

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



ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANISIYLA İZLENEN
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elkhan MAMMADOV

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2019

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



ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANISIYLA İZLENEN
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elkhan MAMMADOV

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2019

ÖZET

Amaç: Miyeloproliferatif Neoplazmlar (MPN) miyeloid serideki bir ya da birden fazla hücre tipinin proliferasyonu ile karakterize, klonal hematopoietik kök hücre hastalıklarıdır. Esansiyel trombositemi (ET), polisitemia vera (PV) ve primer miyelofibrozis (PMF) Philadelphia kromozomu (BCR-ABL1) negatif olan MPN'lar içerisinde sınıflandırılır. ET kemik iliğindeki klonal ve malign hücre proliferasyonu sonucunda megakaryositlerin progresif olarak artması ve periferik kanda trombositoz ($\geq 450 \times 10^9/L$) yol açması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. ET tanılı hastaların yaklaşık yarısında, henüz 2005 yılında ortaya çıkarılmış JAK2V617F mutasyonu görülmektedir. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü'nün özellikle hastalığın tanı kriterlerini ilgilendiren önemli revizyonlar yapması ve ET ilişkili farklı mutasyonların keşfedilmesi hastalığın tanı, takip ve tedavisine yönelik güncel yaklaşımlar sağlamıştır. Bizde çalışmamızda ET tanılı hastaların demografik, histopatolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymanın yanında tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Kasım 2010–Ocak 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde Esansiyel trombositemi tanısı konan toplam 60 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanı anı fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme ve kemik iliği biyopsisi sonuçları yanında olguların detaylı tromboz ve kanama öyküsü kaydedildi. Hastalarda gerçek zamanlı (real-time) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği yardımıyla JAK2 V617F, CALR mutasyonu ve Philadelphia kromozomu (BCR-ABL1) araştırılmıştı. Primer tedavi olarak antitrombotik (asetilsalisilik asit, warfarin sodyum) veya antitrombotik+ miyelosüpresif tedavi (hidroksiüre, interferon) protokolleri uygulandı. Tedavisine yanıtızsızlık, direnç gelişmesi veya yan etkiler nedeniyle primer tedavi, anagrelid veya ruxolitinib + enoksaparin tedavileri ile değiştirilmiştir. Tedavi sonrasında hastalarda laboratuvar ölçümleri tekrarlanarak izlenen tedaviye yanıt kaydedildi. Ayrıca tedavi sonrası hastalarda post-ET miyelofibroz tanısı ve AML transformasyonu varlığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza ET tanısı alan 26'sı erkek (%43.3), 34'ü kadın (% 56.7) toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Erkek hastaların ($52,00 \pm 12,96$), kadın hastalardan ($44,85 \pm 11,61$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri yaşta oldukları saptanmıştır.

(p=0.029). Hastaların %14,9 'unda kanama ve %36,7'sinde tromboz (%15 venöz, %21,7 arteriyel) varlığı tespit edilmiştir.Yapılan mutasyon analizine göre %53,3 (n=32) oranında JAK2 V617F ve %8,3 (n=5) CALR mutasyonu saptanmıştır. İleri yaş (>45 yıl) ve artan dalak boyutları ile JAK2 V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Sırasıyla p-değerleri=0,045 ve 0,016). Tanı anında hastaların %93,3'ünde (n=56) trombosit değeri $450 \times 10^9/L$ ve üzerinde saptanmıştır.Ayrıca ortalama hemoglobin, hemotokrit, nötrofil değerlerindeki artış ve trombosit değerlerindeki azalma ile JAK2 mutasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda primer tedavi olarak hastaların %20'sine (n=12) sadece antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit), %80'ine ise (n=48) antitrombotik tedavi (asetilsalisilik asit,warfarin sodyum) + miyelosüpresif tedavi (hidroksiüre, interferon) ile birlikte verilmiştir. Tedavisine yanıtızsızlık, direnç gelişmesi veya yan etkiler nedeniyle %36,6'sında (n=22) tedavi (anagrelid, ruxolitinib + enoksaparin) değiştirilmiştir. Bununla beraber tedavi sonrasında tüm laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır. Çalışmamızda takip süresi boyunca hiçbir hastada AML transformasyonu gözlenmezken 11 hastaya (%18,3) post-ET miyelofibroz tanısı konmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda ET hastalarında JAK2 V617F mutasyon varlığının hastanın yaşı, laboratuvar bulguları, dalak boyutları ve tedavi sonuçları gibi bir dizi prognostik faktör ile anlamlı ilişkisi açıkça gösterilmiştir. Bununla beraber ET için uluslararası kabul görmüş mevcut güncel klavuzlar eşliğinde hastaların tanı, tedavi ve takip basamaklarının yönetiminin önemi ortaya konmuştur. Öyle ki çalışmamızda uygulanan tedavi protokollerinin yüksek başarılı yanıt oranları hastaların tedavi sonrası gözlenen klinik ve laboratuvar bulgularına anlamlı şekilde yansıdığı izlenmiştir. ET hastalarında tromboembolik komplikasyonlar önlenebilir mortalite ve morbidite nedenleridir. Bu nedenle doğru tanı, takip ve uygun tedavinin güncel klavuzlar eşliğinde uygulanmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositemi; primer trombositemi; miyeloproliferatif bozukluklar; JAK2V617F mutasyonu.

ABSTRACT

Objective: MPN (Myeloproliferative Neoplasms) is a clonal hematopoietic stem cell disorder which is characterized by a clonal proliferation of one or several myeloid cell lineages. Essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF) are classified in MPNs which are negative for Philadelphia chromosome (BCR-ABL1). ET emerges as a result of the progressive increase of megakaryocytes and thrombocytosis in peripheral blood ($\geq 450 \times 10^9 / L$) as a result of clonal and malign cell proliferation in the bone marrow. Approximately half of the patients diagnosed with ET are positive for JAK2V617F mutation, which was discovered in 2005. In recent years, updated revisions by World Health Organization, particularly related to the diagnostic criteria of ET, additionally the discovery of various mutations have provided current approaches to the diagnosis, follow-up and treatment of the disease. Therefore, we aimed to evaluate the demographic, histopathological, clinical and laboratory features of patients diagnosed with ET and to evaluate the treatment responses retrospectively in our study.

Material and Methods: This study was performed in Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology between November 2017- January 2019. The total number of 60 patients who were diagnosed with ET enrolled to the study, retrospectively. In addition to the physical examination findings and demographic characteristics of patients, laboratory results, imaging findings, bone marrow biopsy results as well as detailed history of thrombotic or hemorrhagic complications were recorded. JAK2 V617F, CALR mutation and Philadelphia chromosome (BCR-ABL1) were analyzed by real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) technique. Antithrombotic (acetylsalicylic acid, warfarin sodium) or antithrombotic+ myelosuppressive (hydroxyurea, interferon alpha) protocols were administered as first line therapy in all ET patients. The primary treatment was changed to anagrelide or rucolinolinib + enoxaparin in patients who were developed poor response, resistance, or side-effects. After treatment, laboratory measurements were repeated and treatment responses were evaluated. In addition, diagnosis of post-ET myelofibrosis and AML transformation were evaluated after treatment in all patients.

Results: The 60 ET-patients included in this study were 26 (43.3%) male and 34 (56.7%) female. The mean age was significantly higher in male patients ($52,00 \pm 12,96$)

than female patients ($44,85 \pm 11,61$) ($p=0.029$). Hemorrhagic complications were 14.9% and thrombotic complications were found in 36.7% (15% venous and 21.7% arterial) of the patients. According to the mutation analysis, 53.3% ($n=32$) JAK2 V617F and 8.3% ($n=5$) CALR mutation was determined. The JAK2 V617F mutation was statistically associated with advanced age (>45 years), and increased spleen size (p -values=0.045, and 0,016 respectively). Of the 93.3% the patients ($n=56$) had a platelet count of $>450 \times 10^9 / L$ at the time of diagnosis. In addition, mean hemoglobin and hematocrit values, increased neutrophil and decreased thrombocyte levels were significantly associated with JAK2 V617F mutation. Antiaggregant (acetylsalicylic acid) treatment was administered to 20% ($n=12$) of our patients and 80% ($n=48$) received antithrombotic (acetylsalicylic acid, warfarin sodium) +myelosuppressive treatment (hydroxyurea, interferon alpha) as first line therapy. The primary treatment was changed to anagrelide or ruxolitinib + enoxaparin in 36,6% ($n=22$) patients who were developed poor response, resistance, or side-effects. Moreover, after treatment the mean values of all laboratory parameters significantly decreased when compared to the pre-treatment values. However, there was no AML transformation was observed in any of our patients, 11 patients (18.3%) were diagnosed with post-ET myelofibrosis during the follow-up period.

Conclusions: In our study, it was clearly demonstrated that the presence of JAK2 V617F mutation in patients with ET was significantly associated with a number of prognostic factors such as advanced age, laboratory findings, splenomegaly and treatment responses. Moreover, the importance of managing the diagnosis, treatment and follow-up steps of patients in accordance with the current internationally accepted guidelines for ET has been highlighted. Supportively it was observed that the high success rates of treatment protocols were significantly reflected in the clinical and laboratory findings of our study after treatment. Thromboembolic complications are the preventable causes for morbidity and mortality in patients with ET. Therefore we concluded that accurate diagnosis, follow-up and appropriate treatment are vital for patients diagnosed with ET in accordance with current guidelines.

Key Words: Essential thrombocythemia; primary thrombocythemia; myeloproliferative disorders; JAK2V617F mutation.

I. TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanma süreci boyunca her aşamasında göstermiş olduğu ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr. Meliha Nalçacıya 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım, eğitimim boyunca, eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma minnettarım.

Dr. Elkhan MAMMADOV

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1Miyeloproliferatif Hastalıklar.....	3
2.2.Esansiyel Trombositemi.....	5
2.2.1.Epidemiyoloji.....	5
2.2.2.Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	6
2.2.3.ET ilişkili Moleküler Patofizyoloji.....	7
2.2.3.1.JAK (Janus Kinase) Geni ve JAK2 Mutasyonları.....	8
2.2.3.2.CALR Mutasyonu.....	10
2.2.4. Klinik Özellikler.....	10
2.2.5. Prognoz.....	11
2.2.6.Tanı.....	12
2.2.7. Tedavi.....	16
3. MATERYAL ve METOD	20
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	40
7.KAYNAKLAR	41

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması	4
Tablo 2. Esansiyel trombositemi DSÖ 2008-2016 kriterleri	14
Tablo 3. Esansiyel trombositemide tedaviye yanıt	18
Tablo 4. Hastalarda yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları	22
Tablo 5. Hastalarda başvuru şikayetleri dağılımı	23
Tablo 6. Hastalarda tromboz dağılımı	24
Tablo 7. Hastalarda mutasyon analizi sonuçları	24
Tablo 8. HastalardaJAK2 mutasyonu ilişkili risk analizi	25
Tablo 9. Olgularda kemik iliği bulguları	27
Tablo 10. Hastalarda tanı anı laboratuvar bulguları	27
Tablo 11. HastalardaJAK2 mutasyonu ilişkili laboratuvar bulguları	28
Tablo 12. Birinci basamak tedaviler	29
Tablo 13. İkinci basamak tedaviler	30
Tablo 14. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değişimi	31

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. JAK geninin yapısal organizasyonu	8
Şekil2. JAK/STAT sinyal iletiminin genel şeması	9
Grafik 1. ET hastalarında tanı anı yaş için histogram dağılımları	22
Grafik 2. JAK2 V617F varlığında ortalama dalak boyutu değişimi	25
Grafik 3. JAK2 V617F varlığında megakaryositer serideki değişim	26
Grafik 4. JAK2 V617F varlığında Hg ve HCT değişimi	28
Grafik 5. Tedavi değişimi JAK2 V617F mutasyon ilişkisi	30
Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası trombosit ortalamaları.	32
Grafik 7. JAK2 V617F varlığında tedavi sonrası trombosit yanıtı	32
Grafik 8. Primer tedavi protokolleri sonrası trombosit yanıtı	33

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazmlar
KMPH	: Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar
ET	: Esansiyel Trombositemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PV	: Polisitemia Vera
PMF	: Primer Miyelofibrozu
JAK2	:Janus Kinaz 2
Ph	: Philadelphia
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
Bcr-Abl	: Breakpoint Cluster Region- Abelson proto-onkogeni
LNK	: Lymphocyte-specific adapter protein
TET2	: Ten-Eleven-Translocation
HU	: Hidroksiüre
vWBS	: von Willebrand Sendromu
PVSG	: Polycythemia Vera Study Group
TPO	: Trombopoetin
EPO	: Eritropoetin
STAT	:Signal Transducers and Activators of Transcription
MAP	: Mitojen Aktive Eden Protein

1.GİRİŞ

Miyeloproliferatif Neoplazmlar (MPN) kemik iliğindeki pluripotansiyel kök hücrelerin klonal bir bozukluğu sonucu oluşan ve neoplastik kök hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterize bir grup heterojen hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önceleri birlikte anılan Philadelphia (Ph) kromozom pozitif kronik myeloid lösemi (KML) ve BCR-ABL negatif MPN'ları bugün farklı gruplara ayırmıştır. BCR-ABL negatif MPN grubunda esansiyel trombositemi (ET), polistemia vera (PV) ve primer miyelofibrozis (PMF) bulunmaktadır. 2005 yılının başlarından itibaren BCR-ABL negatif MPN patogeneğinde Janus kinaz 2 (JAK2) genindeki JAK2 V617F mutasyonu keşfedilmiş, takip eden yıllarda Miyeloproliferatif Lösemi Virus (MPL), CALR mutasyonu ve TET onkogen ailesi üyesi 2 (TET2) gibi yeni mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır (2). Herne kadar ET etyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsada, bu mutasyonların gösterilmesi, hastalığın patogenezi, tanı ve izleminde yeni kriterlerin oluşturulmasına katkıda bulunmuş ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine de temel oluşturmuştur (1,2). JAK2V617F saptanması miyeloid hiperplazinin klonal olduğunun göstergesidir. Ancak %50 ET'li olguda bu mutasyon gösterilemediğinden altta yatan patogenetik mekanizma sadece bu mutasyonla kesin olarak açıklanamamaktadır. Bunun yanında JAK2V617F mutasyonu bazı çalışmalarda splenomegali, lökositoz, eritrositoz, trombositoz, arteriyel veya venöz tromboz, hemoraji ve lösemik dönüşümle ilişkisi gösterilmiştir (3). Olguların yaklaşık yarısı tamamen asemptomatiktir. Bununla beraber hastalarda splenomegali, kanama ve periferik kanda devamını sürdüren tromboz ($\geq 450 \times 10^9/L$) epizodları tipiktir. Trombotik ve hemorajik olaylar, ET'de sık görülen komplikasyonlardır. Trombotik olaylar genellikle arteriyeldir (7). Herne kadar JAK2-V617F mutasyonu önemli bir keşif olsada, ET'ye neden olan ve hastalığı başlatan spesifik mutasyon henüz tanımlanmamıştır (11,12). Ancak BCR-ABL füzyon geni ve reaktif nedenlerin varlığı ET tanısını direkt dışlar. DSÖ 2008 kriterleri ve 2016 güncellemesine göre ET tanısı için; kalıcı şekilde artmış trombosit sayısının $\geq 450 \times 10^9/L$ olması, diğer miyeloid/klonal kanser kriterlerine uygunluk bulunmaması şartı, kemik iliği morfolojisi kriterleri ve JAK2 V617F veya diğer klonal işaretlerin gösterilmesi şartı konulmuştur (11). Kemik iliği incelemesi ise anlamlı bir retikülin fibrozis ve granülopoez ve eritropoezde anlamlı bir

artış olmaksızın büyük megakaryosit kümelenmesi ve nükleer hiperlobülasyon ile karakterizedir (13,14).ET indolent seyir gösterir ve uzun süre belirti vermeden seyredebilir.Genelde sağ kalım süreleri normal popülasyona yakındır (13). Prognozu etkileyen en önemli komplikasyonlar trombotik atak, lösemiye ve miyelofibroz dönüşüm olduğu bilinmektedir.Bu nedenle tedavide temel amaç, sistemik semptomların kontrolünü sağlamak, trombohemorajik komplikasyonların oluşumu ve/veya tekrarlamasını engellemek, akut lösemi ve post-ET miyelofibroz dönüşüm riskini en aza indirmektedir (9).ET tedavisinde; antiagregan tedavi (aspirin) ve mielosüpresif (hidroksüre) ilaçlar kullanılır.Tedaviye yaklaşımda genel olarak prognostik ve risk değerlendirme eğilimi vardır. Hidroksüreye dirençli veya intoleran olgularda anagrelid veya interferon alfa gibi seçenekler mevcuttur(12).Bizde bu çalışmada Kasım 2010 ve Ocak 2019 yılları arasındaesansiyel trombositemi tanısı almış hastaların demografik, histopatolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymanın yanı datedavi şekli ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyeloproliferatif Hastalıklar

Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN); miyeloid serideki (eritroid, granülositik, megakaryositik, monositik/makrofaj ya da mast hücreleri) neoplastik karakterde kök hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterize olan, klonal hematopoietic bir grup kök hücre hastalığıdır (1,2). MPN'de genetik olarak transforme olmuş kök hücrelerde miyeloid hiperplazi ve artmış lösemik transformasyon riskiyle karakterizedir. Hastaların küçük bir bölümünde Akut Miyeloid Lösemi'ye (AML) geçiş olabilmektedir. MPN, hematolojik maligniteler arasında, nispeten daha nadir gözlenip, yıllık insidansı bir milyon kişide 5-10 olgu şeklindedir. Bazı olgular tesadüfen tanı alırken, %25 kadarı ise tanı anında asemptomatiktir. Ortalama 40-50 yaş aralığındaki yetişkinlerde gözlenmekle birlikte, ileri yaşta görülme sıklığı da oldukça yüksektir. Miyeloproliferatif neoplazmlardaki trombosit fonksiyon bozukluğu ile ilgili major komplikasyonlar kanama ve trombozdur. MPN'lerde tirozin kinaz genleri ile bunların aşağı yönünde (downstream) yer alan sinyal iletim yollarını etkileyen mutasyon ve/veya yeniden düzenlemeler karakteristiktir. Başlangıçta miyeloproliferatif hastalıklar PV, ET, PMF ve KML olmak üzere dört ana sınıfa ayrılmıştır. 1980'li yıllarda Philedelphia kromozomunun keşfi ile Philedelphia kromozomunun üzerine yerleşmiş spesifik onkogenik mutasyon, Bcr-Abl (Breakpoint Cluster Region- Abelson proto-onkogeni) füzyon transkripti t(9;22)(q34;q11) tanımlanmış, bu bulgu daha sonra MPN'lerin Bcr-Abl (+), Bcr-Abl(-) miyeloproliferatif hastalıklar olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmasına neden olmuştur (3,4).

2001 yılında, DSÖ yaptığı ilk sistematik sınıflandırma; klinikopatolojik özelliklerine göre olup; Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar (KMPH), KMPH-benzeri hastalıklar ve sınıflandırılmayan hastalıklar olarak üç grupta toplanmıştır. KML, PV, ET, ve PMF kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH) grubunda yer almıştır. Fakat 2008 yılında hematopoietik ve lenfoid neoplazmları yeniden sınıflandırmıştır. Bu sistemde miyeloproliferasyonun reaktif değil, neoplastik olduğu belirtilmiş Bcr-Abl(-) MPN'lerde, tanıya yönelik belirteç olarak moleküler genetik özellikler ve alt tiplerini belirlemek amacıyla da histolojik karakterizasyon kullanılmıştır. 2005 yılında

miyeloproliferatif hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilen ilk moleküler genetik bulgu olan JAK2V617F mutasyonu keşfedilmiştir. JAK2V617F mutasyonu keşfi araştırmacıların JAK2 (Janus kinaz) ekzon 12, trombopoietin reseptör MPL (Myeloproliferative leukemia virus oncogene), adaptör protein LNK (Lymphocyte-specific adapter protein) ve TET2 (Ten-Eleven-Translocation) gibi hematopoietik büyüme sinyal yolları ile ilişkili diğer genlerdeki mutasyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur (1). Sonuç olarak ortaya çıkan monoklonal hematopoez, tüm miyeloid malignitelerin karakteristik bir özelliğidir. JAK2 mutasyonlarının PV’li olguların neredeyse tamamında, ET’li ve PMF olguların ise değişen oranlarda mevcut olduğunun keşfedilmesi, klasik miyeloproliferatif hastalıklar için halen kullanılmakta olan tanısal kriterlerin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur (3). Son olarak 2008 yılında ve takiben 2016 yılında, DSÖ miyeloid neoplaziler ve akut lösemi sınıflandırmasını revize ederek yeniden yayınladı. Bu revizyonda, miyeloid serideki düzensiz ve kontrolsüz proliferasyonun neoplastik doğasına vurgu yapmak amacıyla isimlendirme “Miyeloproliferatif neoplaziler” olarak değiştirildi ve MPN başlığı altında sekiz ayrı hastalık tanımlandı (Tablo 1). Bununla beraber Philadelphia-negatif miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) de JAK2 V617F mutasyonunun bulunması hedefe yönelik ilaçların gelişimi için güçlü bir gerekçe sağlamıştır (4,5).

Tablo 1. Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması.

Miyeloproliferatif neoplaziler	
Klasik MPN'ler	Atipik MPN'ler
<i>BCR-ABL1 pozitif klasik MPN'ler</i> ➤ Kronik Myeloid Lösemi <i>BCR-ABL1 negatif klasik MPN'ler</i> ➤ Polistemia Vera ➤ Esansiyel Trombositemi ➤ Primer Miyelofibrozis	➤ Kronik nötrofilik lösemi ➤ Kronik eozinofilik lösemi ➤ Mastositozis ➤ MPN, sınıflandırılmayan

2.2. Esansiyel Trombositemi

Primer trombositoz veya esansiyel trombositoz olarak da adlandırılan esansiyel trombositemi, primitif multipotansiyel hematopoetik hücreden köken alıp, proliferasyonu ile kendini gösteren, açıklanabilir reaktif bir neden veya KML, PV, PMF, miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi tanımlanmış kronik miyeloid bir hastalık olmaksızındolaşımında trombosit sayısının artmasına yol açan, Philadelphia kromozomu negatif kronik myeloproliferatif klonal bir neoplazidir (6). Diğer MPN'lere benzer kemik iliğindeki multipotansiyel hematopoetik kök ve progenitör hücrelerde beliren genetik mutasyonlar sonucu, kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi ile hücre yapımının anormal bir şekilde artmasıyla çevre kanında trombosit sayısında kalıcı ve ilerleyen bir artış, trombo-hemorajik ve mikrovasküler komplikasyonlara eğilim oluşur. Bu hastalık asemptomatik olduğu gibi kendisini megakaryositlerde hiperplazi, splenomegali, kanama ve tromboz ile de gösterir (7). Bu nedenle reaktif trombositoz nedenlerinin dışlanması önemlidir. İnflamatuvar sitokinler, ilaçlar, splenektomi vd gibi nedenlere bağlı olarak gelişen trombositozlar (ekzojen trombositoz) ise altta yatan neden ortadan kalktıktan sonra düzelirler. KMPH'lara bağlı trombositoz tablosu (endojen trombositoz) ise, iki başlıkta ele alınmalıdır. Birincisi, KMPH'lara (KML, PV veya PMF) eşlik eden trombositozlar ve ikincisi ise, primer trombositoz (ET) tablosudur. ET'nin diğer KMPH'lardan ayırıcı tanısı da dışlanma ile konulmaktadır. Bu nedenle DSÖ'nün tanı ölçütleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Vasküler olaylar ET'nin en sık görülen komplikasyonunu temsil eder, ancak hastaların yaşam kalitelerini sağkalım oranlarından daha fazla etkiler (8,9).

2.2.1. Epidemiyoloji

Özellikle DSÖ'nün 2008 ve 2016 yıllarında, 2001 yılındaki eski versiyonuna kıyasla ET tanı ve sınıflandırma kriterlerinde yaptığı önemli revizyonlar yanında 2005 yılında JAK2 mutasyonlarının keşfi ve yapılan çalışmalarda metodolojideki heterojenlikte göz önünde alındığında ET ait epidemiyolojik çalışmalarda farklılıklar ortaya çıkmıştır (10). Bu nedenle ET nin gerçek insidansı tam olarak bilinmese de "Polycythemia Vera Study Group (PVSG)" kriterlerine göre tanı konulduğu zaman yılda 100000 kişide 0,6-2,5 olarak tahmin edilmektedir (11). Bununla beraber asemptomatik olguların fazla sayıda olması ve sağlık kurumlarına

başvurmamaları nedeniyle sayının daha fazla olabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca son yıllarda değişen tanı kriterleri sonrası (trombosit sayısının $\geq 600 \times 10^9/L$ 'den $\geq 450 \times 10^9/L$ düşürülmesi gibi) yapılan çalışmalarda yıllık insidanda artış gözlenmektedir. Vakaların çoğu 50-60 yaş arasındaki kişilerdir ve cinsiyet ayrımı bu aralıkta eşittir. Ortanca tanı yaşı 60 civarındır. Olguların %20'si 40 yaş altındadır. Hâlbuki 30'lu yaşlardaki kadınlarda hastalık sıklığı ikinci bir pik yapabilir. PV'nin aksine kadınlarda yılda 100000 kişide 0,64-2,0 olarak artış gösterir. Çocukluk yaşlarında da olgular nadiren bildirilmiştir. ET vakalarının %20'si 40 yaş altı olduğundan, gebeveya gebelik çağındaki kadınlarda görülebilen bir hastalıktır. (9).

2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Yıllardır yapılan yoğun klinik ve laboratuvar çalışmalarına rağmen, Bcr-Abl(-) miyeloproliferatif hastalıkların etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (1). ET hastalarında yıllarcayapılan çalışmalarda diğer MPN hastalardakilere benzer risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlardan 60 yaşından büyük olmak ve geçirilmiş tromboz öyküsü olması bu hastalarda tanımlanmış iki risk faktörüdür ve bu iki risk faktörünün birden olmaması hastayı düşük riskli yapar. ET'de görülen trombozun patogenezi tam olarak anlaşılmamış olsada MPH hastalarında oluşan trombozun patogenezinde iki temel mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar, öncü hücrelerden köken alan anormal eritrosit, trombosit ve lökositlerin çoğalması ve malign hücrelerden salınan sitokin ve diğer mediyatörlerin oluşturduğu inflamatuvar yanıttır. Hiperviskozite ve lökositlerden salınan proteazların oluşturduğu endotel hasarı hem trombosit ve lökositlerin damar duvarına yapışmasını arttırmakta hem de anjiyogenezi uyarmaktadır (12,13).

JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanması MPN patogenezinin anlaşılmasında ana dönüm noktası olmuştur. Yüksek risk grubunda olmayan hastalar için son yıllarda JAK2V617F mutasyonu, lökositoz gibi yeni risk faktörleri eklenmiştir (13). ET'ye neden olan ve hastalığı başlatan spesifik mutasyon henüz tanımlanmamış olmakla birlikte, 2005 yılında ET'li olgularda %50-60 oranında pozitif bulunan edinsel JAK2-V617F mutasyonu önemli bir keşiftir. Yine ET olgularının %3-5'inde trombopoetin reseptörü mutasyonları (MPL-W515K/L) bulunmuştur. JAK2-V617F mutasyonunun, altta yatan bir KMPH göstergesi olduğu, fakat spesifik bir hastalığın (ET, PV, PMF) tanısını tek başına koymadığı anlaşılmıştır. Bazı hastalarda gördüğümüz gibi; birkaç

nesilde ET, PV, PMF bulunması (ailevi olarak görülen KMPH'lar) göz önüne alındığında bir yatkınlık geninin bulunabileceği düşünülmektedir (12).

Bunların dışında ET'de laboratuvar çalışmaları, trombopoetin (TPO) ve İL-3'e karşı miyeloid büyüme faktörünün aşırı duyarlılığını göstermiştir. MPN'de, eritropoetin (EPO) ve TPO reseptöründeki genlerde bir bozukluk saptanmamıştır. ET'de artmış megakaryosit kitlesine rağmen serum TPO seviyeleri genellikle normal veya artmıştır. ET'de kanama diatezinin, ileri derecede trombositoz varlığında aşikar hale gelen edinsel von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı ortaya çıktığına inanılmaktadır. ET'de diğer kalitatif trombosit kusurları arasında uzamış kanama zamanı, epinefrin ve kollagende kusurlar ve ADP ilişkili trombosit agregasyonundaki kusurlar, tromboksan üretimindeki değişim ve azalmış trombosit membran GP Ib ve GP IIb/IIIa reseptör ekspresyonu vardır (14).

2.2.3. ET İlişkili Moleküler Patofizyoloji

Pluripotent hematopoietik kök hücrelerin bölünmesi sırasında ortaya çıkan somatik mutasyonların çoğunun fenotipik etkisi olmamakla beraber bazı mutasyonların proliferasyona yol açtığı bilinmektedir. Proliferasyona yol açan mutasyonu taşıyan kök hücrenin hücre döngüsüne daha sık girmesiyle çoğalan bir klon ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak ortaya çıkan monoklonal hematopoez, tüm miyeloid malignitelerin karakteristik bir özelliğidir. İnsanlarda klonal hematopoezin en sık fenotipik sonuçlarından biri MPN'nin ortaya çıkmasıdır (15).

Hematopoietik hücrelerin; farklılaşma, büyüme ve devamlılığı, sitokin adı verilen, büyüme faktörlerinin bir grubu tarafından kontrol edilmektedir. Sitokinler kendi reseptörlerine bağlanarak, Janus Kinaz ailesinin reseptör ilişkili tirozin kinazlarının, aktivasyonuna ve dolayısıyla hücre içi sinyal iletimine neden olurlar. JAK ailesi, sitokin aracılıklı sinyallerin iletiminde rol oynayan bir grup (hücre içi reseptör olmayan) tirozin kinaza verilen isimdir. Bu yolağa JAK-STAT yolağı adı verilir. Bu yolaktaki transkripsiyon faktörleri ise STAT'lar (Signal Transducers and Activators of Transcription) olarak bilinir. JAK-STAT yolağı hematopoez için önemli olup hematopoietik hücrelerin; bölünme, farklılaşma ve apoptozis düzeyinde düzenlenmesini sağlar (1)

2.2.3.1. JAK (Janus Kinase) Geni ve JAK2 Mutasyonları

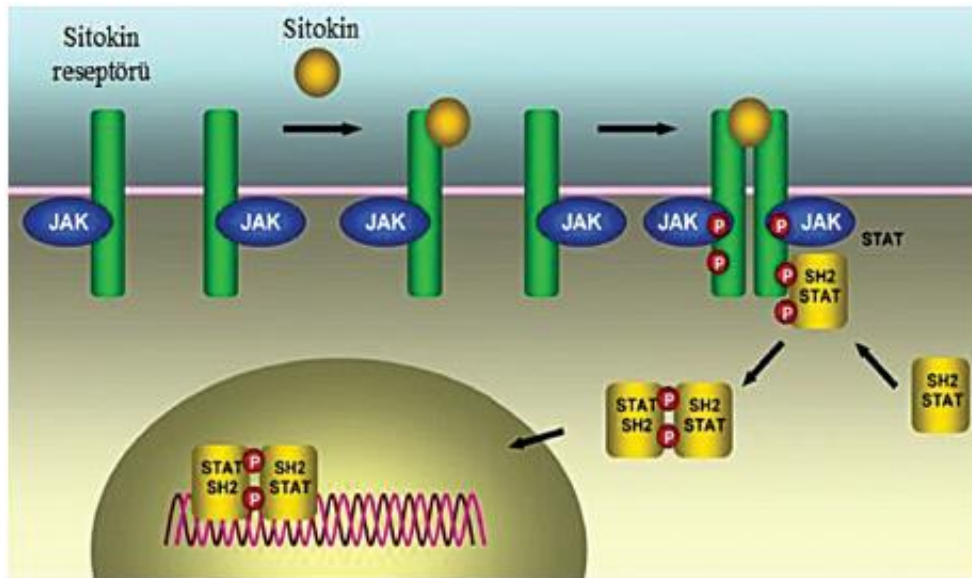
İlk mutasyonun keşfi Vainchenker ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve 2005’de yayınlanmıştır. JAK ailesi; JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere dört üyeden oluşur. Janus kinaz 2 (JAK2) bir sitoplazmik tirozin kinaz genidir ve 9. kromozomun kısa kolunda bulunur. Küçük bir molekül (AG490) veya siRNA tarafından JAK2’nin inhibisyonu sonucunda PV’da kemik iliği mononükleer hücrelerinden EPO bağımsız koloni oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlem JAK2 geninde tekrarlayan nokta mutasyonunun keşfine neden olmuştur. Guanin-timin mutasyonu sonucunda JAK2 geninin psödokinaz domaini (JH2) içerisinde valin fenilalanin değişimi gerçekleşmiştir. Başka bir çalışmada PV’da 9p kromozomu üzerinde heterozigotluk kaybı (LOH) bölgesi ve taranan tüm PV hastalarında ortak olan 6.2-Mbp bölgesi tanımlanmıştır (3). Bu bölge eritropoezde rol oynayan JAK2’yi içerdiği için mutasyonlar açısından taranmıştır ve benzer şekilde JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır (Şekil 1). JAK2V617F mutasyonu için homozigotluğun, mutant allelin mitotik rekombinasyonu ve duplikasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Hastaların klinik seyri sırasında mitotik rekombinasyon sonucunda heterozigot mutasyonun homozigot mutasyona dönüştüğü gösterilmiştir (15).



ŞEKİL 1.JAK geninin yapısal organizasyonu.

JAK’ların aktivasyonu uygun ligandın reseptöre bağlanmasıyla; STAT içeren sinyal yollarının aktivasyonu ve hedef proteinlerin fosforilasyonu meydana gelir. Farklı JAK’lar farklı reseptörlerle ilişkilidir ve sitokin sinyal iletiminde farklı rollere sahiptir. JAK 2 fosfoinozitol-3 kinazı, Ras’ı, MAP (mitojen aktive eden protein) kinazı ve transkripsiyonu aktive eden STAT proteinlerini aktive eder (16). JAK2 geninin JH2 domaininde 617. pozisyonda oluşan ve V617F (valinfenilalanin) olarak ifade edilen bu

mutasyon sitokinelere aşırı duyarlılığa yol açacak şekilde tirozin fosforilasyon aktivitesine yol açar. Bu mutasyona bağlı olarak enzimin fonksiyonel olarak aşırı derecede aktive olması, kan hücrelerinde hematopoetik büyüme faktörlerinin etkisine karşı aşırı duyarlılığa yol açmaktadır. Bu etki bu hastalıklarda ortaya çıkan bir veya birkaç kan hücre serisinin aşırı artışıını açıklar. JAK2 molekülü ayrıca eritropoietin, prolaktin, leptin, trombopoietin, interlökin-3,-4,-5,-6,-7,-13 granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi tip 1 ve interferon alfa, gama, beta gibi tip 2 reseptörler üzerinden, hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynar. Mutasyonun PV'li hastaların %96'sında, ET'li hastaların ise %55'inde görüldüğü saptanmıştır. Mutasyonun hastalıklarda yüksek oranda görülmesi nedeniyle, JAK2V617F mutasyonu DSÖ tarafından 2008 ve 2016 yıllarında yeniden düzenlenen tanı kriterlerinde önemli bir parametre olarak kabul edilmiştir (1, 3). Bunu takiben, MPN tanılı hastalarda bir seri mutasyonlar keşfedilmiştir. Bunlar arasında sinyal yollarında negatif düzenleyici etkileri olan LNK geni mutasyonları, IKZF1 ve Tp53 gibi transkripsiyon faktörlerinin mutasyonları veya delesyonları, MAPK sinyal yolağının bir üyesi olan NRAS geni mutasyonları yanında TET2, ASXL1, EZH2 ve IDH1/2 gibi epigenetik düzenleyicilerdeki mutasyonlar vardır. Bütün bunların yanında JAK2V617F ve MPL mutasyonu olmayan ET ve PMF hastalarının çoğunda CALR mutasyonu bulunmaktadır (15).



Şekil 2. JAK/STAT sinyal iletiminin genel şeması.

2.2.3.2. CALR Mutasyonu

CALR-1 geni, insan 19.kromozomu yerleşmekle toplam 9 ekzon içermektedir. CALR, 3 ayrı yapısal ve fonksiyonel zincir içeren 46-kDa ağırlığında bir proteindir (87-89). CALR mutasyonlarının hepsi ekzon 9'da yerleşmiştir. CALR mutasyonu, JAK2V617F ve MPL ekzon 10 mutasyonu olmayan ET, PMF ve ET dönüşümlü miyelofibrozisli olguların yaklaşık %15-25'inde bulunmaktadır. CALR mutasyon sıklığı ET'de %17.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmaların sonucunda bu mutasyonun sağlıklı bireylerde, AML, KML, lenfoproliferatif hastalıklarda, PV'de ve solid tümörlerde bulunmadığı ortaya çıkmıştır. ET'li hastalarda CALR mutasyonu ile yüksek trombosit sayısı ve düşük hemoglobin sayısı arasında ilişki bulunmuştur. Bunun yanında CALR mutasyonu taşıyan ET'li hastalarda JAK2 mutasyonu taşıyanlara göre daha düşük lökosit sayısı bulunmaktadır. CALR mutasyonu taşıyan ET'li hastalarda tromboz insidensi düşük olmasına rağmen ET'de farklı mutasyon grupları arasında yaşam farkı görülmemiştir. Sonuç olarak CALR mutasyonu, JAK2V617F ve MPL mutasyonu taşımayan ET ve PMF tanılı hastaların büyük çoğunluğunda bulunmaktadır. '2016DSÖ Klinik Moleküler ve Patolojik Tanı kriterlerine' göre ET ve PMF'de CALR mutasyonu yeni majör bir kriterdir (15,17).

2.2.4.Klinik

Hastaların yarısından çoğu tanı sırasında asemptomatiktir ve rastlantı eseri olarak rutin tam kan sayımında belirgin olarak yüksek trombosit sayısı ile karşılaşılır.Çünkü periferik kanda görülen başlıca anormallik belirgin trombositozdur. ET hastalarında tromboz gelişme riski %20'den fazladır ve vakaların azımsanamayacak bir bölümünde vazomotor bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Kalan hastalar ise damar tıkanıklığı veya kanamaya ait bulgular ile başvurabilir (18).ET'de hayatı tehdit eden majör komplikasyonlar arasında trombohemorajik komplikasyonlar ve klonal evölüsyon vardır. ET Mikrovasküler tıkanmalar geçici iskemik ataklara, dijital iskeminin yol açtığı parestezi ve gangrene zemin oluşturabilir. Majör arter ve venlerde de tromboz gelişebilir ve splenik ven trombozu nedeni olabilir. Hepatik ven trombozu sonucu gelişen Budd-Chiari sendromu görülebilir. Kanama genellikle gastrointestinal traktüs veya üst solunum yolları gibi mukoza ile kaplı yüzeylerden olur. (11).

ET'nin en önemli fizik muayene bulgusu hastaların %25-48'inde gözlenebilen splenomegalidir. ET'de hepatomegali ve lenfadenopati nadir bulgulardır (14). Trombotik komplikasyonların %80-90'ı arteriyel, nadiren venözdür. Mikrovasküler komplikasyonlar vakaların %20-40'ında görülür, bunlar; baş ağrısı, kulak çınlaması, geçici nörolojik veya göz bozuklukları, atipik göğüs ağrısı, parestezi, parmak uçlarında ağrı ve morarma ve eritromelalji şeklindedir. Eritromelalji; el ve ayaklarda kırmızılık ve sıcaklık hissi ile birlikte yanma şeklinde ağrı ile ortaya çıkar ve düşük doz aspirine yanıt verir. Bu semptomların küçük damarlardaki anormal trombosit endotel etkileşmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır (12). ET'li tedavi edilmeyen hastalarda trombosit sayısı normalin hafif üst sınırı ile mikrolitrede birkaç milyon arasında değişmektedir. Bazı hastalarda hafif dereceli lökositoz ve anemi vardır (14).

2.2.5.Prognoz

ET indolent seyir gösterir ve uzun süre belirti vermeden seyredebilir. Bazen hayatı tehdit edici tromboembolik veya hemorajik epizodlar araya girebilir. Uzun yıllar sonra vakaların az bir kısmında kemik iliğinde fibroz ve miyeloid metaplazi gelişebilir. ET'de akut miyeloid lösemi veya MDS ye transformasyon vakaların %5'inden azında gelişir ve gelişirse muhtemelen daha önceki sitotoksik tedaviyle ilişkilidir. 10-15 yıllık ortanca sağ kalım süreleri bildirilmiştir. ET genellikle orta yaşların sonuna doğru ortaya çıktığı için hastaların çoğu için beklene yaşam süresi normale yakındır (11). Bu nedenle esansiyel trombositemi tanısı alan hastalarda, genelde sağ kalım süreleri normal popülasyona yakındır ve diğer MPN'lerin aksine sağkalım süresi hastalıktan ciddi şekilde etkilenmez (13).

ET'de klonal evolüsyonun hastalığın doğal seyrindeki progresyona bağlı olduğu ve sitoredüktif tedavi yokluğunda da ortaya çıkabildiğine inanılmaktadır.ET ilişkili hemostatik komplikasyonlardan tromboz, daha nadir olarak da kanama yaşam beklentisi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Retrospektif çalışmaların sonucunda, tanıdan sonraki ilk dekada mortalite oranlarının kontrol grubu ile benzer olduğu fakat sonrasında arttığı söylenebilir. Mortalitedeki artışın nedeni tromboz ve miyelofibroz veya AML'ye transformasyon gibi hastalık komplikasyonlarıdır. ET'de tromboz riskini öngörmek için birkaç faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında en iyi bilinenleri yaşın 60 ve üstünde

olması ve öncesinde tromboz öyküsü olmasıdır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı gibi genel ateroskleroz risk faktörlerinin de ET'de tromboz riskini belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir. Tanıda lökosit sayısı trombotik olaylar için bağımsız risk faktörü kabul edilse de bu konu halen tartışmalıdır. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ET hastalarında venöz tromboz ve tüm tromboz oranları, taşımayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Oysa ki, JAK2V617F mutasyonu pozitifliği ile arteriyel trombozun direkt ilişkisi kanıtlanamamıştır. Tanıda artmış kemik iliği fibrozisi, tromboz riskini arttırmaktadır (8,13). Trombositozun derecesi, tromboz riski için güvenilir bir gösterge olmamasına rağmen çok yüksek trombosit değeri olan hastalarda (trombosit $>1.500 \times 10^9 /L$) çoğu klinisyen sitoredüktif tedavi başlamaktadır. Trombotik komplikasyonlara zıt olarak miyelofibrozu veya akut lösemiye progresyon olacağını düşündüren sadece birkaç faktör vardır. Her iki komplikasyonun insidensi, hastalık süresi ile progresif artış göstermektedir (14). Bununla beraber birçok çalışma hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmiş ve hastaların üçte birinin bu risk faktörlerini taşıdığı gösterilmiştir. Sigara artmış arteriyel trombotik olay açısından ET ile ilişkili bulunmuştur. Sigaranın genç hastalarda da kötü trombotik prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (13).

Yakın zamanda ET için ise uluslararası prognoz skoru geliştirilmiştir. Buna göre 60 yaş üstünde olmak (1 puan), genel kardiyovasküler risk faktörü olması (1 puan), tromboz öyküsü (2 puan) ve JAK2V617F mutasyonu (2 puan) olması değerlendirilmiştir. Düşük risk <2 puan, yüksek risk >2 puan olarak değerlendirilmiş ve 2 puan alması durumunda ise hasta orta risk kabul edilmiştir. Gruplara göre tromboz gelişme sıklığı düşük risk grubunda %1,03/yıl, orta risk grubunda %2,35/yıl ve yüksek risk grubunda %3,56/yıl olarak izlenmiştir (13,19).

2.2.6. Tanı

ET'nin doğru ve güvenilir tanısı hem prognoz hem de tedavi açısından önemlidir. ET'nin kesin tanısı DSÖ'nün belirlediği klinik ve laboratuvar kriterlerine dayanmaktadır. BCR-ABL füzyon geninin varlığı ET tanısının direkt dışlanmasına yol açsada, ET ye özgü genetik ve biyolojik bir gösterge olmadığı için tanı koyarken trombositozu yol açabilecek diğer miyeloproliferatif neoplazilerin, iltihabi hastalıkların, infeksiyon

hastalıklarının, kanamaların, diğer hematopoietik veya hematopoietik olmayan tümörlerin dışlanması gerekir. (11).Öyle ki enfeksiyon, inflamasyon, kollogen doku hastalıkları, solit organ veya hematolojik kanserler, post-operatif dönem, aşırı alkol kullanımı sonrası, akut kanama sonrası, demir eksikliği, travma, post-splenektomi, hemolitik anemilere eşlik eden, konjenital ve ailevi trombositozlar, trombopoetin gen mutasyonu, immün trombositopenide tedavide trombopoetin reseptör agonisti kullanımına bağlı reaktif tromboz gözlenebilir (12).

Bunların dışında KML, PV, PMF, kronik nötrofilik lösemi, ailevi KMPH'lar, Ring sideroblastlı ve trombositozlu refrakter anemi, miyelodisplastik sendrom kapsayan kronik miyeloproliferatif hastalıklar ilişkili potansiyel tromboz nedenleri araştırılmalıdır (12). Kemik iliği biyopsisi özellikle yüksek trombosit sayısı ile seyreden diğer miyeloid neoplazilerin [izole 5q delesyonunu görüldüğü miyelodisplastik sendrom (MDS), halka sideroblastlı ve trombositozlu MDS (RARS-T) ve primer miyelofibrozun prefibrotik evresi] ile ayırıcı tanısında faydalıdır (11). Benzer şekilde eritroid ve/veya megakaryosit seride artışın gösterilmesi ET için özgül olmasa bile reaktif trombositozu dışlamaya yardımcı olacaktır (20).

DSÖ 2008 kriterleri ve 2016 güncellemesine göre ET tanısı için; kalıcı şekilde artmış trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9/L$ olması, diğer miyeloid kanser kriterlerine uygunluk bulunmaması şartı, kemik iliği morfolojisi kriterlerine JAK2 V617F veya diğer klonal işaretlerin gösterilmesi şartı konulmuştur. ET'de tanı için DSÖ 2008'de yer alan 4 kriterin hepsi gerekir. Daha sonra DSÖ, MPN kriterlerini 2016 yılında tekrar güncellemiştir. Buna göre kemik iliği morfolojisini major kriter olarak kabul eden madde 2'de retikulin fibrozisin grade bir ve daha düşük olma şartını ve madde 4'de JAK2 V617F mutasyonu dışında CALR mutasyonu eklemiştir (Tablo 2). Minor kriter olarak reaktif tromboz yokluğu veya bir klonal markır varlığı yerini korumuştur (21).

Tablo 2. Esansiyel trombositemi DSÖ 2008-2016 kriterleri.

Kriter	Yorum
1	Trombosit sayısının devamlı $\geq 450 \times 10^9/L$ olması (Hastanın inceleme süresi boyunca).
2	Kemik iliği biyopsisinde esas olarak megakaryositik seride; büyük, matür, hiper-lobuler nükleuslu megakaryositlerin sayısında artma. Eritroit seride veya granülositik seride sola kaymada anlamlı artış olmaması. 2016 Güncellemesi = Retikulin Fibrozis ≤ 1 eklendi.
3	DSÖ kriterlerine göre; PV, PMF, BCR-ABL pozitif KML, MDS ve diğer miyeloid malignite bulguları olmaması.
4	JAK2 V617F veya diğer klonal işaretlerin gösterilmesi veya JAK2 V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgularının olmaması. 2016 Güncellemesi = CARL veya MPL mutasyonu eklendi.

Yukarıdaki kriterler eşliğinde değerlendirildiğinde; serum ferritini düşükse demir tedavisi sonrası hemoglobin değeri PV aralığına çıkmamalı. Polisitemia veranın dışlanması hemoglobin ve hematokrit değerleri ile yapılır ve eritrosit kitle tayinine gerek yoktur. BCR-ABL1 yokluğu gereklidir. Diseritropoez ve disgranülopoez olmamalı. Retikülin veya kollogen fibrozis olmaması, çevre kanında lökoeritroblastoz bulunmaması, belirgin hipersellüler kemik iliği ve PMF için tipik yoğun megakaryosit kümeleşmesi ve aberan nükleus/stoplazma oranı, hiperkromatik, çıkıntılı veya düzensiz katlantılı nükleusları olan megakaryosit morfolojisi bulunmaması gerekmektedir. Ayrıca Reaktif trombositoz durumu (Fe eksikliği, splenektomi, cerrahi, enfeksiyon, inflamasyon, kollogen doku hastalığı, metastatik kanser) olması şayet ilk 3 ET kriterleri varsa ET ihtimalini dışlamaz. DSÖ kriterlerine göre, ET ve erken prefibrotik PMF ayırıcı tanısının hematopatolojik ve morfolojik kriterlere bağlı olarak konulması gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü prognoz açısından erken pre-fibrotik PMF ve ET ayırıcı tanısının önemli olabileceği gösterilmiştir. Pre-fibrotik PMF tanısı için: kemik iliği sellüleritesinde yaşa göre belirgin artış, granülopoezde belirgin artış ve eritropoezde azalış, tipik ve yoğun megakaryosit kümeleşmesi ve aberan nükleus-sitoplazma oranı, hiperkromatik, çıkıntılı veya düzensiz katlantılı irili ufaklı nükleusları

olan megakaryosit morfolojisi bulunması ve fibrozisin en fazla MF-1 düzeyinde artmış olması gerekmektedir (12,22).

ET ye özgül genetik veya sitogenetik herhangi bir özellik yoktur. Vakaların yaklaşık %40-50 sinde JAK2V617F mutasyonu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar ET için spesifik değildir ve polisitemia vera ve primer miyelofibroz hastalarında da görülebilirler. MPL geninde fonksiyon kazandıran MPLW515K/L mutasyonu ET li vakaların %3-5'inde gösterilmiştir. JAK2V617F pozitif veya negatif olan ET de TET2 mutasyonları da gösterilmiştir. Reaktif trombositozlu hastalarda bu mutasyonların hiçbiri görülmez. Bu mutasyonlar hem periferik kanda nötrofillerde hem de kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA düzeyinde araştırılabilir. Çevre kanında JAK2-V617F veya MPL-W515K/L mutasyonunun bulunması her ne kadar ET tanısına çok katkıda bulunsa da, diğer miyeloid kanserleri (PMF, erken pre-fibrotik PMF, MDS gibi) dışlamak için ve prognoz açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gereklidir. ET düşünülen her hastada sitogenetik ve/veya moleküler inceleme BCR-ABL1 füzyon geninin yokluğunu göstermek için mutlaka yapılmalıdır (11,12).

DSÖ kriterlerine sıkıca bağlı kalarak yapılan kemik iliği morfolojisi değerlendirmelerinin ET tanısı ve diğer MPN'lerden ayrımında, erken / prefibrotik PMF'de sağkalım, hastalık komplikasyon oranları ve prognostik faktörler hakkında önemli bilgiler sağladığı gösterilmiştir (23).Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi değerlendirmesinde; trombositler genellikle anizositoz gösterirler ve küçük şekillerden atipik büyük veya dev trombosit şekiller kadar değişkenlik gösterebilirler. Lökosit sayısı ve lökosit formülü genellikle normal olmakla birlikte lökosit sayısında sınırda bir yükseklikle karşılaşılabilir. Eritrositler genellikle normositik ve normokromik olurlar. Tekrarlayabilen kanamalar demir eksikliğine neden olurlarsa hipokromi ve mikrositoz görülebilir (11). ET'de kemik iliği aspirasyonunda büyük hiperlobüle megakaryositler görülmektedir. Kemik iliği biyopsisinde tipik olarak anlamlı retikülin fibrozisi olmadan megakaryosit kümelenmesi ve nükleer hiperlobülasyonla (geyik boynuzu şeklinde) birlikte megakaryosit sayısında artış görülmektedir. Kemik iliği hücreliliği genellikle normal veya hafif artmıştır. Fakat nadir durumlarda, örneğin MPL mutasyonlarını taşıyan hastaların bir kısmında kemik iliği hiposelülerdir (14).Vakaların nadir bir kısmında eritroid hücrelerde proliferasyon görülebilir. Bu durum özellikle kanama semptomları olan hastalarda gelişir ve granülositik proliferasyon neredeyse hiç yoktur.

Varlığı halinde ise granülosit artışı ancak hafif derecededir. Miyeloblast artışı görülmez ve miyelodisplazi lehine bulgu yoktur. Retikülin lif ağı artmamıştır veya hafifi bir artış görülse de belirgin retikülin veya kollajen fibrozu tanımı ET'den uzaklaştırır. Tanı sırasında demir boyası ile vakaların %40-70 inde demir varlığı gösterilir. Bazen KML hastalarda ET yi klinik olarak taklit eden bir tablo ortaya çıkabilir ve lökositoz olmadan trombositoz ile hastalar kendilerini gösterebilirler. ET'nin büyük megakaryositleri bu tabloda kolayca KML'nin "cüce" megakaryositlerinden ayrılabilir (11). Periferik yaymada ise tipik olarak büyük, soluk mavi boyanan ve hipogranüler trombositler görülür. ET'li hastaların %20'sinden azında kanama zamanı uzundur. Kanama zamanı, genellikle trombositozun derecesiyle veya spesifik trombosit fonksiyon anormallikleri ile ilişki göstermemektedir (14).

2.2.7. Tedavi

ET hastaları için terapötik seçenekler en konservatif yaklaşımdan (dikkatli gözlem) düşük doz aspirin ve üst ekstremitelerde sitoredüktif ilaçlara kadar uzanır. Son zamanlarda tedaviye yeni yaklaşımlar katan yeni çalışmaların olsada, bu hastaların tedavisinde riske uyarlanmış bir stratejinin kullanımı konusunda genel bir fikir birliği vardır ve storedüktif tedaviyi sıklıkla tromboz veya kanama riski yüksek olan hastalarla sınırlandırır. Genellikle tedavide özel yaklaşımlar hamilelik, pediatrik ET, cerrahi veya splanchnic ven trombozu gibi özel durumlar gerekir (24). ET hastalarında tedavinin amacı komplikasyonları kontrol etmek yani trombo-hemorajik komplikasyonları önlemek ve tedaviye bağlı lösemi riskini minimum düzeyde tutmaktır. ET tedavisinde; antiagregan tedavi (aspirin) ve miyelosüpresif (hücre sayısını azaltmak için) ilaçlar kullanılır. Trombosit aferezi nadiren, hayatı tehdit eden trombo-hemorajik komplikasyonlar sırasında endikedir. Asemptomatik, genç (<40yaş), stabil trombositozlu, daha önce trombo-hemorajik komplikasyon geçirmemiş hastalar, tolere edebiliyorlarsa sadece düşük doz aspirin (günde 100mg) ile idame ettirilir. Miyelosüpresif tedavi sadece endikasyonu varsa düşünülür ve her hasta için tedavinin risk ve yararları dikkatlice düşünülerek başlanır. Merkezlerin tedavi yaklaşımlarında farklılıklar olsa da miyelosüpresif tedavinin düşünüleceği durumları şöyle belirtebiliriz;

- Akut trombo-hemorajik komplikasyon tedavisi.
- Yüksek trombo-hemorajik komplikasyon riski olan hastalarda önleme tedavisi

(yaş >60 veya daha önce tromboz geçirmiş).

- Aspirine yanıt vermeyen mikrovasküler komplikasyonlar.
- Aşırı trombositoz (>1 500x10⁹L) olan vakalar (bazı merkezlerin sınırı >1 000x10⁹L).
- Cerrahi girişimden önce miyeloproliferasyonu kontrol altına almak için (12).

Miyelosüpresif tedavi için bir ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan hidroksiüre (HU), bir 'quinazoline' derivesi olarak bilinen anagrelide, interferon-alpha, ve ileri yaştaki olgularda busulfan kullanılabilir. HU'nun majör komplikasyonları, geriye dönüşümlü miyelosüpresyon ve bukkal mukoza veya alt ekstremitenin ülserasyonudur. Anagrelid, megakaryosit farklılaşmasını inhibe ederek trombosit değerini azaltır. Bu ilacın kullanımı sonucunda lökosit değerinde değişiklik beklenmezken anemi sıklıkla görülür. Hastaların üçte biri bu ilacı yan etkilerinden dolayı tolere edememektedir. Bu yan etkiler sıklıkla ilacın vazodilatatör ve pozitif inotropik etkilerinden kaynaklanır. Yan etkiler arasında taşikardi ve aritmiler, sıvı retansiyonu, kalp yetersizliği ve baş ağrısı vardır. Bu ilaç, yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelikte anagrelide kullanılmamalıdır. HU özellikle ilk trimesterde teratojenik olabilir. Hidroksiüre veya anagrelid kullanılamayan vakalarda ise interferon alfa (haftada 3 gün 3 milyon ünite, subkutan) veya busulfan 4 mg/gün kullanılabilir. Rekombinant interferon alfa, ET'de trombosit değerini kontrol altına almakta etkilidir. Fakat trombozu önlemede etkili olduğuna dair direkt kanıt azdır. Tedaviyi kesmeyi gerektirebilecek önemli yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar ve psikiyatrik bozukluklar vardır. Bu ajan, lökomojenik veya teratojenik yan etkileri olmadığı için genç hastalarda veya gebelik planlayan hastalar ve hamilelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Rekombinant interferon alfa'nın yan etki profilinden dolayı yaşlı hastalarda kullanımından kaçınılmaktadır. Pegile interferon tedavisi daha az sıklıkta uygulama gerektirmektedir. Bu nedenle kullanımının daha uygun olduğuna inanılmaktadır. Pegile interferon alfa (~ 90 µg/hafta, subkutan) ile trombosit sayısı kontrol altına alınabilir. Pegylated- interferon haftada bir doz olarak uygulanabilir ve haftada 3 defa verilen interferon-alfa 2b'ye göre daha iyi tolere edilir (11,12,14).

Klinik uygulamalarda risk analizi sonrası tedavi yaklaşımında söz konusudur. 60 yaş üstü veya tromboz öyküsü yok ise düşük riskli katagoride değerlendirilen hastaya

düşük doz aspirin veya gözlem önerilmektedir. 60 yaş üstü veya tromboz öyküsü var ise riskli katagoride değerlendirilen hastaya sitoredüktif tedavi ve düşük doz aspirin verilir. Tabi bu durumda aşırı yüksek trombosit sayısı ($>1,000 \times 10^9/L$) varlığında aspirin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir. Tromboz tibine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine antikoagülan tedavi verilebilir. Bununla beraber lökositoz ($\geq 11,000/\mu l$) tüm yaşam süresi açısından ek risk faktörü olarak belirlenmiştir (6,25).

Tablo 3.Esansiyel trombositemide tedaviye yanıt.

TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRMESİ	
Tam yanıt	Trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$ ve hastalıkla ilgili semptom yok ve normal dalak boyutu ve lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$ olması durumudur.
Kısmi Yanıt	Tam Yanıt kriterleri yok, trombosit sayısı $\leq 600 \times 10^9/L$ veya başlangıç değerinde $>50\%$ azalma olması durumudur.
Yanıtsızlık	Kısmi Yanıt dahi olmamasıdır.

İleri evredeki ET olgularında, post-ET miyelofibroza dönüşüm durumunda yaşa ve cins profiline uygun olarak küratif tedavi seçeneği olarak allojeneik kök hücre nakli düşünülebilir. Post-ET miyelofibroza tanısı için gerekli kriterler:

1. Öncesinde DSÖ kriterlerine göre tanı almış ET
2. Kemik iliği fibrozis derecesi (0-3 skalaya göre) 2, 3 (0-4 skalaya göre) 3, 4.
 - a. İlave kriterler (2'si gereklidir)
 - Anemi ve temel hemoglobin seviyesinin ≥ 2 mg/ml azalması
 - Periferik yaymada lökoeritroblastoz
 - Artan splenomegali; var olan splenomegalinin artması ≥ 5 cm veya yeni palpabl splenomegali gelişmesi
 - 3 konstitüsyonel semptomdan ≥ 1 gelişmesi: 6 ayda $>10\%$ ağırlık kaybı,

gece terlemesi, açıklanamayan ateş ($>37,5^{\circ}\text{C}$)

- Laktat dehidrogenaz (referans değerlerin üzerinde) değerinde artış (12).

ET'si stabil olan, düşük trombo-hemorajik komplikasyon riski olan, asemptomatik gebe kadınlarda düşük doz aspirin tedavisi genellikle yeterlidir. Bazı vakalarda aspirin mukokutanöz kanama yapar. Trombosit sayısı $>1\ 000 \times 10^9/\text{L}$ olan vakalarda aspirin tedavisi hemorajik komplikasyon açısından riskli olup, yakın takip gerekir denilmektedir. Ancak günümüzde ET'de kanama diyatezinin mültifaktöryel etiyojisi olduğuna inanılıyor. Bazı hastalarda, özellikle trombosit $>1\ 000 \times 10^9/\text{L}$ ise akkiz von Willebrand sendromu (vWBS) gelişebilir ve bu aspirine bağlı kanama için risktir. Aşırı trombositoz olan ET'de vWF hastalığı nedeni ile aspirin kullanımı kanama yapabilir, bu yüzden trombositler $>1\ 000 \times 10^9/\text{L}$ ise vWF: Ag ve FVIII seviyesi, Ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF:RCoA) bakmalı ve aktivite $<30\%$ olduğunda aspirin verilmemelidir (12). Bunların dışında eritromelalji, akroparestezi ve dijital iskemi içeren mikrovasküler tıkanmadan kaynaklanan semptomlar için de tedavi gereklidir; geçici iskemik atak, migren benzeri baş ağrısı ve baş dönmesi gibi nörolojik semptomlar; ve geçici körlük, bulanık görme veya fotopsi gibi görme bozuklukları tedavi edilmelidir (26).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Kasım 2010–Ocak 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde ET tanısı konan hastaların bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda klinik muayene, laboratuvar, hematolojik ve radyolojik bulguları yanında histopatolojik değerlendirmesi sonucunda güncel DSÖ kriterlerine uygun olarak ET tanısı almış, takip ve tedavisi yapılan 26'sı erkek, 34'ü kadın toplam 60 hasta dahil edildi.

Bütün hastaların başvuru anındaki yakınmaları, hastalık süreleri, fizik muayene bulguları, kronik hastalık öyküsü ve demografik özellikleri yanında detaylı tromboz ve kanama öyküsü; ayrıca başvuru, takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayımı (trombosit, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, nötrofil düzeyi vs), rutin biyokimya (LDH), periferik yayma gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları, görüntüleme bulguları ve kemik iliği biyopsi sonuçları değerlendirildi ve dosyalandı. Kemik iliği değerlendirilmesi Avrupa Konsensus Derecelendirme Sistemine (2005) göre hemotoksilen & eosin boyası kullanılarak yapıldı.

Yapılan abdominal ultrasonografik görüntüleme değerlendirmesinde karaciğer ve dalak uzun aksının ölçümlerinde 130 mm ve üzeri değerler splenomegali ve hepatomegali olarak değerlendirildi. Hastaların periferik kanından izole edilen genomik DNA ile gerçek zamanlı (real-time) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği yardımıyla JAK2 V617F, CALR mutasyonu ve Philadelphia kromozomu (BCR-ABL1) araştırıldı. Herhangi bir ET dışı MPN hastalığı tanısı alan, reaktif tromboz bulguları olan veya tedavi - takip sürecine uyum sağlayamamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda ET tanısıyla takip edilen hastalara klinik özellikleri dikkate alınarak primer tedavi olarak antiagregan tedavi veya antitrombotik tedavi + miyelosüpresif tedavi protokolleri uygulandı. Antiagregan tedavi olarak asetilsalisilik asit, antitrombotik olarak warfarin sodyum ve ticagrelor kullanılmıştır. Miyelosüpresif tedavi olarak ise hidroksiüre ve interferon kullanılmıştır. Bunun yanında bazı hastalarda hidroksiüre ve asetilsalisilik asit tedavisine yanıtızlık, direnç gelişmesi veya yan etkiler nedeniyle primer tedavi, anagrelid veya ruxolitinib + enoksaparin tedavileri ile değiştirilmiştir. Hastalara verilen tedaviler ile tedaviye yanıt durumları kayıt

edildi.Tedavi sonrasında hastalardan kan numuneleri alınarak laboratuvar ölçümleri tekrarlandı ve tedaviye yanıt izlendi. Ayrıca tedavi sonrası hastalarda post-ET miyelofibroz tanısı ve AML transformasyonu varlığı incelendi. Elde edilen tüm verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların hemogram parametrelerinin analizi alınan venöz kan numuneleri ile tam kan analizatörü (Cell-Dyne 3700, Abbott, Abbott Park, IL, USA) vasıtasıyla gerçekleştirildi. Yine hastalardan elde edilen serumda biyokimyasal analizler, Beckman Coulter marka, Unicel Dxi 800 model immünolojik otoanalizör sisteminde elektrokemilüminisans yöntemi ile ölçülüp raporlandı.

3.1. İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu(IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher).Normal dağılım değerlendirmesi Kolmogorov-Smirnov test ile yapıldı.Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Paired Samples İstatistiği ile gerçekleştirildi.Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whityney U ve Kruskal Wallis testleriile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

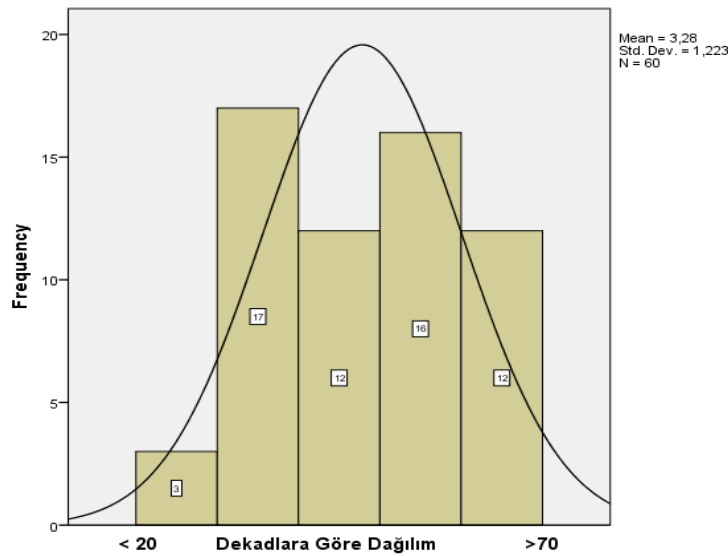
Çalışmamıza ET tanısı alan 26'sı erkek (%43.3), 34'ü kadın (% 56.7) toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $47,95 \pm 12,62$ (Dağılım aralığı=26-70 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları $52,00 \pm 12,96$, kadın hastaların ise yaş ortalamaları $44,85 \pm 11,61$ olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda erkek hastaların, kadın hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri yaşta oldukları saptanmıştır ($p=0.029$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalarda yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları.

	n (%)	Yaş (Ort±Standart Sapma)	P-değeri
Erkek	26(% 43,3)	$52,00 \pm 12,96$	0,029*
Kadın	34(%56,7)	$44,85 \pm 11,61$	
Toplam	60 (%100)	$47,95 \pm 12,62$	

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

Bununla beraber tüm hastaların % 53,3'ü ($n=32$) 50 yaş ve altında olup, hastaların dekatlar göre dağılımı incelendiğinde; 26-30 yaş grubunda: 3 olgu(%5), 30-39 yaş grubunda: 17 olgu (%28,3), 40-49 yaş grubunda: 12 olgu (%20), 50-59 yaş grubunda: 16 olgu (%26,7) ve 60-69 yaşları arasında: 12 olgu (%20,0) tespit edilmiştir (Grafik 1).



Grafik 1. ET hastalarında tanı anı yaş için histogram dağılımları.

Hastalarımızda % 66,7 oranıyla (n=40) en sık rastlanan şikayet konsantrasyon bozuklukları idi. Bunu sırasıyla halsizlik + baş ağrısı + baş dönmesi (% 61,7), pruritus (% 58,3), kemik ağrısı (% 40,0), erken doygunluk (% 33,3), karında rahatsızlık hissi (% 30,0), ateş (% 13,3), ayak altında yanma + ağrı (% 11,7) kilo kaybı (% 10,0), gece terlemeleri (% 6,7), ellerde ayaklarda uyuşma (% 6,7), göğüs ağrısı + halsizlik (% 5,0) ve hareket edememe (%3,3) şikayetleri izledi (Tablo 5). Bununla beraber hastaların %5'inde (n=3) peptik ülser kanaması, % 3,3'ünde (n=2) burun ve %3,3'ünde (n=2) dış eti kanaması şikayeti mevcuttu. Hastalarda şikayetler ortalama 38,79±23,32 ay (Dağılım aralığı=6-120 ay) süresince var olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5.Hastalarda başvuru şikayetleri dağılımı.

BaşvuruŞikayeti	n	%
Konsantrasyon Bozuklukları	40	% 66,7
Halsizlik+Baş ağrısı+Baş Dönmesi	37	% 61,7
Pruritus	35	% 58,3
Kemik Ağrısı	24	% 40,0
Erken Doygunluk	20	% 33,3
Karında Rahatsızlık Hissi	18	% 30,0
Ateş	8	% 13,3
Ayak Altında Yanma ve Ağrı	7	% 11,7
Kilo Kaybı	6	% 10,0
Gece Terlemeleri	4	% 6,7
Ellerde Ayaklarda Uyuşma	4	% 6,7
Göğüs Ağrısı ve Halsizlik	3	% 5,0
Peptik Ülser Kanaması	3	% 5,0
Hareket Edememe	2	% 3,3
Burun Kanaması	2	% 3,3
Dış Eti Kanaması	2	% 3,3

Hastalarımızdan tanı anı bulguları değerlendirildiğinde; hastalarda %36,7 oranında (n=22) tromboz tespit edilmiştir. Bu 22 hastanın 9'unda (%15) venöz, 13'ünde (%21,7) arteriyel tromboz saptanmıştır. Venöz trombozların 5'i PVT, 3'ü DVT ve 1'i Budd-Chiari sendromu; arteriyel trombozların ise 5'i KAH, 4'ü SVO, 1'i SVO + KAH ve 3'ü SMA olarak tespit edilmiştir (Tablo 6). Hastalarda ortalama dalak vertikal boyutu 143,11±33,40 mm olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6. Hastalarda tromboz dağılımı.

Venöz Tromboz		Arteriyel Tromboz	
Lokasyon	n (%)	Lokasyon	n (%)
PVT	5 (%8,3)	KAH	5 (%8,3)
DVT	3 (%5,0)	SVO	4 (%6,7)
Budd-Chiari syndrome	1 (%1,7)	SVO+KAH	1 (%1,7)
-	-	SMA	3 (%5,0)
Toplam	9 (%15)	Toplam	13 (%21,7)

Çalışmamızda yapılan mutasyon analizine göre toplam 60 olgunun %53,3'ünde (n=32) JAK2 V617F mutasyonu tespit edilmiştir. Bununla beraber olguların %8,3'ünde (n=5) CALR mutasyonu saptanmıştır. CALR mutasyonuna sahip 5 hastanın 3'ü CALR-Tip 1 ve 2'si CALR-Tip 2 idi. Ayrıca hiçbir hastada BCR-ABL1 mutasyonu saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda mutasyon analizi sonuçları.

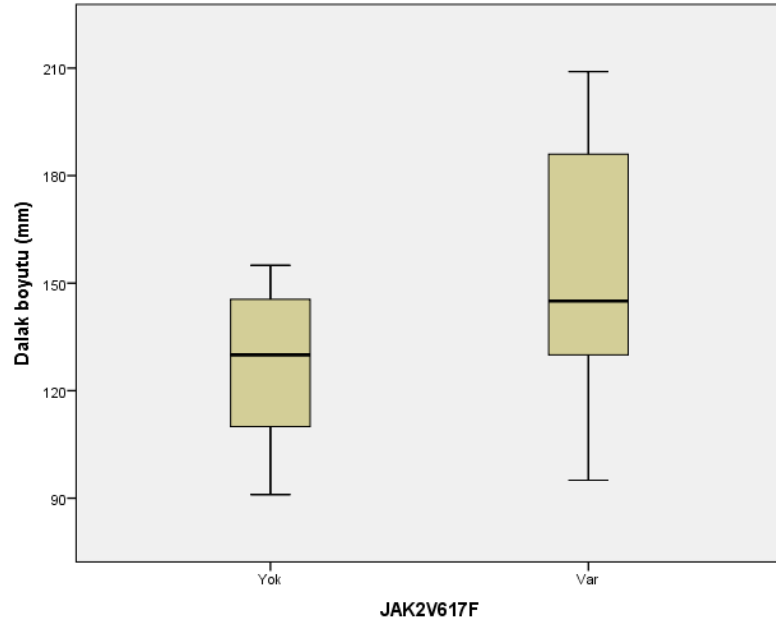
Mutasyon	Negatif n (%)	Pozitif n (%)
JAK2 V617F	28 (%46,7)	32 (%53,3)
BCR-ABL1	60 (%100)	0 (% 0)
CALR (Tip 1-2)	55 (%91,7)	5 (%8,3)

Ortalama takip süresinin 109,0±51,02 ay (Dağılım aralığı=12-240 ay) olarak tespit edildiği çalışmamızda JAK2 mutasyonu ilişkili risk analizine göre; cinsiyet, tromboz ve kanama ile JAK2 V617F mutasyonu anlamlı şekilde ilişkilendirilemezken (p>0,05), ileri yaş (>45 yıl) ve artan dalak boyutları ile mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Grafik 2) (Sırasıyla p-değerleri=0,045 ve 0,016) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili risk analizi.

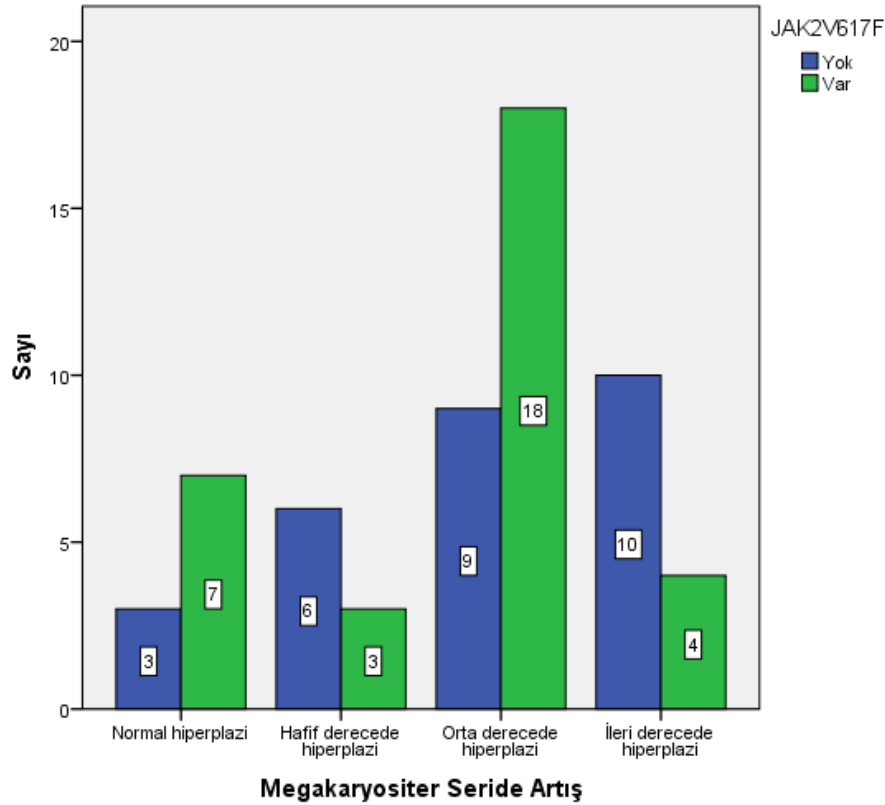
Klinik Değişken		JAK2 Mutasyonu	JAK2 Mutasyonu	p-değeri
		Negatif	Pozitif	
Yaş	< 45	15 (%53,6)	9 (%28,1)	0,045*
	> 45	13 (%46,4)	23 (%71,9)	
Cinsiyet				0,944
n (%)		Kadın 16 (%57,1)	18 (%56,3)	
		Erkek 12 (%42,9)	14 (%43,8)	
Tromboz	Yok	18 (%64,3)	20 (%62,5)	0,886
	Var	10 (%35,7)	12 (%37,5)	
Kanama				0,829
n (%)		Yok 25 (%89,3)	28 (%87,5)	
		Var 3 (%10,7)	4 (%12,5)	
Dalak Boyutu (Ort±SS)		-		0,016*
		126,27±21,08	154,69±35,87	

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



Grafik 2. JAK2 V617F varlığında ortalama dalak boyutu değişimi.

Çalışmamızda tanı sırasında kemik iliği biyopsisi sonuçları değerlendirildiğinde; tüm olgularda megakaryositer seride artış gözlenmiştir. Buna göre hastaların %16,7'sinde (n=10) normal seviyede, % 15,0'inde (n=9) hafif derecede, % 45,0'inde (n=27) orta derecede ve %23,3'ünde (n=14) ileri derecede artmış megakaryositer hiperplazi izlenmiştir. Bunun yanında hastaların % 15'i (n=9) diskaryotik ve %11,7'si (n=7) displastik megakaryositer değişiklikler belirlenmiştir (Tablo 13). Ayrıca megakaryositer serideki artışın JAK2 V617F mutasyonu varlığındaki değişiklikleri incelendiğinde; orta derece hiperplazi oranının, JAK2 V617F mutasyonu varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (p=0,044) (Grafik 3).



Grafik 3. JAK2 V617F varlığında megakaryositer serideki değişim.

Bunlara ek olarak hastalarda hafif derecede eritroid seride ve granülositer seride değişiklikler saptanmıştır. Öyle ki çalışmamızda granülositer hiperplazi oranı %11,7 (n=7) olarak belirlenirken, eritroid seride artış sadece 1 hastada (%1,7) saptanmıştır. Bütün bunların yanında çalışmamızda retikülün liflerinde % 86,7 oranında (n=52) minor artış (Grade 0-1) saptanırken, olguların %13,3'ünde (n=8) retikulin

fibrozu grade 1-2 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların hiçbirinde retikulin fibrozu grade 3 veya kollogen fibrozu (Grade 4) saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Olgularda kemik iliği bulguları.

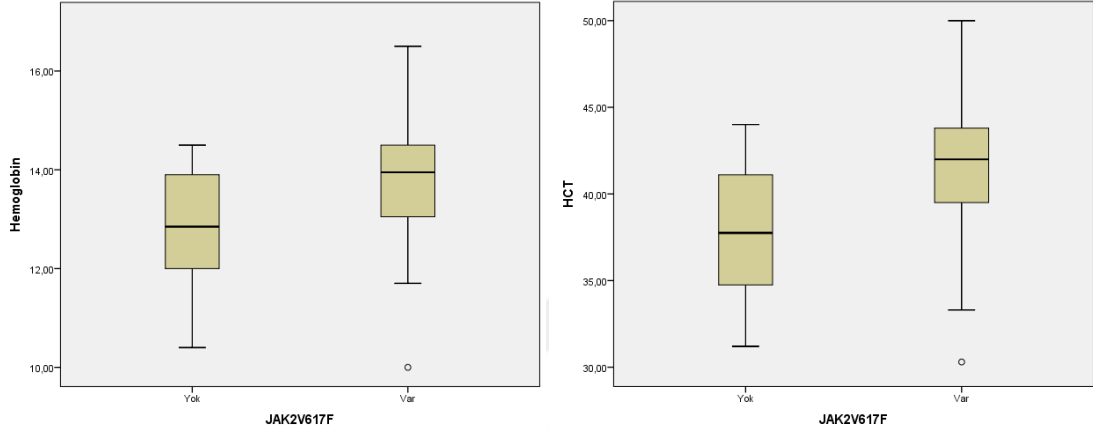
	Klinik Değişkenler	n (%)
Megakaryositer Seride Hiperplazi	Normal Hafif Orta İleri	10 (%16,7) 9 (%15,0) 27 (%45,0) 14 (%23,3)
Megakaryositer Değişiklikler	Displastik Diskaryotik	7 (%11,7) 9 (%15,0)
Granülositer Seride Hiperplazi	Yok Var	53 (%88,3) 7 (%11,7)
Eritroid Seride Hiperplazi	Yok Var	59 (%98,3) 1 (%1,7)
Retikulin Fibrozu	Grade 0-1 Grade 1-2 Grade 3-4	52 (%86,7) 8 (%13,3) 0 (%0)

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen laboratuvar bulguları tablo 10'de sunulmuştur. Buna göre tüm hastalardan ortalama $998.3 \pm 457.5 \times 10^9/L$ trombosit, $9.57 \pm 3.35 \times 10^9/L$ lökosit, $6.26 \pm 2.79 \times 10^9/L$ nötrofil, $2.08 \pm 8.42 \times 10^9/L$ lenfosit, $13.35 \pm 1.39 g/dL$ hemoglobin, 39.80 ± 4.25 HCT ve 325.18 ± 135.8 U/L LDH değerleri elde edilmiştir. Hastaların %93,3'ünde (n=56) trombosit değeri $450 \times 10^9/L$ ve üzerindedir.

Tablo 10. Hastalarda tanı anı laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları	Ort±SD
Trombosit ($\times 10^9/L$)	998.3±457.5
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9.57±3.35
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	6.26±2.79
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.08±8.42
Hemoglobin (g/dL)	13.35±1.39
Hemotokrit (%)	39.80±4.25
LDH (U/L)	325.18±135.8

Çalışmamızda JAK2 V617F mutasyonu varlığında laboratuvar bulgularındaki değişim incelendiğinde ise; ortalama hemoglobin, hemotokrit ve nötrofil değerlerindeki artış ile JAK2 V617F mutasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Sırasıyla p-değerleri=0,004, 0,001 ve 0,018) (Tablo 14) (Grafik 4).



Grafik 4. JAK2 V617F varlığında Hg ve HCT değişimi.

Bununla beraber JAK2 V617F mutasyonu pozitif olgulardan, negatif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük trombosit ortalamaları elde edilmiştir (p=0,000) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarda JAK2 mutasyonu ilişkili laboratuvar bulgularındaki değişim.

	JAK2 Mutasyonu Negatif	JAK2 Mutasyonu Pozitif	p-değeri
Hemoglobin (g/dL) (Ort±SS)	12,80±1,26	13,82±1,35	0,004*
Hemotokrit (%) (Ort±SS)	37,86±3,82	41,49±3,91	0,001*
Trombosit (x10⁹/L) (Ort±SS)	1.227.9±522.8	797.4±266.7	0,000*
Lökosit (x10⁹/L) (Ort±SS)	8.69±2.10	10.34±4.03	0,131
Nötrofil (x10⁹/L) (Ort±SS)	5.36±1.49	7.05±3.39	0,018*
Lenfosit (x10⁹/L) (Ort±SS)	2.17±760.2	2.00±926.7	0,380
LDH (U/L) (Ort±SS)	342,18±141,2	310,31±131,3	0,411

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda hastalarımıza verilen birinci basamak tedaviprotokolü değerlendirildiğinde; hastaların%20'sine (n=12) sadece antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit), %80'ine ise (n=48) antitrombotiktedavi +miyelosüpresif tedavi ile birlikte verilmiştir. Antitrombotiktedavide hastaların %83,3'i (n=50) asetilsalisilik asit, %9'u (n=15) warfarin sodyum ve % 1,7'si ticagrelor kullanmıştır. Miyelosüpresif tedavi olarak ise hastaların %76,7'si (n=46) hidroksiüre ve %5'i (n=3) interferon kullanmıştır(Tablo 11).

Tablo 12. Birinci basamak tedaviler.

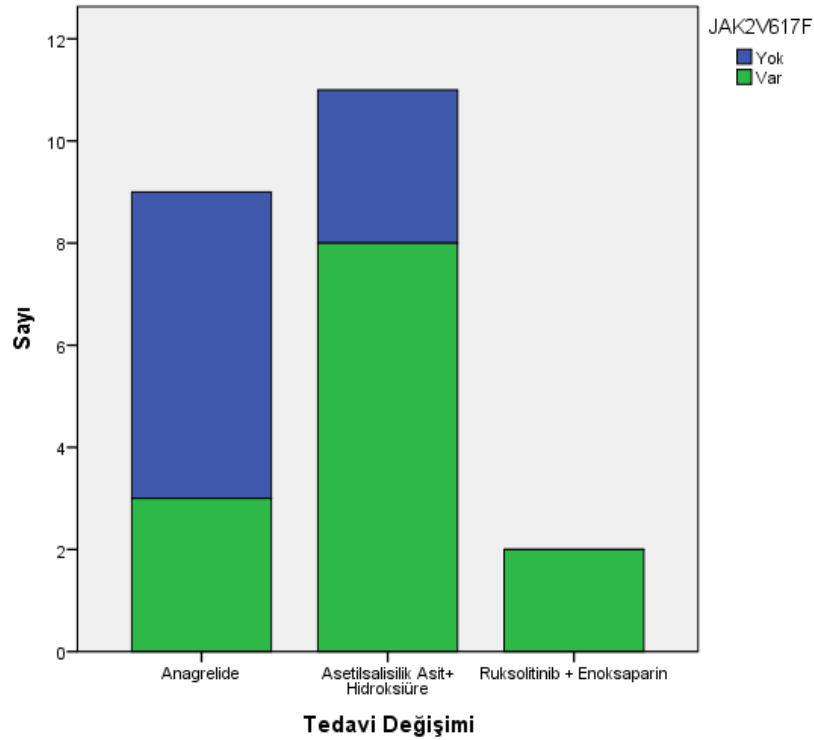
	Tedavi Protokolü	n (%)
Antitrombotik Tedavi	Asetilsalisilik Asit	50 (%83,3)
	Warfarin Sodyum	9 (%15)
	Ticagrelor	1 (%1,7)
	Toplam	60 (%100)
Miyelosüpresif tedavi	Hidroksiüre	46 (%76,7)
	İnterferon	3 (%5)
	Toplam	49 (%81,6)
Total Uygulanan Tedavi	İnterferon+Asetilsalisilik Asit	3 (%5)
	Hidroksiüre + Warfarin	9 (%15)
	Hidroksiüre +Asetilsalisilik Asit	35 (%58,3)
	Asetilsalisilik Asit	12 (%20,0)
	Hidroksiüre + Ticagrelor	1 (%1,7)

Çalışmamızda primer tedavi olarak sadece antiagregan tedavi verilen 12 hastanın 10'unda trombosit seviyeleri yüksek ($plt > 1.000 \times 10^9/L$) saptandığı için; sekonder tedavi olarak tamamına miyelosüpresif ve antiagregan tedavi birlikte (asetilsalisilik asit+ hidroksiüre) verilmiştir. Bunun yanında hidroksiüre ve asetilsalisilik asit tedavisine yanıtızsızlık, direnç gelişmesi veya yan etkiler (hiperpigmentasyon) nedeniyle9 hastada primer tedavi, anagrelid tedavisi ile değiştirilmiştir. 2 hastada ise splenomegali nedeniyle ruksolitininib + enoksaparin başlanmıştır. Toplamda hastaların %36,6'sında (n=22) tedavi değiştirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. İkinci basamak tedaviler.

Tedavi Protokolü	n (%)
Anagrelid	9 (%15,0)
Hidroksiüre+Asetilsalisilik Asit	11 (%18,3)
Ruksolitinib + Enoksaparin	2 (%3,3)
Toplam	22 (%36,6)

Bununla beraber tedavi değişimi yapılan hastaların %59,1'i JAK2 V617F mutasyonu pozitif olarak belirlenmiştir. Ruksolitinib + Enoksaparin kullanılan grubun tamamı, Hidroksiüre+Asetilsalisilik Asit uygulanan grubun %72,2'si ve Anagrelid verilen hastaların %33,3'ü JAK2 V617F mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır (p=0,035) (Grafik 5).



Grafik 5. Tedavi değişimi JAK2 V617F mutasyon ilişkisi.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen laboratuvar bulgularındaki değişim tablo 14'de sunulmuştur. Buna göre tedavi sonrasında tüm

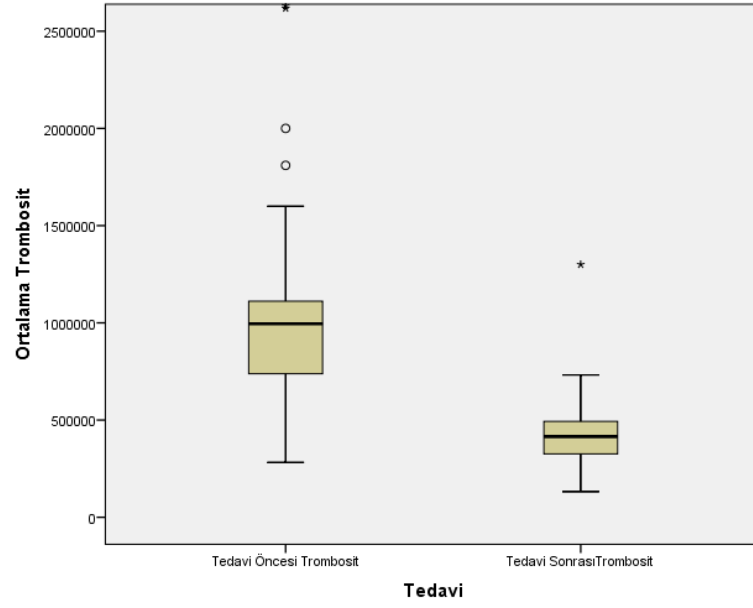
hastalardan ortalama $424.5 \pm 175,1 \times 10^9/L$ trombosit, $6.68 \pm 2.34 \times 10^9/L$ lökosit, $4.41 \pm 2.07 \times 10^9/L$ nötrofil, $1.35 \pm 4,86 \times 10^9/L$ lenfosit, $12,81 \pm 1,53$ g/dL hemoglobin ve $37,29 \pm 4,88$ HCT değerleri elde edilmiştir. Dolayısıyla tüm parametrelerde ortalama değerlerde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 14. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları değişimi.

Laboratuvar Bulguları	Tedavi Öncesi Ort $\pm$ SD	Tedavi Sonrası Ort $\pm$ SD	P-değeri
Trombosit ($\times 10^9/L$)	998.3 $\pm$ 457.5	424.5 $\pm$ 175,1	0,000*
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9.57 $\pm$ 3.35	6.68 $\pm$ 2.34	0,000*
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	6.26 $\pm$ 2,79	4.41 $\pm$ 2.07	0,000*
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.08 $\pm$ 8,42	1.35 $\pm$ 4,86	0,001*
Hemoglobin (g/dL)	13,35 $\pm$ 1,39	12,81 $\pm$ 1,53	0,001*
Hemotokrit (%)	39,80 $\pm$ 4,25	37,29 $\pm$ 4,88	0,000*
LDH (U/L)	325,18 $\pm$ 135,8	-	-

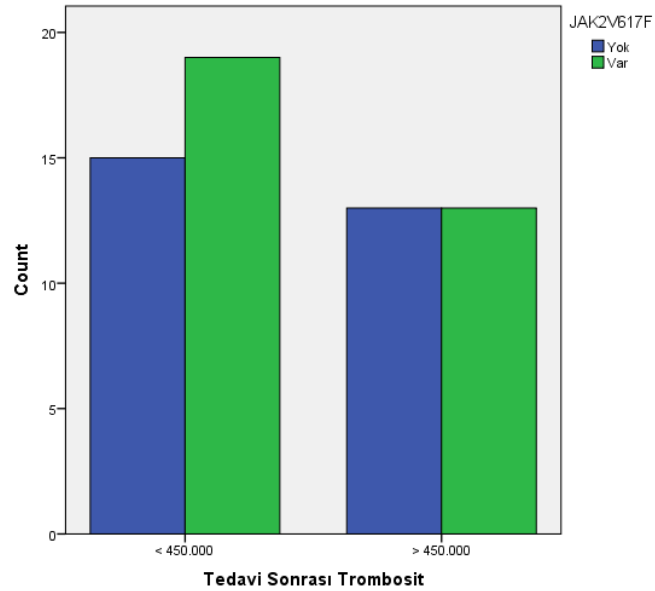
*= $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Tedavi sonrasında hastaların %56,7'sinde (n=34) trombosit değeri 450 bin ve altına düşmüş, %43,3'ünde (n=26) trombosit değerleri 450 bin ve yukarısında olduğu saptanmıştır(Grafik 6).



Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası trombosit ortalamaları.

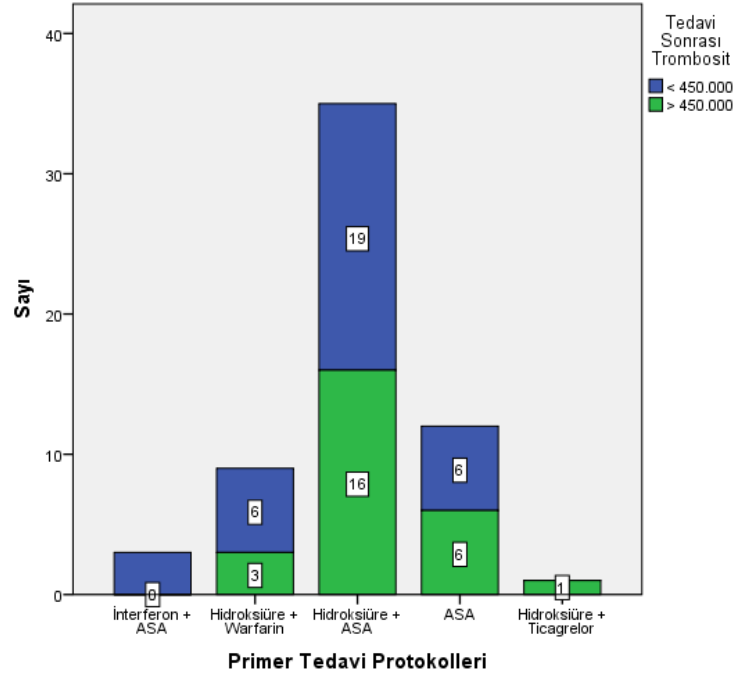
Ayrıca tedavi sonrasındaki ortalama trombosit değerindeki azalma ile JAK2 V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p=0.651$) (Grafik7).



Grafik 7. JAK2 V617F varlığında tedavi sonrası trombosit yanıtı.

Uygulanan tüm tedaviler sonrası trombosit azalması değerlendirildiğinde interferon uygulanan hastaların tamamı ($n=3$), hidroksiüre + warfarin kullanan hastaların

% 66,7'si (n=6), hidroksiüre+asetilsalisilik asit uygulanan grubun %54,3'ü (n=19), sadece asetilsalisilik asit verilen hastaların %50'si (n=6) ve hidroksiüre + ticagrelor kullanan hastaların hiçbirinde (n=1) < 450 bin trombosit ortalamaları elde edilmiştir (p=0,074) (Grafik 8). Ayrıca çalışmamızda uygulanan tedaviler sonucunda hiçbir hastada AML transformasyonu gözlenmezken 11 hastaya (%18,3) post-ET miyelofibroz tanısı konmuştur.



Grafik 8. Primertedavi protokolleri sonrası trombosit yanıtı.

5. TARTIŞMA

Esansiyel trombositemi, BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif hastalıklar içinde en sık olanıdır (9). ET prognozunda MPN hastalıklarının çoğunda olduğu gibi ileri yaş ve kadın cinsiyet önemli risk faktörleridir. Olguların büyük çoğunluğu 50-60 yaş arasındaki kişilerdir ve aslında bu aralıkta cinsiyet sıklıkları eşittir. Ancak 30'lu yaşlardaki kadınlarda hastalığın sıklığı artarak 60 yaş ve üstünde görülen artış dışında ikinci bir pik yapmaktadır (9, 27). Andriani A. ve arkadaşlarının 1297 ET hastasından oluşan örneklem grubu ile yaptığı araştırmada ortalama yaşı 59 ve erkek/kadın oranını 490/807 olarak bildirmişlerdir (28). Benzer şekilde Bayram M. ve arkadaşlarının ET tanısıyla izlenen 90 hastanın 58'inin (%64,4) kadın, 32'sinin (%35,6) erkek ve toplam yaş ortalamalarının $55,4 \pm 14,9$ yıl olduğunu rapor etmişlerdir (16). Yine Barbui T. ve arkadaşlarının 891 ET tanısı almış hasta ile yürüttükleri çalışmada median yaş 56, erkek/kadın oranını 370/521 olarak rapor edilmiştir (29). Benzer şekilde çalışmamızda ET tanısı alan hastaların 26'sı erkek (%43.3), 34'ü kadın (% 56.7) ve toplam yaş ortalamaları $47,95 \pm 12,62$ (Dağılım aralığı=26-70 yaş) yıl idi. Üstelik erkek hastaların, kadın hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri yaşta oldukları saptanmıştır. Çalışmamızda erkek hastaların anlamlı şekilde daha ileri yaşta saptanması kadın hastalarda 30'lu yaşlarda ET sıklığının nispeten artmasıyla açıklanabilir.

ET'nin klinik presentasyonunda vasküler tromboz ve kanamalara yatkınlık hakimdir. Büyük arterlerin trombozu, hastalıkla ilişkili ana mortalite nedenidir ve ciddi nörolojik, kardiyak veya periferik arter bozukluklarına neden olabilir. ET'de hemorajiler ise sıklıkla tekrarlayan cilt belirtileri ile sınırlıdır; morarma, deri altı hematomlar, ekimozlar ve burun kanaması veya diş eti kanaması. Nadiren tanı sırasında gastrointestinal kanamaya rastlanır (30). Tromboembolik olayların yıllık insidansı, ET hastaları için %1,9-3'tür. İlk tanı sırasında tromboz sıklığı çalışmalar arasında farklılık gösterse de ET hastalarında %8-29 veciddi kanama riski %5,5 olarak dökümanite edilmiştir (31). 2011 yılında uluslararası yürütülen bir çalışmada DSÖ kriterlerine uygun olarak ET tanısı alan toplam 891 hastanın % 12'sinde arterial (n=79) veya venöz (n=37) tromboz saptanmıştır (32). Besses ve arkadaşlarının major vasküler komplikasyonlarda prediktif faktörleri belirlemek amacıyla 58.5 aylık takip süresi dahilinde, 148 ET tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada tanı anında %6.1 oranında kanama bulguları ve %25

oranında major vasküler komplikasyonlar rapor etmişlerdir (33). Bütün bu veriler ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda hastaların %14,9'unda kanama ve %36,7'sinde tromboz (%15 venöz, %21,7 arteriyel) varlığı tespit edilmiştir.

ET hastalarında mutasyon analizlerinin ortaya çıkarılması dünya genelinde hastalığın tanı, prognoz ve tedavi kriterlerine yeni yaklaşımlar geliştirmiştir. Herne kadar JAK2 mutasyonunun yokluğu ET tanısını ekarte edemesede, mutasyonun gösterilmesinin diagnostik ve prognostik değeri vardır (21,34).Yapılan çalışmalarda JAK2-V617F mutasyonu ET hastalarının yaklaşık yarısında tespit edildiği gösterilmiştir.Lieu ve ark.'larının 49 ET tanılı hastada yaptığı çalışmada %59 oranında JAK2-V617F mutasyonu tespit ederken, 2008 yılında Wong ve ark.'larının95 ET tanılı hastada yaptığı çalışmada %63 oranında JAK2-V617F mutasyonu tespit etmişlerdir (35,36). Benzer şekilde Cho ve arkları 108 ET tanılı hastada %56,5 oranında JAK2-V617F mutasyonu rapor etmişlerdir (37). Ülkemizde ise Bayram M. ve arkadaşları ET tanısıyla izlenen 90 hastanın 38'inde (%42,2) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptadı (16). Çalışmamızda tüm bu veriler ile uyumlu olacak şekilde 60 olgunun %53,3'ünde (n=32) JAK2 V617F mutasyonu tespit edilmiştir.

Bununla beraber JAK2 mutasyonunun keşfinden sonra yapılan bir çok çalışmada mutasyonun bir dizi prognostik faktör ile anlamlı şekilde birlikteliği gösterilmiştir. Destekler şeklinde yapılan bir metaanalizde JAK2 mutasyonu varlığını tromboz için yüksek risk faktörü olarak kabul etmiştir (34). Başka bir çalışmada ise ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük hemoglobin ve yüksek trombosit seviyeleri ile JAK2 V617F mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (27). Benzer şekilde Vannuchi ve arkadaşlarının 639 ET hastasını inceledikleri, çok merkezli yürütülen bir çalışmada; JAK2 V617F mutasyonu varlığında arteriyel ve venöz olayların anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (38). Yine Lusanna ve ark.'ları ET'lu hastalarda JAK2 V617F mutasyonu varlığında tromboz riskinin 2 kat arttığı rapor etmişlerdir (39). Bunların dışında Andriani A. ve arkadaşlarının 1297 ET hastasından oluşan örneklem grubu ile yaptığı araştırmada JAK2 V617F mutasyonu varlığında anlamlı splenomegali bulgusu saptamışlardır. Aynı araştırmada JAK2 V617F mutasyonunun yüksek lökosit, ve hemoglobin değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu gösterilirken , tromboz varlığı ile JAK2 V617F mutasyonu ilişkilendirilememiştir (28).Antonioli ve arkadaşlarının ise 130 ET tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada JAK2 V617F mutasyonu

ile yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki gösterilemezken; araştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleri (sırasıyla p-değerleri=0,000 ve 0,000) yanında yine anlamlı şekilde düşük trombosit değerleri (p=0,004) rapor etmişlerdir (40). Benzer şekilde Kittur ve arkadaşları 176 ET hastasında; JAK2 V617F mutasyonu ile anlamlı şekilde artmış hemoglobin seviyeleri (p<0,001), lökosit seviyeleri (p=0,008), azalmış trombosit seviyeleri (p=0,001), ileri yaş (p=0,03) ve artan dalak çapları (p=0,006) bildirmişlerdir (41). Her ne kadar JAK2 V617F mutasyonu ilişkili yürütülen çalışmalarda prognostik faktör analizlerinde zaman zaman farklılıklar gözlenirse, çoğunlukla küçük boyutlu örneklem seçimi ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz farklılıklar haricinde yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğu ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda; cinsiyet, tromboz ve kanama ile JAK2 V617F mutasyonu anlamlı şekilde ilişkilendirilemezken, ileri yaş (>45 yıl) ve artan dalak boyutları ile mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda JAK2 V617F mutasyonu varlığında laboratuvar bulgularındaki değişim incelendiğinde; ortalama hemoglobin, hematokrit ve nötrofil değerlerindeki artışyanında düşük trombosit ortalamaları ile JAK2 V617F mutasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.

Herne kadar ET ilişkili mutasyonlar sonrasında hastalığın tanı, prognoz, takip ve tedavisi ile ilgili major değişiklikler yapılmış olsada, ET tanılı hastalarda vasküler olayların önlenmesi, bugüne kadar olduğu gibi uygulanan terapinin ana hedefi olmaya devam etmektedir. Bu amaçla gelenekse olarak düşük doz aspirin ve sitoredüktif ilaçlar uygulanmakta ve herne kadar klinik yaklaşımlar hasta bazında değişiklik gösterebilir sitoredüktif tedavi özellikle vasküler komplikasyon riski yüksek olan hastalara verilmekte ve klinisyen öncelikle bir risk değerlendirmesi yapmaktadır(42). Klinik uygulamada ET'de yüksek risk; 60 yaş üstü, öncesinde tromboz hikayesi, trombosit sayısı >1 500x10⁹/L şeklinde tanımlanır. Bu durumda aspirin dozu 75-250mg/gün şeklinde önerilir ve HU tedavisi trombo-hemorajik riski yüksek olgularda anagrelide'e göre birinci tercih olarak kullanılmaktadır. Anagrelide, HU kadar etkili olmayabilir yan etkileri vardır, bazen trombosit sayısını kontrol etmek için HU ile kombine olarak da kullanılabilir şeklinde önerilmektedir (12,43). Yakın zamanda Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 809 ET tanılı hastada düşük doz aspirin tedavisine ek

olarak verilen HU ve anagrelide etkinliği araştırılmış ve yapılan analizler sonucunda HU'nun arteriyel trombozis, major kanama ve fibrotik progresyon riskini daha etkin şekilde azalttığını fakat anagrelidenin ise venöz trombozis riskini azaltmada daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir (44).ET tanılı hastalarda yapılan bir metaanalizde; HU tromboz, majör kanama ve ölümdede, anagrelide daha üstün bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar ET'nin sitoredüktif tedavisinde primer tedavi olarak HU önermişlerdir (45).Bunların dışında 2011 yılında yayınlanan'European Leukemia Network'görüşüne göre ET'de birinci basamak hücre azaltan tedavi HU'nun trombotik komplikasyonları düşürdüğu, anagrelide 2. basamak olduğu ve 1. - 2. basamak tedaviye dirençli veya anagrelide veya HU için aday olamayanlara IFN kullanılabileceği şeklinde dir (46).Aslında bütün bu tedaviler ile ilişkili uzun dönem çalışmalar hala devam etmektedir, miyeloproliferatif kanserler çalışma grubu, yüksek risk olgularda HU ve interferon'u karşılaştıran bir çalışmayı sürdürmektedir. Öyle ki bu klinik çalışmalar ile ET olgularında ideal aspirin dozu ve kullanım sıklığının belirlenmesi beklenmektedir. Günümüzde risk analizleri değerlendirmesinde mutasyonlarda göz önüne alınarak klinik yaklaşım şekillendirilmektedir. Örneğin majör bir trombotik komplikasyon yüzünden yüksek tromboz riski olan, JAK2-V617F pozitif genç hastalarda randomize çalışmaların sonuçlarına bakarak genelde HU tercih edilebilir. Ayrıca zamanlarda ruxolitinib gibi JAK2 inhibitörlerinin, mielosüpresif etkileri nedeniyle ET tedavisinde kullanılmaya başlamış ve etkileri klinik araştırmalar ile analiz edilmektedir.Antitrombotik tedavide ise; düşük doz aspirinin, ET ile ilişkili mikrovasküler bozukluklar için etkili olduğu bildirilmiştir (12). Aşırı yüksek trombositozu olmayan düşük riskli vakalarda düşük doz (40-100 mg/gün) aspirinin antitrombotik değerı gösterilmiştir (47).Amerika Birleşik Devletleri MPN Ulusal Çalışma Grubunun 2015 önerisi ise düşük doz aspirin (81 mg/gün 40-100 mg/gün arası) şeklinde dir (48).Çalışmamızda bütün bu veriler ile uyumlu olacak şekilde hastalarımıza verilen birinci basamak tedavi protokolü değerlendirildiğinde; hastaların %20'sine (n=12) sadece antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit), %80'ine ise (n=48) antitrombotik tedavi + mielosüpresif tedavi ile birlikte verilmiştir. Antitrombotik tedavide hastaların %83,3'i (n=50) asetilsalisilik asit, %9'u (n=15) warfarin sodyum ve % 1,7'si ticagrelor kullanmıştır. Miyelosüpresif tedavi olarak ise hastaların %76,7'si (n=46) hidroksiüre ve %5'i (n=3) interferon kullanmıştır. Çalışmamızda primer tedavi

olarak sadece antiagregan tedavi verilen 12 hastanın 10'unda trombosit seviyeleri yüksek ($plt > 1.000 \times 10^9/L$) saptandığı için; sekonder tedavi olarak tamamına miyelosüpresif ve antiagregan tedavi birlikte (asetilsalisilik asit + hidroksiüre) verilmiştir. Bunun yanında hidroksiüre ve asetilsalisilik asit tedavisine yanıtızsızlık, direnç gelişmesi veya yan etkiler (hiperpigmentasyon) nedeniyle 9 hastada primer tedavi, anagrelid tedavisi ile değiştirilmiştir. 2 hastada ise splenomegali nedeniyle ruksolitinib + enoksaparin başlanmıştır. Bununla beraber tedavi değişimi yapılan hastaların %59,1'i JAK2 V617F mutasyonu pozitif olarak belirlenmiştir. Ruksolitinib + Enoksaparin kullanılan grubun tamamı, Hidroksiüre+Asetilsalisilik Asit uygulanan grubun %72,2'si ve Anagrelid verilen hastaların %33,3'ü JAK2 V617F mutasyonu pozitif olarak saptanması, JAK2 V617F mutasyonunun önemli bir prognostik faktör olduğunu ve tedaviye yaklaşımı tamamen değiştirecek potansiyelini doğrular niteliktedir.

ET tanılı hastalarda tedavi sonrası, tanı anındaki değerlerine göre azalan trombosit, lökosit ve hemoglobin değerleri bir çok çalışmada gösterilmiştir (42,44). Gisslinger ve arkadaşlarının daha önce tedavi görmemiş 259 ET tanılı hastada yaptığı çalışmada tedavi öncesi anagrelid grubunda ölçülen median 979×10^9 trombosit, 14 g/dl hemoglobin, $9,4 \times 10^9$ lökosit değerleri ve HU grubunda ölçülen 1044×10^9 trombosit, 14 g/dl hemoglobin, $9,5 \times 10^9$ lökosit değerlerinin tedavi sonrasında iki grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğünü ve iki ilaç arasında trombosit değerlerindeki azalma açısından herhangi bir fark olmadığı bildirmişlerdir (49). Çalışmamızda destekler şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde ölçülen laboratuvar parametrelerinin tamamında, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır.

Bütün bunların yanında yapılan çalışmalarda ET için 7 yıllık izlem süresinde lösemiye dönüşüm oranı %3.3 olarak saptanmış ve tedavi sonrasında anagrelide ve HU için AML'ye ilerleme oranında istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak MF'e dönüşüm HU'da daha az olarak değerlendirilmiştir (12). Gangat ise HU için lösemiye dönüşüm açısından herhangi bir risk olmadığını rapor etmişlerdir (50). Bununla beraber Passamonti ve arkadaşlarının 435 ET hastası ile yürüttükleri retrospektif bir çalışmada AML'ye klonal evölüsyon için 15 yıllık kümülatif risk %2, miyelofibroz için %4 olarak

bildirmiştir (51). Yine bazı araştırmacılar anagrelid ile ilişkili lösemiye dönüşüm riski olmamasına rağmen, MF dönüşüm riski olduğuna dikkat çekmektedir (9).Campbell ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anagrelidin MF için artan bir risk taşıdığı sonucuna varmışlardır (52).Literatürde yayınlanmış bu verilerden anlaşılacağı gibi lösemi ve MF oluşturma riski açısından uygulanan tedaviler ile ilgili gözlenen tutarsız sonuçlar henüz bu konuda bir konsensusa varılmadığını işaret etmektedir. Öyle ki çalışmamızda ortalama 109,0±51,02 ay takip süresi dahilinde uygulanan tedaviler sonucunda hiçbir hastada AML transformasyonu gözlenmezken 11 hastaya (%18,3) post-ET miyelofibroz tanısı konmuştur. Ancak çalışmamızda uygulanan tedavilerin hiçbiri için, MF oluşturma açısından anlamlı bir risk saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Esansiyel trombositemi ilişkili son yıllarda ortaya çıkarılan mutasyonlara rağmen henüz aydınlatılmamış etiyopatolojik altyapısı nedeniyle hastalığa karşı özellikle tanı ve tedaviye yaklaşımda bilhassa diğer olası tromboz etkenlerinin dışlanması açısından daha dikkatli klinik değerlendirme gerekliliği aşîkardır. Çünkü çoğunlukla asemptomatik seyreden ET'nin hayatı tehdit eden en önemli klinik manifestosu tromboembolik komplikasyonlardır ve bu komplikasyonlar aslında önlenabilir mortalite ve morbidite nedenleridir. ET hastalarının yönetiminde en önemli dayanak çalışmamızda da olduğu gibi mevcut ve güncel olarak uluslararası kabul görmüş klavuzlar eşliğinde tanı ve tedaviyi yönlendirmektir. Bu klavuzlar eşliğinde uygulanan tanı kriterleri sonrası hastanın mevcut risk analizinin yapılması tedavideki en önemli basamaktır. Öyle ki çalışmamızda tek bir JAK2 V617F mutasyon varlığının bir dizi prognostik faktör ile olan anlamlı ve bir o kadar kuvvetli ilişkisi açıkça gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın yaşı, laboratuvar bulguları, kemik iliğı biyopsi sonuçlarının değerlendirmeleri, mutasyon analizleri, eşlik eden hastalıklar, hasta takibi, hatta sigara ve alkol kullanımına kadar hastanın tüm özellikleri titizce, multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalı ve yine güncel klavuzlar eşliğinde uygun tedaviye karar verilmelidir. Öyle ki çalışmamızda hasta temelinde karar verilen tedavilerin yüksek başarılı yanıt oranları hastaların tedavi sonrası gözlenen klinik ve laboratuvar bulgularınada anlamlı şekilde yansıdığı izlenmiştir. Ancak esansiyel trombositeminin henüz aydınlatılmamış etiyolojik, patolo fizyolojik ve prognostik özellikleri ile beraber reaktif tromboz ve diğer MPN hastalıkları ile olan yakın klinik ilişkisi yanında asemptomatik presentasyon ve geç dönem komplikasyonları göz önüne alındığında bu heterojen hastalığın tanı ve klinik yönetiminde güçlükler hala kaçınılmazdır. Bu nedenle ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması sonucu, ET tedavisine yeni yaklaşımlar sağlamasına yönelik verilerimizin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Doğru G, Ay ME, Çevik K, et al. Miyeloproliferatif neoplazmlarlarda moleküler genetik yaklaşım. Nobel Med 2017; 13(2): 12-21.
2. Özkan MC, Soyer NA, Saydam G. BCR-ABL Negatif Kronik Miyeloproliferatif Hastalıkların Patogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2016;9(2):1-4.
3. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, Kaptan K, İfran A, Atay AA, Kürekçi AE, Beyan C. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında Jak2 V617F mutasyonu. Gülhane Tıp Dergisi. 2009;51(3):137.
4. Turhan FT, Dinçer SL. Nadir Miyeloproliferatif Bozukluklar: Miyeloproliferatif Neoplazilerin Genetiği. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2013;6(1):1.
5. AKAY OM. Miyeloproliferatif Hastalıkların Tedavisinde Hedefe Yönelik Tedaviler. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2014;7(1):45-9.
6. Demir AN. Kronik myeloid lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif neoplaziler. Tanı ve Tedavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 2016;1(03):26-38
7. Murat AO. Esansiyel trombositoz. XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2012: 101-106.
8. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. ASH Education Program Book. 2011 Dec 10;2011(1):215-21.
9. Demir AM, Ümit EG. Esansiyel Trombositemi. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2013;6(2):19-25.
10. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. European journal of haematology. 2014 Apr;92(4):289-97.
11. Yavuz AS. Nadir Miyeloproliferatif Bozukluklar: Esansiyel (Primer) Trombositemi. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2013;6(1):18-22.
12. Ergene Ü. Esansiyel Trombositemi: Tanı ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2016;9(2):14-8.
13. Kurtoglu E, Karakuş V. Miyeloproliferatif Hastalıklarda Trombotik Olay Patogenezi ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics. 2016;9(2):52-6.

- 14.Yönel İ, Sargın FD. Esansiyel trombositemi: Patogenez, Teşhis ve Tedavinin Güncellenmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2014;77(1):14-20.
- 15.Hindilerden İY, Hindilerden F, Sargın D. miyeloproliferatif neoplazilerde moleküler olayların önemi. J Ist Faculty Med 2015; 78:4.
16. Bayram M, Özkocaman V, Özkalemkaş F, et al. Esansiyel trombositoz tanısıyla izlenen olgularda JAK-2 gen mutasyonu ve komplikasyonlarla ilişkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;37(1):13-6.
17. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369:2379-90.
18. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. J Clin Oncol. 2009;27(18):2991-9.
19. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSETthrombosis). Blood 2012;120(26):5128-33.
20. Dobo I, Boiret N, Lippert E, Girodon F, Mossuz P, Donnard M, et al. A standardized endogenous megakaryocytic erythroid colony assay for the diagnosis of essential thrombocythemia. Haematologica 2004;89(10):1207-12.
21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2017 Jan;92(1):94-108.
22. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology. 2015 Feb;90(2):162-73.
23. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, Rodeghiero F, d'Amore ES, Randi ML, Bertozzi I, Marino F. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. Journal of Clinical Oncology. 2011 Jul 11;29(23):3179-84.

24. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33-45.
25. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Vannucchi AM, Besses C, Gisslinger H, Samuelsson J, Verstovsek S, Hoffman R, Pardanani A, Cervantes F, Tefferi A, Barbui T. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778-4781.
26. Alvarez-Larraín A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116: 1205-1210.
27. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2015;90(2):162-73.
28. Andriani A, Latagliata R, Anaclerico B, Spadea A, Rago A, Di Veroli A, Spirito F, Porrini R, De Muro M, Crescenzi Leonetti S, Villivà N. Spleen enlargement is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: evaluation on 1,297 patients. *American journal of hematology*. 2016;91(3):318-21.
29. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, Rodeghiero F, d'Amore ES, Randi ML, Bertozzi I, Marino F. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3179-84.
30. Brière JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):3.
31. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 2014;93(12):1953-63
32. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 117(22):5857–5859.

33. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, Woessner S, Sans-Sabrafen J, Rozman C, Montserrat E. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. 1999;13(2):150.
34. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Buller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009; 124(4):409-17.
35. Lieu CH, Wu HS, Hon YC et al. Prevalence of the JAK2- V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J*. 2008;38(6):422-6.
36. Wong RS, Cheng CK, Chan NP et al. JAK2 V617F mutation is associated with increased risk of thrombosis in Chinese patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2008;141(6):902-4.
37. Cho YU, Chi HS, Lee EH et al. Comparison of clinicopathologic findings according to JAK2 V617F mutation in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol*. 2009; 89(1):39-44.
38. Vanucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK 2 V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6.
39. Lussana F, Caberlon S, Pagani C et al. Association of V617F JAK2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009;124(4):409-17.
40. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, Longo G, Bosi A, Vannucchi AM. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005 Oct;19(10):1847.
41. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyj AP, Li CY, Wu W, Ketterling RP, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer*. 2007 Jun 1;109(11):2279-84.
42. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2403-14.

43. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, Varma N, Mathews V, Bhattacharyya J, et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Indian J med Paediatr Oncol* 2015;36(1): 3-16.
44. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33–45.
45. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide Compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40(4):474- 9.
46. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29:761–70
47. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano- Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández- Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116(8):1205-10; quiz 1387.
48. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematology* 2015;90(2):162-73.
49. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, Kralovics R, Petrides PE. Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013 Jan 1: blood-2012.
50. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia*. 2007;21:270–276
51. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, Orlandi E, Arcaini L, Brusamolino E, Pascutto C, Cazzola M, Morra E, Lazzarino M. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117(10):755-61.

52.Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. J Clin Oncol. 2009;27:2991-2999.

