (ET), Polisitemi vera (PV) ve Primer miyelofibrozis (PMF) alt gruplarını içermektedir [1].

#### 2.1.1.Tarihçe

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar ilk kez 1951 yılında William Dameshek tarafından tanımlanmıştır. Kronik Myeloid Lösemide (KML) Philadelphia kromozomu 1960 yılında Novell ve Hungerford tarafından keşfedilmiş olup Kronik Myeloid Lösemi, sitogenetik belirteci tanımlanan ilk miyeloproliferatif hastalık olarak kabul edilmiştir [7]. Kronik miyeloproliferatif hastalıkların klonal kökeni ise 1976'da kadın hastaların periferik kanındaki X kromozomu inaktivasyon modellerinin incelenmesiyle tanımlanmıştır [8]. 1980'lerde BCR-ABL füzyon genin tanımlanmasıyla da BCR-ABL pozitif ve BCR-ABL negatif hastalıklar olarak 2 ayrı sınıflamayı meydana getirmiştir [9] (Bkz. Tablo 1,[10]). Kronik miyeloproliferatif hastalıkların patogenezi tüm genom dizilimi (WGS) ve klonal fare modeli gibi çoklu genetik analizlerle araştırılmaya devam edilmektedir [11,12].

Myeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması (Tablo 1)

Klasik KMPH	Atipik KMPH
BCR-ABL pozitif	*Kronik nötrofilik lösemi
*Kronik Myeloid Lösemi	*Kronik eosinofilik lösemi
BCR-ABL negatif	*Mastositoz
*Polisitemia vera	*KMPH, sınıflandırılmayan
*Esansiyel Trombositoz	
*Primer Myelofibrozis	

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

2005 yılında JAK2V617F mutasyonun keşfedilmesiyle kronik miyeloproliferatif hastalıklarda var olan sınıflamanın revizyonu yapılmıştır [13,14]. JAK2 V617F mutasyonu, PV' li bireylerde %95 üzerinde bir sıklığa sahiptir; ET' li bireylerde %55 ve PMF' li bireylerde %65 oranında pozitif saptanmıştır [15]. JAK2 V617F mutasyonunun

varlığı, JAK/STAT yolağının anormal sinyallemesine bağlı olarak artmış hematopoezis ve bağışıklık yanıtı anomalilerine neden olur [16].

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar 0,5-2,0/100.000 aralığında bir insidansa sahip nadir görülen bozukluklardır. Yaklaşık bir asırdır devam eden araştırmalar neticesinde bu hastalıkların klinik özellikleri ve patogenezi ayrıntılı bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, tedavi süreçlerine ilişkin standart bir yönetim protokolü oluşturulamamıştır. Tedavi yaklaşımları hasta bazında değişmektedir [17].

Bu hastalıklar çoğunlukla JAK2, CALR, MPL sürücü mutasyonları veya epigenetik mutasyonların varlığında gelişmektedir. Sürücü mutasyonlardan birinin varlığı kronik miyeloproliferatif hastalık tanısını desteklerken yokluğu ise ekarte ettirmektedir [18].

### **2.1.3.Klinik**

KMPH' ların klinik bulguları arasında en yaygın görülenler splenomegali ve vazomotor semptomlardır. Vazomotor semptomlar (baş ağrısı, kaşıntı, tinnitus gibi) hastalığın önemli göstergeleridir. Bu semptomlar, hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir, hastalığın erken evrelerinde tanı koymada yardımcı olabilir ve hastaların izleminde önemli bir rol oynarlar [19].

Splenomegali, hastalığın tanı anında ve seyrinde saptanabilir, genellikle hastalarda abdominal rahatsızlıklar ile kendini gösterir [19]. Hastalar polikliniğe erken doyma, karında şişkinlik, kilo kaybı, kaşıntı, kulakta çınlama benzeri şikayetlerle başvurabilir; fizik muayenelerinde polisitemiye sekonder pleatöre, peteşi, ekimoz, hepatosplenomegali gibi bulgular görülebilir [20].

KMPH' lar birkaç ortak özelliğe sahiptirler [21,22]:

- Multipotent hematopoetik kök hücrenin klonal tutulumu
- Artmış hematopoez ile kemik iliği hiperselüleritesi
- Ekstramedüller hematopoezis ile büyümüş dalak ve/veya karaciğer
- Trombotik ve hemorajik komplikasyonlar
- Miyelofibrozis ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm.

#### **2.1.4.Tanı**

Kronik miyeloproliferatif hastalık şüphesi olan hastalarda, tanı sürecinin ilk adımı olarak klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak JAK2 V617F mutasyon analizi önerilmektedir. JAK2 V617F mutasyonunun negatif saptanması durumunda, klinik şüphenin devam etmesi halinde, tanının moleküler düzeyde desteklenmesi amacıyla JAK2 ekzon 12, CALR ve MPL mutasyonlarının incelenmesi gereklidir. Elde edilen moleküler ve klinik bulgular, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine göre hastalığın alt tip sınıflamasının yapılmasında temel oluşturmalıdır. Ayrıca, bu süreçte reaktif nedenlerin dışlanması amacıyla hasta detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu sistematik yaklaşım, doğru tanının konulması ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [23].

Hastalar genellikle hayatlarının 6-7. dekatlarında tanı alırlar [24]. Polisitemi vera grubu hastaların %15'i tanı anında 40 yaşından küçüktür. Bu grup hastalar gebelikte veya tekrarlayan gebelik kaybı için araştırılırken de tanı alabilir. Philadelphia negatif KMPH tanısı alan genç hastalara ilişkin verilerin çoğu, maternal morbidite ve fetal komplikasyonların geliştiği ET hastalarıyla ilgilidir; özellikle maternal tromboz ve hemoraji, düşük, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), ölü doğum ve prematüre doğum örnek verilebilir [25].

## **2.2. POLİSİTEMİA VERA**

Polisitemi vera, ön planda eritroid serinin artışıyla karakterize edilen miyeloid hücrelerin anormal ve kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu ortaya çıkan BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalıkların bir alt grubudur [9].

Polisitemi verada patofizyoloji belirsizliğini korusa da araştırmacılar, hematopoetik kök hücrenin DNA'sında meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişen kontrolsüz hücre yapımını sorumlu tutmuştur [26].

JAK2 ve TET2 genlerindeki mutasyonlar PV ile ilişkili bulunmuştur. JAK2 geni, özellikle hematopoetik kök hücrelerden kan hücrelerinin üretimini kontrol etmek için önemlidir [26].

JAK2 gen mutasyonları, sürekli olarak aktive edilmiş olan ve kan hücrelerinin üretimini artırıp hayatta kalma sürelerini uzatan proteininin üretimini artırır [26].

TET2 geninin işlevi bilinmemektedir. Polisitemi vera hastalarının yaklaşık %16'sında TET2 genindeki mutasyonlar bulunmuş olsa da bu mutasyonların hastalığın gelişiminde nasıl bir rol oynadığı belirsizdir [26].

### **2.2.1.Epidemiyoloji**

Polisitemia vera, tüm ırk ve etnik kökenlerde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Bu oran erkeklerde %0.0028, kadınlarda ise %0.0013 olarak hesaplanmıştır. PV tipik olarak 60 ila 65 yaş arasındaki kişilerde teşhis edilir, 30 yaşından küçük bireylerde nadirdir [27].

### **2.2.2.Klinik**

Polisitemia veranın klinik seyri hasta bazında değişkenlik göstermektedir. Hastaların bazıları rutin bir tıbbi muayene sırasında laboratuvarında saptanan anormallik nedeniyle; bazıları ise aquajenik pruritus, mikrovasküler/makrovasküler komplikasyonlar, flushing, baş ağrısı gibi klinik semptomlarla başvurmaktadır. Polisitemia vera semptomları genellikle eritrositoza bağlı gelişen hiperviskoziteden ve trombositoya bağlı gelişebilecek tromboza meyilden kaynaklanmaktadır [27,28].

Polisitemia vera hastaları, JAK2 mutasyonuna bağlı olarak gelişen anormal inflamatuvar sitokin salınımının sonucu olan semptomlar da yaşayabilirler. Bunlara 'PV ilişkili semptomlar' denir. En sık görülenleri yorgunluk, kaşıntı, erken doyma, konsantrasyon problemleri, cinsel işlev bozuklukları, vasküler baş ağrıları (görsel auralı migren) ve hareketsizlik olarak tanımlanmıştır [29].

Polisitemia vera tanısı alan yaşlı bireylerde, aterosklerotik zeminde serebrovasküler olay (SVO), miyokard enfarktüsü (MI), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi komplikasyonların gelişme riski, benzer yaş grubundaki diğer bireylere kıyasla artmıştır (Bkz. Tablo 2). Klinik semptom göstermeyen hastalarda, PV tanısı konulana kadar devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle hastaların yaklaşık %30'unda tromboz geliştiği bildirilmiştir. Tanı konulduktan sonraki ilk 10 yıl içerisinde, tedavi edilmemiş Polisitemia vera hastalarının %40 ila %60'ında tromboz gelişme riski bulunmaktadır [27].

**Tablo 2: Polisitemia vera' da trombotik komplikasyonlar [28]**

Mikrovasküler komplikasyonlar	Makrovasküler komplikasyonlar
*Geçici iskemik atak (GİA)	*Serebrovasküler olay (SVO)
*Okuler migren	*Derin ven trombozu (DVT)
*Eritromelalji	*Myokard infarktüsü (MI)
	*Dalak infarktüsü
	*Budd-Chiari Sendromu
	*Retinal arter veya retinal ven tıkanıklığı

Asemptomatik veya hafif semptomlar gösteren PV hastalarında ise hastalık yıllarca stabil kalabilir [30].

### 2.2.3.Tanı

Erkeklerde hemoglobin (HGB)>16.5 g/dl veya HCT>%49, kadınlarda ise HGB>16 g/dl veya HCT>48 görülmesi; splenomegali, tromboz, kaşıntı, lökositoz, trombositoz gibi şikayetler ve klinik bulguların varlığında PV' den şüphelenilmelidir (Bkz. Tablo 3) [23].

**Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen PV tanı ölçütleri**

Majör ölçütler
1)Erkek için hemoglobin> 16.5g/dL veya hematokrit>49; kadın için hemoglobin>16 veya hematokrit> 48 olması
2)Yaşa göre hiperselüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin miyeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3)JAK2 mutasyon varlığı
Minör ölçüt
Subnormal eritropoetin (EPO) düzeyi

(Tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya 2 majör ölçüt ile 1 minör ölçütün varlığı gerekir.)

Polisitemia vera, demir eksikliği veya eşlik eden talasemi nedeniyle maskeli eritrositozun bir sonucu olarak ya da trombositozun eritrositozdan önce gelişmesi nedeniyle yalnızca trombositozla da prezante olabilir [9].

Polisitemia vera hastalarında hematokrit düzeyinin yüksek olması beklenen bir bulgu olmakla birlikte, sekonder eritrositoz gibi hematokrit yüksekliğine yol açan diğer etiyojilerden ayırt edilmesi önem taşımaktadır (Bkz. Tablo 4) [9].

**Tablo 4: Sekonder Eritrositoz Nedenleri [28]**

*Sigara içmek
*Kronik arteriyel hipoksemi
*Tümörle ilişkili eritrositoz
*Androjenik steroidlerin kullanımı
*Gizli EPO kullanımı
*Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinoopatiler
*EPO reseptör mutasyonları
*Çuvaş polisitemisi (VHL geninde homozigot mutasyona bağlı EPO üretiminin artmasıyla karakterize)
*Akciğerde sağdan sola venöz şantlar
*Prolin hidroksilaz 2 ve hipoksiye duyarlı faktör 2 alfa (HIF-2 $\alpha$ ) mutasyonları

En sık görülen JAK2 V617F mutasyonu otozomal dominant kalıtılmasına rağmen PV hastalarında ailevi vakaların çoğu JAK2 negatif saptanmış olup konjenital ailevi polisitemi olarak adlandırılırlar; konjenital ailevi polisitemide EPOR, VHL, EPAS1, HIF ve EGLN genindeki mutasyonlar bulunmuştur [31].

#### 2.2.4.Tedavi

Polisitemia vera kür sağlanabilen bir hastalık değildir, ancak etkili bir şekilde yönetilerek semptom ve progresyon kontrolü yapılabilir. Hastalar düşük/yüksek riskli gruplara ayrılarak tedavi protokolüne karar verilir. Yüksek riskli hasta grubuna giren hastalarda yaş>60 ve/veya tromboz öyküsü vardır; düşük riskli hasta grubunu ise bu iki risk faktörünün de yokluğu oluşturmaktadır [32].

**Tablo 5: Polisitemia vera hastalarının tromboz açısından risk grupları [23]**

Risk kategorisi	Yaş>60 veya tromboz varlığı	Önerilen Tedavi
Düşük Risk	Yok	Flebotomi + düşük doz ASA
Yüksek Risk	Var	Sitoredüktif tedavi + düşük doz ASA+ lüzum halinde flebotomi

Düşük riskli hastalara genellikle düşük doz asetil salisilik asit (ASA) verilir ve HCT 45 altında olacak şekilde flebotomi uygulanır. Yüksek riskli hastalarda ise HCT seviyelerini kalıcı olarak düşük tutmak ve flebotomi ihtiyacını ve trombotik riskleri azaltmak amacıyla ASA'ya ek olarak sitoredüktif tedavi uygulanır (Bkz. Tablo 5) [27]. Sitoredüktif tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar hidroksiüre (HU) ve pegile interferon  $\alpha'$  dır.

Yüksek riskli hastada hidroksiüreyeye tolerans olmaması veya direnç gelişmesi halinde pegile interferon- $\alpha$  ile tedavi sürecine devam edilir [33]. Fertil çağdaki kadınlarda ve gebelerde sitoredüktif tedavi ihtiyacı mevcutsa pegile interferon  $\alpha$  kullanılır [23]. Polisitemia veralı tüm hastalarda hematokritin %45'in altında tutulması hedeflenir.

Hastalar tromboz açısından yüksek riskli gruba girmeseler de aşağıdaki durumlarda sitoredüktif tedavi başlanabilir [23];

\*Trombosit sayısı >1.500.000  $\mu$ L olan hastalar,

\*Lökositozu progrese olan hastalar,

\*Flebotomi kaldırılmayan veya çok sık flebotomi gerektiren hastalar,

\*Polisitemia vera ile ilişkili mikrovasküler rahatsız edici semptomları (pruritus, eritromelalji vb) şiddetli olan hastalar,

\*Semptomatik veya progresif splenomegalisi olan hastalar

## **2.3.ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ**

Esansiyel trombositemi, kemik iliğinde megakaryositlerin kontrolsüz proliferasyonu ile ilişkili olarak periferik kanda trombosit sayısının artışıyla sonuçlanan kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır [34]. Trombositozun varlığı (PLT > 450.000 x 10<sup>9</sup>/L) ve diğer kronik miyeloproliferatif hastalıkların dışlanmasıyla tanı konur [35].

### **2.3.1.Epidemiyoloji**

Esansiyel trombositemi ilk olarak 1934 yılında tanımlanmıştır [36]. Esansiyel trombositemi görülme sıklığı 16/100000'dır [37]. Hastaların yaklaşık %80'inde sürücü mutasyonları (JAK2, CALR, MPL) tespit edilmekteyken yaklaşık %50'sinde ise ek mutasyonlar saptanmaktadır. En sık görülenleri TET2 (%9-11), ASXL1 (%7-20), DNMT3A (%7) ve SF3B1 (%5)'dir [35]. Esansiyel trombositozlu hastaların yaklaşık %60'inde JAK2 mutasyonu, %20'sinde CALR mutasyonu, %3 ünde ise MPL mutasyonu varken geri kalanlar wild (mutasyonsuz = triple negatif) tip olarak adlandırılır [38].

CALR pozitif ve triple negatif hastalar genellikle yaşamlarının 5. veya 6. dekatlarında tanı alırken, JAK2 pozitif hastalar ise sıklıkla 3-4. dekatta tanı almaktadır. JAK2 pozitifliği veya triple negatif hasta grubu kadın cinsiyette daha yaygın olarak

görülmekteyken, CALR pozitif hasta grubunda erkek/kadın oranı benzer bulunmuştur [39].

### 2.3.2.Klinik

Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ve tromboz sonrası başvurularında etiyoloji araştırılırken tanı alırlar. Semptomlar sıklıkla tromboz (geçici iskemik atak, splenik-portal ven trombozu, koroner arter hastalığı, derin ven trombozu vb.) ve kanama (gastrointestinal sistem ve solunum sistemi kanaması) ile ilişkilidir [40]. Hafif splenomegali hastaların %20-25'inde görülürken hepatomegali nadirdir [41].

Esansiyel trombositemi (ET) hastalarında tromboz riskini değerlendirmek ve tedavi stratejilerini bu doğrultuda planlamak amacıyla, Uluslararası Miyeloproliferatif Hastalık Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu tarafından ET' de trombozun Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (Revize-IPSET) geliştirilmiştir (Tablo 6). Bu prognostik model, hastaların bireysel risk profillerine göre sınıflandırılmasını sağlayarak, trombotik komplikasyonların önlenmesi ve tedavi planlamasında yol gösterici olmayı amaçlamaktadır (Bkz. Tablo 6) [66].

**Tablo 6: Esansiyel trombositemi hastalarının tromboz açısından risk grupları (revize-IPSET) [32]**

1)Çok düşük risk: Yaş ≤ 60, tromboz öyküsü yok, JAK2 mutasyonsuz tip
2)Düşük risk: Yaş ≤ 60, tromboz öyküsü yok, JAK2 mutasyonu mevcut
3)Orta risk: Yaş > 60, tromboz öyküsü yok, JAK2 mutasyonsuz tip
4)Yüksek risk: Yaş > 60, Tromboz öyküsü veya JAK2 mutasyonu mevcut.

Esansiyel trombositemi hastalarında trombosit sayısı  $1.000.000 \times 10^9/L$  üzerine çıktığında trombositler von Willebrand faktörün edinilmiş eksikliği nedeniyle normal işlevlerini gösteremeyebilirler. Buna bağlı olarak gelişen edinilmiş von Willebrand sendromu spontan kanamalara sebep olmasa da artmış mukokutanöz kanama eğilimi ile ilişkilendirilmektedir. Bu sebeple aşırı trombositozu olan hastalarda antiagregan tedavi başlanmadan önce edinilmiş von Willebrand sendromu açısından tarama önerilmektedir [28].

### 2.3.3.Tanı

Esansiyel trombositemi tanısı; hastaların klinik, morfolojik ve laboratuvar özellikleri birlikte değerlendirilerek konur. Trombositoz vakası ile karşılaşıldığında,

sürücü mutasyon varlığı araştırılmadan önce sekonder nedenlerin (demir eksikliği anemisi, enfeksiyonlar, splenektomi sonrası, post op dönem vb.) ekarte edilmesi önemlidir [39].

JAK2 V617F, CALR veya MPL mutasyonlarından birinin varlığı kronik miyeloproliferatif hastalık tanısını desteklerken yokluğu ekarte ettirmemektedir (Bkz. Tablo 7). Sürücü mutasyonlardan herhangi birini taşıyan diğer miyeloproliferatif hastalıklar da ilk başvuruda ET' yi taklit edebileceğinden ayrııcı tanı dikkatli yapılmalıdır [18].

**Tablo 7: DSÖ tarafından belirlenen ET tanı ölçütleri**

Major ölçütler
*Trombosit sayısının rekürren ölçümlerde >450.000 $\mu$ L olduğunun gösterilmesi
*Büyük ve olgun morfolojideki trombositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği
*Diğer miyeloid hastalıkların tanı ölçütlerinin bulunmaması (PV,PMF,KML vb.)
*JAK,CALR veya MPL mutasyon varlığı
Minör ölçüt
*Klonal bir marker varlığı (örneğin anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmamasıdır.

(Tanı için 4 majör ölçütün olması veya 3 majör ölçüt ve 1 minör ölçütün birlikteliği gereklidir.)

#### 2.3.4.Tedavi

Polisitemia vera ile karşılaştırıldığında tromboz riski JAK2 mutasyonlu ET' de daha yüksektir. Tedavinin temel amacı trombo-hemorajik komplikasyonları önlemektir [32].

Çok düşük riskli ve düşük riskli ET' de düşük doz ASA tedavisi önerilir. Orta riskli ET' de hastalar komorbid durumları ve klinik özellikleri göz önünde bulundurularak ASA ve sitoredüktif tedavi ile takip edilebilir. Yüksek riskli ET için sitoredüktif tedavi başlanmalıdır. Sitoredüktif tedavi için birinci basamak ilaç HU ve ikinci basamak ilaçlar ise anagrelid ve pegile interferon- $\alpha$ 'dır [32].

Triple negatif sürücü mutasyon durumu olan çok düşük riskli hastalarda tromboz riski, herhangi bir tedavi biçimine ihtiyaç duyulmayacak kadar düşüktür; ancak kardiyovasküler (KV) risk faktörleri varlığında günde bir kez aspirin tedavisi önerilir [68,69].

### **Ek tedavi önerileri [23]:**

\*Trombosit sayısı>1.500.000 µL olan hastalara sitoredüktif tedavi başlanmalıdır.

\*Progresif miyeloproliferasyon ve konstitüsyonel semptomlar varlığında sitoredüktif tedavi verilebilir. Ancak bu tür klinik bulgu veren hastaların PV ve erken dönem PMF açısından yeniden değerlendirilmesi gerekir.

\*Kardiyovasküler risk faktörleri açısından gerekli önlemler alınmalıdır.

\*\*\*Sitoredüktif tedavide birinci basamak hidroksiüredir. Ancak fertil çağıdaki bireylerde kullanımında dikkatli olunmalıdır. Fertil çağıdaki bireylerde anebralid veya pegile interferon α tercih edilebilir. Hamilelikte ise pegile interferon α kullanılmalıdır.

## **2.4.PRİMER MYELOFİBROZİS**

Primer miyelofibrozis, sıklıkla sürücü mutasyonların eşlik ettiği kemik iliği hücrelerinde klonal neoplastik hücre artışı, kemik iliği fibrozisi ve ekstramedüller hematopoezi içeren kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. Hastalığın özellikleri arasında kemik iliği retikülin/ kolajen fibrozisi, anormal inflamatuvar sitokin ekspresyonu, anemi, hepatosplenomegali, EMH ve kaşeksi yer almaktadır [42].

### **2.4.1.Epidemiyoloji**

Primer miyelofibrozinin yıllık insidansının 100.000 kişi başına 0.47–1.98, prevalansının ise 100.000 kişi başına 1.76–4.05 olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans coğrafi bölgeler arasında benzerdir ancak erkeklerde kadınlardan daha yaygın olma eğilimindedir [70].

Primer miyelofibrozis hastalarında mutasyonlar sürücü mutasyonlar ve diğerleri olarak ikiye ayrılır. Sürücü mutasyonlar JAK2, CALR, MPL iken; diğerleri arasında ASXL1, SRSF2, U2AF1 vb. yer almaktadır [43].

Hastaların yaklaşık olarak %65 inde JAK2 V617F mutasyonu, %25-35'inde CALR mutasyonu, %8'inde ise MPL mutasyonu ile birliktelik görülmektedir [44]. Diğer mutasyonların görülme sıklığı ise yaklaşık olarak ASXL1 %47, TET2 %19, RUNX1 %17, TP53 %16, EZH2 %15, SRSF2 %13 saptanmıştır [45].

Sürücü mutasyonların KMPH fenotipi için gerekli olduğuna, diğer mutasyonların ise hastalık progresyonu ve lösemik dönüşüme katkıda bulunduğuna inanılmaktadır [42,45].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022'de revize edilen sınıflandırma sistemine göre, PMF "Prefibrotik miyelofibrozis" ve "bariz fibrotik miyelofibrozis" olarak ikiye ayrılmıştır (Bkz. Tablo 9). Fibrotik miyelofibroziste periferik yaymada lökoeritroblastozis olmazsa olmaz bulguyken Prefibrotik miyelofibroziste aşikâr lökoeritroblastozis görülmeyebilir [9].

Esansiyel trombositemi veya PV' li hastaların yaklaşık %15'i zamanla miyelofibrozise progresyon gösterebilir, buna ET sonrası veya PV sonrası MF denir. Post-ET/Post PV MF' de de PMF ile aynı tedavi uygulanır ve tedavi yanıtları benzerdir [9].

#### **2.4.2.Klinik**

Derin anemi, belirgin hepatosplenomegali, B semptomları (ör. yorgunluk, gece terlemeleri, ateş), kaşeksi, kemik ağrısı, dalak enfarktüsü, pruritus, tromboz ve kanama PMF hastalarında görülebilecek klinik ve laboratuvar bulgulardır. İnefektif eritropoez ve hepatosplenik ekstramedüller hematopoez sırasıyla anemi ve organomegalinin başlıca nedenleridir [42].

Hastalığın komplikasyonları arasında portal hipertansiyon, asit, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon bulunur. PMF' de ölüm nedenleri arasında hastaların yaklaşık %20'sinde görülen lösemik progresyon, kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon ve kanama yer almaktadır [42].

#### **2.4.3.Tanı**

Hastaya PMF diyebilmek için öncelikle kemik iliği fibrozisiyle ilişkili diğer nedenler dışlanmalıdır (Bkz. Tablo 8).

**Tablo 8: Kemik iliğinde fibrozis yapan durumlar [46]**

1)Bulaşıcı hastalıklar: Tüberküloz, HIV enfeksiyonu
2)Endokrin bozukluklar: Hiperparatiroidi, D vitamini eksikliği, Osteomalazi
3)Otoimmün bozukluklar: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sistemik Sklerozis, Mikst bağ doku hastalığı, Primer otoimmün miyelofibrozis
4)Hematolojik maligniteler: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar, MDS, Hodgkin Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma, AML, ALL, Yetişkin T hücreli Lenfoma, Hairy cell Lösemi, Multiple Myelom
5)Diğer hematolojik durumlar: PNH, Gri trombosit sendromu, İlaçla ilişkili durumlar, Trombopoetin reseptör agonisti toksisitesi
6)Diğer:Primer Hipertrofik Osteoartropati, Paget hastalığı, Metastatik solid maligniteler, Pakidermoperiostoz

**Tablo 9. DSÖ kriterlerine göre Miyelofibrozis tanı ölçütleri**

Prefibrotik myelofibrozis tanı ölçütleri	Bariz myelofibrozis tanı ölçütleri
<b>Major ölçütler</b>	<b>Major ölçütler</b>
*Yaşa göre artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik seride proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1 den fazla fibrozis olmaksızın megakaryositik seride proliferasyon ve atipi	*Retikülin ve/veya kollajen fibrozisin (grade 2-3) eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipi
*BCR ABL pozitif KML, PV,ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması	*BCR ABL pozitif KML,PV,ET,MDS ve diğer neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması
*JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonalite markerlarının varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi yokluğu( evre 1 retiküler lif artışı)	*JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonalite markerlarının varlığı veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi yokluğu
<b>Minör ölçütler</b>	<b>Minör ölçütler</b>
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı
*Ek bir hastalıkla ilişkilendirilemeyen anemi	*Ek bir hastalıkla ilişkilendirilemeyen anemi
*Palpable splenomegali	*Palpable splenomegali
*Lökositoz ( $\geq 11.000 \mu\text{L}$ )	*Lökositoz ( $\geq 11.000 \mu\text{L}$ )
*LDH yüksekliği	*LDH yüksekliği
	*Lökoeitroblastozis

(Tanı için 3 majör ölçütün tamamı ve en az bir minör ölçüt gereklidir.)

Trombositozlu Prefibrotik MF, ET' yi taklit edebilir; ancak kemik iliğinde atipik megakaryositlerin tanımlanması, granülositik proliferasyonun varlığı, artmış LDH (Laktat Dehidrogenaz) veya splenomegali gibi klinik ve laboratuvar özellikler Prefibrotik MF tanısını destekler. Kemik iliği biyopsisinde; miyeloblastlar genellikle %5'ten azdır ve retikülin liflerinde hafif bir artış (grade 1) hastaların %5'inden azında görülebilir. Tromboz

iki hasta grubunda da benzerdir, ancak kanama Prefibrotik MF' de daha sık görülür. Prefibrotik MF' de medyan sağ kalım önemli ölçüde daha kısadır ve 10 yıllık kümülatif oranlar bariz fibrotik miyelofibroza ilerleme ET' de %0-1 iken Prefibrotik MF' de %10-12'dir. Lösemik dönüşüm ET ve Prefibrotik MF' de sırasıyla %1-2 ve %2-6'dır [41].

### **Risk Değerlendirmesi (Bkz. Tablo 10)**

Tip 1/tip 1 benzeri CALR mutasyonunun varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmektedir [42]. JAK2, CALR ve MPL mutasyonlarının üçünün birden negatif (triple negatif) olması ise kötü prognoz ile ilişkilidir ve hastaların %10 undan azının triple negatif olduğu görülmüştür [47].

Kötü karyotipler; -7, inv (3) /3q21, i(17q), 12p-/12p11.2 veya 11q-/11q23 tek/çoklu anormallikler, +9 ve +8 dışındaki tek/çoklu otozomal trizomilerdir [42].

Yeni tanı PMF hastasında sağkalım açısından risk gruplarına ayırmak için IPSS (International Prognostic Scoring System) kullanılmaktadır. DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) veya DIPSS-plus ise hastalık süresince herhangi bir dönemde prognostik değerlendirme için kullanılabilir. IPSS ve DIPSS' ten farklı olarak DIPSS plus skorlamasında trombosit sayısı, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve kötü karyotip de değerlendirilmektedir. IPSS' de her bir değişken 1 puan olarak değerlendirilirken, DIPSS'te farklı olarak Hgb 2 puan olarak değerlendirilir (Bkz. Tablo 11) [42].

**Tablo 10: PMF'de risk sınıflandırması yapılırken kullanılan değişkenler [23]**

1)Yaş>65
2)Konstitusyonel semptomların varlığı
3)Hgb<10 gr/dL
4)Lökosit sayısı>25.000 $\mu$ L
5)Periferik yaymada blast oranı $\geq$ %1
6)Trombosit sayısı <100.000 $\mu$ L
7)Eritrosit transfüzyon ihtiyacı
8)Kötü karyotip

DIPSS plus' ta risk kategorileri; düşük (risk yok), orta-1(bir risk faktörü), orta-2(2 veya 3 risk faktörü), yüksek (dört veya daha fazla risk faktörü) olarak tanımlanmıştır (Bkz. Tablo 11) [42].

Miyelofibrozis için belirtilen risk modellerinin belirlenmesindeki temel amaç, hastaları özellikle allojenik hematopoetik kök hücre nakli kararı açısından

değerlendirmektir. DIPSS, DIPSS plus nakil sonrası sağkalımı tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir. MTSS (MF Nakil Skorum Sistemi) de nakil sonrası sağkalımı belirlemede spesifik bir modelidir [48].

**Tablo 11. PMF’ de kullanılan prognostik değerlendirme ölçekleri [42]**

Risk sınıflaması	Risk Parametreleri	Risk Kategorisi
IPSS risk sınıflaması	1)Yaş> 65	Her biri 1 puan
	2)Konstitüsyonel semptomlar	*Düşük....0
	3)Hgb< 10g/dL	*Orta 1....1
	4)WBC> 25000/μL	*Orta 2....2
	5)Periferik kanda blast oranı> %1	*Yüksek....≥3
DIPSS risk sınıflaması	1)Yaş> 65	Her biri 1 puan, hemoglobin 2 puan
	2)Konstitüsyonel semptomlar	*Düşük....0
	3)Hgb< 10g/dL	*Orta 1....1
	4)WBC> 25000 μL	*Orta 2....2
	5)Periferik kanda blast oranı> %1	*Yüksek....≥3
DIPSS plus risk sınıflaması	1)Yaş> 65	DIPSS skoruna (orta1=1, orta2=2, yüksek=3 puan olarak kabul edilir) ek üç değişkenden herbiri için 1 puan eklenerek
	2)Konstitüsyonel semptomlar	
	3)Hgb< 10g/dL	
	4)WBC> 25000 μL	
	5)Periferik kanda blast oranı> %1	
	6)Eritrosit transfüzyon ihtiyacı	*Düşük....0
	7)Kötü karyotip	*Orta 1....1
	8)Platelet sayısı< 100.000 μL	*Orta 2....2-3
	*Yüksek....≥4	

#### 2.4.4.Tedavi

Miyelofibroziste sağkalımı uzatan tek tedavi allojenik kök hücre naklidir. İlaç tedavisi ise palyatif olarak uygulanmaktadır, hastalığın doğal seyrini ve sağkalımı etkilememektedir. İlaç tedavisindeki amaç; anemi, splenomegali gibi durumları ve konstitüsyonel semptomları düzeltmektir [42].

Primer miyelofibrozis hastaları risk sınıflamalarından birine göre yüksek riskli olarak değerlendirilirse transplant için uygun ise allojenik kök hücre nakli uygulanır; transplant için uygun olmayan hastalarda ise düşük riskli hastalar gibi palyatif ve semptomaya yönelik tedavi verilebilir. Hidroksiüreye dirençli (Bkz. Tablo 12), günlük

aktivitelerini etkileyen konstitüsyonel semptomları veya ciddi semptomatik splenomegalisi olan hastalara ise rüksolitinib verilir [23].

Düşük riskli hastalara semptomlara yönelik tedavi verilmelidir. Gereksiz tedaviye sekonder gelişebilecek toksisiteden kaçınılmalıdır.

**Tablo 12: Hidroksiüre direnci ölçütleri [23]**

1. En az 2 gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüre tedavisine rağmen 600,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısı
2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2,500/ $\mu$ L'den düşük lökosit sayısı
3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ $\mu$ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dL'den düşük hemoglobin
4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar

(Hidroksiüreye dirençli demek için yukarıdaki ölçütlerden en az birinin varlığı gereklidir.)

#### 2.4.4.1. Primer Myelofibroziste Anemi Tedavisi

Öncelikle nutrisyonel nedenlere bağlı (demir, b12, folik asit) anemi dışlanmalıdır. Yaş ve komorbiditeler göz önünde alındığında protokoller değişse de genellikle HGB<10g/dl ise tedavi başlanmalıdır.

**Tablo 13: PMF de Anemi Geliştiğinde Tedavi Seçenekleri [23]**

Danazol
Androjenler
Talidomid +/- Prednison
Lenalidomid +/- Prednison

#### 2.4.4.2. Primer Miyelofibroziste Sitoredüktif Tedavi

Klonal miyeloproliferasyon ve myeloid neoplazi ile uyumlu semptomların varlığında sitoredüktif tedaviye başlanır. İlk tercih hidroksiüredir. Genç hastalarda hidroksiürenin lökomojenik etkileri düşünülerek alternatif ilaçlar (interferon alfa ve peg IFN) denenebilir. Hidroksiüre dirençli hasta grubunda JAK inhibitörü rüksolitinib kullanılır [23].

### **2.4.4.3. Primer Miyelofibroziste Splenektomi**

Splenektomi, JAK2 inhibisyonuna direnç/intoleransı olan, klinik bir araştırmaya uygun olmayan, masif ve semptomatik splenomegalisi olan hastalarda uygulanmaktadır. Ancak splenektomi öncesi hastaların kontrendikasyonlar açısından dikkatlice gözden geçirilmesi gerekmektedir [49].



## GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine 01.2024-03.2024 tarihleri arasında başvuran hastalarda eritrositoz, trombositoz ve kemik iliği fibrozisi yapan KMPH dışı nedenler dışlanarak, DSÖ 2016 BCR ABL negatif KMPH kriterlerini sağlayan 18 yaş ve üzerindeki toplam 156 hasta dahil edildi. Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından incelendi ve çalışmanın yapılması onaylandı.

Bu çalışmamız 76 (%48,8) PV, 55 (%35,3) ET, 19 (%12,1) PMF, 3 (%1,9) POST ET MF, 3 (%1,9) POST PV MF hastasını kapsamaktadır. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, mevcut tedavileri, hastalıkla ilgili gelişebilecek komplikasyonların varlığı incelendi. Komplikasyon gelişimi açısından risk faktörleri, mevcut skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirildi.

Tüm hastaların bilgilerine hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. PV, ET ve MF tanısı olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalarda hepatosplenomegali varlığı, geçirilmiş tromboz öyküsü, mevcut komorbiditeleri, malignite varlığı, sigara kullanımı, hemogram parametreleri ve uygulanan tedaviler; KMPH alt gruplarının özellikleri ve sürücü mutasyon tipleri göz önünde bulundurularak karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Tromboz durumu, hepatosplenomegali ve malignite varlığı; tanı öncesi ve tanı sonrası olarak ayrı ayrı gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Hepatosplenomegali varlığı/yokluğu mevcut radyolojik görüntülemelerden ve hasta dosyalarındaki muayene bulgularından elde edilmiştir. Sürücü mutasyon varlığı/yokluğu ve tipi, tanıdaki laboratuvar parametreleri (Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Hemoglobin, Hematokrit, MCV, Trombosit, LDH ve EPO), kemik iliği fibrozis derecesi hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda ET ve PV tanısı ile takip edilenlerde tromboz riski; MF tanısı ile takip edilenlerde ise tromboz ve lösemik progresyon riski, sağkalım durumu mevcut skorlama sistemleri kullanılarak retrospektif gözlemsel tanımlayıcı yöntem ile incelenmiştir. PV' de tromboz risk skorlaması, ET' de IPSET; MF' de IPSS, DIPSS, DIPSS plus skorlama sistemleri kullanılmıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için “Kolmogorov-Smirnov testi” uygulanmıştır. Test sonucunda anormal dağılım gösteren veriler “medyan (minimum-maksimum)” olarak, normal dağılım gösteren veriler ise “ortalama  $\pm$  standart sapma” olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Hastalar, tanı gruplarına (PV, ET, PMF) ve genetik mutasyonlarına (JAK, CALR, MPL, TRIPLE (-)) göre karşılaştırılmış olup, bu kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için “ki-kare testi” kullanılmıştır.  $2 \times 2$  tablolarda p değeri hesaplaması, gözlenen en küçük teorik frekans değerine göre uygun test yöntemi seçilerek yapılmıştır. Teorik frekans  $>25$  olduğunda “Pearson Ki-kare testi”, 5 ile 25 arasında olduğunda “Yates Ki-kare testi” ve  $<5$  olduğunda “Fisher'in Exact Testi” kullanılmıştır.  $3 \times 2$  tablolarda p değeri hesaplaması, her bir göz için hesaplanan teorik frekanslar içinde 5'ten küçük olanların yüzdesi %20'den küçükse “Pearson ki-kare testi”, eğer %20'den büyükse “Fischer-Exact testi” kullanılarak yapılmıştır.

Anormal dağılım gösteren sürekli verilerde, iki bağımsız grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için “Mann-Whitney U testi”, birden fazla bağımsız grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ise “Kruskal-Wallis testi” kullanılmıştır.

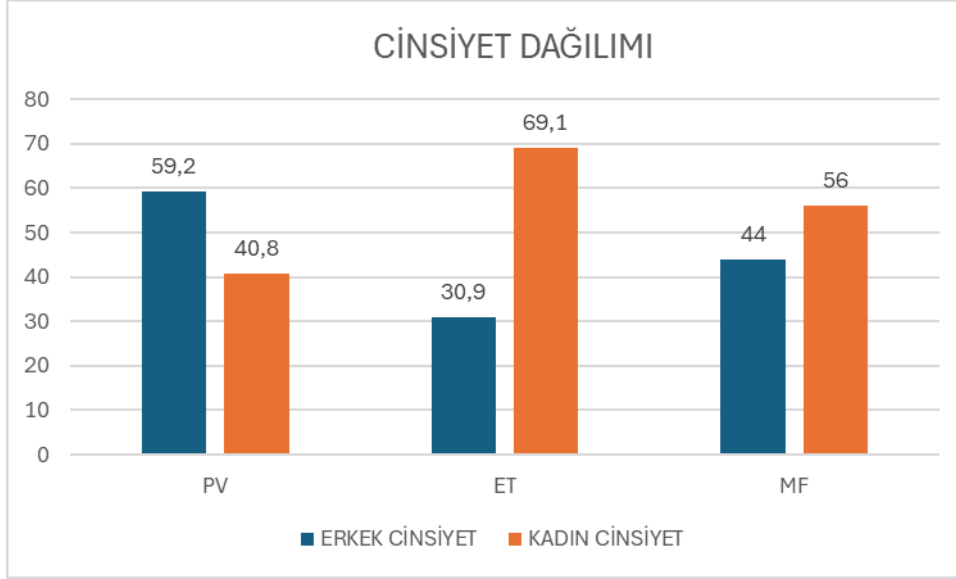
Tromboz-Splenomegali, JAK-Splenomegali, CALR-Splenomegali, JAK-Tromboz ve CALR-Tromboz arasındaki ilişkiler “lojistik regresyon analizi” ile analiz edilmiştir. Bu test, bağımlı değişkenin kategorik olduğu durumlarda bağımsız değişkenlerin etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Analiz sırasında her bir değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkisi, olasılık oranı (Exp(B)), güven aralığı (%95 GA) ve anlamlılık düzeyi (p-değeri) ile birlikte raporlanmıştır. Bu yöntem, değişkenler arasındaki potansiyel ilişkileri ve bu ilişkilerin istatistiksel anlamlılık düzeylerini belirlemek amacıyla tercih edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiş, elde edilen bulgular detaylı istatistiksel veriler ile raporlanmış ve tablolar halinde sunulmuştur.

## 4.BULGULAR

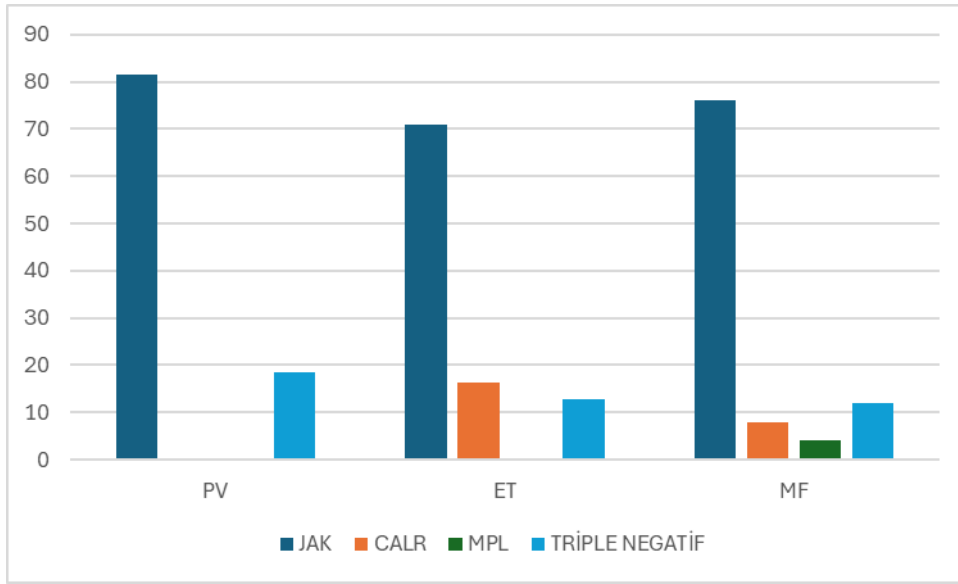
### GENEL KOHORT

Çalışmaya Philadelphia negatif 2016 DSÖ kriterlerini sağlayan 156 KMPH tanıli hasta dahil edildi. Hastaların %53,2'si (n=83) kadın, %46,8'i (n=73) erkek olup kadın/erkek oranı 1,13 idi (Bkz. Grafik 1). Hastaların yaş ortalaması 56,02±12,406 yıld. Hastaların %40,4'ü (n=63) sigara içme öyküsüne sahipti.



**Grafik 1.** PV/ET/MF hastalarında cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %48,8'i (n=76) PV, %35,3'ü (n=55) ET, %15,9'u (n=25) MF tanısı ile takip edilmekteydi. PV hastalarının %81,6'sı (n=62) JAK2 pozitif olup %18,4'ü (n=14) JAK2 negatif idi. ET hastalarının %70,9'u (n=39) JAK2 pozitif, %16,3'ü (n=9) CALR pozitif ve %12,8'i (n=7) triple negatif mutasyon özelliklerine sahipti. Ayrıca MF grubu içinde %20'si (n=5) JAK2 pozitif fibrotik MF, %4'ü (n=1) CALR pozitif fibrotik MF, %4'ü (n=1) triple negatif fibrotik MF; %36'sı (n=9) JAK2 pozitif prefibrotik MF, %4'ü (n=1) MPL pozitif prefibrotik MF, %8'i (n=2) triple negatif prefibrotik MF, %8'i (n=2) JAK2 pozitif post-ET MF, %4'ü (n=1) CALR pozitif post-ET MF ve %12'si (n=3) post-polisitemik MF olarak saptandı (Bkz. Grafik 2).



**Grafik 2.** PV/ET/MF hastalarında mutasyon dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında genetik mutasyon analizinde en sık görülen mutasyonlar sırasıyla JAK2 V617F %77,6 (n=121), CALR %6,4 (n=10), MPL %0,6 (n=1) oranlarında tespit edildi.

Tanı anında hastaların %31,4'ünde (n=49) hepatomegali tespit edilirken, takipleri sırasında değerlendirmede bu oran %42,9'a (n=67) yükselmiştir. Splenomegali ise tanı anında %30,1 (n=47) oranında görülmüş, takipleri sırasında değerlendirmede %32,1'e (n=50) çıkmıştır. Ayrıca hastaların %2,6'sı (n=4) splenektomi geçirmiştir.

Tüm kohortta tanı öncesi tromboz oranı %21,8 (n=34), tanı sonrası tromboz oranı %7,1 (n=11) ve toplam tromboz oranı %27,6 (n=43) olarak belirlendi. 2 hastada (%1,3) hem tanı öncesi hem de tanı sonrası sitoredüktif tedavi altında tromboz geliştiği tespit edildi. Yedi (%4,6) hastada venöz tromboz, 36 (%23) hastada arteriyel tromboz tespit edildi (Bkz. Tablo 14). En sık görülen tromboz türleri koroner arter hastalığı %48,8 (n=21) ve serebrovasküler olaylar (SVO) %46,5 (n=20) idi.

**Tablo 14.** KMPH hastalarında venöz/arteriyel tromboz-cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam
Venöz Tromboz	4	3	7
Arteriyel Tromboz	20	16	36
Tromboz yok	49	64	113
Toplam	73	83	156

Çalışmamızdaki hastalarda ek solid malignite görülme oranı %9,6 (n=15) olup en sık görülenleri prostat kanseri %40 (n=6) ve meme kanseri %20 (n=3) idi.

Hastalarda komorbidite görülme oranı %64,7 (n=101) olup, en sık görülen komorbidite %47,4 (n=74) oranla hipertansiyondu. Karşılaşılan diğer komorbiditelerin ise sıklık sırasına göre; diyabetes mellitus %24,3 (n=38), hipotiroidi %8,3 (n=13), hiperlipidemi %6,4 (n=10), KOAH %3,8 (n=6), kalp yetmezliği %3,8 (n=6) ve astım %2,6 (n=4) olduğu tespit edildi.

Hastaların laboratuvar bulgularının ortalaması; lökosit (WBC) sayısı 10,530/mm<sup>3</sup> (4,270-26,200), nötrofil (NEU) sayısı 7,125/mm<sup>3</sup> (2,010-20,910), medyan hemoglobin (HGB) düzeyi 15.5 g/dL (6.4-21.4), hematokrit (HCT) %47,1 (24-67), ortalama eritrosit hacmi (MCV) 85 fL (59-113), medyan trombosit (PLT) sayısı 600,000/mm<sup>3</sup> (53,000-1,784,000), medyan serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi 227 U/L (116-652) olarak saptandı.

Hastaların %55,8'ine (n=87) kemik iliği biyopsisi ile tanı almıştır. Biyopsi sonuçlarına göre polisitemia vera (PV) %41,4 (n=36), esansiyel trombositemi (ET) %30 (n=26), prefibrotik PMF %13,8 (n=12), fibrotik PMF %8 (n=7), post ET MF %3,4 (n=3), post PV MF %3,4 (n=3) oranında tespit edildi.

Hastaların %15,3'ü sadece antiagregan tedavi (n=24), %84,7'si sitoredüktif + antiagregan/ antikoagülan (n=132) tedavi ile takip edilmiştir. Az sayıda hasta ise ruksolitininib, interferon tedavileri ile takip edilmektedir.

**Tablo 15.** KMPH hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları

	Toplam Kohort (n=156)
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	56.02 ± 12.406
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Kadın	83 (%53,2)
Erkek	73 (%46,8)
<b>Tanı (n, %)</b>	
<b>ET (n, %)</b>	55 (%35,2)
CALR (+) ET	9 (%16,3)
JAK2 (+) ET	39 (%70,9)
TRIPLE (-) ET	7 (%12,8)
<b>PV (n, %)</b>	76 (%48,7)
JAK2 (+) PV	62 (%81,6)
TRIPLE (-) PV	14 (%18,4)
<b>MF (n, %)</b>	25 (%16)
JAK2 (+) PREFİBROTİK PMF	9 (%36)
MPL (+) PREFİBROTİK PMF	1 (%4)
TRIPLE (-) PREFİBROTİK PMF	2 (%8)
JAK2 (+) FİBROTİK PMF	5 (%20)
CALR (+) FİBROTİK PMF	1 (%4)
TRIPLE (-) FİBROTİK PMF	1 (%4)

JAK2 (+) post ET MF	2 (%8)
CALR (+) post ET MF	1 (%4)
JAK2 (+) post PV MF	3 (%12)
<b>Genetik Mutasyon (n, %)</b>	132 (%84,6)
JAK2	121 (%77,6)
CALR	10 (%6,4)
MPL	1 (%0,6)
TRIPLE (-)	24 (%15,4)
<b>Sigara (n, %)</b>	63 (%40,4)
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	
Var	49 (%31,4)
Yok	107 (%68,6)
<b>Güncel Hepatomegali</b>	
Var	67 (%42,9)
Yok	89 (%57,1)
<b>Tanıda Splenomegali</b>	
Var	47 (%30,1)
Yok	105 (%67,3)
Splenektomili	4 (%2,6)
<b>Güncel Splenomegali</b>	
Var	50 (%32,1)
Yok	102 (%65,3)
Splenektomili	4 (%2,6)
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	34 (%21,8)
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	11 (%7,1)
<b>Tromboz (n, %)</b>	43 (%27,6)
KAH	21 (%13,4)
SVO	20 (%12,8)
Splenik Ven Trombozu	3 (%1,9)
PVT	2 (%1,2)
<b>Solid malignite (n, %)</b>	15 (%9,6)
Prostat Ca	6 (%3,8)
Meme Ca	3 (%1,9)
Mesane Ca	2 (%1,2)
<b>Komorbidite (n, %)</b>	101 (%64,7)
Hipertansiyon	74 (%47,4)
DM	38 (%24,3)
Hipotiroidi	13 (%8,3)
Hiperlipidemi	10 (%6,4)
KAH	6 (%3,8)
Kalp Yetmezliği	6 (%3,8)
KOAH	6 (%3,8)
Astim	4 (%2,6)
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>	
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10530 (4270-26200)
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7125 (2010-20910)
HGB (g/dl)	15.5 (6.4-21.4)
HCT	47.1 (24-67)
MCV (fL)	85 (59-113)
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	600000 (53000-1784000)
LDH (U/L)	227 (116-652)
<b>Kemik iliği (n, %)</b>	87 (%55,8)
PV	36 (%41,4)
ET	26 (%30)
Prefibrotik PMF	12 (%13,8)
Fibrotik PMF	7 (%8)
Post-PV MF	3 (%3,4)
Post-ET MF	3(%3,4)
<b>Tedavi (n, %)</b>	
Sadece Antiagregan	24 (%15,3)
Sitoredüktif+Antiagregan/Antikoagülan	132 (%84,7)

## POLİSTEMİA VERA

Çalışmaya dahil edilen 76 PV hastasının yaş ortalaması  $56,43 \pm 10,818$  yılı. Hastaların %40,8'i (n=31) kadın ve %59,2'si (n=45) erkekti. Genetik mutasyon analizi sonucunda hastaların %81,6'sı (n=62) JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve %18,4'ü (n=14) JAK2 negatif saptandı. Hastaların %36,8'i (n=28) sigara içme öyküsüne sahipti. Polisitemia vera hastalarında erkeklerde sigara kullanım oranı (n=20, %26,3), kadınlardan daha yüksekti (n=8, %10,5).

Hastalarda komorbidite görülme oranı %69,7 (n=53) olup görülen komorbiditeler sıklık sırasına göre; %56,5 (n=43) HT, %32,8 (n=25) DM, %13,1 (n=10) KAH, %7,9 (n=6) hipotiroidi, %5,2 (n=4) hiperlipidemi ve %3,9 (n=3) KOAH idi. Polisitemia vera kohortundaki bazı hastalarda birden fazla komorbidite olduğu tespit edildi.

Tanı anında hastaların %28,9'unda (n=22) hepatomegali görülürken, izlemleri sırasındaki değerlendirmede bu oran %38,1'ye (n=29) yükseldi. Splenomegali ise tanı sırasında %35,5 (n=27) oranından görülürken; cinsiyete göre dağılımda erkek hastaların %23,7'sinde (n=18) ve kadın hastaların %11,8'inde tanı anında splenomegali mevcuttu. İzlemdeki değerlendirmede splenomegali görülme oranının %38,1 (n=29) olduğu saptandı.

Tromboz risk değerlendirmesinde hastaların tanı anında %25'i (n=19) düşük risk ve %75'i (n=57) yüksek risk grubunda yer aldı. Polisitemia vera kohortunda tanı öncesi tromboz oranı %17,1 (n=13), tanı sonrası tromboz oranı %10,5 (n=8) ve toplam tromboz oranı %26,3 olarak belirlendi. Bazı hastalarda birden fazla alanda tromboz geliştiği ve tanı öncesi tromboz gelişen bir hastada sitoredüktif+antiagregan tedavi altında yeni tromboz geliştiği gözlemlendi. Tromboz alt grupları ise sıklık sırasına göre; KAH %13,1 (n=10), İskemik SVO %7,8 (n=6), splenik ven trombozu %3,9 (n=3) bulundu.

Kadınlarda venöz tromboz %1,6 (n=2), arteriyel tromboz %3,3 (n=4) oranında görülürken erkeklerde venöz tromboz %3,3 (n=4), arteriyel tromboz %7,4 (n=9) oranında saptandı. Erkeklerde arteriyel ve venöz tromboz oranının kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edildi.

Polisitemia vera hastalarının %44'ünde (n=22) HCT yüksek, %56,3'ünde (n=31) WBC yüksekti ve %74,5'inde (n=41) KV risk faktörü eşlik etmekteydi. Hastaların %23,6'sında (n=18) tromboza eşlik eden hematokrit yüksekliği, %11,8'inde (n=9)

tromboza eşlik eden lökositoz ve %22,3'ünde (n=17) ise tromboza eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü olduğu görüldü. Trombositoz varlığı ise kadınlarda %31,5 (n=24), erkeklerde %22,3 (n=17) oranında tespit edildi.

Eşlik eden ek solid malignite görülme oranı %9,2 (n=7) olarak tespit edilirken, bir hastada eş zamanlı iki farklı solid malignite varlığı saptandı. Solid malignite alt gruplarında en sık görülen prostat kanseri %3,9 (n=3) idi.

Hastaların %14,4'ünün (n=11) sadece antiagregan, %85,6'sının (n=65) sitoredüktif+ antiagregan/antikoagülan tedavi aldığı saptandı.

**Tablo 18.** Polisitemia vera hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları

	<b>PV (n=76)</b>
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	56.43 ± 10.818
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Kadın	31 (%40,8)
Erkek	45 (%59,2)
<b>Genetik Mutasyon (n, %)</b>	62 (%81,6)
JAK2	62 (%81,6)
TRIPLE (-)	14 (%18,4)
<b>Sigara (n, %)</b>	28 (%36,8)
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	22 (%28,9)
<b>Güncel Hepatomegali (n, %)</b>	29 (%38,1)
<b>Tanıda Splenomegali (n, %)</b>	27 (%35,5)
<b>Güncel Splenomegali (n, %)</b>	29 (%38,1)
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	13 (%17,1)
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	8 (%10,5)
<b>Tromboz (n, %)</b>	20 (%26,3)
KAH	10 (%13,1)
SVO	6 (%7,9)
Splenik Ven Trombozu	3 (%3,9)
<b>Tromboz Riski (n, %)</b>	
Düşük	19 (%25)
Yüksek	57 (%75)
<b>Solid Malignite (n, %)</b>	7 (%9,2)
Prostat Ca	3 (%3,9)
<b>Komorbidite (n, %)</b>	53 (%69,7)
Hipertansiyon	43 (%56,5)
DM	25 (%32,8)
KAH	10 (%13,1)
Hipotiroidi	6 (%7,9)
Hiperlipidemi	4 (%5,2)
KOAH	3 (%3,9)
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>	
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10600 (4540-26200)
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7440 (2660-20910)
HGB (g/dl)	17.15 (12.7-21.4)
HCT	53 (40-67)
MCV (fL)	83.5 (69-97)
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	477500 (53000-1634000)
LDH (U/L)	217 (154-527)
EPO (mIU/mL)	1.90 (0-19.3)
<b>Tedavi (n, %)</b>	
Sadece Antiagregan	11 (%14,4)

Sitoredüktif+Antiagregan/Antikoagülan	65 (%85,6)
---------------------------------------	------------

## ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

Çalışmaya dahil edilen 55 ET hastasının yaş ortalaması  $56,11 \pm 14,038$  yılken bu gruptaki kadın hastaların yaş ortalaması 54,9 idi. Hastaların %69,1'i (n=38) kadın ve %30,9'u (n=17) erkekti. Genetik mutasyon dağılımında, %70,9'u (n=39) JAK2 pozitif, %16,4'ü (n=9) CALR pozitif saptanırken ise %12,7'sinde (n=7) ise mutasyon saptanmadı. Hastaların %40'ı (n=22) sigara içme öyküsüne sahipti.

Esansiyel trombositemi kohortunda komorbidite görülme oranı %63,6 (n=35) olarak bulunurken hastalarda komorbiditelerin sıklık sırasına göre dağılımı; %40 (n=22) hipertansiyon, %18,1 (n=10) DM, %10,9 (n=6) hiperlipidemi, %9 (n=5) hipotiroidi ve %3,6 (n=2) KOAH idi. Bazı hastalarda birden fazla komorbidite varlığı tespit edildi.

Tanı anında hastaların %21,8'inde (n=12) hepatomegali tespit edilirken, takipleri sırasında değerlendirmede bu oran %31,5'e (n=17) yükselmiştir. Splenomegali ise tanı anında %12,7 (n=7) oranında görülürken, takipleri sırasındaki değerlendirmede ek dalak boyut artışı saptanmadı.

Tanıda hesaplanan IPSET' e göre yapılan değerlendirmede ET hastalarının %12,7'si (n=7) çok düşük risk, %21,8'i (n=12) düşük risk, %14,5'i (n=8) orta risk ve %50,9'u (n=28) yüksek risk kategorisinde yer almıştır. Toplam tromboz insidansı %25,5 (n=14) olarak belirlenmiş olup, IPSET' e göre yüksek risk grubundaki hastaların 12'inde (%21,8), düşük risk grubundaki hastaların ise 2'sinde (%3,6) tromboz geliştiği tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 16).

**Tablo 16.** Esansiyel Trombositemi Hastalarında IPSET-Tromboz İlişkisi

	Çok Düşük (n=7)	Düşük (n=12)	Orta (n=8)	Yüksek (n=28)	p
Tanı Öncesi Tromboz (n, %)	0 (%0)	1 (%8,3)	0 (%0)	11 (%39,3)	<b>0.019</b>
Tanı Sonrası Tromboz (n, %)	0 (%0)	1 (%8,3)	0 (%0)	1 (%3,6)	0.745
Tromboz (n, %)	0 (%0)	2 (%16,6)	0 (%0)	12 (%42,9)	<b>0.017</b>

Esansiyel trombositemi kohortta tanı öncesi tromboz oranı %21,8 (n=12), tanı sonrası tromboz oranı %3,6 (n=2) ve toplam tromboz oranı %25,5 (n=14) olarak saptandı. Tromboz geçiren hastalarda sıklıkla SVO %14,5 (n=8) ve KAH %12,7 (n=7) oranlarında tespit edildi.

Eşlik eden ek solid malignite %10,9 (n=6) oranında tespit edildi; 6 hastanın 3'ünde prostat kanseri %5,4 (n=3) ve 2'sinde meme kanseri %3,6 (n=2), 1'inde (%1,8) over kanseri mevcuttu.

Esansiyel trombositemi hastalarının laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama; WBC 10.470/mm<sup>3</sup> (4270-19.290), NEU 7120/mm<sup>3</sup> (2010-13.280), HGB 13,9 g/dl (6,4-18,3), HCT %42 (24-57), MCV 87 fL (59-96), PLT 799.000/mm<sup>3</sup> (458.000-1.764.000) ve LDH 234 U/L (116-652) olarak hesaplandı.

Esansiyel trombositemi kohorttaki hastaların %18,1'inin (n=10) sadece antiagregan, %81,9'unun (n=45) sitoredüktif+ antiagregan/antikoagülan tedavi aldığı saptandı.

**Tablo 17.** Esansiyel trombositemi hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları

	ET (n=55)
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	56.11 ± 14.038
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Kadın	38 (%69,1)
Erkek	17(%30,9)
<b>Genetik Mutasyon (n, %)</b>	48 (%87,3)
JAK2	39 (%70,9)
CALR	9 (%16,4)
TRIPLE (-)	7 (%12,7)
<b>Sigara (n, %)</b>	22 (%40)
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	12 (%21,8)
<b>Güncel Hepatomegali (n, %)</b>	17 (%31,5)
<b>Tanıda Splenomegali (n, %)</b>	7 (%12,7)
<b>Güncel Splenomegali (n, %)</b>	7 (%12,7)
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	12 (%21,8)
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	2 (%3,6)
<b>Tromboz (n, %)</b>	14 (%25,5)
SVO	8 (%14,5)
KAH	7 (%12,7)
<b>IPSET (n, %)</b>	
Çok Düşük	7 (%12,7)
Düşük	12 (%21,8)
Orta	8 (%14,5)
Yüksek	28 (%50,9)
<b>Malignite (n, %)</b>	6 (%10,9)
Prostat Ca	3 (%5,4)
Meme Ca	2(%3,6)
<b>Komorbidite (n, %)</b>	35 (%63,6)
Hipertansiyon	22 (%40)
DM	10 (%18,1)
Hiperlipidemi	6 (%10,9)
Hipotiroidi	5 (%9)
KOAH	2 (%3,6)
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>	
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10470 (4270-19290)
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7120 (2010-13280)
HGB (g/dl)	13.9 (6.4-18.3)
HCT	42 (24-57)

MCV (fL)	87 (59-96)
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	799000 (45800-1764000)
LDH (U/L)	234 (116-652)
<b>Tedavi (n, %)</b>	
Sadece Antiagregan	10 (%18,1)
Sitoredüktif+ Antiagregan / Antikoagülan	45 (%81,9)

## MİYELOFİBROZİS

Çalışmamıza dahil edilen 25 MF hastasının yaş ortalaması  $54,56 \pm 13,497$  yılıdır. Hastaların %56'sı (n=14) kadın ve %44'ü (n=11) erkekti. Hastaların %76'sı (n=19) JAK2 pozitif, %8'i (n=2) CALR pozitif, %4'ü (n=1) MPL pozitif mutasyona sahipti, %12'sinde (n=3) ise mutasyon saptanmadı. JAK2 mutasyonu varlığı kendi içinde değerlendirildiğinde; gruba dahil olan hastaların %26,4'ü (n=5) fibrotik MF, %47,4'ü (n=9) prefibrotik MF, %10,5'i (n=2) post-ET MF ve %15,7'si (n=3) post-PV MF olarak saptandı. Post-PV MF tanısı olan hastaların %100'ünde (n=3) JAK2 mutasyonu varlığı saptanırken; post-ET MF tanısı olan hastaların ise %66,3'ünde (n=2) JAK2 mutasyonu pozitif, %33,7'sinde CALR pozitif saptandı. Hastaların %52'sinde (n=13) sigara içme öyküsü vardı.

Komorbidite oranı %52 (n=13) olup, bu oranların %36'sı (n=9) hipertansiyon, %12'si (n=3) DM, %8'i (n=2) hipotiroidi ve %4'ü (n=1) KOAH olarak kaydedildi.

Tanı anında hastaların %60'ında (n=15) hepatomegali görülürken, izlemdeki değerlendirmede bu oran %84'e (n=21) yükselmiştir. Splenomegali ise tanı anında %52 (n=13) oranından tespit edilmiş, izlemde bu oranın %56 (n=14) olduğu saptanmıştır.

IPSS' ye göre hastaların %44'ü (n=11) düşük risk, %52'si (n=13) orta-1 risk ve %4'ü (n=1) orta-2 risk grubundaydı. DIPSS ve DIPSS-Plus değerlendirmelerinde düşük risk %40 (n=10), orta-1 risk %52 (n=13) ve orta-2 risk %8 (n=2) oranlarında bulundu.

Miyelofibrozis kohortunda tanı öncesi tromboz oranı %36 (n=9) tanı sonrası tromboz oranı %4 (n=1) olarak belirlendi. Tanı öncesi tromboz öyküsü olan bir hastada antiagregan+sitoredüktif tedavi altında tromboz gelişti. Hastalarda toplam tromboz oranı %36 (n=9) olup, tromboz gelişenlerde sıklıkla İskemik SVO %24 (n=6) ve KAH %16 (n=4) saptandı. Bir hastada birden çok alanda tromboz olduğu görüldü.

Ek solid malignite görülme oranı %4 (n=1) olarak bulunmuş olup bu hastada larenks kanseri saptandı.

Miyelofibrozis kohortundaki hastaların laboratuvar sonuçlarının ortalaması; WBC 9260/mm<sup>3</sup> (5430-17.160), NEU 6160/mm<sup>3</sup> (2730-13.900), HGB 13,3 g/dl (8,9-16,6), HCT %40 (28,6-55), MCV 86 fL (60-113), PLT 710.000/mm<sup>3</sup> (247.000-1.784.000) ve LDH 261 U/L (164-592) olarak hesaplandı.

Hastaların %16'sı (n=4) Grade 0, %28'i (n=7) Grade 1, %8'i (n=2) Grade 1-2, %24'ü (n=6) Grade 2 ve %24'ü (n=6) Grade 2-3 kemik iliği fibrozis derecesine sahipti.

Hastaların %12'sinin (n=3) sadece antiagregan, %88'inin (n=22) sitoredüktif+antiagregan/ antikoagülan tedavi aldığı tespit edildi.

**Tablo 19.** Miyelofibrozis hastalarının özellikleri ve klinik/laboratuvar bulguları

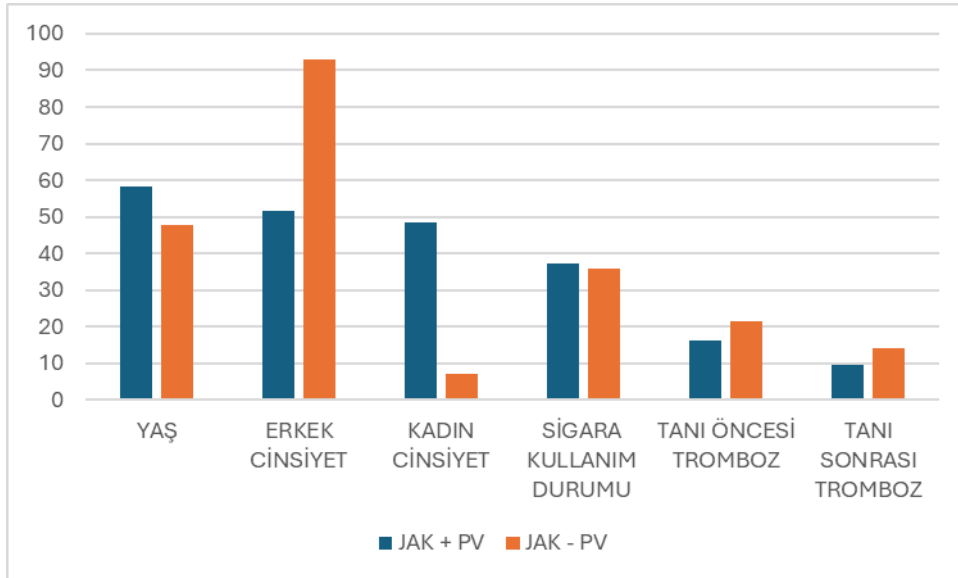
	MF (n=25)
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	54.56 ± 13.497
<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Kadın	14 (%56)
Erkek	11 (%44)
<b>Genetik Mutasyon (n, %)</b>	22 (%88)
JAK2	19 (%76)
CALR	2 (%8)
MPL	1 (%4)
TRIPLE (-)	3 (%12)
<b>Sigara (n, %)</b>	13 (%52)
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	15 (%60)
<b>Güncel Hepatomegali (n, %)</b>	21 (%84)
<b>Tanıda Splenomegali (n, %)</b>	13 (%52)
<b>Güncel Splenomegali (n, %)</b>	14 (%56)
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	9 (%36)
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	1 (%4)
<b>Tromboz (n, %)</b>	9 (%36)
KAH	4 (%16)
SVO	6 (%24)
<b>IPSS (n, %)</b>	
Düşük Risk	11 (%44)
Orta-1 Risk	13 (%52)
Orta-2 Risk	1 (%4)
<b>DIPSS (n, %)</b>	
Düşük Risk	10 (%40)
Orta-1 Risk	13 (%52)
Orta-2 Risk	2 (%8)
<b>DIPSS-Plus (n, %)</b>	
Düşük Risk	10 (%40)
Orta-1 Risk	13 (%52)
Orta-2 Risk	2 (%8)
<b>Malignite (n, %)</b>	1 (%4)
<b>Komorbidite (n, %)</b>	13 (%52)
DM	3 (%12)
Hipertansiyon	9 (%36)
Hipotiroidi	2 (%8)
KOAH	1 (%4)
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>	
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	9260 (5430-17160)
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	6160 (2730-13900)
HGB (g/dl)	13.3 (8.9-16.6)

HCT	40 (28.6-55)
MCV (fL)	86 (60-113)
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	710000 (247000-1784000)
LDH (U/L)	261 (164-592)
<b>Kemik İliği Fibroz Derecesi (n, %)</b>	
Grade 0	4 (%16)
Grade 0-1	0 (%0)
Grade 1	7 (%28)
Grade 1-2	2 (%8)
Grade 2	6 (%24)
Grade 2-3	6 (%24)
<b>Tedavi (n, %)</b>	
Sadece Antiagregan	3 (%12)
Sitoredüktif+Antiagregan/Antikogölan	22 (%88)

## PV GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Polisitemia vera hastalarının JAK2 pozitif ve JAK2 negatif alt gruplarının karşılaştırılmasında; yaş, cinsiyet, diyabet oranı, laboratuvar parametreleri ve kemik iliği fibrozis derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

JAK2 pozitif hastaların yaş ortalaması  $58,37 \pm 10,15$  yıl iken, JAK2 negatif grupta bu değer  $47,86 \pm 9,74$  yıl olarak tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ). JAK2 pozitif grupta kadın oranı %48,4, erkek oranı %51,6 iken; JAK2 negatif grupta kadın oranı %7,1, erkek oranı %92,9 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Bkz. Grafik 5) ( $p=0.011$ ).

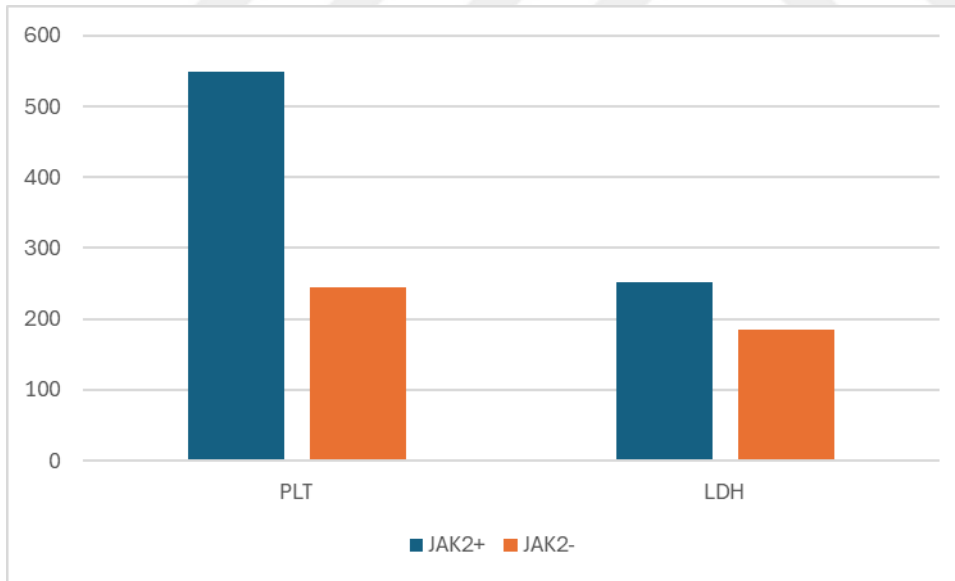


**Grafik 5.** Polisitemia vera hastalarının JAK2 mutasyon varlığına göre karşılaştırılması

Diyabet görülme sıklığı; JAK2 negatif grupta %64,3, JAK2 pozitif grupta %25,8 olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.010$ ).

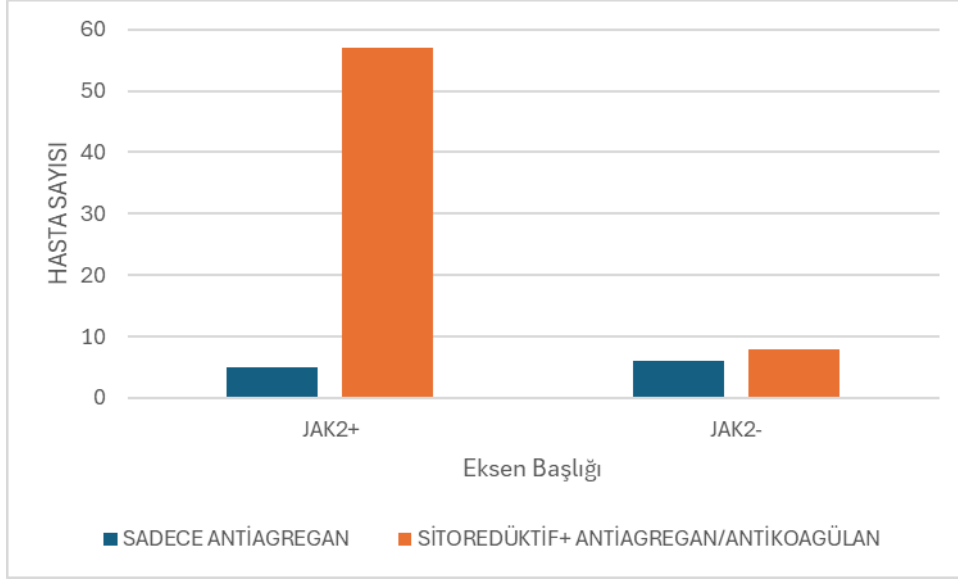
Polisitemia vera kohortundaki hastalarda WBC, NEU, MCV, PLT ve LDH düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. JAK2 pozitif grupta lökosit ortalama değeri 10.950/mm<sup>3</sup>, JAK2 negatif grupta ise 8.450/mm<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür (p=0.001). Nötrofil sayısı JAK2 pozitif grupta ortalama 7.790/mm<sup>3</sup> iken, JAK2 negatif grupta 4.760/mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır (p<0.001). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) JAK2 pozitif grupta daha düşük bulunmuş (82 fL), JAK2 negatif grupta ise 87 fL olarak hesaplanmıştır (p=0.020). Platelet sayısı JAK2 pozitif grupta ortalama 549.500/mm<sup>3</sup> iken, JAK2 negatif grupta 244.000/mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır (p<0.001). LDH değeri ise JAK2 pozitif grupta 251,5 U/L, JAK2 negatif grupta 185 U/L olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Bkz. Grafik 6) (p<0.001).

JAK2 pozitif hasta grubunda EPO ortalama değeri 1,76 (0-19,3) olup JAK 2 negatif hasta grubunda ise 4,2 (0-9,4) olarak saptandı. Polisitemia vera kohortundaki JAK2 pozitif hastaların %54,8 (n=34) düşük, %9,7 (n=6) subnormal ve %1,6 (n=1) yüksek EPO değeri saptandı. JAK2 negatif hastaların ise %57,1 (n=8) düşük, %35,7 (n=5) subnormal EPO değeri tespit edildi. Yirmi iki PV tanılı hastanın EPO değeri sistemde kayıtlı olmadığı için istatistiğe dahil edilemedi.



**Grafik 6.** Polisitemia verada JAK2 mutasyonu varlığı/yokluğu ile PLT ve LDH değeri arasındaki ilişki

Sitoredüktif+antiagregan/antikoagülan tedavi alan hastaların oranı JAK2 pozitif grupta %92 (n=57) iken, JAK2 negatif grupta %57,1 (n=8) olarak tespit edilmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz. Grafik 7) (p=0.007).



**Grafik 7.** Polisitemia verada JAK2 mutasyonu varlığı/ yokluğu ile tedavi arasındaki ilişki

**Tablo 21.** Polisitemia vera tanısı olan hastaların mutasyon tipine göre karşılaştırılması

	JAK2 (+) PV (n=62)	JAK2 (-) PV (n=14)	p
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	58.37 ± 10.147	47.86 ± 9.742	<b>0.001</b>
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			
Kadın	30 (%48,4)	1 (%7,1)	<b>0.011</b>
Erkek	32 (%51,6)	13 (%92,9)	<b>0.011</b>
<b>Sigara (n, %)</b>	23 (%37,1)	5 (%35,7)	1.0
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	17 (%27,4)	5 (%38,5)	0.507
<b>Güncel Hepatomegali (n, %)</b>	23 (%37,1)	6 (%46,2)	0.549
<b>Tanıda Splenomegali (n, %)</b>	25 (%40,3)	2 (%15,4)	0.269
<b>Güncel Splenomegali (n, %)</b>	27 (%43,5)	2 (%15,4)	0.144
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	10 (%16,1)	3 (%21,4)	0.697
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	6 (%9,7)	2 (%14,3)	0.635
<b>Tromboz (n, %)</b>	15 (%24,2)	5 (%35,7)	0.502
DVT	0 (%0)	1 (%7,1)	0.184
GİA	0 (%0)	1 (%7,1)	0.184
Juguler Ven Trombozu	1 (%1,6)	0 (%0)	1.0
KAH	10 (%16,1)	0 (%0)	0.193
PVT	1 (%1,6)	0 (%0)	1.0
Splenik Ven Trombozu	2 (%3,2)	1 (%7,1)	0.462
SVO	3 (%4,8)	3 (%21,4)	0.072
<b>Tromboz Riski (n, %)</b>			
Düşük	13 (%21)	6 (%42,9)	0.100
Yüksek	49 (%79)	8 (%57,1)	0.100
<b>Komorbidite (n, %)</b>	44 (%71)	9 (%64,3)	0.749
DM	16 (%25,8)	9 (%64,3)	<b>0.010</b>
Hiperlipidemi	3 (%4,8)	1 (%7,1)	0.565
Hipertansiyon	36 (%58,1)	7 (%50)	0.802
Hipotiroidi	5 (%8,1)	1 (%7,1)	1.0
KAH	0 (%0)	1 (%7,1)	0.184
KOAH	3 (%4,8)	0 (%0)	1.0
<b>Laboratuvar (ortalama (min.-max.))</b>			
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10950 (4980-26200)	8450 (4540-13570)	<b>0.001</b>
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7790 (3060-20910)	4760 (2660-9890)	<b>&lt;0.001</b>
HGB (g/dl)	17.25 (12.7-21.4)	17.05 (13.4-19.6)	0.925
HCT	53.85 (40-67)	50.8 (41-66)	0.286
MCV (fL)	82 (69-97)	87 (72-93)	<b>0.020</b>
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	549500 (93000-	244000 (53000-	<b>&lt;0.001</b>

	1634000)	343000)	
LDH (U/L)	251.5 (154-527)	185 (158-266)	<0.001
EPO (mIU/mL)	1.76 (0-19.3)	4.2 (0-9.4)	0.015
<b>EPO (n, %)</b>			
Düşük	34 (%54,8)	8 (%57,1)	1.0
Subnormal	6 (%9,7)	5 (%35,7)	0.025
Yüksek	1 (%1,6)	0 (%0)	1.0
<b>Tedavi (n, %)</b>			
Sadece Antiagregan	5 (%8)	6 (%42,8)	0.004
Sitoredüktif+Antiagregan/Antikoagülan	57 (%92)	8 (%57,2)	0.007

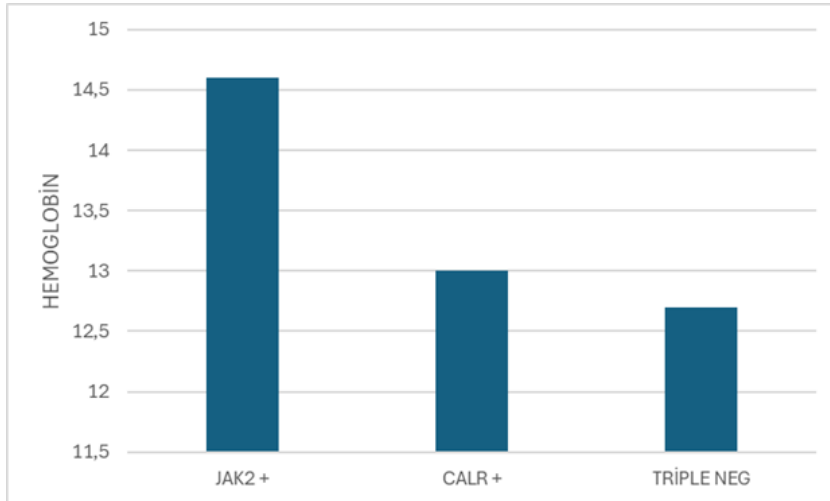
## ET GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Esansiyel trombositemi hastalarının JAK2 pozitif, CALR pozitif ve Triple negatif alt gruplarının karşılaştırılmasında; IPSET skorlaması, HGB, HCT, MCV açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Esansiyel trombositemi hastalarında JAK2 mutasyonu taşıyan grupta yaş ortalaması  $57.74 \pm 13.934$ , CALR mutasyonu taşıyan grupta  $52.89 \pm 14.208$  ve Triple negatif grupta  $51.14 \pm 14.599$  olarak tespit edildi.

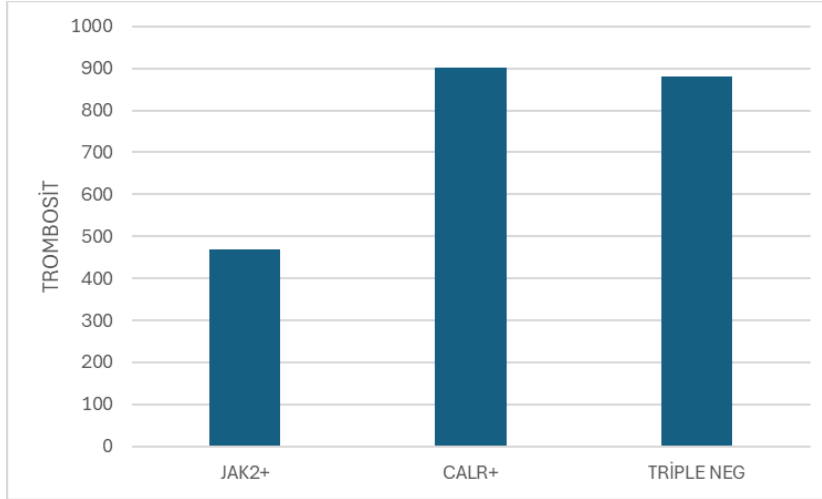
Esansiyel Trombositemi tanılı 13 hastada (%23,6) JAK2 mutasyonu ve tromboz birlikteliği görülürken CALR mutasyonu pozitifliği ve tromboz birlikteliği olan 1 hasta (%1,9) saptanmıştır. Triple negatif olan hastalarda ise tromboz tespit edilmemiştir.

JAK2 pozitif ET hastalarında HGB ortalaması 14.6 g/dl (6.4-18.3), CALR pozitif ET hastalarında 13 g/dl (10.5-15.5), Triple negatif ET hastalarında ise HGB ortalaması 12.7 g/dl (9.7-14.6) olarak saptandı (Bkz. Grafik 3) ( $p=0.032$ ). Hastaların MCV ortalaması ise JAK2 pozitif grupta 85 fL (59-96), CALR pozitif ET grupta 89 fL (76-95); Triple negatif ET grupta 90 fL (81-95) olarak hesaplanmıştır ( $p=0.025$ ).



**Grafik 3.** Esansiyel Trombositemi hastalarında mutasyonlar ile hemoglobin değeri arasındaki ilişki

CALR pozitif ET hastalarında ortalama PLT değeri  $902 \times 10^9/L$  ( $464-1764 \times 10^9/L$ ), Triple negatif ET hastalarında  $881 \times 10^9/L$  ( $486-1162 \times 10^9/L$ ), JAK2 pozitif ET hastalarında ise  $469 \times 10^9/L$  ( $458-1524 \times 10^9/L$ ) bulunmuştur (Bkz. Grafik 4).



**Grafik 4.** Esansiyel Trombositemi hastalarında mutasyonlar ile trombosit değeri arasındaki ilişki

**Tablo 20.** Esansiyel trombositemi tanısı olan hastaların mutasyon tipine göre karşılaştırılması

	JAK2 (+) ET (n=39)	CALR (+) ET (n=9)	TRİPLE (-) ET (n=7)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SD)	57.74 $\pm$ 13.934	52.89 $\pm$ 14.208	51.14 $\pm$ 14.599	0.258
<b>Cinsiyet (n, %)</b>				
Kadın	27 (%69,2)	5 (%55,6)	6 (%85,7)	0.474
Erkek	12 (%30,8)	4 (%44,4)	1 (%14,3)	0.474
<b>Sigara (n, %)</b>	16 (%41)	2 (%22,2)	4 (%57,1)	0.424
<b>Tanıda Hepatomegali (n, %)</b>	8 (%20,5)	2 (%22,2)	2 (%28,6)	0.878
<b>Güncel Hepatomegali (n, %)</b>	11 (%28,2)	3 (%33,3)	3 (%50)	0.517
<b>Tanıda Splenomegali (n, %)</b>	7 (%17,9)	0 (%0)	0 (%0)	0.494
<b>Güncel Splenomegali (n, %)</b>	7 (%17,9)	0 (%0)	0 (%0)	0.520
<b>Tanı Öncesi Tromboz (n, %)</b>	11 (%28,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	0.264
<b>Tanı Sonrası Tromboz (n, %)</b>	2 (%5,1)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
<b>Tromboz (n, %)</b>	13 (%33,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	0.143
KAH	6 (%15,4)	1 (%11,1)	0 (%0)	0.821
PVT	1 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
SVO	7 (%17,9)	1 (%11)	0 (%0)	0.712
<b>İPSET (n, %)</b>				
Çok Düşük	0 (%0)	4 (%44,4)	3 (%42,9)	<0.001
Düşük	12 (%30,8)	0 (%0)	0 (%0)	<0.001
Orta	0 (%0)	4 (%44,4)	4 (%57,1)	<0.001
Yüksek	27 (%69,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	<0.001
<b>Komorbidite (n, %)</b>	28 (%71,8)	3 (%33,3)	4 (%57,1)	0.107
DM	9 (%23,1)	0 (%0)	1 (%14,3)	0.345
Hiperlipidemi	3 (%7,7)	0 (%0)	3 (%42,9)	0.029
Hipertansiyon	19 (%48,7)	2 (%22,2)	1 (%14,3)	0.130

Hipotiroidi	4 (%10,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	1.0
KOAH	2 (%5,1)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-mad.))</b>				
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10500 (6780-19290)	10990 (4270-14000)	9960 (8820-14260)	0.820
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7280 (2010-13280)	7130 (2330-10640)	6490 (4660-10460)	0.781
HGB (g/dl)	14.6 (6.4-18.3)	13 (10.5-15.5)	12.7 (9.7-14.6)	<b>0.032</b>
HCT	45 (24-57)	39 (34-45)	39 (31-44)	<b>0.006</b>
MCV (fal)	85 (59-96)	89 (76-95)	90 (81-95)	<b>0.025</b>
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	469000 (458000-1524000)	902000 (464000-1764000)	881000 (486000-1162000)	0.435
LDH (U/L)	237 (116-652)	232 (173-272)	182 (138-257)	0.241
<b>Tedavi (n, %)</b>				
Sadece Anti agregan	6 (%15,4)	2 (%22,2)	2 (%28,6)	0.636
Sitoredüktif+Antiagregan/ Antikoagülan	33 (%84,6)	7 (%77,8)	5 (%71,4)	0.636

## MİYELOFİBROZİS GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Miyelofibrozis hastalarının PMF, post-ET MF ve post-PV MF alt gruplarının karşılaştırılmasında; HGB ve HCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ancak diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Primer miyelofibrozis grubunda yaş ortalaması  $55,53 \pm 12,06$  yıl, post-ET MF grubunda  $59,67 \pm 12,89$  yıl ve post-PV MF grubunda  $43,33 \pm 21,73$  yıl olarak bulunmuş olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.157$ ).

Primer miyelofibrozis grubunda kadın oranı %63,2, erkek oranı %36,8; post-ET MF grubunda kadın oranı %66,7, erkek oranı %33,3 ve post-PV MF grubunda erkek oranı %100 olarak tespit edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.158$ ).

Primer miyelofibrozis grubunda %57,9, post-ET MF grubunda %33,3 ve post-PV MF grubunda %33,3 oranında sigara içme öyküsü saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p=0.520$ ).

Miyelofibrozis hastalarının %52'sinde ( $n=13$ ) sigara içme öyküsü vardı; mutasyonlara göre dağılımda %48'inin JAK2 pozitif mutasyon taşıdığı saptanırken, %4'ünün ( $n=1$ ) triple negatif olduğu tespit edildi.

Tanı sırasında PMF grubunda %63,2, post-ET MF grubunda %66,7 ve post-PV MF grubunda %33,3 oranlarında hepatomegali varlığı saptanmıştır ( $p=0.792$ ).

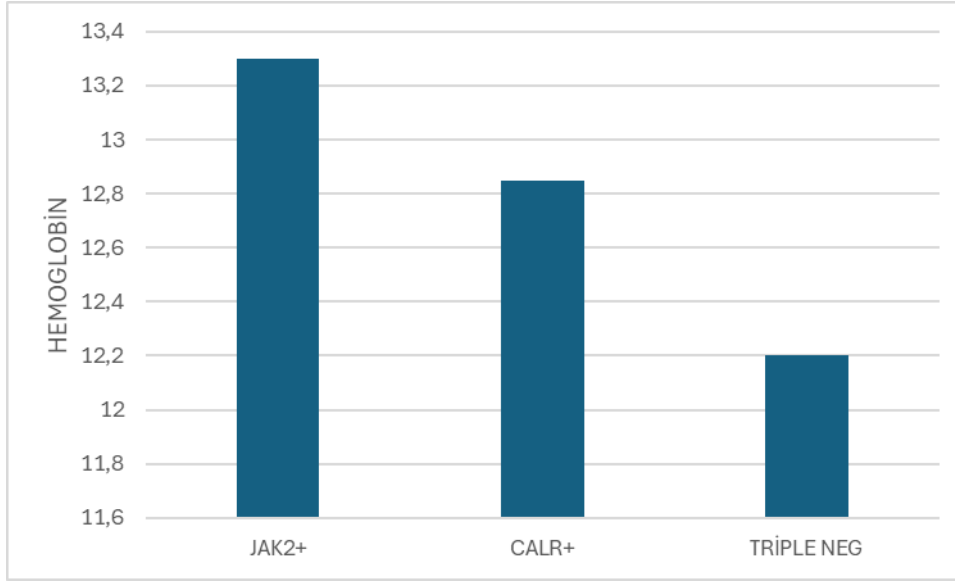
Tanı sırasında PMF grubunda %47,4, post-ET MF grubunda %33,3 ve post-PV MF grubunda %100 oranlarında splenomegali tespit edilmiştir (p=0.574).

Çalışma grubumuzdaki hastaların IPSS' ye göre düşük risk grubuna dahil olan hasta sayısı 11 (%44), orta-1 risk grubuna dahil olan hasta sayısı 13 (%52), orta-2 risk grubuna dahil olan hasta sayısı 1 (%4) idi. DIPSS' e göre düşük risk grubunda 10 (%40), orta-1 risk grubunda 13 (%52), orta-2 risk grubunda ise 2 (%8) hasta olduğu saptandı. DIPSS plus' a göre de risk gruplarına göre dağılımın düşük risk grubunda 10 (%40), orta-1 risk grubunda 13 (%52), orta-2 risk grubunda ise 2 (%8) olduğu tespit edildi.

Çalışma grubumuzdaki MF hastalarının %32'sinde (n=8) kardiyovasküler olay tespit edildi. Hastaların %12 (n=3) JAK2 pozitif prefibrotik PMF, %4 (n=1) JAK2 pozitif Fibrotik MF, %4 (n=1) JAK2 pozitif post-ET MF; %4 (n=1) CALR pozitif Fibrotik MF, %4 (n=1) CALR pozitif post-ET MF; %4 (n=1) Triple negatif prefibrotik PMF olduğu tespit edildi.

Primer miyelofibrozis grubunda %57,9, post-ET MF grubunda %33,3 ve post-PV MF grubunda %33,3 oranında komorbidite varlığı tespit edilmiştir.

Miyelofibrozis kohortunda WBC, NEU, PLT ve LDH değerleri arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05). Hemoglobin ve HCT değerleri arasında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Hemoglobin ortalama değeri sırasıyla Post-PV MF grubunda 16,5 g/dl, PMF grubunda 13,2 g/dl, post-ET MF grubunda 12,6 g/dl olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Bkz. Grafik 8) (p=0.036). Benzer şekilde, hematokrit değerleri post-PV MF grubunda %54, PMF grubunda %40, post-ET MF grubunda %39,3 olarak hesaplanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.027).



**Grafik 8.** Miyelofibrozis hastalarında mutasyonlar ile Hemoglobin değeri arasındaki ilişki

JAK2 pozitif MF grubunda HGB ortalama değeri 13.3 (8.9-16.6), CALR pozitif MF grubunda 12.85 (11.8-13.9), Triple negatif grupta ise 12.2 (11.7-12.5) olduğu tespit edildi.

Miyelofibrozis hastalarında sitoredüktif+antiagregan/antikoagülan tedavi alma oranı PMF grubunda %89,5, post-PV MF grubunda ve post-ET MF grubunda %100 olarak bulunmuştur.

**Tablo 22.** Miyelofibrozis hastalarının karşılaştırılması

	PMF (n=19)	POST ET (n=3)	POST PV (n=3)	p
Yaş (ortalama ± SD)	55.53 ± 12.06	59.67 ± 12.89	43.33 ± 21.73	0.157
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	12 (%63,2)	2 (%66,7)	0 (%0)	0.158
Erkek	7 (%36,8)	1 (%33,3)	3 (%100)	0.158
Sigara (n, %)	11 (%57,9)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0.520
Tanıda Hepatomegali (n, %)	12 (%63,2)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0.792
Güncel Hepatomegali (n, %)	15 (%78,9)	3 (%100)	3 (%100)	1.0
Tanıda Splenomegali (n, %)	9 (%47,4)	1 (%33,3)	3 (%100)	0.574
Güncel Splenomegali (n, %)	9 (%47,4)	2 (%66,7)	3 (%100)	0.723
Tanı Öncesi Tromboz (n, %)	6 (%31,6)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0.778
Tanı Sonrası Tromboz (n, %)	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
Tromboz (n, %)	6 (%31,6)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0.778
KAH	3 (%15,8)	1 (%33,3)	0 (%0)	0.694
SVO	4 (%21,1)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1.0
IPSS (n, %)				
Düşük Risk	9 (%47,4)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1.0
Orta-1 Risk	9 (%47,4)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	1.0
Orta-2 Risk	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
DIPSS (n, %)				
Düşük Risk	8 (%42,1)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1.0
Orta-1 Risk	9 (%47,4)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	1.0
Orta-2 Risk	2 (%10,5)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
DIPSS-Plus (n, %)				

Düşük Risk	8 (%42,1)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1.0
Orta-1 Risk	9 (%47,4)	2 (%66,7)	2 (%66,7)	1.0
Orta-2 Risk	2 (%10,5)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
<b>Malignite (n, %)</b>	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
Larenks Ca	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
<b>Komorbidite (n, %)</b>	11 (%57,9)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0.520
Hipertansiyon	7 (%36,8)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1.0
DM	2 (%10,5)	0 (%0)	1 (%33,3)	0.579
Hipotiroidi	1 (%5,3)	1 (%33,3)	0 (%0)	0.430
KOAH	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>				
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	9260 (5430-16100)	7550 (6100-9600)	12210 (8850-17160)	0.205
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	6160 (2730-11360)	5780 (4140-7060)	9690 (5980-13900)	0.205
HGB (g/dl)	13.2 (8.9-16.1)	12.6 (10.7-13.9)	16.5 (14.5-16.6)	<b>0.036</b>
HCT	40 (28.6-48)	39.3 (39-39.5)	54 (47-55)	<b>0.027</b>
MCV (fL)	86 (63-113)	86 (60-93)	86 (68-107)	0.897
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	710000 (247000-1363000)	981000 (672000-1204000)	607000 (514000-1784000)	0.445
LDH (U/L)	259 (164-499)	210 (172-592)	420.5 (382-459)	0.260
<b>Kemik iliği Fibrozis Derecesi (n, %)</b>				
Grade 0	3 (%15,8)	0 (%0)	1 (%33,3)	0.694
Grade 1	6 (%31,6)	1 (%33,3)	0 (%0)	0.782
Grade 1-2	2 (%10,5)	0 (%0)	0 (%0)	1.0
Grade 2	5 (%26,3)	1 (%33,3)	0 (%0)	1.0
Grade 2-3	3 (%15,8)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0.125
<b>Tedavi (n, %)</b>				
Sadece Antiagregan	2 (%10,5)	0 (%0)	0 (%0)	0.579
Sitoredüktif+Antiagregan/ Antikoagülan	17 (%89,5)	3 (%100)	3 (%100)	0.579

## TANILARA GÖRE KARŞILAŞTIRMA

KMPH kohortunda; ET hastalarının %69,1'i (n=38) kadın, %30,9'u (n=17) erkek; PV grubunun %40,8'i (n=31) kadın, %59,2'si (n=45) erkek; miyelofibrozis grubunun ise %56'sı (n=14) kadın, %44'ü (n=11) erkek olarak bulundu. Cinsiyet dağılımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.005).

Tüm KMPH kohortunda; ET hasta grubunda %70,9 (n=39), PV grubunda %81,6 (n=62) ve MF grubunda %76 (n=19) oranında JAK2 mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır. ET grubunda %16,4 (n=9) ve MF grubunda %8 (n=2) oranında CALR mutasyonu pozitifliği tespit edilirken, PV grubunda CALR pozitif hasta bulunmamıştır. Yalnızca MF grubundaki 1 hastada (%4) MPL mutasyonu pozitifliği tespit edilmiştir. Esansiyel trombositemi grubunda %12,7 (n=7), PV grubunda %18,4 (n=14) ve MF grubunda ise %12 (n=3) oranında triple negatif hasta tespit edilmiştir. Tüm hasta

grubunda genetik mutasyon özellikleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (p=0.002) (Bkz. Tablo 8)

Tanı sırasında MF grubunda %52 (n=13), PV grubunda %36 (n=27) ve ET grubunda %12,7 (n=7) oranlarında splenomegali görülürken; takipteki değerlendirmede ise MF grubunda %56 (n=14), PV grubunda %38,7 (n=29) ve ET grubunda %13 (n=7) oranlarında splenomegali tespit edildi. Tüm hastaların hem tanı anında hem de izlemdeki değerlendirmede splenomegali varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (tanıda p<0.001, güncelde p<0.001).

Diyabetes mellitus görülme sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (p=0.040). Polisitemia Vera (PV) grubunda %32,9 (n=25), ET grubunda %18,2 (n=10) ve MF grubunda %12 (n=3) oranında DM varlığı tespit edildi.

Anagrelid tedavisinin yalnızca ET grubunda %9,1 (n=5) oranında kullanıldığı görülmüştür. Ruksolitinib kullanımı ise MF grubunda %24 (n=6), PV grubunda %5,3 (n=4) oranında saptanmıştır.

**Tablo 23.** Philedelphia kromozomu negatif KMPH hastalarının tanılara göre karşılaştırılması

	ET (n=55)	PV (n=76)	MF (n=25)	p
Yaş (ortalama ± SD)	56.11 ± 14.038	56.43 ± 10.818	54.56 ± 13.497	0.645
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	38 (%69,1)	31 (%40,8)	14 (%56)	<b>0.005</b>
Erkek	17(%30,9)	45 (%59,2)	11 (%44)	<b>0.005</b>
Genetik Mutasyon (n, %)	48 (%87,3)	62 (%81,6)	22 (%88)	0.590
JAK2	39 (%70,9)	62 (%81,6)	19 (%76)	<b>0.002</b>
CALR	9 (%16,4)	0 (%0)	2 (%8)	<b>0.002</b>
MPL	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4)	<b>0.002</b>
TRIPLE (-)	7 (%12,7)	14 (%18,4)	3 (%12)	<b>0.002</b>
Sigara (n, %)	22 (%40)	28 (%36,8)	13 (%52)	0.412
Tanıda Hepatomegali (n, %)	12 (%21,8)	22 (%29,3)	15 (%60)	<b>0.004</b>
Güncel Hepatomegali (n, %)	17 (%31,5)	29 (%38,7)	21 (%84)	<b>&lt;0.001</b>
Tanıda Splenomegali (n, %)	7 (%12,7)	27 (%36)	13 (%52)	<b>&lt;0.001</b>
Güncel Splenomegali (n, %)	7 (%13)	29 (%38,7)	14 (%56)	<b>&lt;0.001</b>
Tanı Öncesi Tromboz (n, %)	12 (%21,8)	13 (%17,1)	9 (%36)	0.161
Tanı Sonrası Tromboz (n, %)	2 (%3,6)	8 (%10,5)	1 (%4)	0.306
Tromboz (n, %)	14 (%25,5)	20 (%26,3)	9 (%36)	0.598
DVT	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
GİA	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
Juguler Ven Trombozu	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
KAH	7 (%12,7)	10 (%13,2)	4 (%16)	0.919
PVT	1 (%1,8)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
Splenik Ven Trombozu	0 (%0)	3 (%3,9)	0 (%0)	0.282
SVO	8 (%14,5)	6 (%7,9)	6 (%24)	0.101

<b>Malignite (n, %)</b>	6 (%10,9)	7 (%9,2)	1 (%4)	0.647
Kolon Ca	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
Larenks Ca	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4)	0.160
Meme Ca	2 (%3,6)	1 (%1,3)	0 (%0)	0.747
Mesane Ca	1 (%1,8)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
Over Ca	1 (%1,8)	0 (%0)	0 (%0)	0.513
Prostat Ca	3 (%5,5)	3 (%3,9)	0 (%0)	0.648
Rektum Ca	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
RCC	0 (%0)	1 (%1,3)	0 (%0)	1.0
<b>Komorbidite (n, %)</b>	35 (%63,6)	53 (%69,7)	13 (%52)	0.274
DM	10 (%18,2)	25 (%32,9)	3 (%12)	<b>0.040</b>
Hiperlipidemi	6 (%10,9)	4 (%5,3)	0 (%0)	0.210
Hipertansiyon	22 (%40)	43 (%56,6)	9 (%36)	0.078
Hipotiroidi	5 (%9,1)	6 (%7,9)	2 (%8)	1.0
KAH	0 (%0)	10 (%13,2)	0 (%0)	1.0
KOAH	2 (%3,6)	3 (%3,9)	1 (%4)	1.0
<b>Laboratuvar (ortanca (min.-max.))</b>				
Lökosit (WBC) (mm <sup>3</sup> )	10470 (4270-19290)	10600 (4540-26200)	9260 (5430-17160)	0.348
Nötrofil (NEU) (mm <sup>3</sup> )	7120 (2010-13280)	7440 (2660-20910)	6160 (2730-13900)	0.554
HGB (g/dl)	13.9 (6.4-18.3)	17.15 (12.7-21.4)	13.3 (8.9-16.6)	0.174
HCT	42 (24-57)	53 (40-67)	40 (28.6-55)	0.321
MCV (fL)	57 (59-96)	83.5 (69-97)	86 (60-113)	0.610
Platelet (PLT) (mm <sup>3</sup> )	799000 (45800-1764000)	477500 (53000-1634000)	710000 (247000-1784000)	0.340
LDH (U/L)	234 (116-652)	217 (154-527)	261 (164-592)	0.310
<b>Tedavi (n, %)</b>				
Sadece Antiagregan	10 (%18,1)	11 (%14,4)	3 (%12)	0.741
Sitoredüktif+Antiagregan/ Antikoagülan	45 (%81,9)	65 (%85,6)	22 (%88)	0.781
Anagrelid	5 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	<b>0.012</b>
Ruksolitininib	0 (%0)	4 (%5,3)	6 (%24)	<b>&lt;0.001</b>

## TROMBOZ-SPLENOMEGALİ İLİŞKİSİ

- **TANI:** Logistik regresyon analizi sonuçlarına göre, trombozun splenomegali üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (p=0,683; Exp(B)=1,170; %95 GA: 0,550-2,492).
- **GÜNCEL:** Logistik regresyon analizi sonuçlarına göre, trombozun splenomegali üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (p=0,764; Exp(B)=0,890; %95 GA: 0,416-1,904).

## JAK-SPLENOMEGALİ İLİŞKİSİ

- **TANI:** Logistik regresyon analizi, JAK mutasyonunun splenomegaliyi anlamlı şekilde artırdığını (p=0,009; Exp(B)=4,328; %95 GA: 1,432-13,082) göstermiştir.
- **GÜNCEL:** Logistik regresyon analizi, JAK mutasyonunun splenomegaliyi anlamlı şekilde artırdığını (p=0,014; Exp(B)=3,600; %95 GA: 1,303-9,947) göstermiştir.

## CALR-SPLENOMEGALİ İLİŞKİSİ

- **TANI:** Logistik regresyon analizi, CALR mutasyonunun splenomegaliyi anlamlı şekilde etkilemediğini (p=0,200; Exp(B)=0,252; %95 GA: 0,031-2,073) göstermiştir.

- **GÜNCEL:** Logistik regresyon analizi, CALR mutasyonunun splenomegaliyi anlamlı şekilde etkilemediğini ( $p=0,628$ ;  $\text{Exp}(B)=0,570$ ; %95 GA: 0,126-3,124) göstermiştir.

### JAK-TROMBOZ İLİŞKİSİ

- Logistik regresyon analizi, JAK mutasyonunun trombozu anlamlı şekilde etkilemediğini ( $p=0,761$ ;  $\text{Exp}(B)=1,142$ ; %95 GA: 0,485-2,687) göstermiştir.

### CALR-TROMBOZ İLİŞKİSİ

- Logistik regresyon analizi, CALR mutasyonunun tromboz üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ( $p=1,000$ ;  $\text{Exp}(B)=1,000$ ; %95 GA: 0,245-4,085) göstermiştir.

TANIDA SPLENOMEGALİ							
Değişken	B Değeri	Std. Hata	Beta	t	p	%95 C.I.	%95 C.I.
Tromboz	1.170	0.386	0.157	1.0	0.683	0.550	2.492
JAK	4.328	0.564	1.465	6.739	<b>0.009</b>	1.432	13.082
CALR	0.252	1.075	-1.378	1.644	0.200	1.303	9.947

GÜNCEL SPLENOMEGALİ							
Değişken	B Değeri	Std. Hata	Beta	t	p	%95 C.I.	%95 C.I.
Tromboz	0.890	0.388	0.116	0.090	0.764	0.416	1.904
JAK	3.600	0.519	1.281	6.102	<b>0.014</b>	1.303	9.947
CALR	0.570	0.819	-0.465	0.323	0.628	0.126	3.124

TROMBOZ							
Değişken	B Değeri	Std. Hata	Beta	t	p	%95 C.I.	%95 C.I.
JAK	1.142	0.437	0.133	0.093	0.761	0.485	2.687
CALR	1.0	0.718	0.000	0.000	1.0	0.245	4.085

## 5.TARTIŞMA

Klasik Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklar; ET, PV ve PMF'i kapsayan multipotent, klonal hematopoietik kök hücre hastalıklarıdır [50].

Polisitemia vera; pruritus, B semptomları, klonal eritrositoz, lökositöz, trombositöz, splenomegali, tromboz riskinin artışı gibi klinik ve laboratuvar özellikleri taşıyan kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. Hastalık seyrinde Miyelofibrozise veya Akut Miyeloid Lösemiye (AML) progresyon görülebilir [51].

Esansiyel trombositemi; primer trombositöz ve kemik iliğinde anormal klonal megakaryositlerin sayısının artması ile karakterize edilir. Nadiren kalıtsal ET vakaları gözlemlenmiş olsa da ET vakalarının çoğunluğu sporadik olarak görülür ve en sık olarak JAK2 V617F, CALR veya MPL' deki somatik mutasyonlarla ilişkilidir [52].

Primer miyelofibrozis; B semptomları, anemi, hepatosplenomegali, sıklıkla JAK2-CALR-MPL mutasyonlarından birinin varlığı, kemik iliği kök hücrelerinin klonal proliferasyonu, kemik iliği retikülin/kolajen fibrozisi klinik ve laboratuvar özellikleri taşıyan kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır [42].

Bu hastalıklar heterojen bir klinik spektruma sahip olup ET ve PV' nin miyelofibrozise dönüşme potansiyeli vardır [50,53].

Kronik miyeloproliferatif hastalıkların görülme insidansı yaklaşık olarak 0,5-2,0/100.000 aralığındadır [17]. Genellikle ileri yaştaki (> 60 yaş) hastaları etkileyen klonal hematopoietik kök hücre bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık %10-20'si 40 yaşın altında tanı almaktadır. KMPH tanısı olan hastalarda cinsiyet dağılımı, literatürler arasında farklılık göstermekle birlikte, genellikle erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir [54,55] Genç yaşta KMPH tanısı alan hastalar genellikle kadın olup en sık görülen tanı ET' dir ( $\approx$  %60) [56].

İsveç sağlık kayıt sistemi üzerinden yapılan retrospektif bir incelemede 2000 ile 2014 yılları arasında 6281 KMPH hastasının saptandığı, genel popülasyonda KMPH insidansının 100.000 kişide 4,45 olduğu ve bunlarda PV insidansının 100.000'de 1,48; ET'nin 100.000'de 1,6 ve PMF' nin ise 100.000'de 0,52 olduğu ve insidansın yaşlı grupta daha yüksek olduğu saptanmış [37].

Çalışmamıza dahil edilen Philadelphia negatif KMPH tanılı 156 hastada PV %48,8 (n=76), ET %35,3 (n=55), PMF %12,1 (n=19) ve post ET/PV MF ise %3,8 (n=6) oranlarında tespit edildi. Bizim çalışmamızdaki hastaların %53,2'si (n=83) kadın, %46,8'i (n=73) erkek olup kadın/erkek oranı 1,13 olarak saptanmıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 56,02±12,406 yıl olarak bulundu.

JAK2 V617F mutasyonu değişen sıklıkta PV, ET ve PMF hastalarında görülebilirken; CALR ve MPL mutasyonları sıklıkla JAK2 mutasyonu taşımayan ET ve PMF hastalarında görülür [57].

Yüz seksen iki KMPH tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %42,8'i (n=78) JAK2 V617F mutasyonu, %15,3'ü (n=28) CALR mutasyonu, %1'i (n=2) MPL mutasyonunu taşıdığı ve %12,6'sının (n=23) triple negatif olduğu; %28,3'ünün ise KML olduğu saptanmış [58].

Çalışmamızdaki hastalarda ise JAK2 V617F mutasyonu %77,6 (n=121), CALR mutasyonu %6,4 (n=10), MPL mutasyonu %0,6 (n=1) oranlarında tespit edildi. Hastaların %15,3'ü (n=24) ise triple negatifti. Hasta grubumuza KML tanılı hastalar dahil edilmedi.

Kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı olan hastaların trombotik olaylar açısından artmış risk altında olduğu bilinmektedir [59].

Hulcranz ve arkadaşları tarafından 9429 KMPH hastası ve 35820 kontrol birey dahil edilerek yapılan bir çalışmada tanı sonrası ilk 5 yılda trombozun kümülatif insidansının KMPH hastalarında daha yüksek olduğu; tromboz oranının tüm yaş gruplarında KMPH hastalarında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiş. Risk faktörleri ele alındığında, 60 yaş ve üzerindeki KMPH hastalarında 60 yaş altındakilere kıyasla riskin 2,4 kat fazla olduğu saptanmış. Tromboz öyküsü olan KMPH hastalarında ise, daha önce tromboz öyküsü olmayanlara kıyasla riskin 2,7 kat arttığı tespit edilmiş. 60 yaş ve üzerindeki, tromboz öyküsü olan hastalarda ise riskin 7 kat arttığı tespit edilmiş [59].

Aynı çalışmada trombositozun yüksek trombotik riskle ilişkisi saptanmamıştır. JAK2 V617F pozitifliğinin yüksek tromboz riskiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkarken, CALR mutasyonlu hastalarda tromboz riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir [59].

Çalışmamızdaki genel kohortta tanı öncesi tromboz oranı %21,8 (n=34), tanı sonrası tromboz oranı %7,1 (n=11) ve toplam tromboz oranı %27,6 (n=43) saptandı. İki

hastada hem tanı öncesi hem de sitoredüktif+ antiagregan tedavi altında tromboz geliştiği saptandı. Kadın hastalarda arteriyel tromboz oranı %10,2 (n=16), venöz tromboz oranı %1,9 (n=3); erkeklerde arteriyel tromboz %12,8 (n=20), venöz tromboz %2,5 (n=4) idi.

Çalışma grubumuzdaki 60 yaş üzeri hastalarda tromboz görülme oranı %12,1 (n=19), 60 yaş altındaki hastalarda ise %15,3 (n=24) olarak bulundu. Çalışma grubundaki genç hastalarda daha yüksek oranda tromboz saptandı. JAK2 V617F pozitif grupta tromboz oranı %28 (n=34), CALR pozitif grupta %30 (n=3), Triple negatif grupta %25 (n=6) oranında saptanırken gruptaki tek MPL pozitif hastada tromboz saptanmadı. Çalışmamızda CALR mutasyonlu hastalarda tromboz gelişme oranının literatürden daha yüksek olduğu görüldü. CALR pozitif hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir.

Genel kohorttaki hastaların %73,7'sinde (n=115) trombositoz tespit edilmiş olup bunların %14,1'inde (n=22) trombositoz ve tromboz birlikteliği saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastalarda bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PV' de JAK2 V617F mutasyonu sıklığı %98 oranında saptanmıştır. CALR ve MPL mutasyonları ise PV' de nadir istisnalar dışında genellikle görülmemiştir [57,60,61].

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan KMPH Alliance çalışmasında; PV' de JAK2 mutasyon sıklıkları JAK2 V617F (ekzon 14) için %97 ve JAK2 ekzon 12 dahil diğer JAK2 mutasyonları için %3 olarak saptanmıştır [62].

Tefferi ve arkadaşları tarafından 2013 DSÖ kriterlerine göre PV tanısı olan 1545 hastayla yapılan başka bir çalışmada, hastaların tanı ve takip ile ilgili özellikleri değerlendirilmiştir. Taranan hastaların yaklaşık %98'i (n= 1268) JAK2 V617F (%95) veya diğer JAK2 mutasyonları (%3) açısından pozitif olduğu saptanmıştır [63].

Bizim çalışmamıza PV tanısı olan 76 hasta dahil edildi ve hastaların %81,6'sında (n=62) JAK2 V617F mutasyonu pozitif saptandı ve %18,4'ünde (n=14) ise JAK2 exon12 mutasyonu ve diğer JAK mutasyonları saptanmadı.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalarda ortalama yaş 61(18-95) (hastaların %10'u 40 yaş altında) ve cinsiyet dağılımı 1:1'e yakın saptanmıştır [63]

Çalışmamızdaki 76 PV hastasının ise yaş ortalaması  $56,43 \pm 10,818$  yıldır. Hastaların %40,8'i (n=31) kadın ve %59,2'si (n=45) erkekti ve cinsiyet dağılımı 2:3 saptandı.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde; %46'sında HT, %18,3'ünde hiperlipidemi, %8,4'ünde DM olduğu saptanmıştır [63].

Çalışmamızdaki PV kohortundaki hastalarda komorbidite görülme oranı %69,7 (n=53) olup görülen komorbiditeler sıklık sırasına göre; %56,5 (n=43) HT, %32,8 (n=25) DM, %13,1 (n=10) KAH, %7,9 (n=6) hipotiroidi, %5,2 (n=4) hiperlipidemi ve %3,9 (n=3) KOAH idi. Bazı hastalarda birden fazla komorbidite olduğu tespit edildi.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların laboratuvar özelliklerinde %81'inde EPO baskılı, %17'sinde subnormal, %2'sinde ise yüksek bulunmuştur [63].

Bizim çalışmamızda ise JAK2 pozitif hasta grubunda EPO ortalama değeri 1,76 (0-19,3) olup JAK 2 negatif hasta grubunda ise 4,2 (0-9,4) olarak saptandı. Polisitemia vera kohortundaki JAK2 pozitif hastaların %54,8 (n=34) düşük, %9,7 (n=6) subnormal ve %1,6 (n=1) yüksek EPO değeri saptandı. JAK2 negatif hastaların ise %57,1 (n=8) düşük, %35,7 (n=5) subnormal EPO değeri tespit edildi. Yirmi iki PV tanılı hastanın EPO değeri sistemde kayıtlı olmadığı için istatistiğe dahil edilemedi.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hemogram özelliklerinde eritrositoza ek olarak %53'ünde trombositoz, %49'unda lökositoz saptanmıştır [63]. 2018 yılında KMPH hastalarının tromboz riskini araştırmak amaçlı yapılan başka bir çalışmada PV hastalarında hematokrit  $\geq$ %45, yüksek lökosit sayısı ve eş zamanlı kardiyovasküler risk faktörü gibi ek faktörler tromboz riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [59].

Çalışmamızdaki PV hastalarının eritrositoza ek olarak %56,3'ünde (n=31) WBC yüksekti ve %74,5'inde (n=41) KV risk faktörü eşlik etmekteydi. Hastaların %11,8'inde (n=9) tromboza eşlik eden lökositoz ve %22,3'ünde (n=17) ise tromboza eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü olduğu görüldü. Lökositoz ve kardiyovasküler risk faktörleri Tefferi ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde tromboz riskinin artışıyla ilişkilendirildi.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan hastaların %14'ünün B semptomları, %25'inin tromboz (%15-16 arteriyel ve %8-13 venöz) ve %4'ünün majör hemoraji ile başvurduğu tespit edilmiştir. Venöz tromboz (kadınlarda %9,3 ve erkeklerde %5,4 oranında) ve trombositoz (kadınlarda %60, erkeklerde %45,4 oranında) kadınlarda

daha sık görülürken, arteriyel tromboz (erkeklerde %18, kadınlarda %14 oranında) ve palpe edilebilen splenomegalinin (erkeklerde %40,3 kadınlarda %32 oranında) ise erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiş [63].

Çalışmamızdaki PV kohortunda toplam tromboz oranı %26,3 (n=21) idi. Bazı hastalarda birden fazla alanda tromboz geliştiği ve tanı öncesi tromboz gelişen bir hastada sitoredüktif+antiagregan tedavi altında yeni tromboz geliştiği gözlemlendi. Kadınlarda venöz tromboz %1,6 (n=2), arteriyel tromboz %3,3 (n=4) oranında görülürken erkeklerde venöz tromboz %3,3 (n=4), arteriyel tromboz %7,4 (n=9) oranında saptandı. Erkeklerde arteriyel ve venöz tromboz oranının kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü. Tanı sırasında splenomegali hastaların %35,5'inde (n=27) tespit edildi. Cinsiyete göre dağılımda erkek hastaların %23,7'sinde (n=18) ve kadın hastaların %11,8'inde tanı anında splenomegali mevcuttu. Trombositoz varlığı ise kadınlarda %31,5 (n=24), erkeklerde %22,3 (n=17) oranında tespit edildi. Bu durum literatüre benzer olarak değerlendirildi.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki hastaların %16'sının sigara kullandığı ve erkeklerde sigara kullanımının daha sık olduğu tespit edilmiştir [63].

Benzer olarak çalışmamızdaki PV hastalarında erkeklerde sigara kullanım oranı (n=20, %26,3), kadınlardan daha yüksekti (n=8, %10,5) ve hastaların toplam %36,8'inde sigara içme öyküsü vardı.

Yapılan çalışmalarda ET' de JAK2 V617F mutasyonu %55-65, CALR mutasyonu %20-25 ve MPL mutasyonu %3-4 oranlarında görülmektedir [58,63].

2024 yılınca Mayo klinikte 1000 ET hastasıyla yapılan çalışmada tüm ET hastalarında medyan yaş 58 yıl (18-90) olarak saptanmış olup %63'ü kadındı. Hastaların %62'sinde JAK2, %27'sinde CALR, %3'ünde MPL mutasyonu varlığı saptanmış; %8'inin ise triple negatif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların medyan yaşının JAK2 mutasyonu taşıyanlarda 71, CALR mutasyonu taşıyanlarda 52, MPL mutasyonu taşıyanlarda 66, triple negatif olanlarda 50 olduğu tespit edilmiştir [68].

2024 yılında Floransa Üniversitesi'nde 1000 ET hastasıyla yapılan bir çalışmada medyan yaş 59 yıl (18-95) olup %65'i kadındı. Hastaların %66'sinde JAK2, %19'ünde CALR, %4'ünde MPL mutasyonu varlığı, %11'inin ise triple negatif olduğu saptanmıştır. Hastaların medyan yaşının JAK2 mutasyonu taşıyanlarda 62, CALR mutasyonu

taşıyanlarda 59, MPL mutasyonu taşıyanlarda 53, triple negatif olanlarda 53 olduğu tespit edilmiştir [69].

Yaptığımız çalışmaya dahil edilen 55 ET hastasının yaş ortalaması  $56,11 \pm 14,038$  yıl iken bu gruptaki kadın hastaların yaş ortalaması  $54,92 \pm 15,331$  yıl (23-82), erkek hastaların yaş ortalaması  $58,76 \pm 10,521$ (46-78) yıldır. Hastaların %69,1'i (n=38) kadın ve %30,9'u (n=17) erkekti. Genetik mutasyon dağılımında, %70,9'u (n=39) JAK2 pozitif, %16,4'ü (n=9) CALR pozitif saptanırken ise %12,7'sinde (n=7) ise mutasyon saptanmadı. Çalışma grubumuzdaki hastalardaki ortalama yaş JAK2 mutasyonu taşıyan grupta  $57.74 \pm 13.934$ , CALR mutasyonu taşıyan grupta  $52.89 \pm 14.208$  ve Triple negatif grupta  $51.14 \pm 14.599$  idi.

2024 yılınca Mayo klinikte yapılan aynı çalışmada JAK2 mutasyonu taşıyan olgular, diğer KMPH sürücü mutasyonlarına sahip olanlarla karşılaştırıldığında, hemoglobin değeri ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu görülürken; CALR mutasyonu olanlar veya triple negatif olgularda trombosit medyan değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki özellikleri arasında medyan hemoglobin değerleri 13,9g/dl, lökosit sayısı  $8.5 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $777 \times 10^9/L$  olarak bildirilmiştir. Lökositoz (lökosit sayısı  $>11 \times 10^9/L$ ) olan hastaların oranı %20, belirgin trombositoz (trombosit sayısı  $\geq 1000 \times 10^9/L$ ) oranı %26, kardiyovasküler (KV) risk faktörleri %54, palpable splenomegali %12 olarak saptanmıştır [68].

2024 yılında Floransa Üniversitesi'nde yapılan aynı çalışmada JAK2 mutasyonu taşıyan olgular, diğer KMPH sürücü mutasyonlarına sahip olanlarla karşılaştırıldığında, hemoglobin değeri ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu görülürken; CALR mutasyonu olanlar veya triple negatif olgularda trombosit medyan değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki özellikleri arasında medyan hemoglobin değerleri 14 g/dl, lökosit sayısı  $8.5 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $715 \times 10^9/L$  olarak bildirilmiştir. Lökositoz (lökosit sayısı  $>11 \times 10^9/L$ ) olan hastaların oranı %16, belirgin trombositoz (trombosit sayısı  $\geq 1000 \times 10^9/L$ ) oranı %16, kardiyovasküler (KV) risk faktörleri %52, palpable splenomegali %13 olarak saptanmıştır [69].

Çalışma grubumuzdaki JAK2 pozitif ET hastalarında HGB ortalaması 14.6 (6.4-18.3), MCV ortalaması 85 (59-96); CALR pozitif ET hastalarında HGB ortalaması 13 (10.5-15.5), MCV ortalaması 89 (76-95); Triple negatif ET hastalarında ise HGB

ortalaması 12.7 (9.7-14.6), MCV ortalaması 90 (81-95) olarak hesaplanmıştır. Bulgular yapılan çalışmalarla uyumludur (Bkz. Grafik 4).

2022' de Norveç'te 182 kişiyi içeren bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada ET' li hastalarda, JAK2 V617F mutasyonu taşıyanlarda CALR mutasyonu taşıyanlara kıyasla daha yüksek hemoglobin (HGB), Ortalama korpüsküler hacim (MCV) seviyeleri; CALR mutasyonu taşıyanlarda da JAK2 mutasyonu taşıyanlara kıyasla daha yüksek trombosit (PLT) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyeleri saptanmıştır [67].

Çalışma grubundaki ortalama trombosit sayısı; CALR pozitif ET hastalarında  $902 \times 10^9/L$  ( $464-1764 \times 10^9/L$ ), Triple negatif ET hastalarında  $881 \times 10^9/L$  ( $486-1162 \times 10^9/L$ ), JAK2 pozitif ET hastalarında ise  $469 \times 10^9/L$  ( $458-1524 \times 10^9/L$ ) bulunmuştur. CALR pozitif ET hastalarındaki daha yüksek trombosit sayısı yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu (Bkz. Grafik 5). Hastaların ortalama LDH değeri JAK2 pozitif hastalarda 237 U/L ve CALR pozitif grupta 232 U/L ile benzer bulunmuştur, Triple negatif grupta ise 182 U/L olup daha düşüktür.

60 yaş üstü olmak, tromboz öyküsü ve JAK2 mutasyonu ET' de venöz tromboz için belirlenmiş risk faktörleridir. Revize IPSET ile tromboz riski ve sağkalım değerlendirmeleri yapılmaktadır [64,65].

2014 yılında, ET tanısı almış ve tedavi görmekte olan 1150 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, IPSET-Tromboz skorlamasında CALR mutasyonunun rolü değerlendirilmiştir. Çalışma bulguları, CALR mutasyonlu hastaların yüksek riskli IPSET grubundan ziyade, düşük ve orta riskli gruplarda daha sık yer aldığını göstermiştir. Ayrıca, CALR mutasyonu taşıyan hastalarda, JAK2 V617F mutasyonlu hastalara kıyasla, takip süresince tromboz insidansının sınırdaki istatistiksel anlamlılık ile daha düşük olduğu doğrulanmıştır ( $P = 0.093$ ). Hasta grubunda CALR mutasyonu taşıyanların, JAK2 V617F mutasyonu taşıyanlara kıyasla daha genç olduğu ve geçirilmiş tromboz öyküsünün daha nadir görüldüğü saptanmıştır. Çok değişkenli modellerde, CALR mutasyonu tromboz riski ile ilişkilendirilememiştir. Bu sonucun iki olası nedeni bulunmaktadır [66]:

- CALR mutasyonu, çalışmaya katılan hastalarda IPSET skorlamasına göre düşük risk kategorisinde yer alan bireylerde daha sık saptandığından, düşük trombotik risk ile ilişkilendirilmiş olabilir.

- JAK2 V617F mutasyonu, protrombotik etkileri gösterilmiş ve IPSET skorlamasında tromboz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (2 puan).

Sonuç olarak, CALR mutasyonunun, IPSET-Tromboz prognostik skoru üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

Barbui ve arkadaşları yenilenmiş IPSET-tromboz modeli ile ET tanılı 1019 hastayı değerlendirmiş; tromboz öyküsü olan, geleneksel olarak yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda JAK2 mutasyonu ve KV risk faktörlerinin tromboz riskini sınırlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur. Ancak yalnızca ileri yaşa bağlı olarak yüksek riskli olan hastalarda JAK2 mutasyonunun tromboz riskini etkilediği gözlemlenmiştir [64].

Hasta grubumuzda tanıda hesaplanan IPSET' e göre yapılan değerlendirmede, hastaların %12,7'si (n=7) çok düşük risk, %21,8'i (n=12) düşük risk, %14,5'i (n=8) orta risk ve %50,9'u (n=28) yüksek risk kategorisinde yer almıştır. Toplam tromboz oranı %25,5 (n=14) olarak belirlenmiş olup, IPSET' e göre yüksek risk grubundaki hastaların %42,9'unda (n=12), düşük risk grubundaki hastaların ise %16,6'sında (n=2) tromboz geliştiği tespit edilmiştir.

Hasta grubumuzdaki ET tanılı 13 hastada (%23,6) JAK2 mutasyonu ve tromboz birlikteliği görülürken CALR mutasyonu pozitifliği ve tromboz birlikteliği olan 1 hasta (%1,9) saptanmıştır. Triple negatif olan hastalarda ise tromboz tespit edilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda MF' nin yıllık insidansının 100.000 kişi başına 0.47–1.98, prevalansının ise 100.000 kişi başına 1.76–4.05 olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans coğrafi bölgeler arasında benzerdir ancak erkeklerde kadınlardan daha yaygın olma eğilimindedir [70].

Tefferi ve arkadaşları ile Mayo klinik tarafından yapılan çalışmalarda PMF' de JAK2 V617F mutasyonu %55-65, CALR mutasyonu %20-25 ve MPL mutasyonu %6-7 oranlarında görülmektedir [58,63].

Miyelofibrozis tanılı, 2000-2016 yılları arasında tanı almış 924 hasta ile yapılan retrospektif bir araştırmada hastaların; %68,6'sı (n=634) Primer MF, %14,6'sı (n=135) post-PV MF, %16,7'si post-ET MF olarak tanımlanmıştır. JAK2 mutasyonu varlığı %60,8 oranında (n=562) olup gruba dahil olan hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde JAK2 V617F içerenlerin %64,9'u PMF, %23,3'ü Post PV-MF, %11,7'si Post ET-MF tanısıyla takip edilmekte olduğu saptanmıştır [71].

Post PV MF' li hastaların tamamında JAK2 mutasyonları bulunmasına rağmen, Post ET MF' li hastaların yaklaşık yarısında JAK2 V617F, %30 CALR ve yaklaşık %5 - 10'unda MPL mutasyonları veya Triple negatif olduğu saptanmış.

Çalışmamızdaki 25 MF hastasının yaş ortalaması  $54,56 \pm 13,497$  yılıdır. Hastaların %56'sı (n=14) kadın ve %44'ü (n=11) erkekti. Hastaların %76'sı (n=19) JAK2 pozitif, %8'i (n=2) CALR pozitif ve %4'ü (n=1) MPL pozitif mutasyona sahipti, %12'sinde (n=3) ise mutasyon saptanmadı. JAK2 mutasyonu varlığı kendi içinde değerlendirildiğinde; gruba dahil olan hastaların %26,4'ü (n=5) fibrotik MF, %47,4'ü (n=9) prefibrotik MF, %10,5'i (n=2) post-ET MF ve %15,7'si (n=3) post-PV MF olarak saptandı. Post-PV MF tanısı olan hastaların %100'ünde (n=3) JAK2 mutasyonu varlığı saptanırken; post-ET MF'li hastaların %66,3'ünde (n=2) JAK2 mutasyonu pozitif, %33,7'sinde CALR pozitif saptandı.

Miyelofibroziste kardiyovasküler olaylara ilişkin bilgiler sınırlıdır; ancak bu olayların insidansı göz ardı edilemeyecek düzeydedir. PMF' de yılda %1,6-2,2; Post ET MF ve Post PV MF de ise toplam %2,3 oranında kardiyovasküler olay görülmektedir. JAK2 mutasyonu ve yüksek IPSS skoru, PMF' de kardiyovasküler olay gelişme riski için belirleyici faktörlerdir. Sitoredüktif tedavi alan Post PV/ET MF hastalarında KV hastalık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Kanama riski, yakın zamanda yıllık %1,5 olarak tahmin edilmiş olup, daha yüksek IPSS puanı ve antikoagülan kullanımı bu riski artırmaktadır [72].

Çalışma grubumuzdaki MF hastalarının %32'sinde (n=8) kardiyovasküler olay tespit edildi. Hastaların %12 (n=3) JAK2 pozitif prefibrotik PMF, %4 (n=1) JAK2 pozitif fibrotik PMF, %4 (n=1) JAK2 pozitif post-ET MF; %4 (n=1) CALR pozitif fibrotik PMF, %4 (n=1) CALR pozitif post-ET MF; %4 (n=1) Triple negatif prefibrotik PMF olduğu tespit edildi.

Yüz seksen iki KMPH tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada JAK2 V617F mutasyonu taşıyan PMF hastalarının CALR mutasyonu taşıyanlara göre daha yüksek hemoglobin düzeyleri olduğu tespit edilmiş. Ancak JAK2 mutasyonu taşıyan hastalarda CALR mutasyonu taşıyanlara kıyasla aktif/pasif sigara içme öyküsünün daha yaygın olduğu da görülmüş [67].

Çalışmamızdaki JAK2 pozitif MF grubunda HGB ortalama değeri 13.3 (8.9-16.6), CALR pozitif MF grubunda 12.85 (11.8-13.9), Triple negatif grupta ise 12.2 (11.7-12.5)

olduğu tespit edildi (Bkz. Grafik 6). Miyelofibrozis hastalarının %52'sinde (n=13) sigara içme öyküsü vardı; bunların mutasyonlara göre dağılımında %48'inin JAK2 pozitif mutasyon taşıdığı saptanırken, %4'ünün (n=1) triple negatif olduğu tespit edildi.

Francisco Cervantes ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan 1054 hastanın dahil edildiği çalışmada PMF hastalarında prognostik faktörlerin (IPSS) sağkalım üzerindeki etkisi analiz edilmiş. Hastalığın tanısında elde edilen parametrelerin çok değişkenli analizi, kısalım sağkalımın risk faktörleri olarak belirlenmiştir. 5 prognostik değişkenin sağkalım açısından birbirlerinden belirgin farkı olmadığından puanlamada her birine 1 puan verilmiştir. JAK2 mutasyonu varlığı ile prognostik skor veya sağ kalım arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Çalışmadaki hastaların genel medyan sağkalımı 69 ay olarak saptanmış; düşük risk için 135 ay, orta-1 risk için 95 ay, orta-2 risk için 48 ay ve yüksek risk için 27 ay olduğu görülmüştür. Metafaz evreleri (Yeni Nesil Dizileme Sistemi) değerlendirilebilen 409 hastada sitogenetik anormallikler (kötü karyotip) düşük sağkalımla ilişkilendirilmiştir [73].

Francesco Passamonti ve arkadaşları hastalığın seyri boyunca ek risk faktörlerinin edinilmesi sonucu hastaların sağkalımlarını etkileyeceğini, bu nedenle dinamik bir skorlama sistemi kullanılmasını gerektiğini belirtmişlerdir. 2010 yılında yaptıkları 525 PMF hastasının dahil edildiği çalışmada hastalarda tanıdan itibaren herhangi bir zamanda eklenen 1 puanın riski 1,94 kat arttırdığı saptanmış. Düşük riskli hastalarda medyan sağ kalım 14,6 yıl, orta-1'de 7,4 yıl, orta-2'de 4 yıl ve yüksek riskli hastalarda 2,3 yıl olduğu; sağkalımın 4 risk kategorisi arasında önemli ölçüde farklı olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada hastalarda gelişen aneminin diğer risk faktörlerine kıyasla sağkalım üzerine 2 kat daha anlamlı olduğu saptanmış. Çalışmanın sonuçları doğrultusunda PMF için Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi'ni (DIPSS) geliştirilmiştir [74].

Gangat ve arkadaşları tarafından 2011 yılında 793 PMF hastasıyla yapılan çalışmada Eritrosit transfüzyon ihtiyacı, trombositopenisi ve/veya kötü karyotipe sahip olan hastalar kötü klinik profil ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiş olup bu veriler doğrultusunda DIPSS plus skorlama sistemi geliştirilmiştir [75].

Aynı çalışmada hastaların 1 yıllık takiplerinde 501 (%63) hastanın öldüğü, 52 (%7) hastada lösemik progresyon olduğu görülmüş olup kötü karyotip ve trombositopeni varlığı lösemik progresyonda prognostik olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. (Düşük risk: trombositopeni veya kötü karyotip yok.) (Yüksek risk: Trombositopeni ve /veya kötü

karyotip mevcut.) Lösemik dönüşümün sırasıyla 5 ve 10 yıllık riski düşük riskli grup için %6 ve %12, yüksek riskli grup için ise %18 ve %31 olduğu tespit edilmiştir [75].

Çalışma grubumuzdaki hastaların IPSS'e göre düşük risk grubuna dahil olan hasta sayısı 11 (%44), orta-1 risk grubuna dahil olan hasta sayısı 13 (%52), orta-2 risk grubuna dahil olan hasta sayısı 1 (%4) idi. DIPSS'e göre düşük risk grubunda 10 (%40), orta-1 risk grubunda 13 (%52), orta-2 risk grubunda ise 2 (%8) hasta olduğu saptandı. DIPSS plus' a göre de risk gruplarına göre dağılımın düşük risk grubunda 10 (%40), orta-1 risk grubunda 13 (%52), orta-2 risk grubunda ise 2 (%8) olduğu tespit edildi. Bu hastalarda kötü karyotip, trombositopeni ve lösemiye dönüşüm görülmedi. Ölen hastamız olmadı. Bu sonuçlar hastalarımızın takip süresinin kısa olmasıyla ilişkilendirilmiştir.



## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Philedelphia negatif KMPH tanılı 156 hasta dahil edildi. Hastaların %48,8'i (n=76), %35,3'ü (n=55) ET, %12,1'i (n=19) PMF ve %3,8'i (n=6) post ET/PV MF tanısıyla takip edilmekteydi. Çalışmamızdaki hastaların %53,2'si (n=83) kadın, %46,8'i (n=73) erkek olup kadın/erkek oranı 1,13 olarak saptandı. Tüm hastaların yaş ortalaması  $56,02 \pm 12,406$  yıl olarak bulundu.

Polisitemia vera tanılı hasta grubunun yaş ortalaması  $56,43 \pm 10,818$  yıldır ve cinsiyet dağılımı 2:3 olarak saptandı.

Esansiyel trombositemi tanılı hasta grubunun yaş ortalaması  $56,11 \pm 14,038$  yıldır ve cinsiyet dağılımı 3:2 olarak saptandı.

Miyelofibrozis tanılı hasta grubunu yaş ortalaması ise  $54,56 \pm 13,497$  yıldır ve cinsiyet dağılımı 1.2:1 olarak saptandı

2. Genel kohorttaki hastalarımızın %77,6'sında (n=121) JAK2 V617F mutasyonu, %6,4'ünde (n=10) CALR mutasyonu, %0,6'sında (n=1) MPL mutasyonu mevcutken; %15,3'ü (n=24) ise triple negatifti.

3. Tromboz, PV tanısı olan hastalarda diğer Ph negatif KMPH alt tiplerine kıyasla daha sık görüldü.

4. Erkeklerde arteriyel ve venöz tromboz oranının kadınlardan daha yüksek olduğu saptandı.

5. CALR mutasyonu olan hastalardaki tromboz oranı diğer Philedelphia negatif KMPH tanısı olan hastalardan daha yüksek bulundu. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

6. Trombositoz varlığı oransal olarak kadın hastalarda erkeklerden daha sık görüldü.

7. JAK2 mutasyonu olan KMPH hastalarında diğer mutasyon tiplerine kıyasla daha yüksek WBC, HGB değeri ve daha sık splenomegali varlığı saptandı.

8. CALR mutasyonu olan KMPH hastalarında diğer mutasyon alt tiplerine kıyasla daha yüksek PLT değeri tespit edildi.

9. IPSET'e göre yüksek riskli ET hastalarında tromboz oranının daha yüksek olduğu görüldü. JAK+ ET grubunda diğer ET hastalarına kıyasla daha sık tromboz tespit edildi.

Benzer şekilde JAK2+ PMF hastalarında da diğer MF grubuna kıyasla daha sık tromboz görüldü.



## KAYNAKÇA

1. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2021 Dec 16;10(12):3551. doi: 10.3390/cells10123551. PMID: 34944059; PMCID: PMC8700229;
2. Shallis, R. M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X., Podoltsev, N. A., & Zeidan, A. M. (2020). Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Reviews*, 42, 100706. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100706>;
3. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1779-90. doi: 10.1056/NEJMoa051113. PMID: 15858187;
4. Barbui T, Gavazzi A, Sciatti E, Finazzi MC, Ghirardi A, Carioli G, Carobbio A. Clonal Hematopoiesis in Myeloproliferative Neoplasms Confers a Predisposition to both Thrombosis and Cancer. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023 Aug;18(4):105-112. doi: 10.1007/s11899-023-00697-5. Epub 2023 May 24. PMID: 37221411;
5. Todor SB, Ichim C, Boicean A, Mihaila RG. Cardiovascular Risk in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: Mechanisms and Implications-A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Aug 2;46(8):8407-8423. doi: 10.3390/cimb46080496. PMID: 39194713; PMCID: PMC11353264;
6. Venney D, Mohd-Sarip A, Mills KI. The Impact of Epigenetic Modifications in Myeloid Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2021 May 9;22(9):5013. doi: 10.3390/ijms22095013. PMID: 34065087; PMCID: PMC8125972;
7. Salih Kozan (\*), Şefik Güran (\*\*), Muhterem Bahçe (\*), Kürşat Kaptan (\*\*\*) Aİ(\*\*\*), A.Avni Atay (\*\*\*\*), A.Emin Kürekcı (\*\*\*\*) CB(\*\*\*). Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında Jak2 V617F mutasyonu. *Gülhane Tıp Derg* 2009; 51 137-140. 2009;
8. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med*. 1976 Oct 21;295(17):913-6. doi: 10.1056/NEJM197610212951702. PMID: 967201;
9. Melda CÖMERT ÖZKANa, Nur AKAD SOYERa GS. Pathogenesis of BCR-ABL Negative Chronic Myeloproliferative Disorders. *TÜRKİYE KLİNİKLERİ*. 2016;
10. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C,

Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913;

11. Lundberg P, Takizawa H, Kubovcakova L, Guo G, Hao-Shen H, Dirnhofer S, Orkin SH, Manz MG, Skoda RC. Myeloproliferative neoplasms can be initiated from a single hematopoietic stem cell expressing JAK2-V617F. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2213-30. doi: 10.1084/jem.20131371. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25288396; PMCID: PMC4203945;

12. Williams N, Lee J, Mitchell E, Moore L, Baxter EJ, Hewinson J, Dawson KJ, Menzies A, Godfrey AL, Green AR, Campbell PJ, Nangalia J. Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature*. 2022 Feb;602(7895):162-168. doi: 10.1038/s41586-021-04312-6. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35058638;

13. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66. doi: 10.1056/NEJMra063728. PMID: 17151367;

14. Zhu P. [The discovery of JAK2 mutation has changed the diagnostic criteria of myeloproliferative neoplasms]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Jul 1;88(25):1729-31. Chinese. PMID: 19035079;

15. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028029;

16. Torres DG, Paes J, da Costa AG, Malheiro A, Silva GV, Mourão LPS, Tarragô AM. JAK2 Variant Signaling: Genetic, Hematologic and Immune Implication in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Biomolecules*. 2022 Feb 11;12(2):291. doi: 10.3390/biom12020291. PMID: 35204792; PMCID: PMC8961666;

17. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms: Challenging Dogma. *J Clin Med*. 2024 Nov 19;13(22):6957. doi: 10.3390/jcm13226957. PMID: 39598101; PMCID: PMC11595126;

18. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol*. 2019 Apr;94(4):475-488. doi: 10.1002/ajh.25397. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30618061; PMCID: PMC6408294;

19. Vannucchi AM. JAK2 mutation and thrombosis in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010 Jan;5(1):22-8. doi: 10.1007/s11899-009-0038-x. PMID: 20425393;
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>;
21. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, Craddock KJ, Brandwein JM, Lipton JH, Minden MD, Schimmer AD, Schuh AC, Yee KW, Gupta V. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2013 Apr 4; 121(14):2725-33. doi: 10.1182/blood-2012-10-464248. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23361905;
22. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005 Feb 1;105(3):973-7. doi: 10.1182/blood-2004-07-2864. Epub 2004 Sep 23. PMID: 15388582;
23. Türk Hematoloji Derneği. Kronik Myeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Galenos yayınevi; 2016;
24. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J, Baxter EJ, Massie CE, Papaemmanuil E, Menon S, Godfrey AL, Dimitropoulou D, Guglielmelli P, Bellosillo B, Besses C, Döhner K, Harrison CN, Vassiliou GS, Vannucchi A, Campbell PJ, Green AR. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2015 Feb 12;372(7):601-612. doi: 10.1056/NEJMoa1412098. PMID: 25671252; PMCID: PMC4660033;
25. Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):625-634. doi: 10.1111/bjh.16453. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150650;
26. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2010 Mar;91(2):165-73. doi: 10.1007/s12185-010-0530-z. Epub 2010 Feb 27. PMID: 20186505;
27. Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. *Am Health Drug Benefits.* 2014 Oct;7(7 Suppl 3):S36-47. PMID: 26568781; PMCID: PMC4639938;
28. ByJane Liesveld, MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center Reviewed/Revised Dec 2023. Polycythemia Vera. Available from:

<https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/myeloproliferative-disorders/polycythemia-vera>;

29. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferarri ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Harrison CN, Radia D, Mesa RA. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):401-8. doi: 10.1182/blood-2011-01-328955. Epub 2011 May 2. PMID: 21536863;

30. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev*. 2012 Sep;26(5):205-11. doi: 10.1016/j.blre.2012.06.002. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22784966;

31. Oct-Dec 2024-Volume 15-Issue 4 , Editor-in-Chief: Dr. Mohamad H. Qari, ISSN: 1658-5127, Online ISSN: 2454-6976.

Available from: <https://journals.lww.com/jaht/pages/default.aspx>;

32. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):133-143. doi: 10.1002/ajh.25303. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30281843;

33. Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, Carballo-Zarate AA, Olarte-Carrillo I, Minamy JI, López-Salazar J, Navarrete JJ, Espinosa-Partida A, Ventura-Enríquez Y, Ruiz-Contreras JI, Gissell Aguirre-Reyes O, Anaya-Cuéllar I, Aguilar-Luévano J, Díaz-Ramírez HF, Herrera-Olivares W, Aguilar-Hidalgo JA, Alcívar-Cedeño LM, Hernández-Caballero Á, Galaz-Cordero LE, Peña-Celaya JA, Báez-Islas PE, Alberto Bates-Martín R, Cano-León AML, Espitia-Ríos ME, Barbosa D, Morales-Adrián J, Pacheco MJ, Delgado-López N, Neme-Yunes Y, Moralws-Hernández AE, Mújica-Martínez A, Pérez-Lizardi AB, Pérez-Gómez KD, Barragán-Ibáñez G, Martínez A, Flores-Ordúñez K, Ramírez-Hoyos P, Ángeles Rosales-López ML, Acosta-Maldonado BL, Jiménez-Ochoa MA, Garzón-Velásquez KB, Hernández-Ruiz E, McNally-Guillén BM, Saucedo-Montes EE, Aguilar-Andrade C, Vivas-Arteaga CL, Guerra-Alarcón LV, Milán-Salvatierra AI, Campa-Monroy DI, Cota-Rangel X, Estrada-Domínguez P, García-Camacho AS, García-Castillo C, Banda-García LI, Rodríguez-Sánchez V, Meillón-García LA, Urbina-Escalante E, Martínez-Ramírez MA, Loera-Fragoso SJ, Martínez-Coronel J, Zapata-Canto N, Gómez-Cortés SC, Medina-Coral JE, Mójica-Balderas L, Pérez-Zúñiga JM, Pérez FJ, López-Arroyo JL, Zazueta-Pozos JF, Romero-Martínez E, Romero-Rodelo H, Tapia-Enríquez AL, Soriano-Mercedes EJ, Salazar-Ramírez Ó, Vilchis-González SP, Tepepa-Flores F, Alvarado-Ibarra M. Polycythemia vera. *Gac Med Mex*. 2022;158(Supl 1):11-16. English. doi: 10.24875/GMM.M22000802. PMID: 37734046;

34. Babakhanlou R, Masarova L, Verstovsek S. A review of essential thrombocythemia and its complications. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2023 Feb;21(2):76-84. PMID: 36780473;

35. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024 Apr;99(4):697-718. doi: 10.1002/ajh.27216. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38269572;
36. Godfrey AL, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1943-1953. doi: 10.1182/blood.2022017625. PMID: 36379024;
37. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andréasson B, Samuelsson J, Dickman PW, Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM. Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med.* 2020 Apr;287(4):448-454. doi: 10.1111/joim.13019. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31927786; PMCID: PMC7598815;
38. Rumi E, Boveri E, Bellini M, Pietra D, Ferretti VV, Sant'Antonio E, Cavalloni C, Casetti IC, Roncoroni E, Ciboddo M, Benvenuti P, Landini B, Fugazza E, Troletti D, Astori C, Cazzola M; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis according to the revised WHO 2016 diagnostic criteria. *Oncotarget.* 2017 Oct 6;8(60):101735-101744. doi: 10.18632/oncotarget.21594. PMID: 29254200; PMCID: PMC5731910;
39. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, Barbui T, Arber DA, Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023 Jan;98(1):166-179. doi: 10.1002/ajh.26751. Epub 2022 Oct 14. Erratum in: *Am J Hematol.* 2023 Mar;98(3):544-545. doi: 10.1002/ajh.26821. PMID: 36200127;
40. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer.* 2019 Feb 28;19(1):184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9. PMID: 30819138; PMCID: PMC6393965;
41. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi AM, Tefferi A, Kvasnicka HM. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch.* 2023 Jan;482(1):53-68. doi: 10.1007/s00428-022-03480-8. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580136; PMCID: PMC9852206;
42. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 May;98(5):801-821. doi: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36680511;

43. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, Gangat N, Pardanani A. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv.* 2016 Nov 30;1(2):105-111. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000208. PMID: 29296803; PMCID: PMC5737166;
44. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008. Epub 2020 Oct 23. PMID: 32974939;
45. Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Szuber N, Begna KH, Patnaik MM, Gangat N, Pardanani A, Tefferi A. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv.* 2018 Feb 27;2(4):370-380. doi: 10.1182/bloodadvances.2018015875. PMID: 29467191; PMCID: PMC5858483;
46. Ghosh K, Shome DK, Kulkarni B, Ghosh MK, Ghosh K. Fibrosis and bone marrow: understanding causation and pathobiology. *J Transl Med.* 2023 Oct 9;21(1):703. doi: 10.1186/s12967-023-04393-z. PMID: 37814319; PMCID: PMC10561412;
47. Sollazzo D, Forte D, Polverelli N, Perricone M, Romano M, Luatti S, Vianelli N, Cavo M, Palandri F, Catani L. Circulating Calreticulin Is Increased in Myelofibrosis: Correlation with Interleukin-6 Plasma Levels, Bone Marrow Fibrosis, and Splenomegaly. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5860657. doi: 10.1155/2016/5860657. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27672242; PMCID: PMC5031875;
48. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, Shahswar R, Thol F, Heuser M, Socié G, Beelen D, Triviai I, Badbaran A, Kröger N. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood.* 2019 May 16;133(20):2233-2242. doi: 10.1182/blood-2018-12-890889. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30760453;
49. Lemaire J, Rosière A, Bertrand C, Bihin B, Donckier JE, Michel LA. Surgery for massive splenomegaly. *BJS Open.* 2017 Apr 6;1(1):11-17. doi: 10.1002/bjs5.1. PMID: 29951600; PMCID: PMC5989945;
50. Hasselbalch HC, Bjørn ME. MPNs as Inflammatory Diseases: The Evidence, Consequences, and Perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:102476. doi: 10.1155/2015/102476. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26604428; PMCID: PMC4641200;
51. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Sep;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37357958;
52. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, Leroy E, Rumi E, Chachoua I, Bagienski K, Kubsova B, Pietra D, Gisslinger B, Milanesi C, Jäger R, Chen D, Berg T, Schalling M, Schuster M, Bock C, Constantinescu SN, Cazzola M, Kralovics R. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2

mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):325-32. doi: 10.1182/blood-2015-07-661835. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423830; PMCID: PMC4752213;

53. 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 Nov 13;5(11):e366. doi: 10.1038/bcj.2015.95. PMID: 26565403; PMCID: PMC4670948;

54. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031;

55. Kuendgen A, Kasprzak A, Germing U. Hybrid or Mixed Myelodysplastic/Myeloproliferative Disorders - Epidemiological Features and Overview. *Front Oncol*. 2021 Nov 16;11:778741. doi: 10.3389/fonc.2021.778741. PMID: 34869027; PMCID: PMC8635204;

56. Sobas M, Ianotto JC, Kiladjian JJ, Harrison C. Myeloproliferative neoplasms: young patients, current data and future considerations. *Ann Hematol*. 2024 Sep;103(9):3287-3291. doi: 10.1007/s00277-024-05920-8. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39110200;

57. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, Gangat N, Fjerza R, Belachew AA, Lasho TL, Ketterling RP, Hanson CA, Rambaldi A, Finazzi G, Thiele J, Barbui T, Pardanani A, Vannucchi AM. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2507-13; quiz 2615. doi: 10.1182/blood-2014-05-579136. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25037629; PMCID: PMC4199952;

58. Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. "Do We Know Jack" About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol*. 2018 Jul 31;8:287. doi: 10.3389/fonc.2018.00287. PMID: 30109213; PMCID: PMC6079274;

59. Hulterantz M, Björkholm M, Dickman PW, Landgren O, Derolf ÅR, Kristinsson SY, Andersson TML. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-

Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Mar 6;168(5):317-325. doi: 10.7326/M17-0028. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29335713; PMCID: PMC7533681;

60. Broséus J, Park JH, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3964-6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583161. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25305205;

61. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Tefferi A. Infrequent occurrence of MPL exon 10 mutations in polycythemia vera and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2011 Aug;86(8):701-2. doi: 10.1002/ajh.22058. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21674576;

62. Tefferi A, Lavu S, Mudireddy M, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Pardanani A, Hanson CA, Mannarelli C, Guglielmelli P, Vannucchi AM. JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: Mayo-Careggi MPN Alliance study of 33 consecutive cases and comparison with JAK2V617F mutated disease. *Am J Hematol.* 2018 Aug;93(4):E93-E96. doi: 10.1002/ajh.25017. PMID: 29274140;

63. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):50-8. doi: 10.1002/ajh.24221. PMID: 26492355;

64. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Falcone C, Tefferi A. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015 Nov 27;5(11):e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94. PMID: 26617062; PMCID: PMC4670947;

65. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Ruggeri M, Randi ML, Gangat N, Vannucchi AM, Gianatti A, Gisslinger B, Müllauer L, Rodeghiero F, d'Amore ES, Bertozzi I, Hanson CA, Boveri E, Marino F, Maffioli M, Caramazza D, Antonioli E, Carrai V, Buxhofer-Ausch V, Pascutto C, Cazzola M, Barbui T, Tefferi A. 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 Aug 9;120(6):1197-201. doi: 10.1182/blood-2012-01-403279. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22740446;

66. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, Cavalloni C, Salmoiraghi S, Vannucchi AM, Cazzola M, Passamonti F, Rambaldi A, Barbui T. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. *Blood.* 2014 Oct 16;124(16):2611-2. doi: 10.1182/blood-2014-08-596676. PMID: 25323688;

67. Lilleskare S, Vorland M, Vo AK, Aarsand AK, Reikvam H. Frequency of JAK2V617F, MPL and CALR driver mutations and associated clinical characteristics in a Norwegian patient cohort with

myeloproliferative neoplasms. *Scand J Clin Lab Invest.* 2023 Feb;83(1):3-7. doi: 10.1080/00365513.2022.2150984. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476017;

68. Gangat N, Karrar O, Al-Kali A, Begna KH, Elliott MA, Wolanskyj-Spinner AP, Pardanani A, Hanson CA, Ketterling RP, Tefferi A. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J.* 2024 Jan 18;14(1):11. doi: 10.1038/s41408-023-00972-x. PMID: 38238303; PMCID: PMC10796913;

69. Loscocco GG, Gesullo F, Capecchi G, Atanasio A, Maccari C, Mannelli F, Vannucchi AM, Guglielmelli P. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience. *Blood Cancer J.* 2024 Jan 18;14(1):10. doi: 10.1038/s41408-023-00968-7. PMID: 38238287; PMCID: PMC10796728;

70. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev.* 2021 Jan;45:100691. doi: 10.1016/j.blre.2020.100691. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32354563;

71. Rafati M, Brown DW, Zhou W, Jones K, Luo W, St Martin A, Wang Y, He M, Spellman SR, Wang T, Deeg HJ, Gupta V, Lee SJ, Bolon YT, Chanock SJ, Machiela MJ, Saber W, Gadalla SM. JAK2 V617F mutation and associated chromosomal alterations in primary and secondary myelofibrosis and post-HCT outcomes. *Blood Adv.* 2023 Dec 26;7(24):7506-7515. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010882. PMID: 38011490; PMCID: PMC10758737;

72. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1954-1970. doi: 10.1182/blood.2022017423. PMID: 36416738; PMCID: PMC10646775;

73. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009 Mar 26;113(13):2895-901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18988864;

74. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. 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 Mar 4;115(9):1703-8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20008785;

75. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. 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 Feb 1;29(4):392-7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21149668;

76. Hesselø H, Bak M, Boysen T, Bytzer P, Hasselbalch HC. [Myeloproliferative neoplasms and chronic inflammatory bowel disease]. *Ugeskr Laeger*. 2020 May 5;182(22):V09190483. Danish. PMID: 32515326.

