



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ, PRİMER VE SEKONDER
MİYELOFİBROZ TANILI HASTALARDA
CALRETICULIN(CALR) MUTASYONUNUN KLİNİK SEYİR
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Abdussamet ÇELEBİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2018



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ, PRİMER VE SEKONDER
MİYELOFİBROZ TANILI HASTALARDA
CALRETICULIN(CALR) MUTASYONUNUN KLİNİK SEYİR
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Abdussamet ÇELEBİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2018

TEŞEKKÜR

*Asistanlık eğitimim süresince hasta hekim ilişkisinin önemini bizlere kavratan, bilgi ve deneyimlerini gece-gündüz farketmeksizin bizimle paylaşan, huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda çalışma imkanı sağlayan ve her konuda yardımlarını eksik etmeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK'e,***

*Yetişmemde emeği geçen, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarım **Doç. Dr. Mine ADAŞ'a, Prof.Dr. Tufan TÜKEK'e, Doç. Dr. Yücel Arman'a ve Prof. Dr. Ayşen HELVACI'ya***

*Asistanlığımın ilk gününden beri bana yol gösterip, destek ve bilgilerini esirgemeyen, bana hem ablalık hem de hocalık yapan **Uzm. Dr. Naciye DEMİREL'e,***

*Başta **Uzm.Dr. Perihan ÖZKAN GÜMÜŞKAYA, Uzm.Dr. Demet AYDIN, Uzm.Dr. Esma Evrim DOĞAN, Uzm. Dr. Tuğrul ELVERDİ** olmak üzere tüm değerli dahiliye ve hematoloji kliniği uzmanlarıma,*

*Asistanlığımın en güzel zamanlarını geçirdiğim, hastaneye severek gitmeme vesile olan 3. Dahiliye kliniği asistan arkadaşlarım **Akif BAYYİĞİT, Kübra ALTUNKALEM SEYDİ, Şenay GÜNAYDIN, H.İbrahim ONMAZ, Figen KAHYAOĞLU, Fırat OYMAN, Serhat DEMİRER, Başak CAN, Lokman H.ÇEVİK F.Pınar AÇAR, Ezgi KAFALI, Funda SEVİNÇOĞLU, Semih SAĞIR** ve isimlerini tek tek yazamadığım ve diğer servisteki doktor tüm doktor arkadaşlarıma,*

Birlikte uyum içinde ekip olarak çalıştığım, her zaman bizlere yardımcı olan kliniğimizin tüm hemşire ve personeline,

*Bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, evlatları için yaşayan canım annem **Gülünaz ÇELEBİ'ye, canım babam Hüseyin ÇELEBİ'ye, biricik kardeşim Mustafa ÇELEBİ'ye** ve hayatımda attığım her adımda benim yanımda olan, beni yüreklendiren her zaman yanımda olduğunu bildiğim canım dayım **İrfan YALDIR'a** ve canım geniş aileme,*

*Son olarak; sonsuz sevgisini hep içimde hissettiğim, iyi günümde kötü günümde hep yanımda olan, benimle gülen, benimle ağlayan, beni her koşulda destekleyen canım eşim **Leyla ÇELEBİ'ye** ve asistanlık yıllarımda bize katılan ve şüphesiz “iyiki” dediğimiz birtanecik oğlum **Hüseyin Emir ÇELEBİ'ye** teşekkür ederim.*

Saygılarımla;

Dr. Abdussamet ÇELEBİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR.....	2
2.1.1 Esansiyel Trombositemi (ET).....	2
2.1.1.1 Esansiyel Trombositemide mutasyonlar.....	6
2.1.1.2 Esansiyel Trombositemi tanı kriterleri.....	7
2.1.2 Primer Miyelofibroz (PMF).....	9
2.1.2.1 Primer Myelofibrozda mutasyonlar.....	14
2.1.2.2 Primer Myelofibroz tanı kriterleri.....	16
2.1.3 Sekonder Miyelofibroz (SMF).....	19
2.1.4 Primer Miyelofibrozda prognoz.....	20
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
4 BULGULAR.....	24
5 TARTIŞMA.....	42
6 SONUÇ.....	47
7 KAYNAKLAR.....	49

8	EKLER	57
	EK 1:ETİK KURUL ONAYI	
9	İLETİŞİM BİLGİLERİ ve ÖZGEÇMİŞ	59



KISALTMALAR

ET	: Esansiyel trombositoz
PMF	: Primer miyelofibroz
SMF	: Sekonder Miyelofibroz
PV	: Polistemia vera
KMPN	: Kronik miyeloproliferatif hastalık
KML	: Kronik miyeloid lösemi
CALR	: Calreticülin
JAK2	: Janus kinaz 2
PCR	: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
IPSS	: Uluslararası prognoz skorlama sistemi
DIPPS	: Dinamik IPSS
LDH	: Laktat dehidrogenaz
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
CRP	: C-reaktif protein
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
SM	: Splenomegali
RBC	: Kırmızı kan hücresi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ET tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Tablo 2. Aşkar PMF tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Tablo 3. Prefibrotik PMF tanı Kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Tablo 4. Sekonder Miyelofibroz tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Tablo 5. IPSS (uluslar arası prognoz skorlama sistemi)

Tablo 6. Dinamik IPSS – yaşa göre ayarlanmış prognoz skorlama sistemi

Tablo 7. DIPSS plus skorlama sistemi

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilme – edilmeme kriterleri

Tablo 9. Olguların tanı durumuna göre cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımları

Tablo 10. Olguların tanı durumuna göre JAK2 mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Tablo 11. Olguların JAK2 mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Tablo 12. Olguların JAK2 mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

Tablo 13. Olguların tanı durumuna göre MPL mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Tablo 14. Olguların MPL mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Tablo 15. Olguların MPL mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

Tablo 16. Olguların tanı durumuna göre CALR mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Tablo 17. Olguların CALR mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Tablo 18. Olguların CALR mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

Tablo 19. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların JAK2 mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

Tablo 20. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların MPL mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

Tablo 21. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların CALR mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

Tablo 22. Hastalık tanısı açısından JAK2 mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

Tablo 23. Hastalık tanısı açısından MPL mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

Tablo 24. Hastalık tanısı açısından CALR mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

Tablo 25. Sekonder Miyelofibroz tanılı hastaların değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastalık tanısına göre olguların cinsiyet dağılımı

Şekil 2. Hastalık tanısına göre olguların yaş dağılımı

Şekil 3a. ET ve PMF tanılı olguların mutasyon dağılımları

Şekil 3b. Sekonder MF tanılı olguların mutasyon dağılımları

ÖZET

AMAÇ : 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozun (PMF) tanı kriterlerindeki güncellemeleri ile JAK2, MPL ve CALR mutasyonları pozitifliği tanı kriterlerinde yerini almıştır. Son dönemde yapılan çalışmalarda bu hasta gruplarında JAK2 mutasyonu tüm vakaların %60-65'inde, MPL mutasyonu %5-10'unda ve CALR mutasyonu %20-25 hastada izlenmektedir. Ayrıca başta CALR mutasyonu olmak üzere MPL ve JAK2 mutasyonlarının yaş, cinsiyet, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayısı, LDH düzeyi, kosntitüsyonel semptomlar, major kanama, major tromboz, splenomegali, blast oranı-lösemik dönüşüm riski, kemik iliği retikülin lif derecesi hakkında prediktif değeri olduğu konusunda veriler mevcuttur. Çalışmamızda da temel olarak kliniğimizde takip ettiğimiz ET, PMF ve sekonder MF tanılı hastalarda bu mutasyonların sıklığını, klinik seyir ilişkilerini ve prognoz üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM : Çalışmada 24 ET, 23 PMF ve 14 sekonder MF toplamda 61 hasta dosyası incelendi. Tüm hastaların dosyalarında klinik takipleri, laboratuvar sonuçları, JAK2, MPL ve CALR mutasyon sonuçları yer alıyordu. Hastaların tanıları 2016 yılında güncellenen yeni tanı kriterleri ile tekrar değerlendirildi.

BULGULAR : ET tanılı hastaların %46'sında JAK2, %35'inde CALR, %8'inde MPL pozitif saptanmıştır. PMF tanılı hastaların ise %38'inde JAK2, %34'ünde CALR, %14'ünde MPL pozitif saptanmıştır. Sekonder MF'lu hastalarda PV sonrası gelişen MF'lu 9 hastanın tamamında JAK2 pozitif, 1 hastada CALR ve JAK2 pozitif izlenmiştir. ET sonrası gelişen MF'lu 5 hastanın tamamında CALR mutasyonu pozitif, 1 hastada JAK2 ve CALR pozitif birlikteliği izlenmiştir. ET ve PMF tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu pozitifliği ile hemoglobin değeri yüksekliği arasında ve PMF tanılı hastalarda CALR mutasyonu pozitifliği ile hemoglobin değeri düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PMF tanılı hastalarda JAK2 negatifliği ile ateş terleme şikayeti arasında anlamlı ilişki saptanmış, JAK 2 pozitif hastalarda blast ve dipps skoru anlamlı düşük saptanması JAK2 pozitifliğinin PMF tanılı hastalarda iyi prognoz göstergesi olduğu izlenmiştir. Primer MF tanılı hastalarda CALR mutasyonu

pozitifliğinin prognoz skorlama sistemlerindeki anlamlı değişikliklerden anlaşıldığı üzere kötü prognoz kriteri ve ortalama yaşam s resinin kısıltacağı izlenmiştir.

SONUÇ: CALR başta olmak üzere JAK2 ve MPL mutasyonları içeren hastalarda mutasyonların neden olduğu laboratuvar değişkenlikleri olmaktadır. Bu mutasyonlar hastaların klinik takipleri ve prognozları hakkında yol gösterici niteliktedir. Çalışmamız da CALR, MPL ve JAK2 mutasyonlarının; klinik kullanımda, takiplerde ve klinik seyir ilişkisindeki önemini vurgulamak istedik.

ANAHTAR KEL MELER: CALR, MPL, JAK2, Esansiyel trombositemi, Miyelofibroz



ABSTRACT

AIM: In 2016, the World Health Organization (WHO) updated the diagnostic criteria of essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). In recent studies, JAK2 mutation is observed in 60-65% of all cases, MPL mutation in 5-10% of all cases, and CALR mutation in 20-25% of patients. In addition, CALR, MPL and JAK2 mutations are predictive value of age, gender, hemoglobin, leukocyte and platelet count, LDH level, constitutional symptoms, major bleeding, major thrombosis, splenomegaly, blast rate - leukemic transformation risk, bone marrow reticulus fiber grade. data is available. In this study, we aimed to investigate the frequency, clinical course and prognosis of these mutations in patients with ET, PMF and secondary MF who were followed in our clinic.

MATERIALS AND METHODS : In this study, a total of 61 patients with 24 ET, 23 PMF and 14 secondary MF were analyzed. All patients had clinical follow-up, laboratory results, JAK2, MPL and CALR mutation results. The diagnosis of the patients was re-evaluated with new diagnostic criteria updated in 2016.

RESULTS : 46% of ET patients had JAK2, 35% had CALR and 8% had MPL positive. 38% of PMF patients were JAK2, 34% were CALR and 14% were MPL positive. JAK2 was positive in all 9 patients who had developed after PV in secondary MF patients and CALR and JAK2 were positive in 1 patient. CALR mutation was positive in all 5 patients with MF who developed after ET, and JAK2 and CALR positive association was observed in 1 patient. A significant correlation was found between the positivity of JAK2 mutation and high hemoglobin levels in patients with ET and PMF. A significant correlation was found between the positivity of CALR mutation and low hemoglobin levels in patients with PMF. There was a significant correlation between JAK2 negativity and fever - sweating in PMF patients. The blast rate and DIPPS score were significantly lower in JAK 2 positive patients. As a result of these findings, JAK2 positivity may indicate a good prognosis in patients with PMF. CALR mutation positivity in patients with primary MF was found to poor prognosis criterion and decrease mean life expectancy as evidenced by significant changes in prognosis scoring systems.

CONCLUSION: Patients with JAK2 and MPL mutations, especially CALR, have laboratory variations caused by mutations. These mutations guide the clinical follow-up and prognosis of patients. In our study, the CALR, MPL and JAK2 mutations; We wanted to emphasize the importance of clinical use, follow-up and clinical course.

KEY WORDS: CALR, MPL, JAK2, Essential thrombocytosis, Myelofibrosis



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler miyeloid hücrelerin aşırı üretimi ile kendini gösteren heterojen bir grup hastalıktır. Patogenezi bir veya daha fazla miyeloid serinin kontrolsüzce proliferasyonu sonucu periferik kanda matür ve/veya immatür hücre artışı ile karakterizedir. Bu klonal hücre proliferasyonu hemorajik ve trombotik olaylara, lösemik dönüşüme yol açabilmektedir. Philadelphia-negatif miyeloproliferatif hastalıklardan biri olan esansiyel trombositemi (ET), trombosit sayısının klonal artışı ile karakterize bir hastalıktır. ET’de bu trombositozun, reaktif bir sebebe veya diğer miyeloid hastalıklara bağlı olmaksızın gelişmesi gerekmektedir. Bir diğer Philadelphia-negatif miyeloproliferatif hastalık olan primer miyelofibrozis (PMF) kolloid olarak, değişken morfolojik olgunluk ve hematopoietik etkinliğe sahip miyeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterizedir. Diğer miyeloproliferatif hastalık olan polistemia vera (PV) ve ET sonrası gelişen sekonder miyelofibroz ise bu iki hastalık sürecinde kemik iliği fibrozisinin artması neticesinde PMF’u taklit eden bir hastalığa dönüşmesi ile olmaktadır.

İlk olarak 2008 yılında JAK2 mutasyonu sonrası miyeloproliferatif hastalıkların sınıflandırılmasında, tanı kriterlerinde ve algoritmalarında değişiklikler olmuştur. Sonrasında MPL ve kalretikülin (CALR) mutasyonlarının da keşfedilmesi ile 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri revize etmiştir. Bu kriterlere göre bu üç mutasyonun herhangi birinin varlığı ET, PMF ve sekonder MF için tanı kriteri olmuştur.

CALR, MPL ve JAK2 mutasyonların hastalığın şiddeti, klinik seyri ve prognozu ile arasındaki ilişkileri inceleyen farklı sonuçları olan çalışmalar olmakla beraber kesin kanıtlanmış bir netice bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız da kliniklerimizde takip ettiğimiz ET, PMF ve sekonder MF tanılı hastaların JAK2, MPL ve CALR mutasyon sıklıkları, bu mutasyonların klinik seyir ve prognoz üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif neoplazi (KMPN) terimi tıp tarihinde ilk defa 1951 senesinde William Damashek tarafından dört klasik miyeloproliferatif hastalığı – polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibroz (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) – tarif etmek için kullanılmıştır. [1] KMPN'ler klonal miyeloid hücrelerin aşırı üretimi ile kendini göstermektedir. [2] KMPN'de ana sorun hematopoezde hücre olgunlaşması ve çoğalmasının birlikte devam etmesi gerektiği dinamik sürecin farklı basamaklarındaki bozulmalardır. Miyeloid serideki bu bozulmalara kazanılmış mutasyonlar yol açabilir.

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. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından MPN'nin güncel sınıflaması dokuz hastalık içermekle beraber bu derlemenin konusu sadece Philadelphia-negatif (Ph-negatif) klasik MPN'dir (1). Philadelphia-negatif (Ph-negatif) klasik MPN'ler; polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) oluşmaktadır. [2]

2.1.1 Esansiyel Trombositemi

Esansiyel trombositemi (ET), miyeloid hücrelerin değişken morfolojik olgunluk ve hematopoetik etkinliğe sahip klonal proliferasyonu ile oluşan trombositoz ile karakterize kronik miyeloproliferatif neoplazmlardan (MPN) biridir. ET ayrıca, primer trombositoz ve esansiyel trombositoz olarak da isimlendirilmektedir. Klonal trombosit üretimi, tromboza ve kanamaya eğilimin artmasına yol açabilmektedir.

ET'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. ET bir klonal kök hücre bozukluğudur. Artmış trombosit sayısı, periferik kanda trombosit ömrü uzamadan,

aşırı trombosit üretimiyle gelişmektedir. Olguların yaklaşık %90'ında JAK2, CALR veya MPL'de somatik olarak edinilmiş mutasyonlar mevcuttur. Bu mutasyonlar, JAK-STAT hedef genlerinin upregülasyonu ile sonuçlanır ve ET'nin patogenezinde bu yolun merkezi önemini gösterir. Devam eden çalışmalar ET ve diğer miyeloproliferatif neoplazmların oluşumundaki bu mutasyonların önemini, hastalık fenotipini, klinik seyrini, lösemik dönüşümü ve bu hücrelerde kök hücrelerin tutulum düzeyini belirlemede göreceli rollerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

ET'nin çoğu vakaları sporadik görünse de, insidansının arttığı bazı aileler tanımlanmıştır. Etkilenen üyeler aynı veya farklı ET tanımlayıcı mutasyonlara bazen de farklı MPN tipine sahiptir. [3] [4] Ailesel vakaların germline mutasyonlarının direk kalıtımından ziyade somatik mutasyonlar gelişmesine yönelik genetik bir yatkınlığa bağlı olduğu düşünülmektedir.

ET, BCR-ABL negatif miyeloproliferatif neoplazmların yaklaşık üçte birini oluşturur[5]. Nüfus tabanlı epidemiyolojik çalışmalar, ET için yılda 1-2.5/100.000 yeni vaka görülme sıklığını ortaya koymaktadır [6]. ET'de yaşam beklentisi normale yakın olduğu için [7, 8] hastalığın prevalansı çok daha yüksektir, popülasyonda tahmini olarak 9-24/100.000 arasında değişmektedir[9].

İnsidansı ırk, cinsiyet ve yaşa göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Hispanik Olmayan Beyazlarla karşılaştırıldığında Siyahlar arasında daha yüksek bir insidans ve Hispanik Beyazlar ve Asya Pasifik Adalıları arasında daha düşük bir insidans vardır[5]. Yaklaşık kadın erkek oranı 2:1 oranında, kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. İnsidansı yaşla birlikte artar. Tanı anında medyan yaşı 60'tır, ancak %20 kadarı 40 yaş altında tanı alabilmektedir.[10].

ET'li hastaların yaklaşık yarısı, başka bir nedenle alınan tam kan sayımında trombositoz görülmesi üzere rastlantısal olarak saptanmıştır. Diğerleri, hastalıkla ilişkili semptomlar (örneğin; baş ağrısı, baş dönmesi, görme değişiklikleri) veya komplikasyonlar (örneğin; tromboz, kanama, ilk trimester fetal kaybı) ile başvurmaktadır. Polisitemia verada daha sıklıkla gördüğümüz pruritus, ET'de vakaların yaklaşık %5 kadarında görülmektedir.

Yeni tanı konulan ET'li 150 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, medyan tanı yaşı 50 (17-98) ve kadın cinsiyetin 2:1 fazla olduğu saptanmıştır.[11]. Bu hastaların tanı anında %45'i asemptomatik olmakla beraber klinik ve laboratuvar bulguları: medyan trombosit sayısı 1.000.000 microL, medyan hemoglobin düzeyi 13.7 gr/dL, medyan lökosit sayısı 9.000/microL, palpabil splenomegali %35, trombotik olay %21, hemorajik olay %9, vazomotor şikayetler %13, fetal abortus %11 (kadın hastalar arasında) olarak saptanmıştır.

ET'li hastalarda vazomotor semptomların mikrovasküler rahatsızlıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Retrospektif vaka serilerinde, ET'li hastalarda %13-40 arasında “vazomotor semptomlar” bildirmiştir [8, 11-13]. ET’de vasomotor bulgular şunlardır: Baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral parestezi, livedo retikülaris, eritromelalgia (ellerin veya ayakların eritem ve sıcaklık ile ilişkili yanması)[14], geçici görme bozuklukları (örneğin, amorosis fugax, scintillation skotoma, oftalmik migren) [15].

ET'li hastalarda tromboz riski artmıştır (örneğin; serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, pulmoner emboli). Kanama olaylarının da kalitatif ve kantitatif trombosit değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir[16]. Bu iki olay hastanın mevcut komorbiditeleri ile ve hastaya bağlı faktörlerden etkilenmektedir. Hastalığın seyrinde ve uygun tedavi yönetiminin belirlenmesinde tromboz ve hemoraji riskinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Örneğin; bilinmektedir ki, trombosit sayısı> 1 milyon/mikroL olan bazı hastalarda edinsel von Willebrand hastalığı ile ilişkili kanama olabilmektedir.

ET tanısı alan hastaların tanı anında tromboz insidans oranları %9-22 arası, kanama insidans oranları %3-37 arasında bildirilmiştir.[13, 17]. Major tromboz veya kanama olarak tarif edilecek olaylar ise %7 ve %4’tür. Tanıdan sonra ise, takip eden tromboz ve hemoraji için bildirilen oranlar (medyan takip süresi 3 ila 11 yıl arasında) sırasıyla %7-31 ve %8-14 arasındadır [17] [12, 13].

Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) tanımladığı daha geniş bir hasta grubunda toplam 891 hasta, ortalama 6.2 yıl boyunca izlenmiştir. Fatal veya fatal olmayan trombotik olayların oranı yılda her 100 hastada 1.9 olarak gözlenmiştir[18]. Bu

grupta arteriyel tromboz için prediktif durumlar; 60 yaş üstü, tromboz öyküsü, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi), lökosit sayısı > 11.000/mikroL ve JAK2 V617F mutasyonunun varlığını içermiştir. İlginç bir şekilde, trombosit sayısı >1 milyon/mikroL üzerinde olduğunda edinsel von Willebrand hastalığının ortaya çıkması nedeniyle, arteriyel tromboz riski azalmakta idi.(HR 0.42;% 95 CI 0.22-0.78). Fakat bu çalışmada aşırı trombositoz ve major kanama arasında korelasyon yoktu.

ET'deki trombotik olaylar başlıca; inme, geçici iskemik ataklar, retinal arter oklüzyonu veya venöz oklüzyonlar, koroner arter iskemisi, pulmoner emboli, hepatik veya portal ven trombozu, derin ven trombozu ve dijital iskemi sayılmaktadır [19]. Dijital iskemi, solukluk ve/veya siyanoz ile yani Raynaud fenomeni olarak başlayabilir ve distal falanksların iskemik nekrozuna kadar ilerleyebilir.

ET'de hemorajik olay için risk oluşturabilecek durumlar başlıca; aşırı trombositoz (trombosit sayısı > 1 milyon/mikroL [20], > 1,5 milyon / mikroL[8] ve >2 milyon/mikroL [12]), aspirin kullanımı > 325 mg/gün veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçlarla tedaviyi takiben [17, 21] olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, kanama ve tromboz yönünden profilaksi alan düşük riskli hastalarda da major kanama ve tromboz görülebilmektedir.[22].

ET'li hastalar gebeliğin birinci trimesterında artmış abortus riskine sahiptirler. Literatürde bu konuda yapılan bir çalışmada, ET'li 57 kadında 106 gebelikte spontan düşük oranı % 43, ilk trimesterde düşük oranı % 36 olarak gerçekleşmiştir [23]. Diğer komplikasyonlar arasında ölü doğum %5, erken doğum %8, preeklampsi %4 ve fetal büyüme geriliği %4 görülmektedir. Gebelikte ET'li hastalarda trombosit sayısında bir miktar düşüş gerçekleşmektedir. Bir seride, trombosit sayısı ortalama 1,1 milyon/mikroL'den 600,000 mikroL'ye düşmüştür. Ayrı bir çalışmada, ET'de JAK2 mutasyonu varlığının trombosit sayısından bağımsız olarak gebelik komplikasyonlarının gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. [58]

ET periferik kanda belirgin trombositoz ile karakterizedir [24]. Trombositler çok küçükten dev trombositlere kadar değişen büyüklükte (trombosit anizositozu) olabilir. Agranüler trombositler ve anormal şekillere sahip olanlar gözüксе de,

yaygın değildir. Eritrositler genellikle normokrom ve normositerdir. Eşzamanlı demir eksikliği varsa hipokrom, mikrositer eritrositler olabilir. Lökosit sayısı genellikle normaldir, ancak biraz yükselebilir. Bazofiller yoktur veya minimaldir. Gözyaşı damlası şeklindeki eritrositler (dakriyositler), poikilositoz, dolaşımdaki çekirdekli kırmızı hücreler ve miyeloid öncüllerin varlığı (lökoeitroblast) görülmesi ise post-ET miyelofibrozis evresine dönüşümü desteklemektedir.

Kemik iliği biyopsisinde klasik olarak, normoselülerite veya ılımlı hiperselülerite görülür. Megakaryositler dev boyutta, bol sitoplazmalı, hiperlobüle nükleuslu olarak görülür. [24]. Megakaryositler kemik iliği boyunca bulunur, ancak gevşek kümeler de oluşabilir. Eğer kemik iliğinde belirgin atipik morfolojiye sahip megakaryositler, artmış miyeloblastlar, miyelodisplastik özellikler, anlamlı (> grade 1) retikülin lif artışı veya kollajen fibrozu varsa alternatif tanıları düşünülmelidir [25].

2.1.1.1 Esansiyel Trombositemide Mutasyonlar

ET'li hastaların büyük çoğunluğunda diğer miyeloproliferatif neoplazmlarda olduğu gibi JAK2, MPL veya CALR mutasyonları görülebilmektedir. ET'de bu genlerin mutasyon sıklıkları kabaca JAK2 mutasyonu %60-65, CALR mutasyonu %20-25, MPL mutasyonu %5, JAK2, CALR veya MPL mutasyonu negatif (üçlü negatif) %10-15 gibidir [26, 27]. Bu mutasyonlardan birinin varlığı reaktif trombositoz tanısının dışlanmasını sağlamaktadır. Fakat ET, polisitemi vera ve primer miyelofibrozis ayırımını sağlamamaktadır.

ET'li hastaların klinik prezentasyonunda, mevcut mutasyona bağlı olarak bazı farklılıklar olabilir. Bazı çalışmalarda ET'li hastaların% 50-64'i JAK2 V617F mutasyonunun varlığını göstermiştir [28, 29]. Bir çalışmada, ET tanılı ve bu mutasyona sahip hastaların lökosit sayısı ve hemoglobin seviyeleri daha yüksek saptanırken, trombosit sayıları daha düşük saptanmıştır. Ayrıca bu mutasyon olmayanlara göre polisitemia veraya dönüşme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur [11] [30]. JAK2 mutasyonu olanlarda daha yüksek tromboz insidansı bulunmuştur[31].

ET'li hastaların %15-25'inde CALR mutasyonunun varlığı bildirilmiştir[26]. DSÖ destekli yapılan çalışmalarda ET tanısı alan hastalarda CALR mutasyonları

olanların daha genç, sıklıkla erkek, daha yüksek trombosit sayısı, daha düşük hemoglobin ve lökosit sayısı ve JAK2 mutasyonu olanlara göre daha düşük tromboz riski olduğu; post-ET miyelofibrosise dönüşümde fark olmadığı saptanmıştır[32-34].

ET'li hastaların %4'ünde MPL mutasyonları bulunmuştur [32, 34-36]. MPL mutasyonlarının; tromboz, major hemoraji, post-ET miyelofibrotik transformasyon veya sağkalım açısından prognostik önemi izlenmemiştir. [36].

2.1.1.2 Esansiyel Trombositemi Tanı Kriterleri

ET tanısını koymak için bir dizi kriterler önerilmiştir [37] [83-88]. ET düşünülen hastalara klinik yaklaşım genel olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterleri ile koreledir ve tutarlıdır.

ET'den şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirmesinde pratikte yapılması gerekenler şu şekildedir:

- I. Konstitüsyonel semptomların sorgulanması, hastalığın seyrinin sorgulanması (ET tanısı önceden var ise), vazomotor semptomların, trombotik ve hemorajik olayların sorgulanması ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, tromboz ile ilişkili olabilecek hastalıkların (splenektomi, inflamatuvar barsak hastalığı, maligniteler, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler) sorgulanması, aile öyküsünde trombositoz ve diğer hematolojik hastalıkların sorgulanması, fizik muayenede dalak büyüklüğü değerlendirilmek üzere batin muayenesi yapılması gerekmektedir.
- II. Laboratuvar testlerinde tam kan sayımı, periferik kan yayması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit ve serum demir düzeyi bakılması, kronik miyeloid lösemiye dışlamak için periferik kandan BCR-ABL (floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)) gönderilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanıda trombosit sayısı >1 milyon/mikroL olan hastalarda edinilmiş von Willebrand hastalığı için değerlendirilmelidir.
- III. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi trikrom boyama ve retikulin liflerinin patolojik incelenmesi, sitogenetik ve JAK2 mutasyonunun moleküler testi için gönderilmelidir. JAK2 testi negatif ise, CALR ve MPL mutasyonları için

moleküler test yapılır. Eğer bunlar negatifse ve tanı hala şüpheleniliyorsa, diğer gen mutasyonlarının tanımlanması klonaliteyi kanıtlayabilir (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2 veya SR3B1 mutasyonu).

2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre ET tanısı, 4 majör kriterin varlığı veya ilk üç majör kriterle beraber minor kriterlerin varlığı ile konulmaktadır. [25]

Majör Kriterler:

1- Trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9 / L$
2- Kemik iliği biyopsisi, esas olarak megakaryosit serinin artışı, hiperlobule çekirdeklere sahip geniş sitoplazmalı olgun megakaryositlerin sayısının artışı, (Nötrofil granülopoeziste veya eritropoezde belirgin bir artış veya sola kayma yoktur ve retikülin liflerinde çok nadiren küçük derece artış (evre 1) olabilir.)
3- BCR-ABL pozitif kronik miyeloid lösemi, polisitemi vera, primer miyelofibrozis, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazm için DSÖ kriterleri karşılanmaması,
4- JAK2, CALR veya MPL mutasyonunun gösterilmesi

Minör Kriterler:

1- Başka bir klonal markerın gösterilmesi (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2 veya SR3B1 mutasyonu)
2- Trombositozun tanımlanan diğer nedenlerinin olmaması (örneğin; enfeksiyon, inflamasyon, demir eksikliği anemisi gibi)

Tablo 1. ET tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

ET'den ayırt edilmesi gereken durumlar arasında reaktif trombositoz (RT), kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemi vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) yer alır. Ayırıcı tanıda en sık görülen trombositoz nedeni olan reaktif trombositoz, bazı tıbbi ve cerrahi süreçlere bağlı olarak gelişmektedir. Demir eksikliği anemisi, cerrahi veya fonksiyonel asplenia, metastatik kanser, travma (cerrahi veya başka türlü), akut kanama veya hemoliz ve

çeşitli enfeksiyöz veya inflamatuvar süreçler sonrası olabilmektedir [38]. ET'den farklı olarak reaktif trombositoz klonal bir süreç tarafından yönlendirilmez. Reaktif trombositoz nedeni saptanamadığında akut faz reaktanlarının yüksekliğinin (C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin) gösterilmesi gizli bir inflamatuvar sürecin varlığına kanıt olarak kullanılabilir [39].

2.1.2 Primer Miyelofibroz

Primer miyelofibrozis (PMF), kolloid olarak, değişken morfolojik olgunluk ve hematopoietik etkinliğe sahip miyeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize edilen kronik miyeloproliferatif bozukluklardan biridir. PMF daha önce kronik idiopatik miyelofibrozis (KIMF) ve agnogenik miyeloid metaplazi (AMM) olarak adlandırılmaktaydı.

Akut miyelofibrozis, akut megakaryoblastik lösemili (FAB M7) hastalarda görülen klinik tabloya uygulanan bir terim ayrı ayrı tartışılmaktadır.

PMF en az sıklıkla görülen kronik miyeloproliferatif hastalık olarak bilinmektedir. Bir çalışmada ABD’de yılda 100,000 kişide yaklaşık tahmini insidansı 1.5 olarak bildirmiştir[40]. Bu insidans rakamı, diğer çalışmalarda bildirilenden daha yüksek bir rakamdır.

PMF’un sıklıkla görüldüğü yaş grubu orta yaş ve yaşlı erişkinlerdir. Geniş kapsamlı bir çalışmada saptanan medyan yaş 67’dir[40]. Hastaların yaklaşık %5’i 40 yaşından önce, %17’si 50 yaşından önce tanı almaktadır[41]. Çocuk yaşta nadir görülmektedir[42]; görülen vakaların genellikle yakın akraba olması sebebiyle birçoğunun ailevi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çocuklukta hem ailevi hem de idiopatik formlar konjenital anomaliler ve kromozom anomalileri ile ilişkili olabilir [42]

PMF'deki en yaygın başvuru şikayeti, hastaların yaklaşık %50-70'inde görülen şiddetli yorgunluktur [40, 41] [43]. Splenomegaliye bağlı semptomlar hastaların yaklaşık %25-50'sinde görülmüştür. Ayrıca hipermetabolik durumlar olarak tanımlayabileceğimiz düşük dereceli ateş %5-20'sinde, daha nadir olarak da kilo kaybı, kemik ağrıları ve gece terlemeleri de görülebilmektedir.[41].

Splenomegali (hastaların en az %90'ında olur), hepatomegali (%40-70) veya anormal kan bulguları sonrası da tanı alabilmekle beraber yaklaşık %15-30'u da asemptomatiktir [41, 44]. Dalak ve karaciğerin büyümesi PMF ile ilişkili olarak belirgin ekstramedüller hematopoezden kaynaklanır.

PMF hastalarında sıklıkla asemptomatik olsa da pulmoner hipertansiyon görülebilmekte ve genel mortaliteyi azaltmaktadır[45]. Pruritus ise bir çalışmada yaklaşık %16 oranında görülmektedir [46]. Bu çalışmada pruritis şikayeti ile anormal sitokinlerin karyotiplerin, risk faktörlerinin, mortalitenin, lösemik transformasyonun, ilişkisi saptanmamıştır.

Terapötik çalışmalarda klinik iyileşmeyi ölçmek ve değerlendirmek için bir semptom değerlendirme formu geliştirilmiştir [47].

PMF'deki arteriyel ve venöz trombotik olayların insidansı (her 100 hastada yılda 2), ET'de (her 100 hastada yılda 1-3) görülen ile yaklaşık olarak aynıdır hatta daha düşük olabilmektedir. Bir diğer KMPH olan PV'da ise (her 100 hastada yılda 5.5) daha yüksek oranda görülmektedir[48]. Bir çalışmada %13.2'sinde tanı anında veya daha öncesinde trombotik bir olay yaşanırken, %10.7'sinde de medyan süre 31 aylık izlemde tromboz geliştiği görülmüştür[49].

Splenomegali PMF'nin ayırt edici özelliğidir [50]. Dalak o kadar büyük olabilir ki alt sınırı pelvise kadar inebilir, sağ sınırı orta hattı geçebilir. Bir seride; hastaların %38'inde kosta altından 10 cm ve daha fazlası splenomegali varken[51] başka bir seride % 23'ünde sol kosta altından 16 cm üstü uzanan masif splenomegali vardı[41]. Splenomegaliye bağlı semptomlar genellikle çok belirgindir. Hastalar karın sol üst kadranda ağrı veya hassasiyet hissedebilir; hastanın karnını sıkıştırarak erken tokluğa neden olabilir. Sol omuz ağrısının da eşlik edebileceği sol üst kadranda ağrısı tekrarlayan perisplenit atakları sonucu olabilmektedir

Palpabil hepatomegali hastaların %40-70'inde mevcuttur ve portal hipertansiyon, splenomegali ve/veya ekstramedüller hematopoez ile ilişkili intrahepatik obstrüksiyona bağlı artmış splanknik akımın bir sonucu olarak gelişebilir [52]. Komplikasyonları asit, özofageal ve gastrik varisler, gastrointestinal kanama ve hepatik ensefalopati gelişebilir. Portal ven trombozu, PMF ve diğer kronik

miyeloproliferatif hastalıkların bilinen bir komplikasyonudur [52] Ekstramedüller hematopoezis odakları hemen hemen her organda ortaya çıkabilir [53]. Organ tutulumu splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati; plevral, perikardiyal veya abdominal efüzyonlar; gastrointestinal, genitoüriner sistem veya akciğerin tutulumu, dizüri ve solunum sıkıntısı gibi semptomlara yol açabilir [54]. Santral sinir sisteminin tutulumu, kafa içi basınç artışı, kord basısı dahil olmak üzere motor ve duyuşsal bozukluk ile ilişkili olabilir [55].

Cilt tutulumu nadirdir, ancak eritematöz plaklar, nodüller, eritem, ülserler veya büller olarak ortaya çıkabilir[56].

Karaciğer veya dalak dışında ekstramedüller hematopoezis saptanan 27 hastalık bir seride yer alan alanlar şu şekildedir: [53]:

- Vertebral kolonun içinde veya etrafında (özellikle torasik) - 7
- Lenf düğümleri - 4
- Retroperitoneum - 4
- Akciğerler veya plevra - 3
- Genitoüriner sistem - 2
- Cilt - 2
- Diğer (talamus, sağ atriyum, ağız, kas, bağırsak) - 5

Ekstramedüller hematopoezis odakları splenektomiden sonra dalağın filtreleme fonksiyonunun kaybına bağlı olarak gelişebilir ve/veya büyüebilir[57]. Bu özellikle karaciğerde belirgin olabilir [26,36]. Örneğin splenektomi yapılan PMF'li 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, intraoperatif karaciğer biyopsisi yapılan tüm olgularda hepatik ekstramedüller hematopoez saptanmıştır [58].

PMF'deki kemik iliği fibrozisine bazı kemik değişiklikleri eşlik edebilir. Bu anormallikler asemptomatik olabilir, ancak özellikle alt ekstremitelerde, tedavi edilmesi zor olan ciddi kemik ve eklem hassasiyetine veya ağrıya neden olabilir. Osteoskleroz, radyolojik incelemelerde kemik yoğunluğunda yaygın veya düzensiz bir artış ve kemik trabeküllerinin belirginliğinin artması ile karakterizedir. Bu radyografik görünüm PMF'li hastaların yaklaşık %25-66'sında görülebilmektedir. Ayrıca metastatik karsinom ile karışabilmektedir. Kortikal kemik kan akımı PMF'de

belirgin olarak artmaktadır, bu da kemik sintigrafisinde “superscan” görünümüne yol açmaktadır. Genellikle tibia ve dizler üzerinde ısı artışı şeklinde görülmektedir. Ürik asidin kronik aşırı üretimi sebebiyle sekonder gut ve buna bağlı akut monoartiküler veya kronik poliaritiküler artrite yol açabilir. Osteolitik lezyonlar nadirdir ve genellikle granülositik sarkom veya kloroma olarak da adlandırılan soliter miyeloid sarkom ile karışabilir[59].

PMF'li hastaların yaklaşık %50'sinde hemoglobin değerleri <10g/dL, %20'sinde hemoglobin değerleri<8g/dL olup değişik derecelerde anemi görülmektedir[41]. Anemi çeşitli nedenlerle oluşmaktadır bunlar; medüller eritropoetik alanlarda azalma, kırmızı kan hücresi (RBC) üretiminin ekstrapmedüller bölgeleri ile ilişkili etkisiz eritropoezi, SM sebebiyle RBC'lerin splenik sekestrasyonu ve yıkımı, kanama (trombositopeni veya portal ven trombozundan kaynaklanan portal hipertansiyona bağlı varis kanamaları), otoimmün hemoliz, dilüsyonel anemi (RBC kitlesi normal olduğu halde plazma hacmi artışı), trombopoietin reseptör (MPL) mutasyonlarının etkisine [60] bağlı bir veya daha fazla sebebin birlikte olması ile anemi gelişmektedir. Anemi sebebiyle birçok hastada RBC transfüzyonu gerekmektedir.

Periferik yayma oldukça karakteristiktir; anizositoz, poikilositoz, gözyaşı şeklindeki RBC'ler (dakrositler), çekirdeklenmiş RBC'ler ve değişken derecelerde polikromazi görülebilmektedir. PMF'de dakrositlerin oluşum nedeni anlaşılamamıştır; splenektomi ve kemoterapi, dolaşımdaki bu tür hücrelerin sayısını azaltır, ancak ortadan kaldırmaz [61].

Trombosit ve lökosit (WBC) sayıları PMF'de değişkendir. Hastaların yaklaşık %11'inde lökositoz (WBC> 30,000 / microL); %8'inde de lökopeni görülebilmektedir. Yine hastaların %13'ünde trombositoz (trombosit sayısı> 500,000 mikrol); %26'sında da trombositopeni görülür[41]. Lökoeitroblastozis sebebiyle nötrofilik seriden matür olmayan hücreler miyeloblastlar periferik yaymada görülebilir ve genellikle toplam WBC sayısının %5'inden azdır. Ayrıca hipersegmente nötrofiller de görülebilir.

Trombositopeni, hastalık progresyonu ile daha sık görülür. Trombositler, anormal derecede büyük ve granülasyon değişikliği ile olabilirler. Ayrıca parçalanmış megakaryositler periferik yaymada da görülebilir. Bu anormal trombosit fonksiyonları sık olmasına rağmen klinik kanama arasındaki korelasyon zayıftır[62].

Kanama komplikasyonları genellikle trombositopeni, özofageal veya gastrik varisler, nonsteroidal antiinflatuvar ilaç kullanımı ve/veya edinilmiş faktör V eksikliği ile ilişkilidir[63]. Yaygın intravasküler koagülasyonun (DIC) laboratuvar özellikleri bu anormalliklere eşlik edebilir ve cerrahi yapılmaya kadar belirgin olmayabilir. Aşırı trombositoz (yani, trombositler > 1 milyon mikroL), esansiyel trombositemideki gibi büyük von Willebrand faktör multimerlerinin aşırı adsorpsiyonuna bağlı olarak hemostatik bir bozukluğu destekleyebilir.

Dolaşımdaki CD34 + hematopoetik öncü hücreleri PMF'li hastalarda sağlıklı normal deneklerden 400 katı fazla izlenmektedir.

PMF'li hastaların çeşitli laboratuvar testlerinde spesifik olmayan anormallikler olabilir. Alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz, ürik asit, lökosit alkalen fosfataz ve B12 vitamini serum konsantrasyonlarında yükselmeler olabilir.[64]. Alkalen fosfatazdaki artış, karaciğer tutulumuna veya kemik hastalığına bağlı olabilir. Laktat dehidrojenazdaki artış, etkin olmayan hematopoezden kaynaklanabilir. Hiperürisemi, hematopoietik dokunun artmış döngüsünden kaynaklanır ve gut veya ürik asit taşlarına ve serum vitaminindeki artışa neden olabilir. B12, artan nötrofil kütleini yansıtır.

PMF hastalarında kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesi için çeşitli metodolojiler vardır. Tanıda klinik bulgulardan şüphelenildiğinde hastalığın ayırt edici özelliği olarak düşünülen kemik iliği fibrozunu ortaya koymak için kemik iliği değerlendirilmesi yapılmalıdır. İlik, doğrudan aspire edilebilir ve/veya biyopsi yapılabilir ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya sintigrafi ile de görüntülenebilir. Bu teknikler ilk tanı ve prognoz için ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabilir.

Kemik iliği aspirasyonunda PMF'deki kemik iliği, genellikle dry-tap olup, genellikle aspire etmek zordur. Ek olarak, tek başına aspirasyon sonuçları, işlem

başarılı olsa da, teşhis için yeterli değildir. En yaygın bulgular nötrofilik ve megakaryosit hiperplazidir. Megakaryositler genellikle hem mikro hem de makro megakaryosit olarak anormal morfolojide görülmektedir. Megakaryositlerdeki bu morfolojik değişiklikler erken/prefibrotik PMF'nin esansiyel trombositemiden ayırt edilmesine yardımcı olur. Granülositler hiperlobulasyon gösterebilir ve eritroid öncülleri normal veya artmış olabilir.

Kemik iliği biyopsisi ile fibrozisi göstermek gereklidir[65]. Hemen hemen tüm hastalarda bir dereceye kadar fibrozis görülür. İlik, gümüş boyama (retükilin lifler için) veya trikrom boyama (olgun kollajen için) ile görselleştirilir. PMF'de kemik iliği sinüzoidleri genişler ve intravasküler hematopoez vardır. Fibrozis genellikle atipik megakaryosit hiperplazisi ve kemik trabeküllerinin (osteoskleroz) kalınlaşması ve distorsiyonu ile ilişkilidir. Kemik iliği fibrozunun yarı-kantitatif derecelendirilmesi, açık PMF ve pre-PMF'yi ayırt etmek için kritiktir. Bazı hastalarda, kemik iliği belirgin bir şekilde kemik iliği fibrozu ile birlikte hipersellülerdir; buna PMF'nin hücre fazı denir.

MKG ile kemik iliği görüntülemesinde sinyalinin ana kaynağı, kemik iliği hücrelerinden ve kemik iliğinin yağ ve su içeriğinde kaynaklanmaktadır. Bu nedenle PMF'de fibrotik ilikten dolayı belirgin olarak düşük yoğunluklu bir sinyal olmaktadır; bu da yağlı kemik iliğinin fibrotik ilığe döndüğünü göstermektedir[66]. Fakat kemik iliği biyopsisi yerine evreleme veya prognostik değerlendirme için kullanılması önerilmemektedir.[67]. İzotopik kemik iliği görüntülemede eritropoetik aktivite, doğrudan demir (Fe-52 veya Fe-59) veya indiyum (In-111) izotopları kullanılarak görüntülenebilir . Bu teknikler ilik kaybı, uzamış kemiklere veya ekstramedüller eritropoez bölgelerine uzanım kalıplarını belirlemek için yararlı olabilir.

2.1.2.1 Primer Miyelofibroza Mutasyonlar

Diğer miyeloproliferatif neoplazmlarda olduğu gibi, PMF'li hastaların büyük çoğunluğunda JAK2, MPL veya CALR mutasyonlarından biri gözükmemektedir. Bu gen mutasyonlarının PMF'de görülme sıklığı aşağıdaki gibidir [26] [32, 68]

- JAK2 mutasyonu - %60-65

- CALR mutasyonu - %20-25
- MPL mutasyonu - %5
- JAK2, CALR veya MPL mutasyonu negatif (üçlü negatif) - %8-10

"Üçlü negatif" PMF'ların çok azında bilinen bu mutasyonların dışında bazı ekzon dizilerinde standart olmayan mutasyonlara sahip olabilmektedir.[69]. Bu diğer gen mutasyonlarının işlevini hastalık patogenezinde aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu mutasyonların varlığı, allel yükleri ve klinik belirtilerle olan ilişkileri, genel sağkalım ve lösemik dönüşüm ile ilişkisi halen araştırılmaktadır.

Akut lösemi, PMF tanısı ile izlenen hastaların az bir kısmında ortaya çıkar, fakat en sık saptanan ölüm nedenidir[70]. Bu hastaların birçoğu alkilleyici ajanlar veya radyoterapi ile önceden tedavi edilmemiştir [71]. Lösemik dönüşümlerin çoğu miyeloid kökenlidir. Fakat lenfoid, eritroid, megakaryositik ve mikst kökenli lösemilerle de zaman zaman karşılaşmaktadır. PMF'de lokalize lösemik blast odakları (yani granülositik sarkom veya kloroma olarak da adlandırılan miyeloid sarkom) nadiren görülmektedir. Bu konudaki en kapsamlı çalışmada; PMF'si olan 2333 hastanın 91'i (% 3.9) akut lösemik dönüşüm gelişmiş ve bu vakaların tümü miyeloid lösemi olarak tanı almıştır.[71].

PMF'li 311 hastanın ayrı bir analizinde, takip edilen süreçte iki faktör; blast oranı $\geq$ %3 ve trombosit sayısı $<100,000$ / microL lösemik transformasyonun bağımsız belirleyicileri olarak gösterilmektedir [72] Bu seride, hastaların %77'sinde hiçbirisi saptanmazken, %19'unda biri ve %4'ünde her ikisi de görülmektedir. Fakat takip edilen süreçte lösemik dönüşüm oluşmamıştır. Ayrıca tedaviye bağlı faktörler arasında eritropoez uyarıcı ajan ve danazol kullanımı yer almaktadır.

PMF'de lösemik transformasyonun gösterilmesi çoğu zaman güç olabilir, çünkü anormal hücre sayıları ve periferik kandaki olgunlaşmamış hücreler hastalık sürecinin bir parçasıdır. Ayrıca, kemik iliği biyopsisi, lösemi için açık kanıt ortaya koyamayabilir. Bu hastalarda tanı, bazen dokulardaki lösemik birikimlerinden veya otopsi esnasında konulmaktadır.

2.1.2.2 Primer Miyelofibroz Tanı Kriterleri

PMF'li hastaların ilk hastaneye başvuru şikayet ve bulguları genellikle; nonspesifik sistemik semptomlar, splenomegali ve hepatomegali (her ikisi de ekstramedüller hematopoezis sebebiyledir), anemi ve yüksek veya düşük trombosit ve lökosit sayılarıdır.

PMF'nin tanısında ilk ipucunu periferik yayma verir. Karakteristik özellikler arasında tear-drop (dakriyositler), myelofizisin karakteristik bulgusu lökoeritroblastozis (eritroid ve miyeloid öncüllerin perifere çıkması) yer alır. Ancak benzer şekilde metastatik kanserler (özellikle prostat ve meme) veya granülamatöz enfeksiyözlerde da kemik iliği infiltrasyonları bu görünüme yol açabilir. Bu nedenle tanı için kemik iliği biyopsisi yapılması gereklidir.

PMF konusunda en tecrübeli kuruluşlar olan İtalyan Hematoloji Derneği, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğer önemli merkezler [25, 37, 73] tarafından önerilen kriterler olmasına rağmen, PMF tanısı için “altın standart” yoktur. WHO kriterlerine yönelik 2016 revizyonları, prePMF ve aşık PMF için tanı kriterleri sunmaktadır [25, 37, 74]. PrePMF ve aşık PMF arasındaki ayrım önemlidir; çünkü hastalığın görünümü, sağkalımı ve progresyon paternleri açısından farklılıklar vardır[75].

Hem aşık PMF hem de prePMFde tanı için kemik iliği biyopsisi (fibrozisin yarı-kantitatif değerlendirmesi dahil) ve moleküler analiz gerekmektedir. PMF'den şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirmesinde aşağıdakilerin yapılması gerekmektedir:

- I. Konstitüsyonel semptomların değerlendirilmesi, hastalığın seyri (hastalığın olduğu dönemde alınan kan sayımı ile), transfüzyon öyküsü, trombotik ve hemorajik olaylar ve kardiyovasküler risk faktörleri sorgulanarak ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Fizik muayenede palpasyonla dalak büyüklüğü değerlendirilmelidir.
- II. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit düzeyi bakılmalıdır. Kronik miyeloid lösemiye dışlamak için periferik kandan BCR-ABL1 (flüoresan) in

situ hibridizasyon (FISH) veya ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleri ile) gönderilmelidir.

- III. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi. Bu örnek trikrom ve retikulin boyamalar için patolojik incelemeye gönderilmeli, sitogenetik ve JAK2 mutasyonları için moleküler testler gönderilmelidir. JAK2 testi negatif ise, CALR ve MPL mutasyonları için moleküler test yapılır. Eğer bunlar negatifse ve tanıdan hala şüpheleniliyorsa, diğer gen mutasyonlarının tanımlanması klonaliteyi kanıtlayabilir (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2 veya SR3B1 mutasyonu).

Aşkar PMF 2016 WHO kriteri ile tanı konulabilmesi için aşağıdaki major kriterlerin üçü de ve beraberinde en az bir minor kriter gerekmektedir[25]:

Major Kriterler

1. Kemik iliğinde megakaryositik proliferasyon ve atipi, retikülin ve/veya kollajen lif artışı (grade 2 ya da 3)
2. Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), kronik miyeloid lösemi (KML), miyelodisplastik sendrom (MDS) veya diğer miyeloid neoplazm için WHO kriterleri karşılanmıyor olması
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonunun veya başka bir klonal markırın (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2 veya SR3B1 mutasyonu) gösterilmesi veya reaktif fibrozis nedenlerinin dışlanması (örneğin; enfeksiyon, otoimmün bozukluk, kronik inflamatuvar bozukluk, tüylü hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazm, metastatik malignite veya kronik toksik miyelopati gibi)

Minör kriterler (iki ardışık ölçümde onaylanmalıdır):

1. Anemi, (komorbid hadise ile ilişkisiz olması şartıyla)
2. Lökositoz $\geq 11 \times 10^9 / L$ ($> 11,000 / \text{microL}$)
3. Palpabil splenomegali
4. Normalin üst sınırının üstünde LDH
5. Lökoeitroblastozis

Tablo 2. Aşkar PMF tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Erken prefibrotik PMF (prePMF) tanısı hastaların görünümü ET'yi taklit edebildiği için zor olabilir. 2016 WHO kriterlerine göre prePMF tanısı için aşağıdaki major kriterlerin üçü ve en az bir minor ölçüt gerektirmektedir[25]:

Major Kriterler

1. Retikül lif artışı > grade 1 olmaksızın, yaşla uyarlanmış kemik iliği hücreselliliği, granülosit proliferasyonu ve sıklıkla azalmış eritropoez ile birlikte, megakaryositik proliferasyonu ve atipi. (Grade 1 miyelofibrozis, özellikle perivasküler alanlarda birçok kesişmeler ile birlikte gevşek bir retikülün lif ağıdır)
2. PV, ET, KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazm için WHO kriterleri karşılanmıyor olması.
3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonunun veya başka bir klonal markırın (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2 veya SR3B1 mutasyonu) gösterilmesi veya reaktif fibrozis nedenlerinin dışlanması (örneğin; enfeksiyon, otoimmün bozukluk, kronik inflamatuvar bozukluk, tüylü hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazm, metastatik malignite veya kronik toksik miyelopati gibi)

Minör Kriterler (iki ardışık ölçümde onaylanmalıdır):

1. Anemi, (komorbid hadise ile ilişkisiz olması şartıyla)
2. Lökositoz $\geq 11 \times 10^9 / L$ ($> 11,000 / \text{microL}$)
3. Palpabil splenomegali
4. Normalin üst sınırının üstünde LDH

Tablo 3. Prefibrotik PMF tanı Kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

Pre-PMF'nin aşikar PMF'den ayırt edilmesi önemlidir; çünkü pre-PMF ile başvuran hastalar farklı klinik görünüm, sağkalım ve hastalık progresyonu paternlerine sahiptir [75]. Ayrıca PMF tanısı doğrulanmadan önce dikkat edilmesi gereken diğer birkaç kemik iliği fibrosis nedeni vardır. PMF nadir akut miyelofibrozis vakalarından ve diğer kronik miyelofibroz nedenlerinden ayırt edilmelidir.

Akut myelofibrozis, akut miyeloid lösemnin (AML) çok nadir bir formudur. Ateş ve pansitopeni, dakriyosit şeklindeki eritrositler ve lökoeritroblastik kan tablosu ve şiddetli kemik iliğı fibrozisinin hızlı başlangıcı ile karakterizedir[76]. Ayrıca PMF'den farklı olarak, dalak genellikle akut miyelofibroziste palpe edilemez ve bazen kemik iliğinde artmış megakaryoblastlar gösterebilir, bu da akut megakaryoblastik lösemi tanısını düşündürür.

PMF, ayrıca önemli kemik iliğı fibrozu ile birlikte de olabilen diğer kronik miyeloid bozukluklardan ayırt edilmelidir. Bunlar arasında polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), kronik miyeloid lösemi (KML), miyelodisplastik sendrom (MDS), miyelodisplastik / miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS / MPN) ve mast hücre hastalığı bulunmaktadır[77]. Bu nedenle, PMF tanısı konulmadan önce dikkatli morfolojik ve sitogenetik muayenenin yapılması zorunludur [78]. Philadelphia (Ph) kromozomunun BCR-ABL1 ile gösterilmesi KML teşhisini zorunlu kılmaktadır. Diseritropoezisin varlığı, özellikle splenomegalinin yokluğunda MDS teşhisini düşündürmektedir[77]. Kronik myelomonositik lösemi (KMML), displastik değişiklikler, monositoz, hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile birlikte hem MDS hem de MPN'nin özelliklerine sahiptir. Geleneksel Ph-negatif KMPN grubu arasında PV artmış eritrosit kütesinin varlığıyla kolayca tanımlanmaktadır. PMF ve ET arasındaki fark, öncelikle kemik iliğı morfolojisi, kemik iliğı fibrozu, splenomegali derecesi ve PMF'de periferik kan lökoeritroblastozisinin varlığına göre ayırıcı tanı yapılabilmektedir[79]. Prefibrotik PMF görünümü ET'yi taklit edebilir. Bu ikisi arasındaki fark morfolojik incelemeye göre ayırt edilebilir. Megakaryositler ET'de geniş ve olgun görünmektedir, prefibrotik PMF'de ise hiperkromatik ve düzensiz katlanmış nükleuslarla anormal olgunlaşma gösterirler[80]. Bu ayırım trombotik komplikasyonlar, genel sağkalım, lösemik transformasyon ve aşık ar miyelofibrozis progresyon oranları prefibrotik PMF'de anlamlı olarak daha kötü olduğu için önemlidir[81].

2.1.3 Sekonder Miyelofibroz

Polisitemi vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) tanılı hastalarda, PMF'yi taklit eden kemik iliğı fibrozisi gelişebilir. 10 ila 20 yıllık hastalık sonrası dönüşüm

oranları ET için %5'ten az, PV için yaklaşık %10-20'dir. PMF, post-ET MF ve post-PV MF'nin tümü miyelofibrozis (MF) olarak adlandırılır.

Uluslararası Miyelofibroz Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu, post-PV ve post-ET miyelofibrozis tanısı için aşağıdaki kriterleri önermiştir [82]:

Major Kriterler (her ikisi de gerekli):

1. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri tarafından tanımlanan PV veya ET'nin daha önceki teşhisinin belgelendirilmesi
2. Artmış kemik iliği fibrozisin varlığı

Minör Kriterler (en az ikisi olmalı):

1. Progresif anemi veya flebotomi ihtiyacının kalkması
2. Lökoeritroblastik kan tablosu
3. Splenomegali gelişmesi
4. Konstitüsyonel semptomların gelişimi (kilo kaybı, gece terlemeleri, açıklanamayan ateş)
5. Artmış serum laktat dehidrogenaz (sadece post-ET miyelofibrozis)

Tablo 4. Sekonder Miyelofibroz tanı kriterleri (2016 WHO kriterlerine göre)

2.1.4 Primer Miyelofibrozun prognozu

PMF tanılı hastalarda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada üç yıllık sağkalım oranı %52, medyan sağkalım 69 ay olarak bildirilmiştir[40]. PMF'de prognozu değerlendirmek için birçok prognostik model mevcuttur[83-86]. Bunlar içerisinde en yeni ve uluslararası olarak tanınan model DIPSS Plus'tır. Tedavi kararları için risk sınıflandırmasında kullanımı ayrı ayrı sunulmaktadır. Geliştirilen skrolama sistemleri şu şekildedir:

IPSS - Uluslararası Miyelofibroz Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu, yedi farklı merkezde PMF tanısı konulan 1054 ardışık hasta üzerinde bulgu ve semptomların sunulması ile ilgili bir prognostik skrolama sistemi (IPSS) geliştirmiştir. Yapılan çok değişkenli analizlerde tablo 5'de beş olumsuz prognostik özellik belirlenmiştir[83]:

1. Konstitüsyonel semptomların varlığı (yani, kilo kaybı> yüzde 10, gece terlemeleri veya ateş)
2. Yaş > 65 yıl
3. Hemoglobin <10 g / dL
4. Lökosit sayısı> 25.000 / microL
5. Periferik kanda blast oranı $\geq$ %1

Tablo 5. IPSS (uluslar arası prognoz skorlama sistemi)

Bu değişkenlere göre sıfır (düşük riskli) puan için median sağkalım 135 ay, bir (orta risk-1) puan için median sağkalım 95 ay, iki (orta risk-2) puan için median sağkalım 48 ay ve ≥ 3 (yüksek risk) puan için median sağkalım 27 olarak gösterilmiştir.

Dinamik IPSS / DIPSS- Bu risk faktörlerinin edinilmesinin zamana ve aynı zamanda yaşlara (yani Dinamik IPSS [DIPSS] ve yaşa göre ayarlanmış IPSS) ters etkilerini dikkate alacak şekilde değiştirilmiştir[87]. DIPSS aşağıdaki gibi hesaplanır:

1. Yaş> 65 yıl - 1 puan
2. Lökosit sayısı> 25,000 / microL - 1 puan
3. Hemoglobin <10 g / dL - 2 puan
4. Periferik kanda blast oranı $\geq$ %1 - 1 puan
5. Konstitüsyonel semptomların varlığı - 1 puan

Tablo 6. Dinamik IPSS – yaşa göre ayarlanmış prognoz skorlama sistemi

1-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-6 puan yüksek risk olarak belirlenmiştir. Ayrı bir analizde, DIPSS, PMF'li bireylerin akut miyeloid lösemiye ilerlemesini öngörmüştür[88]. Düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek risk kategorilerinde, blast fazı gelişiminin insidansı, 100 hasta-yılı için sırasıyla %0.3, %0.7, %2.6 ve %8.6 idi. Takipler sırasında DIPSS'lerin kötüleşmesi, lösemik transformasyon için yüksek bir risk öngördüğü görülmüştür.

DIPSS Plus – DIPSS prognostik faktörlerine ilave olarak eritrosit transfüzyonu ihtiyacı ve trombositopeni (<100000 micronL) ve kötü karyotipin saptanması eklenmiştir. Kötü karyotip; kompleks karyotip veya +8, -7 / 7q-, i (17q), -5 / 5q-, 12p-, inv (3) veya 11q23 anomalilerini içermesi olarak tanımlanmıştır[89,

90], oluşmaktadır[91]. Bu üç ek risk faktörünün DIPSS skoruna eklenmesiyle oluşan DIPSS Plus skora sisteminde sağkalım hesaplamak için aşağıdaki gibi puanlama oluşturulmaktadır[92]:

DIPSS düşük risk skoru ----- 0 puan
DIPSS orta-1 risk puanı ----- 1 puan
DIPSS orta-2 risk puanı ----- 2 puan
DIPSS yüksek risk skoru ----- 3 puan
Anormal karyotip ----- 1 puan
Trombosit sayısı <100,000 / microL ----- 1 puan
Transfüzyon ihtiyacı ----- 1 puan

Tablo 7. DIPSS plus skora sistemi

DIPSS Plus skora sistemi bir çalışmada görülen 793 ardışık hasta grubuna uygulandığında, 0 puan (düşük riskli) için median sağkalım 15.4 yıl, 1 puan (orta-1 risk) için sağkalım 6.5 yıl, 2-3 puan (orta-2 risk) için sağkalım 2.9 yıl ve 4-6 puan (yüksek risk) sağkalım 1.3 yıl olarak belirlenmiştir. 60 yaş altı hastalarda ise median sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu ve prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır[93].

Lösemik dönüşümü öngörmek ve prognostik bir model oluşturmak için üç ek risk faktöründen ikisi (yani, anormal karyotip, trombosit sayısı <100,000 / mikrol) kullanılmaktadır. Bu iki risk faktörüne sahip olmayan veya bu risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olanlar, sırası ile %12 ve %31 oranında lösemik dönüşüm riski taşımaktadır.

PMF'li 127 hasta üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada, bir dizi sitokinin belirgin şekilde artmış seviyeleri bulunmuştur [94]. Bu sitokinlerden (IL-8 ve IL-2R) ikisine dayanan bir risk modeli, DIPSS Plus orta-1 ve orta-2 risk kategorilerinde prognostik olarak farklı gruplar belirlemiştir [94].

JAK2, CALR ve MPL mutasyonlarının klinik etkisi PMF tanılı hastaların incelendiği bir analizde[95]: JAK2, CALR ve MPL'deki mutasyonlar sırasıyla %60, %21 ve %6 bulunmuştur. Üçlü negatif durum (yani JAK2, CALR ve MPL mutasyonları negatif) ise %12 olarak bulunmuştur. JAK2 mutasyonu olan hastalarda

median sağkalım 5.9 yıl, CALR mutasyonu olan hastalarda 15.9 yıl, MPL mutasyonu olan hastalarda 9.9 yıl ve "üçlü negatif" hastalar için medyan sağkalım 2.3 yıl olarak görülmüştür.

PMF'da somatik mutasyonların prognostik önemini belirlemek için 879 hastanın incelendiği bir çalışmada ASXL1, SRSF2, EZH2, TET2, DNMT3A, CBL, IDH1, IDH2, MPL ve JAK2 mutasyonlarının analiz edildiği bir çalışmada[96]; bu mutasyonların arasından ASXL1, SRSF2 ve EZH2 mutasyonları birbirinden bağımsız olarak sağkalımı kısaltmıştır. Ancak sadece ASXL1 mutasyonları DIPSS Plus modelinde anormal karyotip olarak skorlamaya dahil edilmektedir.

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), hematoloji poliklinik ve servislerinde takip edilen esansiyel trombositemi, primer miyelofibroz ve sekonder miyelofibroz (PV sonrası miyelofibroz ve ET sonrası miyelofibroz) tanılı toplamda 61 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların mevcut tanıları güncel tanı kriterleri ile karşılaştırılarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Hematoloji uzmanları tarafından ET, PMF, SMF tanıları kesin olarak doğrulanmış hastalar
- On sekiz yaş üstü hastalar
- JAK2, MPL, CALR mutasyon sonuçları bilinen takipleri ve dosyaları eksiksiz olan hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Güncel tanı kriterlerine göre ET, PMF ve Sekonder MF tanısı dışlanan hastalar,
- Tanı sonrası takiplerine gelmemiş olan, dosyaları eksik bilgi içeren ve dosyalarına ulaşılamayan hastalar

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilme – edilmeme kriterleri

Çalışmaya dahil edilen ET, PMF ve sekonder MF (ET sonrası gelişen MF ve PV sonrası gelişen MF) olgularında; JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarının sıklığı incelenmiştir. Ayrıca bu mutasyonları olguların klinik seyirlerinde meydana gelen major kanama ve tromboz üzerine etkisi, klinik semptomlar ile ilişkileri, laboratuvar bulguları, yaş, cinsiyet ile ilişkisi, prognoz ve prognoz skorlama sistemleri üzerine etkileri araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmada incelenen parametreler hastaların takip dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından edinilmiştir. Bu parametreler takipleri sırasında istenen JAK2, MPL, CALR mutasyon analiz sonuçları, yaş, cinsiyet bilgileri, ve başvuruları sırasında rutin tetkiklerinde istenen kan sayımı, biyokimya sonuçları, kemik iliği incelemeleri, periferik kan yaymaları, muayeneleri sonrası raporlanan dalak boyutları, major kanama, tromboz öyküsü, konstitüsyonel semptomların, kaşıntının olup olmaması ve bu parametrelerden hesaplanan prognoz skorlamalarıdır.

Tüm olguların verileri IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics Version 22.0 (Chicago, IL, ABD) programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildiğinde tüm dağılımların ($p < 0.05$) normal dağılıma uymadığı tespit edildiğinden analizlerde non-parametrik testler uygulandı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen gruplar, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi ise Ki-Kare testi ve ki kare exact testi işe gerçekleştirildi. Değişkenlerin karşılaştırmasında sonuçlar %95 güven düzeyinde ele alınarak $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

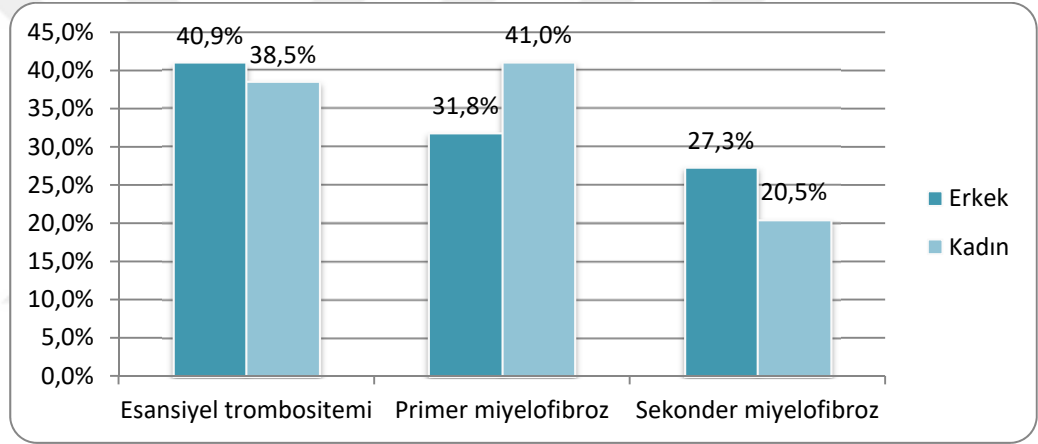
4 BULGULAR

Çalışmaya ET tanılı 9 erkek, 15 kadın hasta; PMF tanılı 7 erkek, 16 kadın hasta, sekonder MF tanılı 6 erkek, 8 kadın hasta dahil edilmiştir. Tablo 9’da olguların tanı durumuna göre cinsiyet dağılımları ki –kare testi ile karşılaştırılmıştır. Test değeri ($p > 0.05$) bulunduğundan cinsiyete göre hastalık tanısı dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo9. Olguların tanı durumuna göre cinsiyet ve yaş özelliklerinin dağılımları

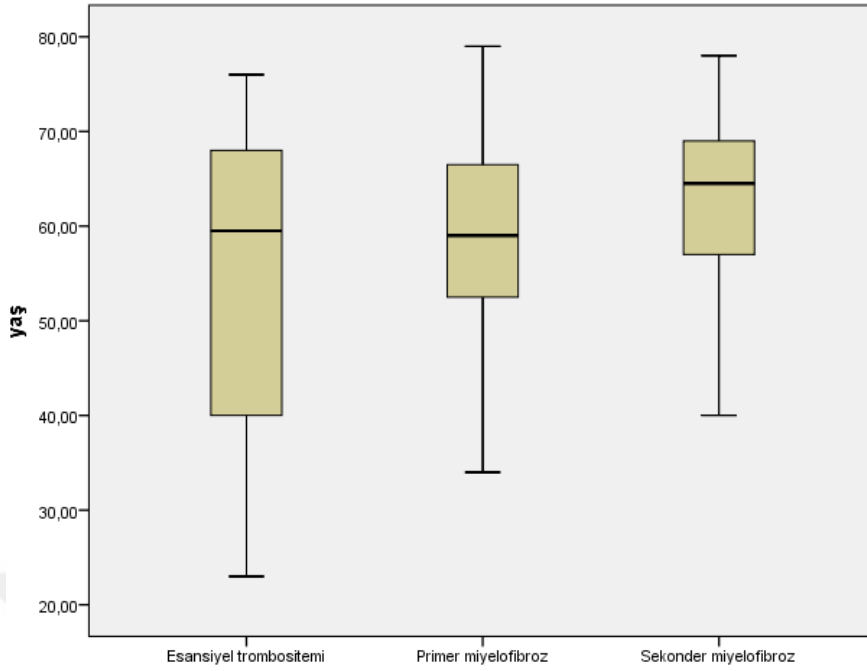
Demografik Özellik		Tanı								p
		Esansiyel trombositemi		Primer miyelofibroz		Sekonder miyelofibroz		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	9	37,5%	7	30,4%	6	42,8%	22	36,0%	.734 ^a
	Kadın	15	62,5%	16	69,6%	8	57,2%	39	64,0%	
	Total	24	39.3%	23	37.3%)	14	23%	61	100,0%	
Yaş		Mean (Median)±SD		Mean (Median)±SD		Mean (Median)±SD		Mean (Median)±SD		.370 ^b
		54,63 (59.5) ±15,79		59,09(59)±10,40		62,36(64.5)±11,09		58,08 (60)±13,09		

α : Ki-kare test β : Kruskal Wallis test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$



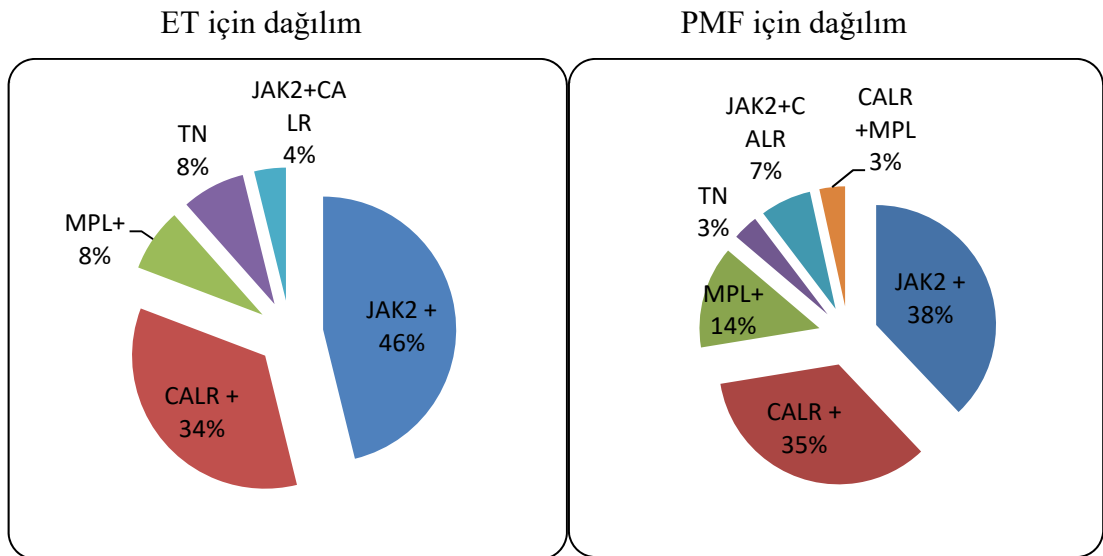
Şekil 1. Hastalık tanısına göre olguların cinsiyet dağılımı

Olguların tanı durumuna göre cinsiyet dağılımında; %36.1 oranından erkek ve %63.9 oranında kadın katılımcının yer aldığı araştırmamızda, erkeklerin %40.9'u ET, %31.8'i PMF, %27.3'ü Sekonder MF, kadın hastalarda; %38,5 oranında ET, %41.0 PMF, %20.5 oranında Sekonder MF şeklinde dağılım tespit edilmiştir.



Şekil 2. Hastalık tanısına göre olguların yaş dağılımı

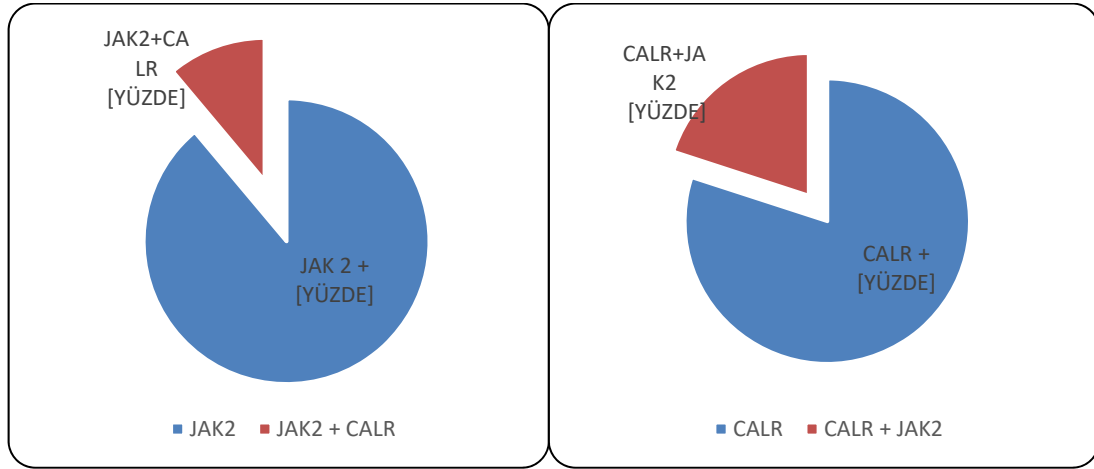
Olguların yaş dağılımında ise örneklemin toplamından 58,08 (60)±13,09 değeri elde edilmiştir. Hastalık gruplarına göre yaş dağılımı şekil 2’de gösterilmiştir. ET hastalarında 54,63 (59.5) ±15,79, PMF hastalarında 59,09(59)±10,40 ve Sekonder MF tanısı olan hastalarda ise 62,36(64.5)±11,09 olarak bulunmuştur. Test olasılık değeri ($p>0.05$) bulunduğundan hastalık tanısına göre yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmaktadır.



Şekil 3a. ET ve PMF tanılı olguların mutasyon dağılımları

PV sonrası sekonder MF

ET sonrası sekonder MF



Şekil 3b. Sekonder MF tanılı olguların mutasyon dağılımları

ET tanılı hastaların %46'sı JAK2 pozitif, %35'i CALR pozitif, %8'i MPL pozitif, %4'ü JAK2 ve CALR pozitif ve %8'i de üçlü negatif hastalardan oluşmaktadır. PMF tanılı hastaların ise %38'i JAK2 pozitif, %34'ü CALR pozitif, %14'ü MPL pozitif, %7'si JAK2 ve CALR pozitif, %3'ü CALR ve MPL pozitif ve %3'ü de üçlü negatif hastalardan oluşmaktadır. Şekil 3a'da mutasyon dağılımları gösterilmiştir. Sekonder MF'lu hastalarda PV sonrası gelişen MF'lu 9 hastanın tamamında JAK2 pozitif, bu 9 hastanın 1'inde (%11'inde) JAK2 ve CALR birlikte pozitif izlenmiştir. ET sonrası gelişen MF'lu 5 hastanın tamamında CALR mutasyonu pozitif, bu 5 hastanın 1'inde (%20'sinde) CALR ve JAK2 birlikte pozitif izlenmiştir. Şekil 3b'de mutasyon dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 10. Olguların tanı durumuna göre JAK2 mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Mutasyon			Tanı			Total	p
			Esansiyel trombositemi (n=24; %39.3)	Primer miyelofibroz (n=23; %37.3)	Sekonder miyelofibroz (n=14; %23)		
JAK2	Negatif	n	12	12	4	28	.330 ^a
		%	50,0%	52,2%	28,6%	45,9%	
	Pozitif	n	12	11	10	33	
		%	50,0%	47,8%	71,4%	54,1%	

^a:Ki-kare test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tablo 10’da olguların tanı durumuna göre JAK2 mutasyonu dağılımları ki – kare testi ile karşılaştırılmıştır. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğundan JAK2 mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumuna göre hastalık tanısı dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 11. Olguların JAK2 mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Mutasyon			JAK2		Total	p
			Negatif (n=28; 45,9%)	Pozitif (n=33; 54,1%)		
Cinsiyet	Erkek	n	9	13	22	.557 ^a
		%	40,9%	59,1%	100,0%	
	Kadın	n	19	20	39	
		%	48,7%	51,3%	100,0%	
Total		n	28	33	61	
		%	45,9%	54,1%	100,0%	
Yaş			Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	.274 ^β
			55.68 (58) ±14.63	60.12(62)±11.46	58.08(60)±13,09	

α :Ki-kare test β : Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Olguların %45.9’unun JAK2 mutasyon dağılımı negatif, %54.1’inin ise JAK2 mutasyonu pozitif olduğu anlaşılmaktadır. Erkeklerin %59.1’i pozitifken kadın hastalarda bu oran %51.3’tür. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğundan cinsiyete göre JAK2 mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Mutasyon durumuna göre hastaların yaş ortalamaları, mutasyon pozitif olan hastalarda 60.12(62)±11.46 iken mutasyon negatif olan hastalarda 55.68 (58) ±14.63 bulunmuştur. Test olasılık değeri ise ($p>0.05$) bulunduğundan mutasyon durumuna göre yaş ortalamaları arasından anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 12. Olguların JAK2 mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

		JAK2 Mutasyonu		p^{β}
		Negatif	Pozitif	
		Mean (Median) $\pm$ SD	Mean (Median) $\pm$ SD	
ET	Hemoglobin	10,43(10,45) $\pm$ 1,16	13,20(13,05) $\pm$ 1,10	.00**
	Hematokrit	32,48 (32,60) $\pm$ 3,01	39,38(39,95) $\pm$ 3,38	.00**
	Lökosit	8802,5(7590) $\pm$ 2881,81	9137,50(9390) $\pm$ 2344,52	.758
	Trombosit	986583(953500) $\pm$ 160686,85	1076920(1046000) $\pm$ 407520,35	.242
	Laktat D.	223,83(214,50) $\pm$ 36,42	196,50200 $\pm$ 36,13	.347
	Splenomegali	142,50(141,50) $\pm$ 6,14	141,00(140) $\pm$ 14,63	.97
PMF	Hemoglobin	9,63(9,65) $\pm$ 1,27	10,81(11) $\pm$ 1,10	.051
	Hematokrit	29,55(30,20) $\pm$ 4,51	32,96(33,5) $\pm$ 2,94	.091
	Lökosit	9126,67(9075) $\pm$ 4904,24	10431,82(10230) $\pm$ 5024,37	.580
	Trombosit	210333(219000) $\pm$ 134698,54	210000(164000) $\pm$ 134621,69	.928
	Laktat D.	816,83(629,00) $\pm$ 391,27	626,00(652) $\pm$ 98,27	.523
	Splenomegali	212,83(202) $\pm$ 45,41	190,27(193) $\pm$ 20,46	.345
Sekonder MF	Hemoglobin	9,00(9,25) $\pm$,88	10,95(11,05) $\pm$ 1,39	.014*
	Hematokrit	28,85(29,20) $\pm$ 1,76	34,29(34,75) $\pm$ 3,43	.13
	Lökosit	11550(10955) $\pm$ 3584,05	10777(10810) $\pm$ 2328,95	.637
	Trombosit	334000(338500) $\pm$ 69431,02	267300(254000) $\pm$ 135276,71	.304
	Laktat D.	488,75(496,5) $\pm$ 36,42	626,80(476,5) $\pm$ 286,35	.945
	Splenomegali	185,50(176,5) $\pm$ 29,56	215,70(216,5) $\pm$ 33,33	.188

β : Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

ET tanılı hastalarda JAK2 mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre laboratuvar ve klinik bulgu ortalamaları tablo 12’de Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmıştır. Bakılan lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğu anlaşılmıştır. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde ise JAK2 mutasyon durumuna göre ($p<0.05$) anlamlı farklılık söz konusudur. Hemoglobin için mutasyon pozitif ortalaması 13,20(13,05) $\pm$ 1,10 , mutasyon negatif ortalamasından 10,43(10,45) $\pm$ 1,16 yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Hematokrit için mutasyon pozitif ortalaması 39,38(39,95) $\pm$ 3,38, mutasyon negatif ortalamasından 32,48(32,60) $\pm$ 3,01 yüksek olduğu anlaşılmıştır.

PMF tanılı hastalarda JAK2 mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre laboratuvar ve klinik bulgu ortalamalarının Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmasında hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, LDH ve

splenomegali parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır.

Sekonder MF tanısı alan hastalarda JAK2 mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre klinik bulgu ortalamalarının Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmasında hematokrit, lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Hemogloblin için mutasyon pozitif ortalaması $10,95(11,05)\pm 1,39$, mutasyon negatif ortalamasından $9,00(9,25)\pm 0,88$ yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 13. Olguların tanı durumuna göre MPL mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Mutasyon			Tanı			Total	p
			Esansiyel trombositemi (n=24; %39.3)	Primer miyelofibro (n=23; % 37.3)	Sekonder miyelofibro (n=14; %23)		
MPL	Negatif	n	22	19	14	55	.216 ^a
		%	91,7%	82,6%	100,0%	90,2%	
	Pozitif	n	2	4	0	6	
		%	8,3%	17,4%	0,0%	9,8%	

*a:Ki-kare test * $p<0.05$ ** $p<0.01$*

Olguların tanı durumuna göre MPL mutasyonu dağılımları tablo 13’de ki – kare testi ile karşılaştırılmıştır. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğundan MPL mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumuna göre hastalık tanısı dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 14’de olguların %90,2’sinin MPL mutasyon dağılımı negatif, %9,8’inin ise MPL mutasyonu pozitif olduğu anlaşılmaktadır. Erkeklerin %9,1’i pozitifken kadın hastalarda bu oran %10,3’tür. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğundan cinsiyete göre MPL mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Mutasyon durumuna göre hastaların yaş ortalamaları, mutasyon pozitif olan hastalarda $58.83(59.5)\pm 13.96$ iken mutasyon negatif olan hastalarda $58 (61) \pm 13.12$ bulunmuştur. Test olasılık değeri ise ($p>0.05$) bulunduğundan mutasyon durumuna göre yaş ortalamaları arasından anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 14. Olguların MPL mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Mutasyon			MPL		Total	p
			Negatif (n=28; 45,9%)	Pozitif (n=33; 54,1%)		
Cinsiyet	Erkek	n	20	2	22	.883 ^a
		%	90,9%	9,1%	100,0%	
	Kadın	n	35	4	39	
		%	89,7%	10,3%	100,0%	
Total		n	55	6	61	
		%	90,2%	9,8%	100,0%	
Yaş			Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	.904 ^β
			58 (61) ±13.12	58.83(59.5)±13.96	58.08(60)±13,09	

^a:Ki-kare test ^β: Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Tablo 15. Olguların MPL mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

		MPL Mutasyonu		p ^β
		Negatif	Pozitif	
		Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	
ET	Hemoglobin	11,96(12,20)±1,80	10,20(10,20)±,28	.145
	Hematokrit	36,41(37,05)±4,62	30,65(30,65)±1,06	.087
	Lökosit	8790,9(8265)±2556,6	10940(10904)±2602,1	.268
	Trombosit	1041547,7(993000)±318535,2	924000(924000)±60811,18	.305
	LDH	223,83(214,50)±36,42	196,50(200)±36,13	.300
	Splenomegali	141,67(140)±11,03	<120 altı	-
PMF	Hemoglobin	10,08(10,10)±,38	10,73(11)±,85	.286
	Hematokrit	30,75(31,10)±4,29	33,23(34,25)±2,88	.188
	Lökosit	9479,4(8650)±5282,3	11040(10805)±2344,03	.737
	Trombosit	194789,4(164000)±125449,6	283250,0(263500)±154571,18	.250
	LDH	816,83(629)±391,27	626,00(652)±98,27	.062
	Splenomegali	208,05(200)±37,33	173,50(172)±15,95	.062
Sekonder MF	Hemoglobin	10,39(10,15)±1,53		-
	Hematokrit	32,74(32,20)±3,92		-
	Lökosit	10997,8(10810)±36116,2		-
	Trombosit	286357,14(266000)±121487,96		-
	LDH	488,75(496,50)±36,42		-
	Splenomegali	207,07(203,5)±34,22		-

^β: Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Tablo 15’de ET ve PMF tanılı hastalarda MPL mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre laboratuvar ve klinik bulgu ortalamalarının Mann whitney U test testi ile tablo 15’de karşılaştırılmıştır. Hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametreleri ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Sekonder miyelofibroz tanılı hastalarda MPL mutasyonu pozitif olgu olmaması sebebiyle karşılaştırılamamıştır.

Olguların tanı durumuna göre CALR mutasyonu dağılımları tablo 16’da ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğundan CALR mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumuna göre hastalık tanısı dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 16. Olguların tanı durumuna göre CALR mutasyonu dağılımları karşılaştırması

Mutasyon			Tanı			Total	p
			Esansiyel trombositemi (n=24; %39.3)	Primer miyelofibroz (n=23; % 37.3)	Sekonder miyelofibroz (n=14; %23)		
CALR	Negatif	n	15	13	8	36	.905 ^a
		%	62,5%	56,5%	57,1%	59,0%	
	Pozitif	n	9	10	6	25	
		%	37,5%	43,5%	42,9%	41,0%	

*a: Ki-kare test * $p<0.05$ ** $p<0.01$*

Tablo 17. Olguların CALR mutasyon durumuna göre cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Mutasyon			CALR		Total	p
			Negatif (n=28; 45,9%)	Pozitif (n=33; 54,1%)		
Cinsiyet	Erkek	n	14	8	22	.582 ^a
		%	63,6%	36,4%	100,0%	
	Kadın	n	22	17	39	
		%	56,4%	43,6%	100,0%	
Total		n	36	25	61	
		%	59,0%	41,0%	100,0%	
Yaş			Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	Mean (Median)±SD	.547 ^β
			57.56 (60) ±12.09	58.84(61)±14.63	58.08(60)±13,09	

*a: Ki-kare test β: Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$*

Tablo 17’de görüldüğü gibi olguların %59’unun CALR mutasyon dağılımı negatif, %41’inin ise CALR mutasyonu pozitif olduğu anlaşılmaktadır. Erkeklerin %36.4’ü pozitifken kadın hastalarda bu oran %43.6’dır. Test değeri ($p>0.05$) bulunduğu cinsiyete göre CALR mutasyonunun pozitif ve negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Mutasyon durumuna göre hastaların yaş ortalamaları, mutasyon pozitif olan hastalarda $58.84(61)\pm14.63$ iken mutasyon negatif olan hastalarda $57.56(60)\pm12.09$ bulunmuştur. Test olasılık değeri ise ($p>0.05$) bulunduğu mutasyon durumuna göre yaş ortalamaları arasından anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 18. Olguların CALR mutasyon durumuna göre laboratuvar bulguları karşılaştırması

		CALR Mutasyonu		p^{β}
		Negatif	Pozitif	
		Mean (Median) $\pm$ SD	Mean (Median) $\pm$ SD	
ET	Hemoglobin	12,56(13) $\pm$ 1,84	10,58(10,70) $\pm$,75	.005**
	Hematokrit	37,85(39,60) $\pm$ 4,85	32,74(32,90) $\pm$ 2,08	.008**
	Lökosit	9423,3(9130) $\pm$ 2012,99	8214,4(7580) $\pm$ 3307,9	.275
	Trombosit	1036403,3(986000) $\pm$ 366931,2	1024000,00(998000) $\pm$ 185062,15	1
	LDH	201,53(203)41,96	224,56(219) $\pm$ 26,93	.210
	Splenomegali	136,25(134) $\pm$ 11,62	146,00(145) $\pm$ 9,46	.413
PMF	Hemoglobin	10,74(11) $\pm$ 1,41	9,49(9,65) $\pm$,74	.006**
	Hematokrit	32,83(34) $\pm$ 4,00	29,04(30,15) $\pm$ 3,39	.008**
	Lökosit	12360,77(11000) $\pm$ 4307,2	8208(7130) $\pm$ 5054,17	.316
	Trombosit	209461,5(196000) $\pm$ 125051,07	211100,00(180000) $\pm$ 146493,42	.976
	LDH	621,08(652) $\pm$ 105,57	861,40(630) $\pm$ 412,23	.312
	Splenomegali	196,46(193) $\pm$ 5,24	209,30(210) $\pm$ 39,37	.410
Sekonder MF	Hemoglobin	11,30(11,45) $\pm$ 1,15	9,18(9,25) $\pm$ 1,08	.005**
	Hematokrit	35,35(36,50) $\pm$ 2,70	29,25(29,20) $\pm$ 2,07	.003**
	Lökosit	11503,7(11005) $\pm$ 1769,1	10323(9535) $\pm$ 3531,9	.426
	Trombosit	224875,00(221500) $\pm$ 101912,3	368333,33(352500) $\pm$ 8597,50	.029*
	LDH	613,00(476,5) $\pm$ 291,32	553,17(496,5) $\pm$ 194,94	1
	Splenomegali	221,13(229) $\pm$ 35,47	188,33(190) $\pm$ 23,39	.142

β : Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

ET tanılı hastalarda CALR mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre laboratuvar ve klinik bulgu ortalamalarının tablo 18’de Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmasında lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali

parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Hemoglobin ve Hematokrit değerlerinde ise CALR mutasyon durumuna göre ($p<0.05$) anlamlı farklılık söz konusudur. Hemoglobin için mutasyon pozitif ortalaması $10,58(10,70)\pm,75$, mutasyon negatif ortalamasından $12,56(13)\pm1,84$ düşük olduğu anlaşılmaktadır. Hematokrit için mutasyon pozitif ortalaması $32,74(32,90)\pm2,08$, mutasyon negatif ortalamasından $37,85(39,60)\pm4,85$ düşük olduğu anlaşılmıştır.

PMF tanılı hastalarda CALR mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre laboratuvar ve klinik bulgu ortalamalarının Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmasında lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Hemoglobin ve Hematokrit değerlerinde ise CALR mutasyon durumuna göre ($p<0.05$) anlamlı farklılık söz konusudur. Hemoglobin için mutasyon pozitif ortalaması $9,49(9,65)\pm,74$, mutasyon negatif ortalamasından $10,74(11)\pm1,41$ düşük olduğu anlaşılmaktadır. Hematokrit için mutasyon pozitif ortalaması $29,04(30,15)\pm3,39$, mutasyon negatif ortalamasından $32,83(34)\pm4,00$ düşük olduğu anlaşılmıştır.

Sekonder MF tanılı hastalarda CALR mutasyonunun negatif ve pozitif olma durumuna göre klinik bulgu ortalamalarının Mann whitney U test testi ile karşılaştırılmasında lökosit, LDH ve splenomegali parametrelerinde ($p>0.05$) bulunduğundan anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Hemoglobin, Hematokrit ve Trombosit değerlerinde ise CALR mutasyon durumuna göre ($p<0.05$) anlamlı farklılık söz konusudur. Hemoglobin için mutasyon pozitif ortalaması $9,18(9,25)\pm1,08$, mutasyon negatif ortalamasından $11,30(11,45)\pm1,15$ düşük olduğu anlaşılmaktadır. Hematokrit için mutasyon pozitif ortalaması $29,25(29,20)\pm2,07$, mutasyon negatif ortalamasından $35,35(36,50)\pm2,70$ düşük olduğu anlaşılmıştır. Trombosit için mutasyon pozitif ortalaması $368333,33(352500)\pm8597,50$, mutasyon negatif ortalamasından $224875,00(221500)\pm101912,3$ yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 19. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların JAK2 mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

			JAK2				
			Negatif		Pozitif		
			n	%	n	%	
Esansiyel trombositemi	Ateş terleme	Yok	9	75,0%	10	83,3%	.615
		Var	3	25,0%	2	16,7%	
	Pruritis	Yok	10	83,3%	11	91,7%	.537
		Var	2	16,7%	1	8,3%	
	Splenomegali	Yok	8	66,7%	7	58,3%	.673
		Var	4	33,3%	5	41,7%	
	Tromboz	Yok	8	66,7%	7	58,3%	.673
		Var	4	33,3%	5	41,7%	
	Hemoraji	Yok	9	75,0%	11	91,7%	.590
		Var	3	25,0%	1	8,3%	
Primer miyelofibroz	Ateş terleme	Yok	4	33,3%	9	81,8%	.036*
		Var	8	66,7%	2	18,2%	
	Pruritis	Yok	11	91,7%	9	81,8%	.590
		Var	1	8,3%	2	18,2%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	12	100,0%	11	100,0%	
	Tromboz	Yok	10	83,3%	8	72,7%	.640
		Var	2	16,7%	3	27,3%	
	Hemoraji	Yok	11	91,7%	11	100,0%	.328
		Var	1	8,3%	0	0,0%	
Sekonder miyelofibroz	Ateş terleme	Yok	4	100,0%	6	60,0%	.251
		Var	0	0,0%	4	40,0%	
	Pruritis	Yok	3	75,0%	6	60,0%	.597
		Var	1	25,0%	4	40,0%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	4	100,0%	10	100,0%	
	Tromboz	Yok	1	25,0%	5	50,0%	.580
		Var	3	75,0%	5	50,0%	
	Hemoraji	Yok	4	100,0%	9	90,0%	.512
		Var	0	0,0%	1	10,0%	

θ : ki-kare Exact test * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Tablo 19’da esansiyel trombositemi tanılı olguların JAK2 mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Primer miyelofibroz tanılı olguların JAK2 mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri ateş, terleme şikayeti haricindeki tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. JAK2 mutasyon durumuna göre ateş, terleme şikayeti $p<0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanmıştır. Mutasyon pozitif olanlarda ateş terleme şikayeti %18 iken, mutasyon negatif olanlarda %66.7 olarak gerçekleşmiştir ve negatif korelasyon saptanmıştır.

Sekonder MF tanılı olguların JAK2 mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Tablo 20’de esansiyel trombositemi tanılı olguların MPL mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Primer miyelofibroz tanılı olguların MPL mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Sekonder miyelofibroz tanılı olguların MPL mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında test olasılık değerleri vaka azlığından hesaplanamamıştır.

Tablo 20. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların MPL mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

			MPL				p ^θ
			Negatif		Pozitif		
			n	%	n	%	
Esansiyel trombositemi	Ateş terleme	Yok	17	77,3%	2	100,0%	.449
		Var	5	22,7%	0	0,0%	
	Pruritis	Yok	19	86,4%	2	100,0%	.577
		Var	3	13,6%	0	0,0%	
	Splenomegali	Yok	13	59,1%	2	100,0%	.511
		Var	9	40,9%	0	0,0%	
	Tromboz	Yok	14	63,6%	1	50,0%	.703
		Var	8	36,4%	1	50,0%	
	Hemoraji	Yok	18	81,8%	2	100,0%	.509
		Var	4	18,2%	0	0,0%	
Primer miyelofibroz	Ateş terleme_	Yok	12	63,2%	1	25,0%	.281
		Var	7	36,8%	3	75,0%	
	Pruritis	Yok	16	84,2%	4	100,0%	.394
		Var	3	15,8%	0	0,0%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	19	100,0%	4	100,0%	
	Tromboz	Yok	15	78,9%	3	75,0%	.862
		Var	4	21,1%	1	25,0%	
	Hemoraji	Yok	18	94,7%	4	100,0%	.639
		Var	1	5,3%	0	0,0%	
Sekonder miyelofibroz	Ateş terleme	Yok	10	71,4%	0	0,0%	-
		Var	4	28,6%	0	0,0%	
	Pruritis	Yok	9	64,3%	0	0,0%	-
		Var	5	35,7%	0	0,0%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	14	100,0%	0	0,0%	
	Tromboz	Yok	6	42,9%	0	0,0%	-
		Var	8	57,1%	0	0,0%	
	Hemoraji	Yok	13	92,9%	0	0,0%	-
		Var	1	7,1%	0	0,0%	

θ : ki-kare Exact test *p<0.05 **p<0.01

Tablo 21. ET, PMF ve Sekonder MF tanılı olguların CALR mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırması

			CALR				p ^θ
			Negatif		Pozitif		
			n	%	n	%	
Esansiyel trombositemi	Ateş terleme	Yok	13	86,7%	6	66,7%	.326
		Var	2	13,3%	3	33,3%	
	Pruritis	Yok	14	93,3%	7	77,8%	.533
		Var	1	6,7%	2	22,2%	
	Splenomegali	Yok	11	73,3%	4	44,4%	.212
		Var	4	26,7%	5	55,6%	
	Tromboz	Yok	8	53,3%	7	77,8%	.389
		Var	7	46,7%	2	22,2%	
	Hemoraji	Yok	14	93,3%	6	66,7%	.130
		Var	1	6,7%	3	33,3%	
Primer miyelofibroz	Ateş terleme	Yok	8	61,5%	5	50,0%	.685
		Var	5	38,5%	5	50,0%	
	Pruritis	Yok	11	84,6%	9	90,0%	1
		Var	2	15,4%	1	10,0%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	13	100,0%	10	100,0%	
	Tromboz	Yok	9	69,2%	9	90,0%	.339
		Var	4	30,8%	1	10,0%	
	Hemoraji	Yok	13	100,0%	9	90,0%	.435
		Var	0	0,0%	1	10,0%	
Sekonder miyelofibroz	Ateş terleme	Yok	4	50,0%	6	100,0%	.046*
		Var	4	50,0%	0	0,0%	
	Pruritis	Yok	4	50,0%	5	83,3%	.301
		Var	4	50,0%	1	16,7%	
	Splenomegali	Yok	0	0,0%	0	0,0%	-
		Var	8	100,0%	6	100,0%	
	Tromboz	Yok	4	50,0%	2	33,3%	.627
		Var	4	50,0%	4	66,7%	
	Hemoraji	Yok	8	100,0%	5	83,3%	.429
		Var	0	0,0%	1	16,7%	

θ : ki-kare Exact test *p<0.05 **p<0.01

Tablo 21’de ET tanılı olguların CALR mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için p>0.05 olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. PMF tanılı olguların CALR mutasyon

durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Sekonder MF tanılı olguların CALR mutasyon durumuna göre klinik bulguların karşılaştırmasında hesaplanan test olasılık değeri ateş ve terleme hariç tüm bulgular için $p>0.05$ olduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Mutasyon pozitif olanlarda ateş ve terleme şikayeti saptanmaz iken, mutasyon negatif olanlarda ateş ve terleme %100 saptanmıştır. Bu bulgu ile CALR mutasyonu arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir.

Tablo 22. Hastalık tanısı açısından JAK2 mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

			JAK2		p^{β}
			Negatif	Pozitif	
			Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Hastalık	Esansiyel trombositemi	Retükilin lif derecesi	,50 $\pm$,52	,42 $\pm$,51	.755
		Blast oranı %	,17 $\pm$,39	,33 $\pm$,65	.713
	Primer miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	3,00 $\pm$,43	3,00 $\pm$,00	1
		Blast oranı %	2,25 $\pm$ 2,77	,64 $\pm$,81	.048*
		Dipps skoru	3,25 $\pm$ 1,22	1,45 $\pm$ 1,21	.004**
	Sekonder miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	2,75 $\pm$,96	2,90 $\pm$,57	.633
		Blast oranı %	,75 $\pm$,50	,80 $\pm$,92	.940
		Dipps skoru	3,00 $\pm$,82	2,00 $\pm$ 1,41	.142

β : Mann whitney U test * $p<0.05$ ** $p<0.01$

ET tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu durumuna göre retükilin lif derecesi ve blast oranı tablo 22’de görüldüğü üzere test olasılık değeri $p>0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. PMF tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu durumuna göre retükilin lif derecesi için test olasılık değeri $p>0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Blast oranı ve dipps skorunda test olasılık değeri $p<0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık olduğu anlaşılmıştır. Blast oranı mutasyon pozitif ortalama değeri (0,64 $\pm$ 0,81); negatif ortalama değerinden (2,25 $\pm$ 2,77) düşüktür. Dipps skoru oranı mutasyon pozitif ortalama değeri(1,45 $\pm$ 1,21); negatif ortalama değerinden (3,25 $\pm$ 1,22) düşük olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 23. Hastalık tanısı açısından MPL mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

			MPL		
			Negatif	Pozitif	p ^β
			Mean±SD	Mean±SD	
Hastalık	Esansiyel trombositemi	Retükilin lif derecesi	,41±,50	1,00±,00	.217
		Blast oranı %	,27±,55	,00±,00	.652
	Primer miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	3,00±,33	3,00±,00	1
		Blast oranı %	1,42±2,34	1,75±1,50	.409
		Dipps skoru	2,21±1,44	3,25±1,71	.250
	Sekonder miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	2,86±,66	..	-
		Blast oranı %	,79±,80	..	-
		Dipps skoru	2,29±1,33		-

β: Mann whitney U test *p<0.05 **p<0.01

Tablo 23’de ET ve PMF tanılı hastalarda retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skorunda test olasılık değeri p>0.05 bulunduğu anlaşılmamıştır. Sekonder MF tanılı hastalarda ise MPL mutasyonu pozitif hasta olmadığı için retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skorunda test olasılık değeri olgu yetersizliğinden hesaplanamamıştır.

Tablo 24. Hastalık tanısı açısından CALR mutasyona göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skoru değerlendirmesi

			CALR		
			Negatif	Pozitif	p ^β
			Mean±SD	Mean±SD	
Hastalık	Esansiyel trombositemi	Retükilin lif derecesi		,33±,50	.446
		Blast oranı %	,33±,62	,11±,33	.519
	Primer miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	3,00±,00	3,00±,47	1
		Blast oranı %	1,38±2,75	1,60±1,26	.166
		Dipps skoru	1,85±1,68	3,10±,88	.030*
	Sekonder miyelofibroz	Retükilin lif derecesi	3,00±,53	2,67±,82	.414
		Blast oranı %	1,00±,93	,50±,55	.345
		Dipps skoru	2,13±1,36	2,50±1,38	.414

β: Mann whitney U test *p<0.05 **p<0.01

Tablo 24’de ET tanılı hastalarda CALR mutasyonu durumuna göre retükilin lif derecesi ve blast oranında test olasılık değeri $p>0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. PMF tanılı hastalarda CALR mutasyonu durumuna göre retükilin lif derecesi ve blast oranının test olasılık değeri $p>0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır. Dipps skorunda ise $p<0.05$ olduğundan anlamlı farklılık söz konusudur. Mutasyon pozitif durumunda hesaplanan ortalama değer $(3,10\pm0,88)$ mutasyon negatif olduğunda hesaplanan ortalama değerden $(1,85\pm1,68)$ yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Sekonder MF tanılı hastalarda CALR mutasyonu durumuna göre retükilin lif derecesi, blast oranı ve dipps skorunda test olasılık değeri $p>0.05$ bulunduğundan anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Tablo 25. Sekonder Miyelofibroz tanılı hastaların değerlendirilmesi

Post PV (n=9)	Yaş	64,89±10,89
	Hemoglobin	10,97±1,47
	Hematokrit	34,51±3,57
	Lökosit	10911,1±2290
	Trombosit	259555±141111
	Retikülün lif derecesi	3,00±,50
	Blast oranı	,89±,93
	Splenomegali	218,44±34,14
	Dipps Skoru	2,22±1,30
Post ET (n=5)	Yaş	57,80±11,05
	Hemoglobin	9,36±1,11
	Hematokrit	29,54±2,17
	Lökosit	11154±2886,9
	Trombosit	334600±60143,99
	Retikülün lif derecesi	2,60±89
	Blast oranı	,60±,55
	Splenomegali	186,60±25,72
	Dipps Skoru	2,40±1,52

Tablo 25’de sekonder MF tanılı 14 hastamızın 9’u PV sonrası, 5’i ET sonrası gelişmiştir. Hastalarımızın tamamında palpabil splenomegali izlenmektedir. PV sonrası gelişenlerin tamamında JAK2 mutasyonu pozitifliği, 1’inde CALR mutasyonu pozitifliği; ET sonrası gelişen hastaların tamamında CALR mutasyonu

pozitifliği 1'inde JAK2 mutasyonu pozitifliği izlenmiştir. PV'li hastalar ET'li hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek hemoglobin, hematokrit ve lökosit sayılarına, retikülin lif derecesine, periferik kan blast yüzdesine; düşük trombosit sayısına ve dipps skoruna sahip olarak gözlenmiştir.

5 TARTIŞMA

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN), hematopoetik kök hücreden köken alan bir ve/veya daha fazla miyeloid serinin anormal proliferasyonu ile karakterize hematopoetik sistemin klonal bir grup hastalığıdır. Philadelphia-negatif (Ph-negatif) klasik KMPN ise, başlıca polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozisten (PMF) oluşmaktadır. Açıklanamayan artmış kırmızı kan hücresi kitlesi ile beraber JAK2 mutasyonu varlığı birlikteliği bize PV'yi, açıklanamayan klonal ve otonom trombositozun varlığı ET'yi, başka bir duruma atfedilmeyen kemik iliği fibrozunun varlığı da PMF'yi düşündürmektedir.

2005 senesinden sonra JAK2 mutasyonlarının PV hastalarının tamamına yakınında saptanması ve ET ile PMF hastalarının da yaklaşık %50'sinde bulunmuş olduğunun keşfedilmesi klasik MPN'lerde tanı kriterlerinde değişikliklere yol açmıştır. [25, 97-100] [34] Güncellenen son tanı kriterlerine göre JAK2 ile beraber diğer sitogenetik anormallikler; MPL ve CALR mutasyonları da tanı kriterleri arasında yerini almıştır. İlerleyen süreçte yeni mutasyonlar da eklenebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hasta gruplarına göre bakıldığında literatürdeki veriler bu sitogenetik anormalliklerin PMF'de daha yaygın (tanı anında yaklaşık %30); ET'de daha nadir olduğunu (tanı sırasındaki yaklaşık %5) göstermektedir. Ancak bilinen sitogenetik anormalliklerin hiçbiri Ph-negatif KMPH'lar için spesifik değildir.[101].

Çalışmamız son güncellenen tanı kriterlerine göre tanıları revize edilmiş ET, PMF, PV sonrası gelişen sekonder MF ve ET sonrası gelişen sekonder MF tanılı toplamda 61 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamıza alınan 61 hastanın %64'ü (n=39) kadın, %36'sı (n=22) erkek, ET tanılı hastaların %62,5'i (n=15) kadın, %37,5'i (n=9) erkek, PMF tanılı hastaların %69,6'sı kadın (n=16), %30,4'ü erkek (n=7), sekonder

MF tanılı hastaların %57,2'si kadın (n=8), %42,8'i erkek (n=6)tir. Bu hastaların cinsiyet ve tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalaması $58,08\pm13,09$ olarak izlenmiştir. ET tanılı hastaların $54,63\pm15,79$, PMF tanılı hastaların $59,09\pm10,40$ ve Sekonder MF tanılı hastaların ise $62,36\pm11,09$ olarak izlenmiştir. Hastaların tanıları ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Lin “ve ark” tarafından yapılan bir çalışmada JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarına göre mutasyon pozitif saptanan hastalar daha yaşlı hastalar olarak saptanmıştır.[102] Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber yukarıdaki çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların yaş ortalamaları ($60,12\pm11,46$), olmayanların yaş ortalamalarından ($55,68\pm14,63$) yüksek, MPL mutasyon pozitif olan hastaların yaş ortalamaları ($58,83\pm13,96$), olmayanların yaş ortalamalarından ($58\pm13,12$) yüksek, CALR mutasyonu pozitif olan hastaların yaş ortalamaları ($58,84\pm14,61$), olmayanların yaş ortalamalarından $57,56\pm12,09$ yüksek bulunmuştur. Fakat başka bir çalışmada CALR mutasyonu pozitifliği hastaların genç yaşları ile ilişkilendirilmiştir. [103]

Japonya’da yapılan 88 ET ve PMF tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %64’ünde JAK2 mutasyonu ve %22’sinde de CALR mutasyonu saptanmıştır[104]. Rumi “ve ark” tarafından yapılan 892 hastadan oluşan ET, PMF ve ET sonrası gelişen sekonder MF tanılı hastalardan oluşan geniş bir analizde MPL mutasyonu ET’li hastaların %4’ünde, PMF’lu hastaların %5’inde, ET sonrası gelişen sekonder MF’lu hastaların %16’sında saptanmıştır[105]. Bulgaristan’da yapılan bir çalışmada ise ET ve PMF tanılı 78 hastanın CALR mutasyon sıklığı ET için %21, PMF için %27 saptanmıştır[106]. Başka bir çalışmada; 151 hastanın verilerine göre hastaların %97’sinde üç mutasyondan en az birinin olduğu, JAK2 ve MPL mutasyonu olmayan ET ve PMF tanılı hastaların CALR mutasyonunun sıklığının %80 üzeri olduğu gösterilmiştir.[32] Çin’de yapılan bir çalışmada ise ET ve PMF tanılarına göre JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarından herhangi birinin bulunma yüzdesi sırasıyla %83,4 ve %87,2 iken olguların %0,6’sında JAK2 ve CALR birlikte pozitifliği, %0,2’sinde de JAK2 ve MPL birlikteklığı görülmüştür.[102] Bizim

verilerimize göre ise ET tanılı hastaların %46'sı JAK2 pozitif, %35'i CALR pozitif, %8'i MPL pozitif, %4'ü JAK2 ve CALR pozitif ve %8'i de üçlü negatif, PMF tanılı hastaların %38'i JAK2 pozitif, %34'ü CALR pozitif, %14'ü MPL pozitif, %7'si JAK2 ve CALR pozitif, %3'ü CALR ve MPL pozitif ve %3'ü de üçlü negatif hastalardan oluşmaktadır. Sekonder MF'lu hastalarda PV sonrası gelişen MF'lu 9 hastanın tamamında JAK2 pozitifken bu hastaların 1'inde JAK2 ve CALR birlikte pozitif izlenmiştir. ET sonrası gelişen MF'lu 5 hastanın tamamında CALR mutasyonu pozitifken bu hastaların 1'inde CALR ve JAK2 birlikte pozitif izlenmiştir.

Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitifliği ile ET tanılı hastaların lökosit, trombosit, LDH, splenomegali parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat ET tanılı JAK2 mutasyonu pozitif hastaların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yüksek olduğu ve anlamlı farklılık oluşturduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu izlenmiştir. Çalışmamızda JAK2 mutasyon pozitifliği ile PMF tanılı hastalarda hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda JAK2 mutasyon pozitifliği ile Sekonder MF tanılı hastalarda hematokrit, lökosit, trombosit, LDH ve splenomegali parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sadece hemoglonin değerinin yüksek olması ile mutasyon pozitifliği arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda MPL mutasyon sıklığı ET tanılı hastaların %8,3'ünde (n=2), PMF tanılı hastaların %17,4'ünde (n=4) saptanmış olup sekonder MF tanılı hastalarda ise saptanmamıştır. MPL mutasyonu saptanan 6 hastanın 2'si erkek, 4'ü kadındır. Bu mutasyon ile hastaların cinsiyet ve yaşları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. ($p>0,05$). Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitifliği ile ET ve PMF tanılı hastaların hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, LDH, splenomegali parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sekonder MF tanılı hastalarda MPL mutasyonu pozitif olgu olmaması sebebiyle bir sonuç elde edilememiştir.

Wang “ve ark” yaptığı bir çalışmaya göre ET ve PMF tanılı CALR mutasyonu saptanan hastaların düşük lökosit ve hemoglobin değerleri, daha yüksek trombosit değerleri olduğu izlenmiştir [103]. Çalışmamızda ise benzer şekilde hem ET hem de

PMF tanılı hastalarda düşük hemoglobin, düşük trombosit ve yüksek lökosit değerleri izlenmiştir; fakat sadece hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

37'si PV sonrası 29'u ET sonrası gelişen sekonder MF hastanın incelendiği bir çalışmada PV sonrası gelişen hastaların hemoglobin, hematokrit, lökosit sayıları daha yüksek, trombosit sayıları daha düşük olduğu izlenmiştir. [31] Bizim çalışmamızdaki 14 sekonder MF hastamızda PV sonrası gelişenlerde (n=9) benzer şekilde hemoglobin, hematokrit, lökosit sayılar daha yüksek, trombosit sayıları daha düşük saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda PV sonrası gelişen MF tanılı hastaların retikülin lif dereceleri ve periferik kan blast oranları daha yüksek olup Dipss skorları da daha düşük izlenmiştir. Vaka sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel anlamlılık değerlendirilememiştir. Çalışmamızda Sekonder MF tanılı hastaların tamamı ile CALR mutasyon pozitifliği arasında hemoglonin ve hematokrit değerlerinin daha düşük olması ve trombosit değerinin daha yüksek olması arasında istatistiksel olarak fark oluşturacak anlamlı ilişki izlenmiştir. ($p<0.05$) Bu sonuç CALR mutasyonunun ET ve PMF üzerindeki klinik etkisi ile örtüşmekle beraber literatürde ayrı olarak sekonder MF tanılı hastaların incelendiği çalışmanın olmaması sebebiyle daha da önemlidir.

Rotunno “ve ark” tarafından yapılan ET tanılı 576 hastanın incelendiği bir çalışmada takip sürecinde hastaların JAK2, CALR ve MPL mutasyonlarının ateş, terleme, kaşıntı, major hemorajik olay, major tromboz ve ET sonrası MF'a dönüşüm arasında klinik farklılık oluşturmadığı izlenmiştir[107]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ET ve Sekonder MF tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu pozitifliği ile ateş, terleme, pruritis, splenomegali, tromboz öyküsü, hemorajik olay öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır. PMF'lu hastalarda ise ateş ve terleme dışında pruritis, splenomegali, tromboz ve hemorajik olay arasında ilişki saptanmamakla beraber ateş ve terleme şikayeti olan hastalar ile JAK2 mutasyonu negatifliği arasında negatif korelasyonun olduğu ve ($p=0,036$) istatistiksel anlamlı birliktelik olduğu saptanmıştır. ET ve PMF tanılı hastalarda CALR ve MPL gen mutasyonu ile ateş, terleme, pruritis, splenomegali, tromboz ve hemorajik olay öyküsü arasında istatistiksel anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Sekonder MF tanılı hastalarımızda ise MPL gen mutasyonu pozitifliği izlenmemiştir.

Lundberg “ve ark” tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre PV, ET ve PMF’lu hastalarda 2 ve ya daha fazla mutasyonun bir arada bulunmasının kötü prognoza yatkınlık yarattığını belirtmiştir[108] JAK2 mutasyonu saptanan PMF tanılı hastaların periferik kan yaymasında blast oranı ($0,64\pm0,81$) JAK2 mutasyonu olmayan hastalardan ($2,25\pm2,77$) daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,048$) oluşturmuştur. Aynı zamanda DIPSS skoru ortalaması da mutasyon pozitif olan hastalarda düşük risk ($1,45\pm1,21$) JAK2 mutasyonu olmayan hastalarda orta risk ($3,25\pm1,22$) saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,004$) oluşturmuştur. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların ateş ve terleme gibi konstitüsyonel şikayetlere yol açmadığı, lösemik transformasyon riskinin daha düşük olabileceği ve DIPSS prognoz skorlama sistemine göre prognozlarının daha iyi ve ortalama yaşam beklentisinin de daha uzun olabileceği yorumu çıkarılabilir.

Vannuchi “ve ark” tarafından PMF’da somatik mutasyonların prognostik önemini belirlemek için yapılan 879 hastadan oluşan çalışmada tanı kriterleri arasında yer alan JAK2 ve MPL’nin de dahil edildiği birtakım mutasyonlar incelenmiştir[96]. Bu çalışmada CALR mutasyonunun sağkalıma etkisine bakılmamıştır. Bakılan mutasyonların arasından ASXL1, SRSF2 ve EZH2’in sağkalımı kısalttığı izlenmiş ancak sadece ASXL1 mutasyonları DIPSS Plus modelinde anormal karyotip olarak skorlamaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise CALR mutasyonu pozitif saptanan PMF tanılı hastaların da DIPPS skorları ortalaması, orta risk ($3,10\pm0,88$); CALR mutasyonu saptanmayan hastalarda düşük risk ($1,85\pm1,65$) saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu ($p=0,030$) görülmüştür. Bu sonuca göre CALR mutasyonu pozitif PMF olgularının DIPPS prognoz skorlama sistemine göre prognozlarının daha kötü ve ortalama yaşam beklentisi de daha kısa olabileceği yorumu çıkarılabilir. Güncel prognoz skorlama sistemlerinde JAK2, MPL ve CALR mutasyonları şuan için yerini almamaktadır. İlerleyen dönemlerde bu mutasyonların daha iyi tanınması ve klinik ilişkilerinin aydınlatılması sonrası daha ayrıntılı prognoz bilgisine ulaşılabilir. Yakın zamanda

PMF için iki yeni prognostik sistem geliştirilmiştir. Bu sistemlerin 2019 yılından itibaren literatürde yerini alması planlanmaktadır. GIPSS (genetic değişikliklerle yenilenmiş prognoz skorlama sistemi) sadece mutasyonlar ve karyotip ile ilişkili ve MIPSS70+2.0 (mutasyon ve karyotip ile güçlendirilmiş prognostic skorlama sistemi) ise hem genetic hem de klinik risk faktörlerini kullanmaktadır. [109]

6 SONUÇ

- 1- ET tanılı hastaların %46'sı JAK2 pozitif, %35'i CALR pozitif, %8'i MPL pozitif, %4'ü JAK2 ve CALR pozitif ve %8'i de üçlü negatif hastalardan oluşmaktadır.
- 2- PMF tanılı hastaların %38'i JAK2 pozitif, %34'ü CALR pozitif, %14'ü MPL pozitif, %7'si JAK2 ve CALR pozitif, %3'ü CALR ve MPL pozitif ve %3'ü de üçlü negatif hastalardan oluşmaktadır.
- 3- Sekonder MF'lu hastalarda PV sonrası gelişen MF'lu 9 hastanın tamamında JAK2 pozitif, 1 hastada CALR pozitif izlenmiştir. ET sonrası gelişen MF'lu 5 hastanın tamamında CALR mutasyonu pozitif, 1 hastada JAK2 pozitif izlenmiştir.
- 4- ET tanılı JAK2 mutasyonu pozitif hastaların hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ($p<0,05$)
- 5- Sekonder MF tanılı JAK2 mutasyonu pozitif hastaların hemoglobin değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ($p<0,05$)
- 6- ET ve PMF tanılı hastalarda CALR mutasyonu pozitif hastalarda hemoglobin değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. ($p<0,05$)
- 7- PV sonrası gelişen sekonder MF hastalarının tamamında ($n=9$) JAK2 mutasyonu pozitif saptanmıştır. ET sonrası gelişen sekonder MF hastaların tamamında ($n=5$) CALR mutasyonu pozitif saptanmıştır.
- 8- PMF tanılı hastaların JAK2 mutasyonu negatif olması ile ateş terleme şikayeti arasında negatif korelasyonun olduğu ve ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı birliktelik olduğu saptanmıştır.

- 9- CALR mutasyonu pozitif saptanan PMF tanılı hastaların DIPSS skorları ortalaması orta risk, olmayanların düşük risk saptanmış olup mutasyon pozitifliği ile risk artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p<0,05$)
- 10- ET, PMF ve sekonder MF tanılı hastaların bu üç mutasyonun pozitifliği ile hemoraji ve tromboz öyküsü, periferik kan yayması blast oranı ve kemik iliği retikülin lif derecesi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 11- PMF tanılı hastalarda JAK2 mutasyonu pozitif olması ile periferik kanda blast oranı ve DIPSS skoru düşüklüğü arasında negatif korelasyon olduğu ve bu durumun istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0,05$) oluşturduğu saptanmıştır.

7 KAYNAKLAR

1. Dameshek, W., Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*, 1951. **6**(4): p. 372-375.
2. Vardiman, J.W., et al., The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009. **114**(5): p. 937-951.
3. Rumi, E., et al., Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(35): p. 5630-5.
4. Rumi, E., et al., CALR exon 9 mutations are somatically acquired events in familial cases of essential thrombocythemia or primary myelofibrosis. *Blood*, 2014: p. blood-2014-01-550434.
5. Srour, S.A., et al., Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *British journal of haematology*, 2016. **174**(3): p. 382-396.
6. Moulard, O., et al., Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European journal of haematology*, 2014. **92**(4): p. 289-297.
7. Rozman, C., et al., Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*, 1991. **67**(10): p. 2658-2663.
8. Tefferi, A., et al. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier.
9. Ma, X., et al., Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *American journal of hematology*, 2008. **83**(5): p. 359-362.
10. Gugliotta, L., et al., Epidermiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood*, 1997. **90**: p. 1551-1551.
11. Wolanskyj, A.P., et al., JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *British journal of haematology*, 2005. **131**(2): p. 208-213.
12. Fenaux, P., et al., Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*, 1990. **66**(3): p. 549-556.
13. CHISTOLINI, A., et al., ESSENTIAL, THROMBOCYTHEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY ON THE CLINICAL COURSE OF 100 PATIENTS. 1990.
14. Kurzrock, R. and P.R. Cohen, Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Archives of internal medicine*, 1989. **149**(1): p. 105-109.
15. Michiels, J.J., et al., Atypical transient ischemic attacks in thrombocythemia of various myeloproliferative disorders. *Leukemia & lymphoma*, 1996. **22**(sup1): p. 65-70.
16. Elliott, M.A. and A. Tefferi, Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*, 2005. **128**(3): p. 275-290.
17. Cortelazzo, S., et al., Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *Journal of Clinical Oncology*, 1990. **8**(3): p. 556-562.

18. Carobbio, A., et al., Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*, 2011: p. blood-2011-02-339002.
19. Policitemia, G.I.S., Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Annals of Internal Medicine*, 1995. **123**(9): p. 656-664.
20. Bellucci, S., et al., Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986. **58**(11): p. 2440-2447.
21. Griesshammer, M., et al. Aspirin in essential thrombocythemia: status quo and quo vadis. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997. Copyright© 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.
22. Ruggeri, M., et al., Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*, 2008. **111**(2): p. 666-671.
23. Griesshammer, M., H. Heimpel, and T.C. Pearson, Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leukemia & lymphoma*, 1996. **22**(sup1): p. 57-63.
24. Swerdlow, S.H., Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours, 2008: p. 285-288.
25. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016: p. blood-2016-03-643544.
26. Klampfl, T., et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(25): p. 2379-2390.
27. Tefferi, A., et al., CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*, 2014. **28**(7): p. 1472.
28. Schafer, A.I., Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*, 2006. **107**(11): p. 4214-4222.
29. Campbell, P.J., et al., Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *The Lancet*, 2005. **366**(9501): p. 1945-1953.
30. Kittur, J., et al., Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer*, 2007. **109**(11): p. 2279-2284.
31. Cheung, B., et al., The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*, 2006. **132**(2): p. 244-245.
32. Nangalia, J., et al., Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(25): p. 2391-2405.
33. Chao, M.P. and J. Gotlib, Two faces of ET: CALR and JAK2. *Blood*, 2014. **123**(10): p. 1438-1440.
34. Rumi, E., et al., JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*, 2013: p. blood-2013-11-539098.
35. Pardanani, A.D., et al., MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*, 2006. **108**(10): p. 3472-3476.

36. Beer, P.A., et al., MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*, 2008. **112**(1): p. 141-149.
37. Tefferi, A., et al., An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2014. **28**(7): p. 1407.
38. Santhosh-Kumar, C., et al., Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *Journal of internal medicine*, 1991. **229**(6): p. 493-495.
39. Tefferi, A., et al., Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *The American journal of medicine*, 1994. **97**(4): p. 374-378.
40. Mesa, R.A., et al., Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976–1995. *American journal of hematology*, 1999. **61**(1): p. 10-15.
41. Visani, G., et al., Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *British journal of haematology*, 1990. **75**(1): p. 4-9.
42. DeLario, M.R., et al., Clinical, histopathologic, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis—an entity different from adults. *American journal of hematology*, 2012. **87**(5): p. 461-464.
43. Cervantes, F., et al., Identification of ‘short-lived’ and ‘long-lived’ patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *British journal of haematology*, 1997. **97**(3): p. 635-640.
44. Varki, A., et al., The syndrome of idiopathic myelofibrosis. A clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. *Medicine*, 1983. **62**(6): p. 353-371.
45. Cortelezzi, A., et al., Pulmonary arterial hypertension in primary myelofibrosis is common and associated with an altered angiogenic status. *Leukemia*, 2008. **22**(3): p. 646.
46. Tefferi, A., Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. UpToDate. Waltham, Wolters Kluwer, 2017.
47. Mesa, R.A., et al., Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*, 2011. **117**(21): p. 4869-4877.
48. Barbui, T., et al., Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*, 2010. **115**(4): p. 778-782.
49. Elliott, M.A., et al., Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. *haematologica*, 2010. **95**(10): p. 1788-1791.
50. O'Reilly, R.A., Splenomegaly in 2,505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2,056 patients. *Western journal of medicine*, 1998. **169**(2): p. 78.
51. Dupriez, B., et al., Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system [see comments]. *Blood*, 1996. **88**(3): p. 1013-1018.
52. Wanless, I.R., et al., Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological

- study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology*, 1990. **12**(5): p. 1166-1174.
53. Koch, C.A., et al. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
 54. Richters, M.L., Myelofibrosis, diffuse alveolar hemorrhage and radiation treatment. *American journal of hematology*, 2013. **88**(10): p. 922-922.
 55. Koch, B., et al., Intracranial extramedullary hematopoiesis: MR findings with pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology*, 1994. **162**(6): p. 1419-1420.
 56. Pecci, A., et al., Cutaneous involvement by post-polycythemia vera myelofibrosis. *American journal of hematology*, 2014. **89**(4): p. 448-448.
 57. Fedeli, G., et al., Extramedullary hematopoiesis involving the esophagus in myelofibrosis. *American Journal of Gastroenterology*, 1990. **85**(11).
 58. López-Guillermo, A., et al., Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients. *Acta haematologica*, 1991. **85**(4): p. 184-188.
 59. Hermann, G., et al., Skeletal manifestations of granulocytic sarcoma (chloroma). *Skeletal radiology*, 1991. **20**(7): p. 509-512.
 60. Guglielmelli, P., et al., Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring MplW515L/K mutation. *British journal of haematology*, 2007. **137**(3): p. 244-247.
 61. Manoharan, A., M. Hargrave, and S. Gordon, Effect of chemotherapy on tear drop poikilocytes and other peripheral blood findings in myelofibrosis. *Pathology*, 1988. **20**(1): p. 7-9.
 62. Baker, R. and A. Manoharan, Platelet function in myeloproliferative disorders: characterization and sequential studies show multiple platelet abnormalities, and change with time. *European journal of haematology*, 1988. **40**(3): p. 267-272.
 63. Hasegawa, D.K., et al., Factor V deficiency in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1980. **56**(4): p. 585-595.
 64. Beer, P.A., P.J. Campbell, and A.R. Green, Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase. *Haematologica*, 2010: p. haematol. 2010.026708.
 65. Vener, C., et al., Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Blood*, 2008. **111**(4): p. 1862-1865.
 66. Rozman, C., et al., Magnetic resonance imaging in myelofibrosis and essential thrombocythaemia: contribution to differential diagnosis. *British journal of haematology*, 1999. **104**(3): p. 574-580.
 67. Kaplan, K., et al., Polycythemia vera and myelofibrosis: correlation of MR imaging, clinical, and laboratory findings. *Radiology*, 1992. **183**(2): p. 329-334.
 68. Cazzola, M. and R. Kralovics, From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2014. **123**(24): p. 3714-9.

69. Feenstra, J.D.M., et al., Whole exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2015: p. blood-2015-07-661835.
70. Cervantes, F., et al., Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(24): p. 2981-2987.
71. Mesa, R.A., et al., Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*, 2005. **105**(3): p. 973-977.
72. Huang, J., et al., Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. *Cancer*, 2008. **112**(12): p. 2726-2732.
73. Spivak, J.L. and R.T. Silver, The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*, 2008. **112**(2): p. 231-239.
74. Tefferi, A., R. Skoda, and J.W. Vardiman, Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature reviews Clinical oncology*, 2009. **6**(11): p. 627.
75. Guglielmelli, P., et al., Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*, 2017: p. blood-2017-01-761999.
76. Amberger, D.M., et al., Acute myelofibrosis--a leukemia of pluripotent stem cell. A report of three cases and review of the literature. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 1990. **20**(6): p. 409-414.
77. Vallespi, T., et al., Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 1998. **83**(3): p. 258-275.
78. Tefferi, A., et al., Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*, 2007. **110**(4): p. 1092-1097.
79. Thiele, J., et al., Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*, 2011: p. blood-2010-07-293761.
80. Tefferi, A., Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 2013. **88**(2): p. 141-150.
81. Barbui, T., et al., Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood*, 2012: p. blood-2012-01-407981.
82. Barosi, G., et al., Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*, 2008. **22**(2): p. 437.
83. Cervantes, F., et al., New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 2009. **113**(13): p. 2895-2901.
84. Morel, P., et al., Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary

- myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood*, 2010: p. blood-2009-12-255943.
85. Tam, C.S., et al., Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(33): p. 5587.
 86. Tefferi, A., et al., Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007. **109**(10): p. 2083-2088.
 87. Passamonti, F., et al., A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*, 2010. **115**(9): p. 1703-1708.
 88. Passamonti, F., et al., Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*, 2010. **116**(15): p. 2857-2858.
 89. Hussein, K., et al., Karyotype complements the International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *European journal of haematology*, 2009. **82**(4): p. 255-259.
 90. Tam, C.S., et al., The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood*, 2009. **113**(18): p. 4171-4178.
 91. Patnaik, M.M., et al., Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *European journal of haematology*, 2010. **84**(2): p. 105-108.
 92. Gangat, N., et al., DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **29**(4): p. 392-397.
 93. Tefferi, A., et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2012. Elsevier.
 94. Tefferi, A., et al., Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(10): p. 1356-1363.
 95. Tefferi, A., et al., Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*, 2014: p. blood-2014-05-579136.
 96. Vannucchi, A.M., et al., Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*, 2013. **27**(9): p. 1861.
 97. Vannucchi, A.M., P. Guglielmelli, and A. Tefferi, Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2009. **59**(3): p. 171-191.
 98. Tefferi, A. and J. Vardiman, Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008. **22**(1): p. 14.

99. Bench, A.J., et al., Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK 2 V 617 F and other relevant mutations. *British journal of haematology*, 2013. **160**(1): p. 25-34.
100. Nielsen, C., et al., Diagnostic value of JAK 2 V 617 F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *British journal of haematology*, 2013. **160**(1): p. 70-79.
101. Reilly, J., Pathogenetic insight and prognostic information from standard and molecular cytogenetic studies in the BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Leukemia*, 2008. **22**(10): p. 1818.
102. Lin, Y., et al., The Prevalence of jak2, mpl, and calr Mutations in Chinese Patients With bcr-abl1-negative Myeloproliferative Neoplasms. *American journal of clinical pathology*, 2015. **144**(1): p. 165-171.
103. Wang, J., et al., The mutation profile of calreticulin in patients with myeloproliferative neoplasms and acute leukemia. *Turkish Journal of Hematology*, 2016. **33**(3): p. 180.
104. Kondo, T., et al., Low neutrophil alkaline phosphatase score is a new aspect of calreticulin-mutated myeloproliferative neoplasms. *SpringerPlus*, 2016. **5**(1): p. 1146.
105. Rumi, E., et al., Acquired copy-neutral loss of heterozygosity of chromosome 1p as a molecular event associated with marrow fibrosis in MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2013: p. blood-2013-02-486050.
106. Pavlov, I., et al., Calreticulin Mutations in Bulgarian MPN Patients. *Pathology & Oncology Research*, 2018. **24**(1): p. 171-174.
107. Rotunno, G., et al., Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*, 2013: p. blood-2013-11-538983.
108. Lundberg, P., et al., Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2014: p. blood-2013-11-537167.
109. Tefferi, A., Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *american journal of hematology*, 2018.

8 EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



Ek 1 : Etik Kurul Onayı

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ YÖNETİMİNE

BAŞVURUYU YAPANIN	
ADI -SOYADI	Ö. Emek KOCATÜRK
GÖREVİ	Eğitim Sorumlusu
ÜNVANI	Doç. Doktor
KADROSU (4/B veya Kadrolu)	Kadrolu
BİRİMİ	Dermatoloji
TC KİMLİK NO	65365131134
SİCİL NO	DR106330
KONU	Etik Kurul Karar Yazısı

İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK 'e ait 09.04.2017 Tarihli 655 sayılı etik kurul karar yazısı ektedir. Söz konusu yazının kişiye iletilmesi hususunda; Gereğini saygılarımla arz ederim.

Ek: 1 adet karar yazısı

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

SBÜ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - SBÜ OKMEYDANI EAH GENEL
EVRAK BİRİMİ
17/05/2017 10:59 - 48670771-000-7302



00045474341

T.C. Sağlık Bakanlığı
Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı
Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48.670.771 -514,10
Konu : Etik Kurul

Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜK
İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Esansiyel Trombositemi, Primer ve Sekonder Miyelofibroz Tanılı Hastalarda Calretikülin Mutasyonunun Klinik Seyir Üzerine Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi ' isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 09.05.2017 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 655 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Ek:1 adet karar evrakı

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

(Handwritten signature and stamp)
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 0212 314 55 88
Darülaceze Cad. No: 25 Şişli / İSTANBUL

Ayrıntılı Bilgi için: Kezban Tokgöz
Etik kurul birimi

9 İLETİŞİM BİLGİLERİ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Abdussamet Çelebi

İletişim Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Caddesi No:25, 34384 Okmeydanı / Şişli / İstanbul

E-Posta Adresi: abdussametcelebi@gmail.com

Eğitimi (Tarih Sırasına Göre Yeniden Eskiye Doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2014-Halen

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi 2008-2014

Bafra Anadolu Lisesi 2003-2007

Altınyaprak İlköğretim Okulu 1995-2003