



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ TANILI HASTALARDA JAK2 CAL/R MPL
MUTASYONLARININ KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Dr. Müride AKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ TANILI HASTALARDA JAK2 CAL/R MPL
MUTASYONLARININ KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Dr. Müride AKTAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Oktay BİLGİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2024

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen, tecrübeleriyle, bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bana yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Oktay BİLGİR'e,

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olduğunu hissettiren, her türlü sorunda desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran, sabırla ve özveriyle bizlere iyi bir eğitim vermeye çalışan, iç hastalıkları uzmanlığına hazırlanmamda önemli katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. İsmail DEMİR'e,

Uzmanlık eğitimimin son yılında tanıma şansına eriştiğim ve bana gerek meslek hayatımda gerekse sosyal hayatta çok değerli düşünceleri ve tecrübeleriyle yol gösteren, ışık tutan, iyi bir insan ve iyi bir hekim olarak örnek aldığım ve alacağım çok değerli hocam Doç. Dr. Abdullah BAYSAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsüyle bize yaklaşan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, akademik ve klinik vizyonumu genişletmemde kıymetli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Erhan TATAR, Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN ve Doç.Dr. Zehra Narlı ÖZDEMİR'e,

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, her konuda bilgi ve deneyimlerini bizden eksik etmeyen kliniğimizin tüm uzmanlarına ve yan dal uzmanlarımıza,4 yıl boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım mesaimi keyifli hale getiren iç hastalıkları asistanı arkadaşlarıma, hemşire ve personel iş arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez sürecimde de sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim yol arkadaşım, meslektaşım Doğanca'n'a,

Ve bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, başarılarımın mimarı, her alanda bana olan desteklerini, koşulsuz sevgilerini ve güvenlerini hissettiğim, karşılaştığım her zorlukta yanımda olan canım anneme, babama ve bu hayattaki en iyi arkadaşım kardeşim Ece'me,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müride AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL BİLGİLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.1 Patogenez	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.2. Epidemiyoloji.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.3. Klinik	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.4. Tanı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5. Ayrırcı Tanı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.1Ailesel Esansiyel Trombositemi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.2 Sekonder Trombositemi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.3 Polisitemia Vera	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.4 Primer Myelofibrozu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.5 Kronik Myeloid Lösemi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.5.6. Myelodisplastik Sendrom.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.6. Risk Sınıflandırması	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.7. Tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.7.1 Düşük Riskli Hastalarda Tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.7.2. Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.8. Prognoz	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2. HASTALIKLARDA SAPTANAN MUTASYONLARIN ÖNEMİ	16
2.3. MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE MUTASYONLAR	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1. ETİK KURUL İZİNİ	21
3.2. HASTA SEÇİMİ	21

3.3. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....	21
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4. BULGULAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
5. TARTIŞMA.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. KAYNAKÇA.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1 : ETİK KURUL ONAYI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



SİMGELER VE KISALTMALAR

AML: Akut myeloid lösemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELN: European Leukemia Network, *Avrupa lösemi ağı*

ET: Esansiyel Trombositemi

FISH : Fluorescence in situ hybridization, *fluoresan in situ hibridizasyon*

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

IPSET: The International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia, *Esansiyel trombositemide uluslararası prognostik skorlama sistemi*

JAK/STAT: Janus kinase/signal transduction and transcription activation, *Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü*

KML: Kronik miyeloid lösemi

MDS/MPN RS-T: MDS/MPN with RS and thrombocytosis, *Halka sideroplastlı ve trombositozlu miyelodisplastik sendrom/miyeloproliferatif neoplazm*

MPN: Miyeloproliferatif neoplazm

NGS: Next-generation sequencing, *yeni nesil dizileme*

Ph: Philadelphia

Plt: Trombosit

PMF: primer miyelofibroz

PV: polisitemi vera

RNA: ribonükleik asit

RT-PCR: real-time polymerase chain reaction

R-IPSET: Revised The International Prognostic Score for Essential
Thrombocythemia, *Esansiyel trombositemide revize edilmiş uluslararası prognostik
skorlama sistemi*

TPO: Trombopoetin

WBC: Lökosit



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre esansiyel trombositemi tanı kriterleri...7	7
Tablo 2: Sekonder Trombositeminin Yaygın Nedenleri.....9	9
Tablo 3: 2016 DSÖ Sınıflandırmasına Göre Polisitemia Vera Tanı Kriterleri.....10	10
Tablo 4: Demografik ve Klinik Değişkenlerin dağılımı.....23	23
Tablo5: Hastaların tanı anındaki yaş ve hematolojik laboratuvar bulgularına ait tanımlayıcı analiz sonuçları.....34	34
Tablo 6: JAK2 mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.37	37
Tablo 7: JAK2 mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması.....38	38
Tablo 8: CALR mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....39	39
Tablo 9: CALR mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması.....41	41
Tablo 10: MPL mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....42	42
Tablo 11: MPL mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması.....43	43
Tablo 12: Triple negatif mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....45	45
Tablo 13:Triple negatif mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması...46	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.....	24
Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların JAK2 mutasyon dağılımı.....	25
Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların CALR mutasyon dağılımı.....	25
Şekil 4. Çalışmaya alınan hastaların MPL mutasyon dağılımı.....	26
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastalarda tromboembolik olay gelişimi.....	26
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların hepatomegali dağılımı.....	27
Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların splenomegali dağılımı.....	27
Şekil 8. Çalışmaya alınan hastaların gebelik komplikasyonu dağılımı.....	28
Şekil 9. Çalışmaya alınan hastalarda exitus olanların dağılımı.....	28
Şekil 10. Çalışmaya alınan hastaların aterosklerotik hastalık dağılımı.....	29
Şekil 11. Çalışmaya alınan hastaların Postet mf dağılımı.....	29
Şekil 12. Çalışmaya alınan hastalarda tip2 dm dağılımı.....	30
Şekil 13. Çalışmaya alınan hastalarda ht dağılımı.....	30
Şekil 14. Çalışmaya alınan hastalarda hipotiroidi dağılımı.....	31
Şekil 15. Çalışmaya alınan hastalarda hiperlipidemi dağılımı.....	31
Şekil 16. Çalışmaya alınan hastalarda diğer hastalıkların dağılımı.....	32
Şekil 17. Çalışmaya alınan hastalarda başvuru semptomları.....	32
Şekil 18. Çalışmaya alınan hastalarda tromboz tiplerinin dağılımı.....	33
Şekil 19. Çalışmaya alınan hastalarda AML görülme oranı dağılımı.....	33
Şekil 20. Çalışmaya alınan hastalarda tanı anındaki yaşın kutu grafiği.....	34
Şekil 21. Çalışmaya alınan hastalarda genel hgb düzeyinin kutu grafiği.....	35
Şekil 22. Çalışmaya alınan hastalarda genel hct düzeyinin kutu grafiği.....	35

Şekil 23. Çalışmaya alınan hastalarda genel plt düzeyinin kutu grafiği.....36

Şekil 24. Çalışmaya alınan hastalarda genel wbc düzeyinin kutu grafiği.....36



ESANSİYEL TROMBOSİTOZ TANILI HASTALARDA JAK2 CALR MPL MUTASYONLARININ KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Esansiyel Trombositoz için tanı kriterleri arasına JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının eklenmesiyle; bu mutasyonların, patogeneze, prognoza etkisi araştırma konusu olmaktadır. Esansiyel Trombositozlu hastaların klinik tablo ve prognozun öngörülmesinde genetik tetkiklerin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hastanemizde esansiyel trombositemi tanısı alan hastalarda JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının kliniğe, prognoza olan etkisini araştırmak komplikasyon gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek, mutasyonlara özgü klinik fenotip oluşturarak tedavi modalitelerinin yönetimini gözden geçirmektir.

Gereç ve yöntem: Hastane bilgi sisteminden 2013-2023 tarihleri arasında SBÜ Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğine başvuran hasta verileri incelenerek; ET ön tanısı ile tetkik edilen 18 yaş üzeri, genetik mutasyon taraması yapılan ve tanı kriterlerine uyan 174 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektif, kesitsel, gözlemsel bir çalışmadır. Retrospektif olarak yaş, cinsiyet, hemogram, radyoloji görüntülemeleri, kemik iliği aspirasyon biyopsisi, patolojisi vb. tetkikleri irdelenip istatistiksel değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda kadınların sayısı %60,3 oranla erkeklerden yüksek bulundu. En sık görülen mutasyon ise %42 oranıyla JAK2 pozitifliği olarak bulundu. Tanı yaşımız ortalama 56,2, tromboembolik olay gelişimi %13,8, gebelik komplikasyonu %1,1, ex oranı %5,7, PostET MF oranı %8,6, blastik dönüşüm ise %0 bulundu. JAK2 pozitif hastalarda tanı yaşı, hemoglobin ve lökosit değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. En yüksek tanı yaşı MPL pozitif grupta izlendi. CALR mutasyonunda tanı yaşı açısından anlamlı farklılık izlenmezken, trombosit sayısı açısından diğerlerine göre anlamlı yüksek olarak izlendi. Triple negatif hasta grubunda ise tanı yaşı, hemoglobin ve trombosit sayısı anlamlı olarak mutasyon pozitif gruba göre düşük bulundu.

Sonuç: JAK2, CALR veya MPL mutasyon pozitif ET'nin, triple negatif ET'ye göre farklı fenotipik özelliklere sahip olabileceği ve her bir mutasyonun farklı klinik tabloya yol açacağı izlendi. Esansiyel Trombositemi tanısı alan hastalarda sürücü mutasyonlarının sebep olduğu klinik özellikler dikkate alınarak tedavi şeması belirlenebilir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositemi, CALR, JAK2, MPL, Triple negatif



THE RELATIONSHIP OF JAK2, CALR, AND MPL MUTATIONS WITH CLINICAL FEATURES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS

ABSTRACT

Aim of the study: The addition of JAK2, CALR, and MPL mutations to the diagnostic criteria for Essential Thrombocythemia has sparked interest in investigating their impact on pathogenesis and prognosis. It is believed that genetic testing may provide valuable guidance in predicting the clinical course and prognosis of patients with Essential Thrombocythemia. Our study aims to explore the clinical and prognostic implications of JAK2, CALR, and MPL mutations in patients diagnosed with Essential Thrombocythemia at our hospital, evaluate their effects on complication development, and assess whether specific mutation profiles correlate with distinct clinical phenotypes, thus informing the management of treatment modalities.

Material and methods: By examining patient data from the Hospital Information System spanning from 2013 to 2023, a total of 174 patients aged 18 and above who presented to the Hematology Outpatient Clinic of SBÜ Bozyaka Training and Research Hospital with a provisional diagnosis of Essential Thrombocythemia (ET) and underwent genetic mutation screening were included in our study. This study is retrospective, cross-sectional, and observational in nature. Retrospectively, demographic information such as age, gender, hemogram results, imaging studies, bone marrow aspiration biopsy, pathology reports, and other relevant investigations were analyzed and statistically evaluated.

Results: In our study, the number of females was found to be higher than males with a rate of 60.3%. The most common mutation observed was JAK2 positivity with a rate of 42%. The mean age at diagnosis was found to be 56.2 years. Thromboembolic events occurred in 13.8% of cases, pregnancy complications in 1.1%, exitus in 5.7%, post-ET myelofibrosis in 8.6%, and blast transformation was absent. In JAK2-positive patients, the age at diagnosis, hemoglobin, and leukocyte values were significantly higher, while the highest age at diagnosis was significantly observed in MPL patients compared to others. No significant difference was observed in the age at diagnosis in

CALR mutation, but the platelet count was significantly higher compared to others. In the triple-negative patient group, the age at diagnosis, hemoglobin, and platelet count were significantly lower compared to the mutation-positive group.

Conclusion: It was observed that JAK2, CALR, or MPL mutation-positive Essential Thrombocythemia (ET) may exhibit different phenotypic characteristics compared to triple-negative ET, and each mutation may lead to different clinical presentations. Taking into account the clinical features caused by driver mutations in patients diagnosed with Essential Thrombocythemia, a treatment regimen can be tailored accordingly.

Keywords: Essential thrombocythemia, CALR, JAK2, MPL, Triple negative

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klasik BCR: ABL1 negatif myeloproliferatif neoplazmlar (MPN) myeloid soyunun bir ya da daha fazla hücre tipinin klonal proliferasyonu ile giden hematopoetik kök hücre bozukluklarıdır. Bu grupta esansiyel trombositeminin (ET) yanında polistemia vera (PV) ve primer myelofibrozis (PMF) de yer almaktadır. JAK2 V617F, MPL ve CALR mutasyonlarının varlığı, MPN'lere yönelik moleküler tanı ve prognostik algoritmalara dahil edilmektedir. Bu üç mutasyon MPN fenotipinin belirlenmesine yol açtığı için 'sürücü mutasyon' olarak adlandırılır. Bu üç sürücü mutasyon ortak olarak Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) sinyal yolunu kullanır(1). Genetik biliminin son on yılda inanılmaz ilerlemesiyle onkolojik hastalıkların tanı algoritmalarında da güncellemelere gidildi. Bu ilerleme birçok kanserde genetik değişiklikler hakkındaki bilgi, teşhis ve prognostik modellerin oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Kullanımı hızla artsa da yaygınlığı açısından henüz istenilen düzeyde olmayan next generation sequencing (NGS) gibi tekniklerle hastalığa özgü mutasyonların profili çıkartılarak aynı zamanda hedefe yönelik tedaviler geliştirme imkânı da artmaktadır (2).

Esansiyel trombositemide klinik seyir genellikle yavaştır ancak trombotik veya hemorajik komplikasyonlar, mikro dolaşım semptomları (örneğin baş ağrıları, baş dönmesi ve akral pareteziler) ve daha az sıklıkla hastalığın MF veya akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşümü ile kesintiye uğrayabilir. ET'li hastalarda hem tanı sırasında hem de takip sırasında tromboembolik olay riskinin artması, bu hastalarda mortaliteye önemli bir katkıda bulunur. Yaşam beklentisi genel popülasyona bakıldığında azdır ancak genç hastalarda >35 yılı aşmaktadır.

Tedavideki asıl amaç bu yaşam süresince trombozları önlemektir. ET'de R-IPSET dediğimiz hastaları JAK2 mutasyon durumu, yaş, tromboz öyküsü ve kardiyovasküler risk faktörü varlığına göre 4 kategoriye ayıran risk sınıflandırmasından faydalanarak tedavimizi risk kategorilerine göre düzenleyebiliriz (3).

Bu çalışmamızda hastanemiz hematoloji kliniğine başvuran esansiyel trombositemili hastalarda rutin bakılan JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının hastaların kliniğini nasıl etkilediği ve fenotipe nasıl yansıdığını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

2.1.1 Patogenez

Esansiyel trombositemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre polisitemia vera ve myelofibrozinin de içinde bulunduğu BCR-ABL1 negatif myeloproliferatif neoplazmlar arasında yer almaktadır. Bu üç hastalık olgunlaşmış kan hücrelerinin normalden fazla üretimine neden olan tek bir hematopoetik kök hücreden köken alan klonal hastalıklardır(4).

Bu hastalıkların ortak özelliklerinden biri de JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının patogenezlerinde rol oynamasıdır. Üç mutasyon arasındaki ortak tema JAK/STAT sinyal yolunun yapısal olarak aktive olmasından kaynaklıdır. Epigenetik düzenleme, transkripsiyonel kontrol ve RNA'nın eklenmesi ile ilişkili genlerde birlikte meydana gelen somatik mutasyonlar, MPN hastalık spektrumu boyunca değişken fakat tekrarlayan bir şekilde tanımlanırken, hastalığa epigenetik katkıda bulunanlar ise yapılan araştırmalarla giderek daha fazla tanınmaktadır(5).MPN'de JAK/STAT sinyal yolunun yapısal aktivasyonu, patogenezin kritik bir aracıdır. JAK/STAT sinyali, birçok temel kanser sinyal yolu ve metabolizma, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz, DNA hasar tepkisi ve doğrudan veya dolaylı transkripsiyonel kontrol dahil olmak üzere hücre işlevleriyle yoğun bir şekilde birbirine bağlıdır (6).

JAK2, eritropoietin, trombopoietin ve granülosit koloni uyarıcı büyüme faktörü reseptörleri yoluyla hematopoietik sitokin sinyallemede rol oynayan, reseptör olmayan bir tirozin kinazdır. JAK2 gen mutasyonları, STAT sinyal yolunun yapısal aktivasyonuna ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar. CALR, endoplazmik retikulumda lokalize olan, yüksek oranda korunmuş bir proteindir. N-glikosile edilmiş proteinlerin kalite kontrolünde ve kalsiyum iyonu homeostazisinin modülasyonunda rol oynar. Bu gendeki mutasyonlar, MPN'de JAK2V617F gen mutasyonlarından sonra

en sık görülen ikinci genetik anormalliktir. Çalışmalar, CALR mutasyonlarının trombopoietin reseptörü MPL'yi ve ardından JAK-STAT sinyal yolunu aktive edebildiğini göstermiştir. MPL, megakaryopoezi ve trombosit üretimini düzenleyen trombopoietin için bir reseptörü kodlar ve aynı zamanda hematopoietik kök hücrelerin kendi kendini yenilemesinde de çok önemlidir. MPL genindeki mutasyonlar JAK2 ve trombopoietin yolunu aktive eder(1). Tüm bu mekanizmaların karmaşık etkileşimleri sonucunda esansiyel trombositoz gelişir. ET'de trombosit sayısının artması periferik kanda trombositlerin uzun süre hayatta kalmasıyla ilgili değildir, aşırı trombosit üretiminin bir sonucudur Esansiyel trombositoz artmış kanama ve tromboz riski ile ilişkilidir. ET'nin patogenezinde rol oynayan bu mutasyonlar aynı zamanda hastalıkta lösemiye dönüşümü, komplikasyon gelişme oranını ve ET'yi reaktif trombositozdan ayırt etmeye yardımcı olabilir (7).

2.1.2 Epidemiyoloji

Esansiyel trombositemi BCR-ABL1 negatif myeloproliferatif neoplazmlar arasında vakaların üçte birini kaplamaktadır ve genellikle gruptaki diğer hastalıklara göre nispeten iyi huylu seyretmektedir. ET insidansının yılda 100.000 popülasyon başına 1.2 ila 3.0 olduğu tahmin edilmektedir. ET'nin popülasyonlar arasında görülme sıklığı ırk/etnik köken, cinsiyet ve yaşa göre değişir. Hastaların tanı aldığı ortalama yaşı 58'dir fakat hastalık her yaşta ortaya çıkabilir. ET sıklıkla kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir(8). Hastaların nispeten uzun medyan genel sağkalım süreleri(ortalama 18 yıl) göz önüne alındığında hastalığın prevalansı ise daha yüksektir(9). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise ET insidansı hispanik olmayan amerikalılara kıyasla siyah amerikalılarda daha yüksek saptanmıştır(10). MPN'li hastalar arasında ET, genç kadınlarda en yaygın olanıdır. Bu yüzden de hamilelik verileri retrospektif raporlarla iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bu verileri göre ET'de canlı doğum oranı %41 ila %90 arasında değişkenlik göstermekteyken, spontan ilk trimester düşük oranları %25 ila %50'di(11). Bazı yapılan vaka kontrol ve kohort çalışmalarında çevresel faktörler ve MPN gelişimi arasında ilişkisi araştırılmış olup ET'nin gelişmesinde belirli volkanik malzemenen yapılmış evlerde yaşamak, obezite ve benzer maruziyeti risk faktörü olarak belirlenmiştir (12).

Esansiyel trombositemi çocuklarda yetişkinlere göre önemli ölçüde daha az sıklıkta görülür. Yıllık görülme sıklığı, 0-16 yaş arası çocuklarda 100.000'de 0,004 ila 0,11 arasında değişen şekilde tanımlanmaktadır(13). Çocuklukta ET tanısı konulduğu zaman ebeveynlerini ve diğer aile üyelerini muayene edip tetkiklerini yaparak ET'nin edinilmiş mi yoksa ailesel mi olduğunu belirlemek mantıklıdır. Çoğu ET vakası sporadiktir ve ailesel vakaların, germ hattı mutasyonlarından ziyade somatik mutasyonlar edinmeye yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir(14).

2.1.3 Klinik

Esansiyel trombositemi; hastaların çoğunda başka bir nedenden alınan tam kan sayımında trombositemi görüldüğünde tesadüfen farkedilir. Diğerlerinde ise çoğunlukla hastalıkla ilişkili semptomlar; vazomotor (baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, atipik göğüs ağrısı, distal pareteziler, eritromelalji), trombotik veya hemorajik olaylarla ortaya çıkar. Hastalarda fizik muayenede palpabl splenomegali saptanabilir. ET'li 161 kişinin katıldığı bir kohort çalışmasında yorgunluk, uykusuzluk, uyuşukluk en sık şikâyet edilen semptomlar olmuştur. ET'li hastalar PV ve PMF'e göre bu semptomlardan daha az sıklıkta şikâyet ederler (15). ET aynı zamanda ilerleyen evrelerde AML ya da sekonder myelofibrozise dönüşebilmektedir. Klinik tabloda vasküler trombotik olaylara yatkınlık hâkimdir. ET'li hastalar kanamadan ziyade trombozla daha sık başvururlar ve arteriyel olaylar venöz olaylardan daha yaygındır (16).

JAK2V617F mutasyonu varlığı ET hastalarında tromboz riskini artırır. Vasküler trombotik hadiseler arasında serebrovasküler, koroner ve periferik arteriyel dolaşımı kapsayan majör trombotik olaylar yer almaktadır. Büyük arterlerin trombozları, ET ile ilişkili önemli bir mortalite nedenini temsil eder, ciddi nörolojik, kardiyak, periferik arter bulgularına neden olabilir. Derin ven trombozları da pulmoner emboli, hepatik ya da portal tromboza neden olması yüzünden ciddi bir komplikasyon sebebidir (17). Mikro damarlarda da vasküler trombotik olaylar meydana gelebilir ve bunlar çeşitli klinik semptomlara sebep olabilirler. Bunların sebebi end arteriyel dolaşımdaki geçici trombozlardır. Aspirine duyarlı eritromelalji ET'deki en karakteristik mikrovasküler olaylardan biridir (18).

Baş ağrıları en sık görülen nörolojik belirtilerdir. ET'de kanama genellikle tekrarlayan cilt belirtileriyle sınırlıdır: morarma, deri altı hematomlar, ekimozlar, burun kanaması veya diş eti kanaması. Peteşiler neredeyse hiç görülmez. Önleyici tedbirler alındığında hastalığın seyri sırasında hemorajik komplikasyonlar nadiren görülür (17). Önceki 15 yılda yayınlanan çalışmaların analizi, kanama ve majör kanama olaylarının medyan insidansının sırasıyla hasta yılı olarak %2,2 ve %0,79 olduğunu göstermiştir. Kanamaların çoğu gastrointestinal kanama olmakla birlikte en sık görülen ölümcül kanama ise intraserebral kanama olarak izlenmiştir. Trombosit sayısı $>1.000 \times 10^9$ /litre, lökositöz ve edinilmiş Von Willebrand hastalığı kombinasyonu kanama için biyolojik bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (19).

2.1.4 Tanı

Trombositler, kemik iliğinde üretilen ve kanın pıhtılaşma sürecinde hayati bir rol oynayan kanın bir bileşenidir. Yetişkinlerde ve çocuklarda normal trombosit sayısı kan sayımında $150.000/\text{mm}^3$ ila $450.000/\text{mm}^3$ 'dür, ancak normal aralık farklı klinik laboratuvarlarda değişiklik gösterebilir. Trombositemi kandaki trombosit sayısının 450×10^9 /litreden fazla olmasıdır. Aynı zamanda trombositöz olarak da adlandırılır. Trombositemi, hematolojik hastalıklara eşlik eden birincil olay veya başka hastalıklara ikincil bir olay olarak ortaya çıkabilmektedir. Genel popülasyonda trombositeminin en sık sebebi reaktif ya da sekonder trombositemidir. Trombosit sayısındaki yükselmenin derecesi sekonder trombositemiye klonal trombositemiden açıkça ayırmakta yetersizdir(20).

Bir hastada tekrarlayan kan sayımlarında trombositemi izleniyorsa; trombositeminin en sık nedeni reaktif trombositemi olduğundan hastayı detaylı bir fizik muayene, anamnezle değerlendirip, sonrasında reaktif trombositemi açısından sebepleri ekarte etmek için ek biyokimyasal tetkiklere başvurmamız gerekmektedir(21). Reaktif trombositeminin yaygın nedenleri arasında demir eksikliği, kanama, hemoliz, viral, bakteriyel enfeksiyonlar, maligniteler gibi birçok durum yer almaktadır (22). ET'de görülen özelliklere diğer MPN ve klonal olmayan hematolojik bozuklarda da rastlanabilir. Bu nedenle trombositemi ile başvuran hastalarda sadece sekonder trombositemi açısından değil ayırıcı tanılarda yer alan

diğer hastalıklar açısından da dikkate alınarak ayrıntılı bir değerlendirmeye tabi tutulması gerekmektedir.

Miyeloproliferatif neoplazmlarda sürücü gen mutasyonlarının keşfi, trombositoz için tanıyı biraz daha kolaylaştırmıştır. Sürücü gen mutasyonları ile trombositeminin primer hematolojik hastalık mı yoksa başka bir olaya sekonder mi geliştiği kolaylıkla aydınlatılabilmektedir. ET’de tanıya yardımcı sürücü gen mutasyonları JAK2,CALR ve MPL’dir. Ancak sürücü mutasyonlarının olmaması tanıyı dışlamaz; çünkü ET hastalarının yaklaşık %10’ununda bu mutasyonların 3’ü de olmayabilir(21). ET tanısı 2016 DSÖ kriterlerine göre klinik ve laboratuvar özelliklerinin birleştirmesiyle konur. Tanı kriterlerine göre 4 major bulgu ya da 3 major 1 minör bulgu ile ET tanısı netleşmektedir. Periferik yaymada baskın bulgu trombositoz olup, eritrositler ve lökositler çoğunlukla normaldir. ET’de trombositlerin boyutları çok küçükten çok büyüğe kadar değişen boyutlarda olabilir. Agranüler trombositler görülebilse de yaygın değildir.

Esansiyel trombositemi’den şüphelendiğimiz hastalarda kemik iliği yaparsak tanısız verimliliği üst düzeye çıkarmış oluruz. Kemik iliğinde ilik hücreliliği çoğu durumda normaldir(16). Kemik iliğinde izlenen ana anormal bulgu megakaryositlerdir. Megakaryositlerin sayıları artar, kemik iliğinin interstisyumunda dağınık tek hücreler halinde rastgele bulunurlar veya ara sıra küçük, gevşek kümeler oluşturabilirler. Olgun sitoplazmalı, hiperloblu, derinlemesine katlanmış çekirdeklere sahip büyük ve dev megakaryositler görülebilir. Küçükten büyüğe doğru çeşitliliğe sahip megakaryosit morfolojisinin bu spektrumu ET’ye özgüdür ve artan megakaryosit çoğalmasıyla ilişkilidir. Retikülin lifleri normaldir veya çok nadiren minimal fokal artış gösterir, derece 0-1 arasında değişir(23).

Tablo 1’de 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre esansiyel trombositemi tanı kriterleri verilmiştir.

2016 DSÖ Kılavuzuna Göre Esansiyel Trombositemi Tanı Kriterleri
<p>Majör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosit sayısı $450 \geq 10^9/L$ 2. Ağırlıklı megakaryositer seride proliferasyonun izlendiği, artmış sayıda hiperlobüle nükleuslu büyük, matür megakaryosit içeren kemik iliği biyopsisi. Nötrofil granülopoezinde belirgin sola kaymanın gözlenmemesi, belirgin eritropoezin izlenmemesi ve çok nadiren retikülünde minör artış (grade 1). 3. DSÖ kriterlerine göre <i>bcr-abl1(+)</i> KML, PV, PMF, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler için tanı kriterlerinin karşılanmaması. 4. JAK2, MPL veya CALR mutasyonunun varlığı. <p>Minör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klonal marker varlığı (anormal karyotip vb.) veya reaktif trombositoz için kanıt bulunmaması
<p>Esansiyel trombositemi tanısı için majör kriterlerin tamamının karşılanması veya ilk 3 majör kriterin yanında minör kriterin de karşılanması gerekmektedir.</p>

Tablo 1: 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre esansiyel trombositemi tanı kriterleri

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Esansiyel Trombositemi'den ayırt edilmesi gereken durumlar arasında ailesel esansiyel trombositemi, sekonder trombositemi, polisitemia vera, primer myelofibrozu, kronik myeloid lösemi(KML) ve ring sideroblast ve trombositozlu MDS/MPN (MDS/MPN-RS-T) yer almaktadır

2.1.5.1 Ailesel Esansiyel Trombositemi

Ailesel esansiyel trombositemi otozomal dominant bir şekilde kalıtım göstermektedir. Yetersiz tanı nedeniyle ailesel esansiyel trombositemi çok nadirdir(15).

Trombopoietin (TPO) geni 1994 yılında izole edilmiştir. TPO'nun trombosit üretimini düzenleyen kritik bir sitokin olduğuna inanılmaktadır ve trombosit üretimi çoğunlukla TPO-c-Mpl sistemine bağlıdır. Tanımlanan bu mutasyonun, ailesel ET vakasının moleküler nedeni olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ET

tanısı alan aile üyelerinde TPO seviyelerinin etkilenmeyenlere göre 6 ila 20 kat daha yüksek olduğu izlenmiştir(24). Bir zamanlar sporadik olduğu düşünülen önceki vakaların %10'a kadarı kalıtsal bir aile öyküsü göstermektedir. Birinci derece akrabası etkilenen ve provoke edilmemiş bir trombotik olayı olan hastalarda ailesel MPN'lerden yüksek oranda şüphelenilmelidir (25).

2.1.5.2 Sekonder Trombositemi

Reaktif trombositemi olarak da bilinen sekonder trombositemi altta yatan hadiseler, hastalık veya ilaçlara bağlı olarak anormal derecede yüksek trombosit sayısı olarak tanımlanır. Genel hasta grubunda trombositeminin en sık sebebi olarak izlenmektedir. Trombositeminin sekonder nedenleri arasında akut kan kaybı, akut enfeksiyon gibi geçici süreçler ya da demir eksikliği anemisi, spleni, maligniteler, kronik inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar gibi nedenler yer alabilir. Sekonder trombositoz benign karakterli olarak düşünülse de altta yatan etyolojiye bağlı olarak(malignite, bağ dokusu bozuklukları vs.) olumsuz sonuç riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir. Çoğu vakada semptomlar altta yatan sebebe bağlı olarak gelişmektedir. Trombositozun kendisiyle ilişkili değildir. Önceden herhangi bir myeloproliferatif bozukluğu olmayan kişilerin %75'inde splenektomi sonrası trombositoz izlenmiştir. Demir eksikliği anemisinde reaktif trombositoz görülme sıklığıysa %30 civarındadır. Çin'de yapılan bir araştırmaya göre solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların %25,9 'unda reaktif trombositoz izlenmiştir (26).

Sekonder trombositoz enflamatuvar, neoplastik hastalıklarda ya da stres durumlarında üretilen yüksek endojen trombopoetin, interlökin 6 seviyeleri, diğer sitokinler ve katekolaminler tarafından yönlendirilir (20). Reaktif trombositozun nedeni kolayca belirlenemediğinde ise c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, ferritin gibi akut faz reaktanlarının yüksek olması yol gösterici olabilir (27). Sekonder trombositozun tedavisi öncelikli olarak altta yatan nedenin bulunması ve onununun tedavi edilmesine yönelik olmalıdır. Sekonder trombositoz yaş, ırk, cinsiyetten bağımsız olarak genel popülasyonda görülebilir.

Trombositozlu triple negatif olgularda ET'yi reaktif trombositozdan ayırmak önemlidir. Trombositozun reaktif nedenlerinde kemik iliğinde normal interstisyel yerleşimde ve kümelenme olmaksızın megakaryositik hiperplazi vardır.

Megakaryositler küçük veya normal boyuttadır ve normal morfolojiye, özellikle normal nükleer lobasyona sahiptir (yani anormal derecede büyük veya dev formlar yoktur). Artan stromal makrofajlar, plazma hücreleri ve reaktif mast hücreleri, depo demirindeki artış ve azalan sideroblastlarla birlikte reaktif bir etiyoolojiyi destekler(23).

- Enfeksiyonlar (akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlar/tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar)
- Enflamasyon
- Fonksiyonel ve cerrahi aspleni
- Kanama/demir eksikliği
- İlaçlar: aztreonam, seftazidim, ibuprofen, epinefrin, glukokortikoidler
- Romatoid artrit, İBH (İnflamatuvar barsak hastalığı), sarkoidoz
- Hemoliz
- Metastatik kanser/lenfoma
- Alerjik reaksiyonlar
- Egzersiz

Tablo 2: Sekonder Trombositeminin yaygın nedenleri(26).

2.1.5.3 Polisitemia Vera

Polisitemia vera artmış kırmızı kan hücre kütlesi veya eritrositler ile karakterize edilen; hiperviskozite ve tromboz riskine yol açan kronik myeloproliferatif bir neoplazmdir. Hastalar banyo sonrası kaşıntı, ekstremitelerde distalde yanıcı ağrılar(eritromelalji), gis rahatsızlıkları, baş ağrısı, baş dönmesi gibi atipik semptomlarla başvurabilirler (28). PV'nin yıllık görülme sıklığı 100.000 kişi başına 0,01 ila 2,61, yaygınlık ise 100.000 kişi başına 0,49 ila 46,88'dir. Tanı anında medyan yaş 64'tür ve tanıların %25 i 50 yaşından önce çıkar(29).

Hematopoetik tümörler için yapılan 2016 DSÖ sınıflamasına göre PV tanısı koyabilmek için üç major kriterin tamamının sağlanması ya da iki major kriter ve minör kriterin varlığı gereklidir. PV'deki JAK2 mutasyon frekanslarının, JAK2 V617F için %97 ve JAK2 ekzon 12 dâhil olmak üzere diğer JAK2 mutasyonları için %3 olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir deyişle hemen hemen tüm hastalarda JAK2 mutasyonu varlığı beklenmektedir. Yüksek hemoglobin/hematokrit seviyesi tespit edildikten sonra PV'den şüpheleniliyorsa JAK2V617F mutasyonu ve eritropoietin testi yapılmalıdır. PV ile JAK2 mutasyonu arasındaki mükemmel ilişkinin yanı sıra JAK2 mutasyonu aynı zamanda %50-70 oranında ET veya PMF'li hastalarda da izlenebilmektedir. Yani JAK2 mutasyonu saptadığımız hastalarda PV'yi ET'den ayırmak için yukarıda saydığımız diğer major kriterlerin varlığı da önemlidir (30).

2016 DSÖ Sınıflandırmasına Göre Polisitemia Vera Tanı Kriterleri
<p>Majör Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erkekler için; Hb>16,5 g/dL veya Hct >%49 veya eritrosit kütlelerinin beklenen ortalama değerden >%25 fazla olması, kadınlar için Hb>16 g/dL veya Hct>%48 veya eritrosit kütlelerinin beklenen ortalama değerden >%25 fazla olması 2. Kemik iliği biyopsisinde her üç seride yaşa göre artmış hipersellülerite, eritroid, granülositik, megakaryositer seride belirgin artış 3. JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu <p>Minör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subnormal serum eritropoietin (EPO) düzeyi
<p>Tanıda 3 majör kriterin tamamının sağlanması veya ilk iki majör kriterle birlikte minör kriterin sağlanması gereklidir.</p>

Tablo 3: 2016 DSÖ Sınıflandırmasına Göre Polisitemia Vera Tanı Kriterleri

2.1.5.4 Primer Myelofibroz

Primer myelofibroz kemik iliğindeki myeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize olup kemik iliğinde fibrozis ile sonuçlanır ve sağlıklı kemik iliğinin tahribatına yol açar. Genel olarak, PMF'li hastaların %90'ından fazlasında JAK2, MPL veya CALR'de mutasyon vardır(31). Bu mutasyonlar ET'li hastalarda da

görülebilmektedir. MF ayrıca Esansiyel trombositemi ve polistemia vera dahil olmak üzere diğer myeloproliferatif neoplazmlardan sonra da gelişebilir. Kemik iliği biyopsisinin gözden geçirilmesi PMF için temeldir. MF'nin yıllık insidansının 100.000'de 0,47-1,98 olduğu ve prevalansının 100.000'de 1,76-4,05 olduğu tahmin edilmekte ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.

2016 DSÖ sınıflandırma sistemi prefibrotik MF'yi aşikâr fibrotik MF'den ayırmaktadır. Prefibrotik primer miyelofibrozu, anlamlı retikülin fibrozisi, yaşa göre ayarlanmış kemik iliği selülaritesinde artış ve granülosit proliferasyonu olmaksızın megakaryosit proliferasyonu ve atipi ile karakterize edilir. Aşikâr primer miyelofibrozu bu özelliklerin çoğunu paylaşırsa da derece 2 veya 3 kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir (32).

PV sonrası veya ET sonrası MF tanısı, Uluslararası MPN Araştırma ve Tedavisi Çalışma Grubu tarafından yayınlanan kriterlere uygun olmalıdır. Prefibrotik PMF, sunumu ve mutasyon profili açısından ET'yi taklit edebilir. Bu nedenle ikisini ayırt etmek için dikkatli bir morfolojik inceleme gereklidir. ET'deki megakaryositler gevşek kümeler halinde dağılıp büyük ve olgun görünürken, Prefibrotik PMF'de ise sıkı kümeler, anormal olgunlaşma ve düzensiz katlanmış hiperkromatik çekirdekler izlenir. ET ile prefibrotik PMF arasındaki ayırım prognostik açıdan anlamlıdır(33).Kemik iliği biyopsisi hematopatologlar tarafından tek başına değerlendirildiğinde ET'yi Prefibrotik PMF'den ayırma konusunda %53-88 arasında bir fikir birliği oranı saptanmıştır. Ancak kemik iliğinin yanında hastaların tüm özellikleri eklendiğinde ET'yi PMF'den ayırmada %88'lik bir fikir birliği elde edilmiştir(32).

2.1.5.5 Kronik Myeloid Lösemi

Kronik miyeloid lösemi, 100.000 yetişkin başına 1-2 vaka görülme sıklığına sahip miyeloproliferatif bir neoplazmdır. Yetişkinlerde yeni teşhis edilen lösemi vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur(34). KML t(9;22)(q34;q11) dengeli karşılıklı translokasyondan kaynaklanan Philadelphia (PH) kromozomu ile karakterizedir. Bu translokasyonun moleküler sonucu, yapısal kinaz aktivitesine sahip kimerik BCR-ABL1 proteinini kodlayan BCR-ABL1 onkogeninin üretilmesidir. Bu protein aktif hale geldiğinde tirozin kinaz regülasyonu bozulur (35).

Hastalar kronik faz, hızlandırılmış faz, blast fazı ya da blast krizi olarak adlandırılan 3 hastalık evresinde ortaya çıkar. Tipik KML tanısı kalıcı açıklanamayan lökositoz(veya bazen trombositoz) durumunda patoloji, sitogenetik ve RT-PCR yoluyla BCR-ABL1 transkriptinin veya FISH yoluyla PH kromozomunun saptanması yoluyla konur(36). Hastaların sadece yaklaşık %2-5'i, sitogenetik çalışmalara göre PH pozitifliği olmayan morfolojik bir KML tablosuyla başvurur. Kemik iliğinde izole megakaryositik hiperplazi trombositoz ve splenomegali esansiyel trombositemide de izlenebilir. Esansiyel trombositeminin karakteristik klinik özelliğini gösteren bazı hastalar(belirgin trombositozu olan fakat lökositozu olmayan) KML olabilir; bunun ayırımı PH kromozomunu ve BCR-ABL1 genini moleküler ve sitogenetik testlerle göstererek yapabiliriz(34).

2.1.5.6 Myelodisplastik Sendrom

Myelodisplastik sendromlar klonal hematopoez, sitopeniler (yani anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni) ve displastik hücre morfoloji ile karakterize edilen heterojen bir hematolojik neoplazm grubudur. MDS/MPN-RS-T ise mevcut DSÖ sınıflandırmasında yeni bir hastalık antitesidir. Bu hastalık hem MDS hem MPN özelliklerine sahiptir; halka sideroblastlarında artış ($\geq\%15$) ve trombositoz (trombosit sayısı, $\geq 450 \times 10^9 /L$) ile birlikte diseritropoez izlenmektedir. Nadir olarak görülmektedir. SF3B1 genindeki mutasyonlar MDS/MPN-RS-T'de en sık görülen moleküler kusurdur. Öte yandan MPN'de mutasyona uğrayan genler de yaygın olarak etkilenir. JAK2V617F vakaların %60'ında tespit edilir(37).

MDS/MPN-RS-T tanısı için t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) veya del(5q)'nin sitogenetik bulgulara olmaması, dışlama kriterleri açısından kilit öneme sahiptir.(38)

2.1.6 Risk Sınıflandırması

Esansiyel Trombositemi'de risk sınıflandırılması, tekrarlayan tromboz olasılığını tahmin etmek için tasarlanmıştır. Trombotik risk sınıflandırması birçok revizyondan geçmiştir. Esansiyel trombositemi, Revize Edilmiş Uluslararası Esansiyel Trombositemide Tromboz Prognostik Skoru'na göre risk sınıflandırması dört kategoriye içermektedir. Sürücü mutasyonları trombotik riski ve prognozu etkiliyor görünürken, alt sürücü mutasyonlarının rolü halen belirsizliği korumaktadır. Risk

sınıflandırması tedavi yönetimimizi düzenleyip iyileştirmemize ve tanı anında sağkalımı belirlememize de yardımcı olmaktadır.

Kategoriler çok düşük (yaş \leq 60 yıl, önceden tromboz yok ve JAK2 mutasyonunun olmaması), düşük (yaş < 60 yıl, önceden tromboz yok ancak JAK2 mutasyonu mevcut), orta (önceden tromboz olmayan ve JAK2 mutasyonu olmayan > 60 yaş) ve yüksek risk (geçmişte tromboz veya JAK2 mutasyonu olan > 60 yaş) olarak adlandırılmaktadır(9). Ayrıca potansiyel kanama riski nedeniyle aşırı trombositozu olan (Trombosit sayısı > $1000 \times 10^9 /L$) düşük riskli hastalar ayrı değerlendirilmelidir.

Orjinal IPSET ise klasik risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerini (arteriyel hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı) de içeriyordu ve sırasıyla 1.19%, 2.26%, and 4.88% trombotik olaylara karşılık gelen yıllık oranla düşük riskli orta riskli ve yüksek riskli olarak 3 kategoriye ayrılmaktaydı(39). 1366 hastada yapılan ve her iki sınıflandırmayı da karşılaştıran bir çalışmada tromboz riski, yüksek riskli IPSET trombozu ve yüksek riskli R-IPSET trombozu grubunda anlamlı derecede yüksek olarak görülmüş, fakat daha düşük risk kategorileri arasında herhangi bir fark gözlenmedi olarak izlenmiştir. Aynı zamanda her iki sınıflandırmanın yüksek risk kategorisinde arteriyel tromboz riski yüksek olanları belirlemede faydalı ancak venöz trombozu öngörmede yetersiz olarak değerlendirilmiştir(40).

2.1.7 Tedavi

Esansiyel trombositinin mevcut tedavisi amaç olarak, öncelikle fibrotik ilerleme veya lösemik evrim hızını arttırmadan trombo-hemorajik olayları önlemek ve ikincil olarak mikrovasküler semptomları kontrol etmek olarak planlanmaktadır. ET'de görülen vazomotor semptomların ise küçük damar bazlı anormal trombosit endotel etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Bugüne kadar mevcut ilaç tedavilerinin ET'nin doğal seyrini etkileyebileceğine dair resmi bir kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte interferon veya ruxolitinib alan PV ya da ET hastalarında JAK2 klonlarının azaldığına dair kanıtlar hastalığa karşı potansiyel bir etkiye dair bazı umutları arttırmıştır (41).

Esansiyel trombositemi tanısı alan hastalara risk sınıflandırmasına göre düşük doz aspirin ve sitoredüktif ilaçlar uygulanabilir, sitoredüktif tedavi öncelikle vasküler komplikasyon riski yüksek olan hastalara verilir. ET’de sitoredüktif tedavi için tercih edilen tedaviler hidroksiüre, interferon alfa ve anagrelid’tir. ELN önerilerine göre, tüm ET hastalarının, eğer mikrovasküler rahatsızlıklar mevcutsa, düşük dozda aspirin ile tedavi edilmelidir(21).

2.1.7.1 Düşük Riskli Hastalarda Tedavi

Çok düşük riskli ET’li hastalar; günde bir kez düşük doz aspirin tedavisinin önerildiği kardiyovasküler risk faktörleri bulunmadığı sürece herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymayabilir. Düşük riskli JAK2 mutasyonlu ET’li tüm hastalarda düşük doz aspirin kullanılması önerilmektedir. Genel olarak 40-60 yaş arası düşük riskli ET hastalarında sitoredüktif tedavi önerilmemektedir. Sitoredüktif tedavi aspirine dirençli düşük riskli vakalarda kullanılabilmeyle beraber; bu hastalarda hedef trombosit sayısı semptomların hafifletildiği düzeyde olmalıdır ve $400 \times 10^9/L$ olması gerekli değildir. Düşük riskli hastalarda, JAK2 mutasyonlu kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda ilaç yan etkileri açısından yakın takipte olduğu sürece günde iki kez aspirin kullanımı makul olabilmektedir. ET ve aşırı trombositozu olan hastalarda aspirin kullanımı Von-Willebrand sendromu nedeniyle kanama komplikasyonlarına yol açabilir; bu nedenle $>1000 \times 10^9 /L$ trombosit varlığında, ristosetin kofaktör aktivitesi için tarama yapılması tavsiye edilir ve sonuç aktivite $<20\%$ saptanırsa aspirin tedavisinin durdurulması düşünülmelidir (42).

2.1.7.2 Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi

Esansiyel trombositemi’de tercih edilen birinci basamak sitoredüktif tedavi hidroksiüredir. ET’de çok az sayıda olan kontrollü çalışmalardan birinde Cortelazzo ve arkadaşlarının yüksek riskli 114 hastayı hidroksiüre alan ve almayan olarak ayırıp 27 aylık takip sonrasında trombotik komplikasyon insidansı hidroksiüre için %3,6 ve hidroksiüre kullanılmaması durumunda %24 saptamıştır (43). ET hastalarının yaklaşık %11-24’ünde Hidroksiüre’ye direnç veya intolerans ortaya çıkabilir; bu artan ölüm ve hastalık ilerlemesi riskiyle ilişkilidir. Hidroksiüre intoleransı çoğunlukla ateş, ağrılı bacak, mukokutanöz ülserler ve pnömoniyi içermektedir. Hidroksiüre direnci ise günde ≥ 2 g Hidroksiüre veya tolere edilen maksimum doz ile 3 aylık tedaviye rağmen

kontrolsüz miyeloproliferasyonu (toplam lökositler $> 10 \times 10^9 / L$ veya trombosit sayımı $> 400 \times 10^9 / L$) ve/veya splenomegaliyi %50 azaltmadaki başarısızlığı içerir. Hidroksiüre'ye direnç ya da intolerans varsa ikinci basamak sitoredüktif tedaviye geçilmelidir(9).

İnterferon alfa ET'de kullanılan ajanlardan birisidir. PV veya ET'li hastaların çoğunda eritrositoz, trombositoz, dalak boyutunun küçülmesi gibi semptomları interferon alfa'nın kontrol edebildiği iyi bilinmektedir. Tedavi gerektirmeyen uzun süreli remisyonlar, kemik iliği histopatolojik anormalliklerinin tersine çevrilmesi ve daha yakın zamanda JAK2 V617F alel yükünün azaltılmasıyla hastalığı iyileştirme potansiyeli öne sürülmesine rağmen, Interferon alfa'nın yaygın kullanımı, hastalarda görülen yan etkiler nedeniyle sınırlanmaktadır. İnterferon tedavisini tolere edebilen hastaların MPN ile ilişkili şikâyetlerinde genel bir iyileşme sağlanmaktadır. İnterferon ayrıca hamile hastalarda da tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Sürücü mutasyon durumuna göre ise CALR mutasyonu pozitif olan hastalarda klinik yanıt daha iyi olarak izlenmiştir(44).

Anagrelid ise daha çok ikinci basamak sitoredüktif tedavilerden biri olarak kullanılmaktadır. Tromboz riski yüksek olan esansiyel trombositemili 800'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hidroksiüre artı aspirin ile karşılaştırıldığında, anagrelid artı aspirinin daha yüksek oranda arteriyel tromboz, ciddi kanama, miyelofibroza dönüşüm ve tedavinin kesilmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Anagrelid artı aspirin ile daha az venöz tromboz olayları izlenmektedir(45).

Son zamanlarda JAK1/JAK 2 inhibitörü ruxsolitinib, Hidroksiüre tedavisine dirençli veya bu tedaviyi tolere edemeyen ET veya PV hastalarını tedavi etmek için terapötik bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Ama ET'de ruxsolitinib ile ilgili veriler azdır. Randomize faz II MAJIC çalışmasında, Hidroksiüre'ye dirençli veya intoleransı olan 110 yüksek riskli ET hastası, ruxsolitinib veya mevcut en iyi tedaviyle (Hidroksiüre %71; anagrelid %48, Interferon alfa %40) tedavi edildi. Moleküler yanıtlarla ilişkili olmayan 1 yıllık tam yanıt oranları, iki çalışma kolunda da 2 yıllık tromboz, kanama ve lösemik/fibrotik dönüşüm oranları benzer bulundu olarak izlendi(46).

2.1.8 Prognoz

Hastalığa neden olan mutasyonların tipinin, trombo-hemorajik komplikasyonlar ve genel sağkalım açısından prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir. Genetik verilerin klinik uygulamalara entegre edilmesi; hastalık takibi ve hastalığın ilerlemesine ilişkin değerli prognostik bilgiler sunarak hasta bakımını gittikçe geliştirmektedir.

CALR mutasyonları, JAK2 veya MPL'deki mutasyonlardan daha iyi bir prognoza sahiptir. Triple negatif ise, en az olumlu sonuca sahip olarak izlenmektedir(47). JAK2 V617F'nin varlığı, ET'li hastalarda artan tromboz riski ve daha düşük ET sonrası MF riski ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda sağkalım için belirleyici risk faktörleri arasında ileri yaş, lökositöz ve tromboz öyküsü yer almaktadır. 20 yıllık lösemik dönüşüm oranı ise ET'de %5 olduğu tahmin edilmektedir. CALR mutasyonu JAK2'ye kıyasla daha düşük trombotik olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir(48). ET hastalarında TET2 ve SF3B1'deki mutasyonlar ileri yaşla, SF3B1'de daha yüksek trombosit sayısı ve ASXL1'de palpabl splenomegaliyle ilişkilendirildi. IDH2, EZH2 ve SH2B3 genlerindeki mutasyonlar, ET hastalarında hayatta kalma için risk faktörleri olarak çok önemliydi. Lösemisiz hayatta kalma; TP53, EZH2, SRSF2 ve IDH2'deki mutasyonlarla ilişkilendirilirken, miyelofibrozsuz hayatta kalma, SF3B1 ve U2AF1 mutasyonlarıyla ilişkilendirildi(1).

2.2.HASTALIKLARDA SAPTANAN MUTASYONLARIN ÖNEMİ

Hücre dönüşüm mekanizmasını anlamak hastalık araştırmalarındaki temel amaç olarak göze çarpmaktadır. Bu amaç daha etkili terapotik yöntemler geliştirmenin anahtarıdır. Kanserler öncelikle bir dizi genetik mutasyonların neden olduğu, anormal ve kontrolsüz hücre bölünmesiyle ilerleyen bir hastalıklar topluluğudur. Tüm kanserler, kanser hücrelerinin genomlarındaki DNA diziliminde meydana gelen değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Bütün kanserlerin ortak bir patogenezi paylaştığı düşünülmektedir. Kanser hücresinin farklılaşmış genom dizilimi nedeniyle; ebeveynlerden miras alınan ve yavrulara aktarılan germ hattı mutasyonlarından ayırmak için bu farklılıkların hepsine somatik mutasyonlar adını veririz. Bu mutasyonlar hastanın yaşamı boyunca vücutta birikir. Somatik mutasyonlar kendi içlerinde kanser gelişimindeki sonuçlarına göre sınıflandırılırlar. Sürücü mutasyonlar;

tümör oluşumunu tetkikleme yeteneklerinden dolayı sürücüler olarak adlandırılırlar ve somatik dokudaki hücrelere diğer komşu hücrelere göre bazı avantajlar kazandırılırlar. Sürücü mutasyonlar onları taşıyan hücrelere büyüme avantajı sağlar. Tümör büyümesinde rol oynamayan mutasyonlara ise yolcu mutasyonları adı verilir. Yani kanser genomunda mevcut olan tüm somatik anormalliklerin kanserin gelişiminde rol oynadığı anlamına gelmez. Kanser araştırmalarının ana hedeflerinden biri de bu sürücü mutasyonlarını keşfetmek olmuştur. Bazı kanserlerde sınıflandırma ve tedavi anormal kanser genlerinin alt tiplerine göre yapılmaktadır. Her alt tipin karakteristik bir gen ekspresyon profili, hücresel morfolojisi, klinik sendromu, prognozu ve hedefe yönelik tedavi fırsatı vardır (49).

Yeni nesil dizileme tekniklerinin(NGS) geliştirilmesi ve ilerlemesi kanser genomikliğinin araştırılmaya başlanmasını sağladı. Bu teknikle yapılan projelerdeki ana amaç maligniteleri yönlendiren gen setinin tanımlanması ve mutasyona neden olan sürücü genlerin sistematik ve kapsamlı olarak tanımlanması için yol haritası çıkarmaktır(50). Sürücü mutasyonlarının tespiti, kanser tedavisi için uygun olan spesifik hedeflere yönelik tedavilerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirirken, bu mutasyonların varlığı veya yokluğu, tedavinin etkinliğini belirlemede kritik bir rol oynar. Bir hastadaki sürücü mutasyonları net tanımlayabilirsek, her hastanın genetik profiline dayalı olarak özel bir tedavi planı oluşturulmasını sağlayabiliriz, böylece tedavinin hastalık üzerine daha etkili ve hasta üzerine daha az yan etkili olmasını sağlanabilir.

Son yirmi yılda yapılan dizilemedeki teknolojik ilerlemelerle hedefe yönelik tedavilerdeki ilerleme yakından bağlantılıdır. Hedefe yönelik tedaviler, mutasyona uğramış genler tarafından kodlanan anormal proteinler üzerinde etki gösterir. Hedefe yönelik tedavi sıklıkla hızlı ve dramatik tümör gerilemesi sağlarken geleneksel kemoterapinin hedef dışı toksisite potansiyelini de sınırlar. NGS'in hedefe yönelik tedavilerin klinik uygulaması açısından da kritik olduğu kanıtlanmıştır. Sıralı oligonükleotid yakalama, amplifikasyon ve NGS ile mutasyon değerlendirmesi, birçok kanserde standart bakım tanı aracı haline gelmiştir. Örneğin FGFR1/2/3'teki genetik anormallikler meme, mesane ve endometrial kanserlerin %10'undan fazlasında ve ayrıca diğer tümörlerde daha düşük sıklıklarda ortaya çıkar. FGFR/PDGFR/VEGFR sinyalleme sinin birincil ve en iyi çalışılmış aşağı yönlü etkisi, artan anjiyogenezdendir.

Bu gruptaki mutasyonlar hedeflenerek, pozitifliği saptanan belirli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır ve yanıt değerlendirmesiyle geliştirme çalışmaları devam etmektedir(51).

EGFR (HER) reseptör tirozin kinaz ailesini hedef alan ilaçlar FDA tarafından onay almış olup tedavilerde kullanılmaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında EGFR reseptör tirozin kinazların hücre dışı alanlarına ligand bağlanması, reseptörlerin dimerizasyonuna neden olarak hücre içi tirozin kinaz alanlarında otofosforilasyona ve bunun sonucunda aşağı akış efektörlerinin aktivasyonuna yol açar. HER ailesi üyelerinin mutasyonları, yapısal aşağı yönlü yol sinyalleşmesiyle sonuçlanır ve bir dizi kanserde bulunur; en yaygın mutasyonlar arasında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde EGFR / HER1 aktive edici mutasyonlar ve meme kanserinde HER2 amplifikasyonları/aktive edici mutasyonlar yer alır(52).

2.3.MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE MUTASYONLAR

Miyeloproliferatif neoplazmaların genetik temeline ilişkin anlayış, 2005 yılında polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibroza JAK2 (V617F) mutasyonunun tanımlanmasıyla başlamıştır. Miyeloproliferatif neoplazmalarda JAK2, MPL ve CALR'nin somatik mutasyonları, miyeloproliferatif fenotipten sorumlu kurucu sürücü mutasyonlar olarak davranır. Alt klonal evrim, kurucu malign klonun, ek sürücü mutasyonlarının edinilmesi yoluyla alt klonlar ürettiği süreçtir. NGS teknikleriyle, MPN'lerde diğer hematolojik malignitelere göre daha düşük frekanslarda meydana gelen çok sayıda ek gen mutasyonunun saptanmasına olanak tanınır. Bildirilen alt klonal mutasyonlar arasında ASXL1,EZH2, CBL, IDH1/IDH2, TP53,SRSF2 gibi genlerdeki mutasyonlar yer alır. JAK2, kromozom 9, lokus p24 üzerinde yer alan bir genidir. JAK2'nin V617F mutasyonu tahmini %50 ila %60 sıklığı ile ET'de en sık görülen mutasyonu temsil etmektedir. 2006 ve 2013'te MPL'yi ve CALR genlerini etkileyen başka sürücü mutasyonları da tanımlanmıştır. MPL geni, trombopoietin reseptör geni olarak da bilinen 1p34 kromozomunda bulunur. ET'li hastaların yaklaşık %5'inde MPL mutasyonları bulunurken, CALR geni 19p13.2 kromozomunda yer alır ve bazı yazarlara göre trombosit üretimiyle yakından ilişkilidir(53).

MPN hastalarının büyük bir kısmı, NGS tarafından tespit edilebilen ek klonal sürücü mutasyonlar olmadan, JAK2, CALR veya MPL olmak üzere 3 hastalık sürücü geninden yalnızca birinde mutasyon taşır. "Klonal sürücü" mutasyonlar, fare modellerinde ifade edildiğinde MPN fenotipine neden olmaz, ancak "hastalık sürücüsü" mutasyonlardan biriyle birleştirildiğinde fenotipi değiştirir(4).

JAK2 mutasyon testleri PV'li hastaların %99'una tanı koydurmakta iken;JAK2, CALR, MPL gibi kombine mutasyon testleri ise ET ve MF'li hastaların %85-90'ına tanı koydurmaktadır. Kalan %10-15'lik kısmı ise halen tanımlanmayan ekzom veya genom içindeki somatik mutasyonlar olabilir. MPN'lerdeki epigenetik veya spliceozom düzenleyicilerinde bir arada bulunan mutasyonların prognoza etkisini henüz yeni yeni anlaşılmaya başlanıyor olsa da, saptanan bu mutasyonların gelecek tedavi kararlarımızı etkiler hale gelip gelmeyeceği yine gelecekteki yapılacak klinik çalışmalarla test edilecektir. Aynı zamanda hastaların mutasyon profiline ilişkin bilgilerimizin artırılması, hastaların klinik tedavisine karar verme sürecine yardımcı olacak şekilde risk gruplarına ayrılmasına da olanak tanıyabilir. JAK2 ve epigenetik düzenleyicilerdeki mutasyonların keşfi MF'de JAK inhibitörlerinin MF'de düzenli bir şekilde kullanılmasına ve birçok başka yeni ajanla devam eden denemelere yol açmıştır. Keşfedilen her yeni mutasyonda tümöre ve genotipe özgü hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesi potansiyeline sahip olma imkânı mevcuttur (54).

JAK inhibitörleri ve özellikle ruxsolitininib, MPN kliniğinde önemli bir terapötik ajan haline gelmiştir. Dalak hacminin azaltılması, hematokrit kontrolü ve semptom kontrolü için özellikle miyelofibroza sağkalım faydasını destekleyen bazı kanıtlarla birlikte bir dizi spesifik MPN hasta senaryosunda açıkça faydalıdırlar (5).

Hedefe yönelik tedavilerden biri olan BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi, KML tedavisinde devrim yaratmış ve onkolojide yeni bir çağın başlangıcını ateşlemiştir. Bu geliştirilen ilaçlarla KML hastalarının çoğunluğu uzun vadeli remisyonlardan ve normale yakın yaşam beklentisinden yararlanmaktadır. Kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi ve onaylanması, KML dışında GIST, melanom ve KHDAK dahil olmak üzere birçok malignitenin klinik bakımını dönüştürdü. KML'de, kronik faz hastalığı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak allojenik kemik iliği transplantasyonunun kullanılması, yerini BCR-ABL inhibitörlerinin kullanımına

bırakmıştır ve nakil artık çoklu ilaca dirençli hastalık veya daha ileri evre hastalık için ayrılmıştır. KML tedavisindeki deneyimler, hastalığın ilerlemesi sırasında imatinib ne kadar erken verilirse, kazanılmış direncin ortaya çıkma ihtimalinin o kadar düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, daha ilerlemiş metastatik hastalığın başlangıcından önce kinaz inhibitörleriyle çok daha erken müdahalelerin, birçok kanserin tedavisinde kinaz inhibe edici ilaçların genel sağkalım etkinliğini arttırılacağı düşünülmektedir(55).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma 14/09/2023 tarihinde İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/164 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2 HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Ocak 2013-Ağustos 2023 tarihleri arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğince tanı kriterlerine göre esansiyel Trombositemi ön tanısıyla tetkik edilen rutin JAK2, CALR, MPL panel testleri çalışılan, kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve kemik iliği patolojik incelemesi yapılan 174 hasta dâhil edilmiştir. 18 yaşından küçük hastalar, başka bir myeloproliferatif hastalığa sekonder esansiyel trombositemi gelişen hastalar, başka merkezde tanı alan hastalar ve esansiyel trombositemi harici başka myeloproliferatif hastalıklar için mutasyon paneli çalışılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışma tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, gözlemsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri hastanemiz bilgi yönetim sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Hastane bilgi sistemi taraması üzerinden planlanan çalışmamızda katılımcılara herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı konulan yaş, kronik hastalık öyküsü, tromboz öyküsü, hemogram sonuçları, abdomen görüntüleme sonuçları kemik iliği aspirasyon biyopsisi değerlendirmeleri ve patoloji raporları, sitogenetik sonuçları, mutasyon paneli sonuçları, anamnez ve fizik muayene bilgileri hastane veri kayıt sisteminden alındı. JAK2 V617F mutasyonları kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edildi. CALR mutasyonları CALR ekson 9'un yeni nesil dizilimi, MPL mutasyonları MPL ekson 10'un yeni nesil dizilimi ile tespit edildi. Hastalar mutasyon durumlarına göre gruplara ayrılarak hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar özellikleri ve hastalık sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı istatistiklere ve karşılaştırmalarda kullanılan analizlere ilişkin gerçekleştirilen aşamalar ise şu şekilde uygulanmıştır:

Yüzde ve frekans ile kesikli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ifade edildi. Sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Çalışmadaki ilişki analizleri Ki Kare test istatistiği kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren veriler için yapılan fark karşılaştırmalarında Independent Sample t test ve ANOVA kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için yapılan fark karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test istatistiği kullanılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen sonuçlar %95 anlamlılık düzeyine göre değerlendirilerek yorumlandı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

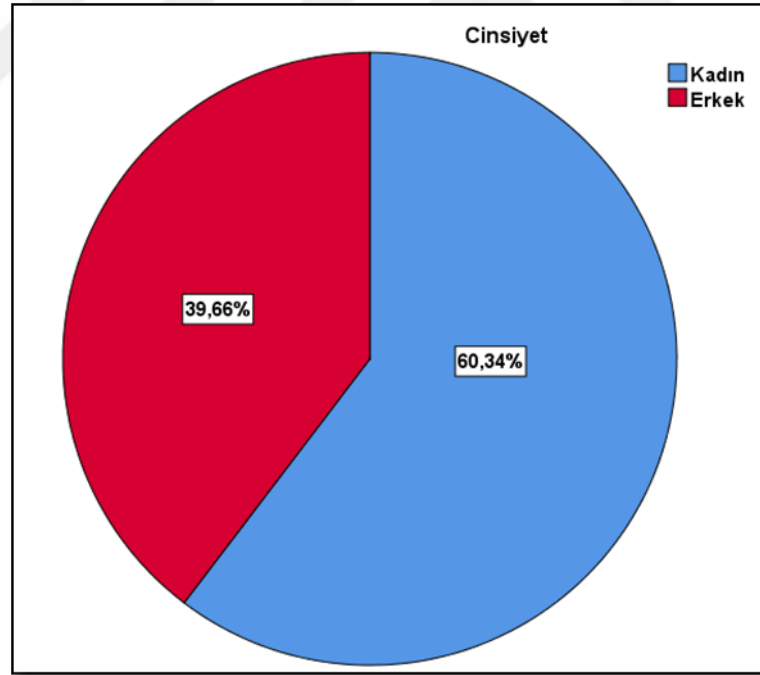
4. BULGULAR

Araştırmaya, 174 hastanın verisi dahil edilmiştir. Kadınların sayısı 105 (%60,3) ve erkeklerin sayısı ise 69 (%39,7) olarak bulunmuştur. Mutasyonların dağılımı ele alındığında ise JAK2 pozitifliği n=73 (%42,0), CALR pozitifliği n=39 (%22,4), MPL pozitifliği n=6 (%3,4) olarak bulundu. Tromboembolik olay gelişimi olanların sayısı 24 (%13,8), hepatomegali olanların sayısı 34 (%19,5), splenomegali sayısı 40 (%23) olarak bulundu. Gebelik komplikasyonu gelişen hasta sayısı 2 (%1,1) olarak bulundu. Hastaların 10'u (%5,7) ex olduğu belirlendi. Aterosklerotik hastalık tanısı konmuş hasta sayısı 29 (%16,7) olarak bulundu.

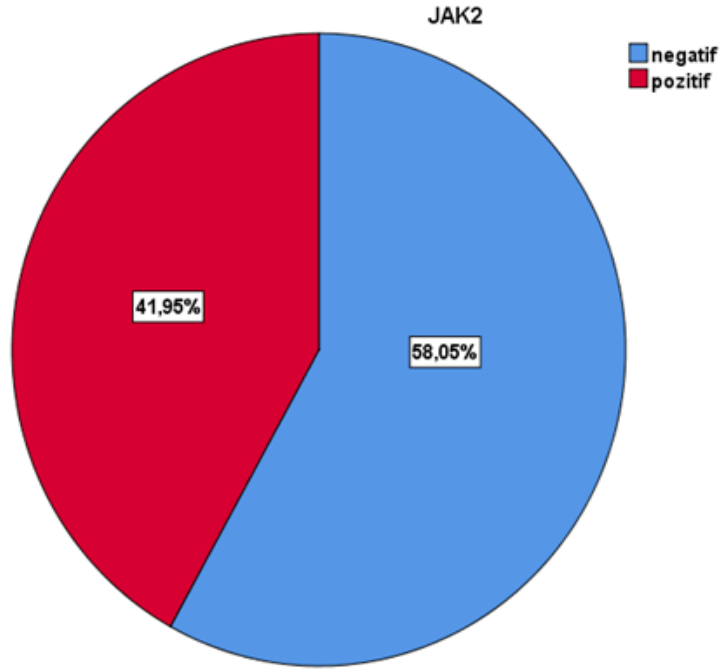
Tablo 4. Demografik ve klinik değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	Gruplar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet			
	Kadın	105	60,3
	Erkek	69	39,7
JAK2			
	Negatif	101	58,0
	Pozitif	73	42,0
CALR			
	Negatif	135	77,6
	Pozitif	39	22,4
MPL			
	Negatif	168	96,6
	Pozitif	6	3,4
Tromboembolik Olay Gelişimi			
	Yok	150	86,2
	Var	24	13,8
Hepatomegali			
	Yok	137	78,7
	Var	34	19,5
	Tetkik edilmemiş	3	1,7
Splenomegali			
	Yok	128	73,6
	Var	40	23,0

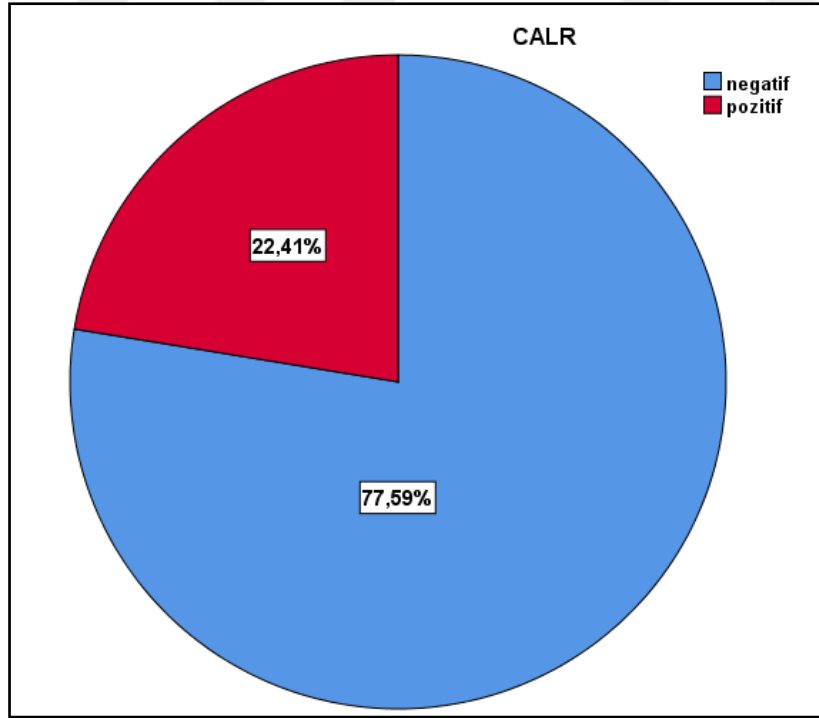
	Splenektomi	3	1,7
	Tetik edilmemiş	3	1,7
Gebelik Komplikasyonu			
	Yok	172	98,9
	Var	2	1,1
Exitus			
	Ex değil	164	94,3
	Ex	10	5,7
Aterosklerotik Hastalık			
	Yok	145	83,3
	Var	29	16,7
Post ETMF			
	Yok	159	91,4
	Var	15	8,6



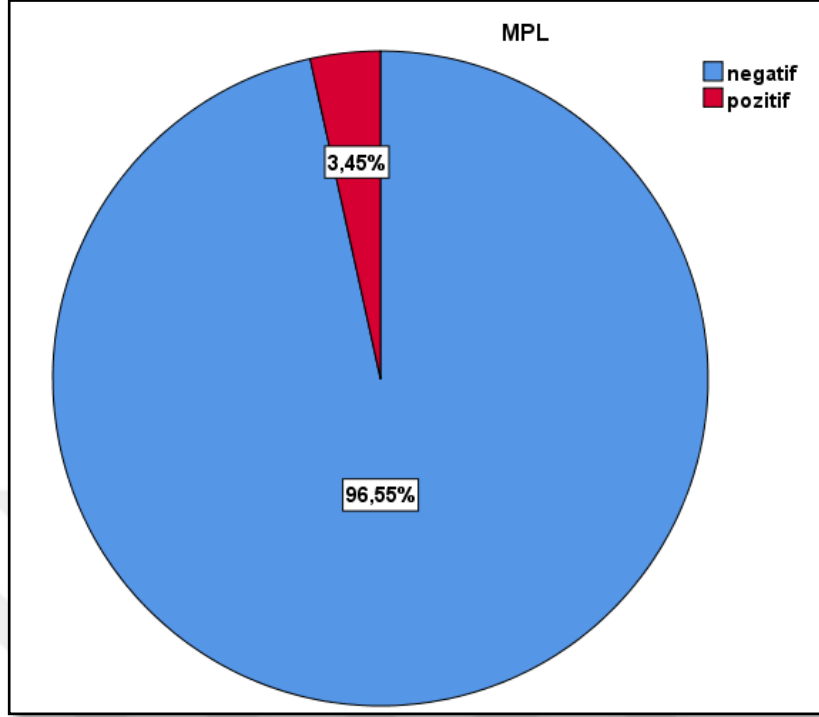
Şekil 1. Cinsiyet dağılımı



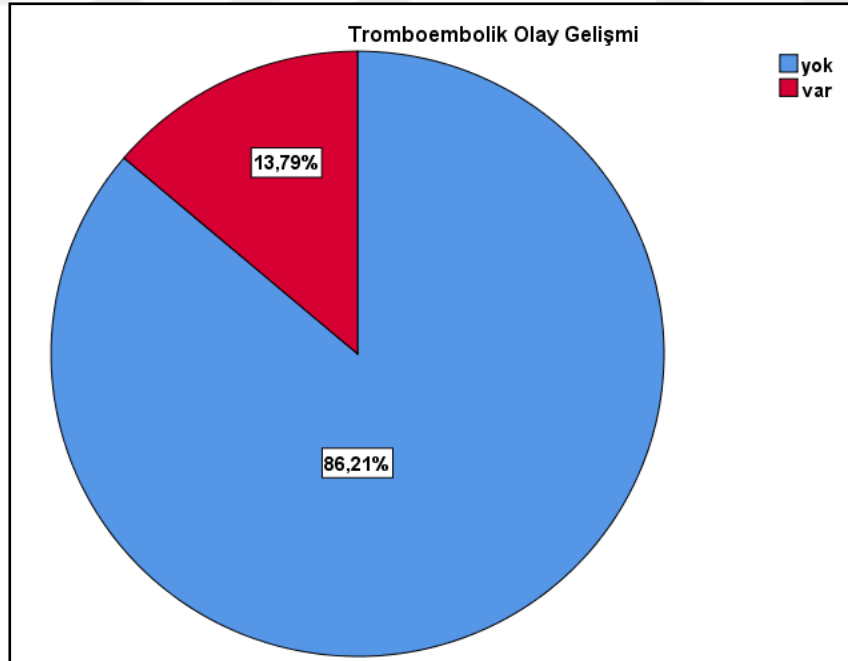
Şekil 2. JAK2 mutasyonu dağılımı



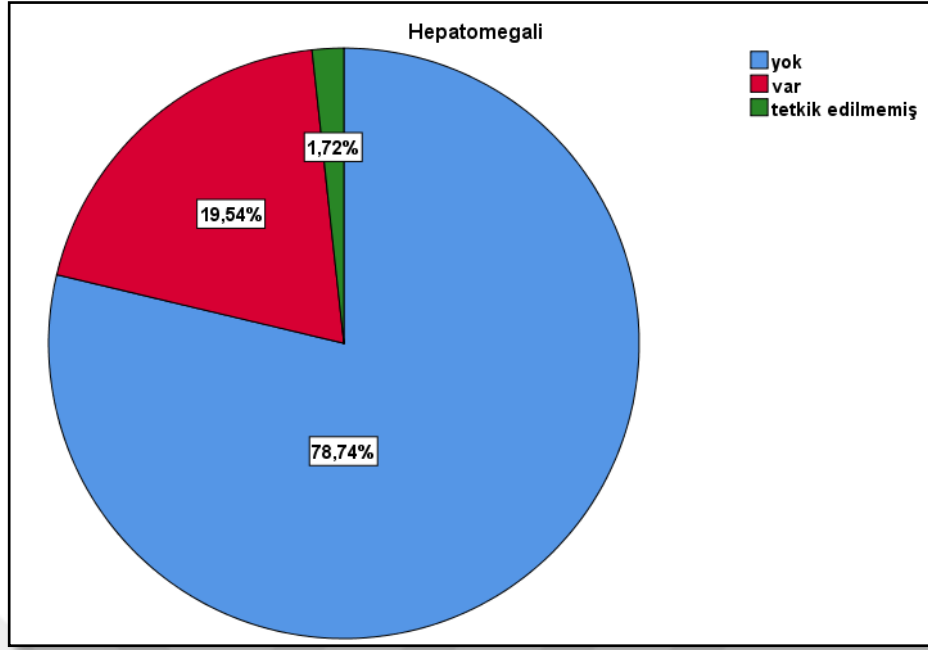
Şekil 3. CALR mutasyonu dağılımı



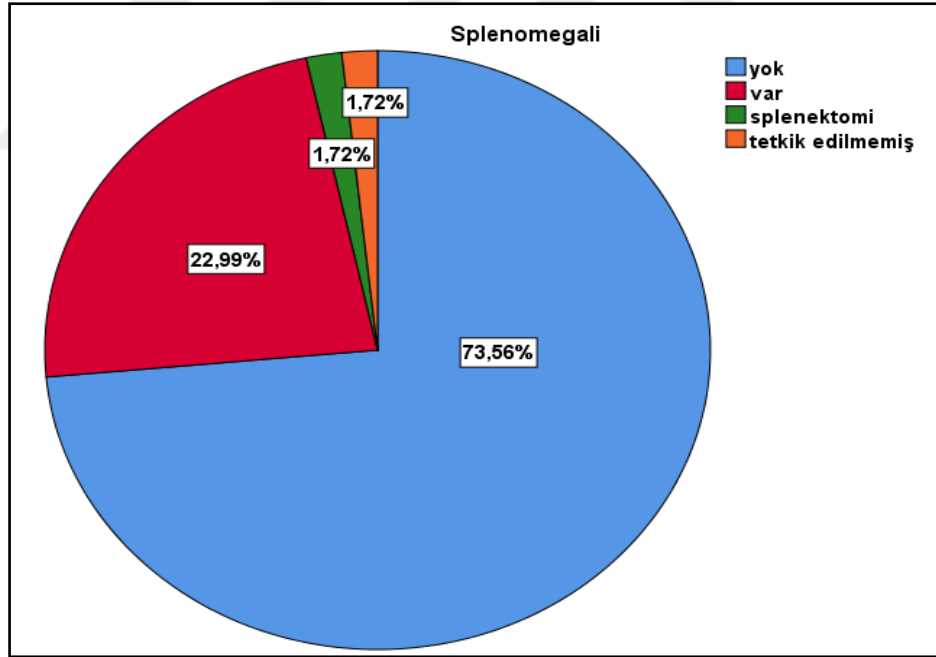
Şekil 4. MPL mutasyonu dağılımı



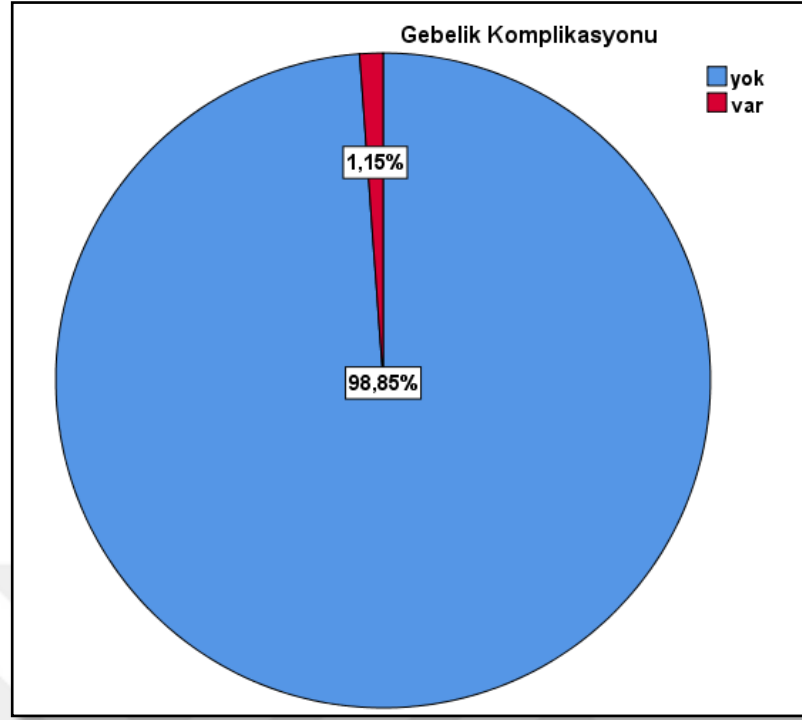
Şekil 5. Tromboembolik olay gelişimi



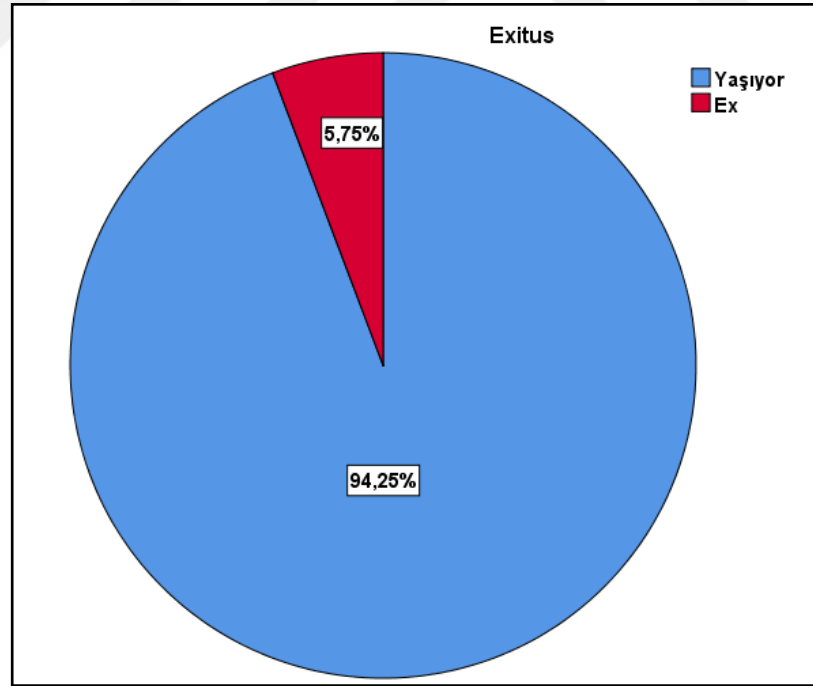
Şekil 6. Hepatomegali dağılımı



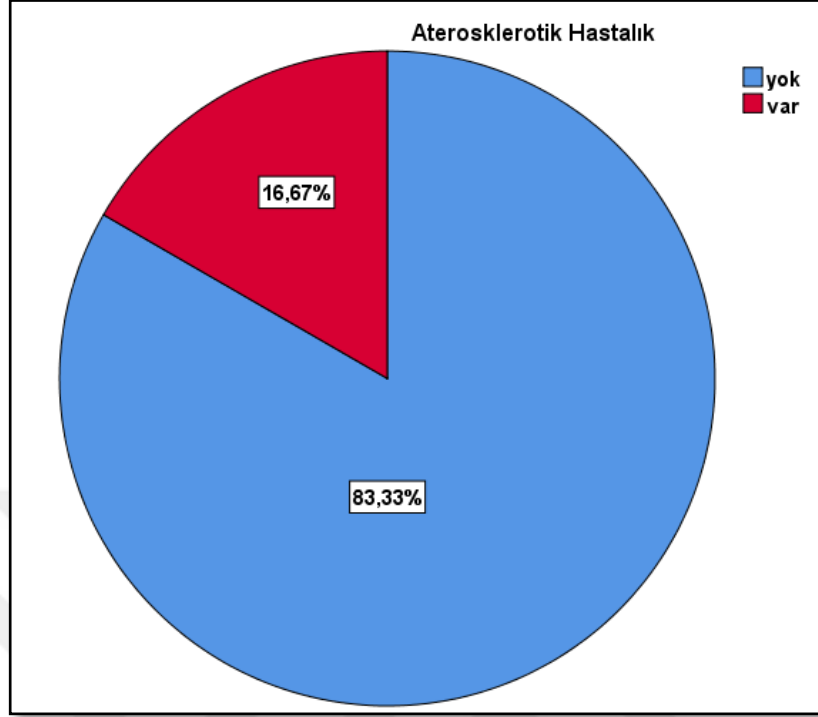
Şekil 7. Splenomegali dağılımı



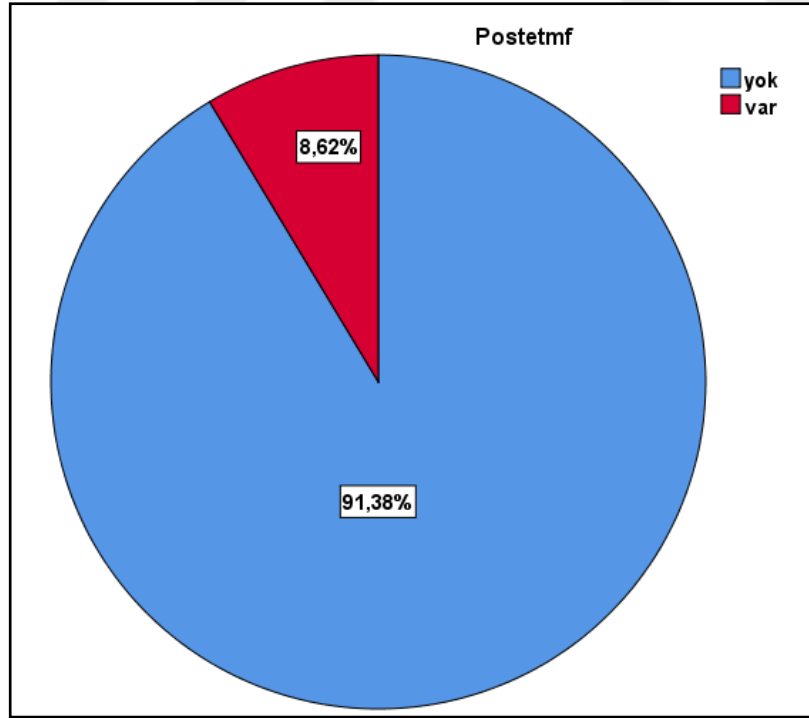
Şekil 8. Gebelik Komplikasyonu Dağılımı



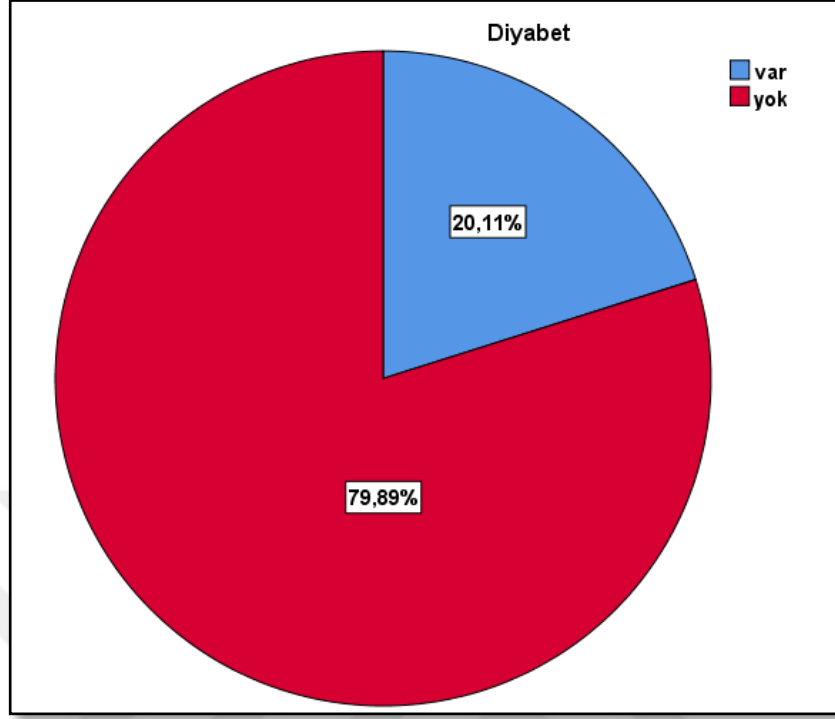
Şekil 9. Exitus olanların dağılımı



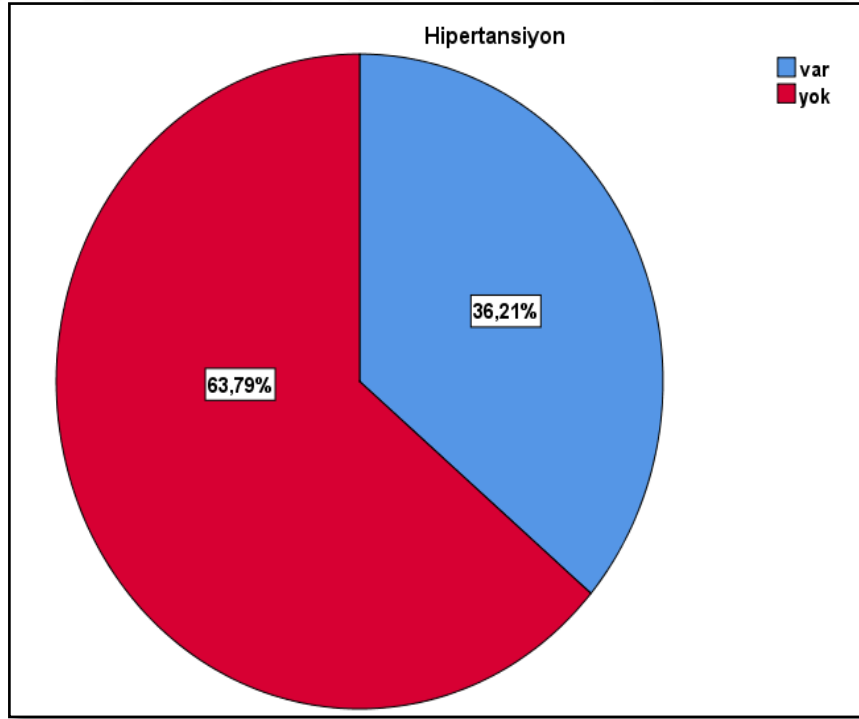
Şekil 10. Aterosklerotik Hastalık Dağılımı



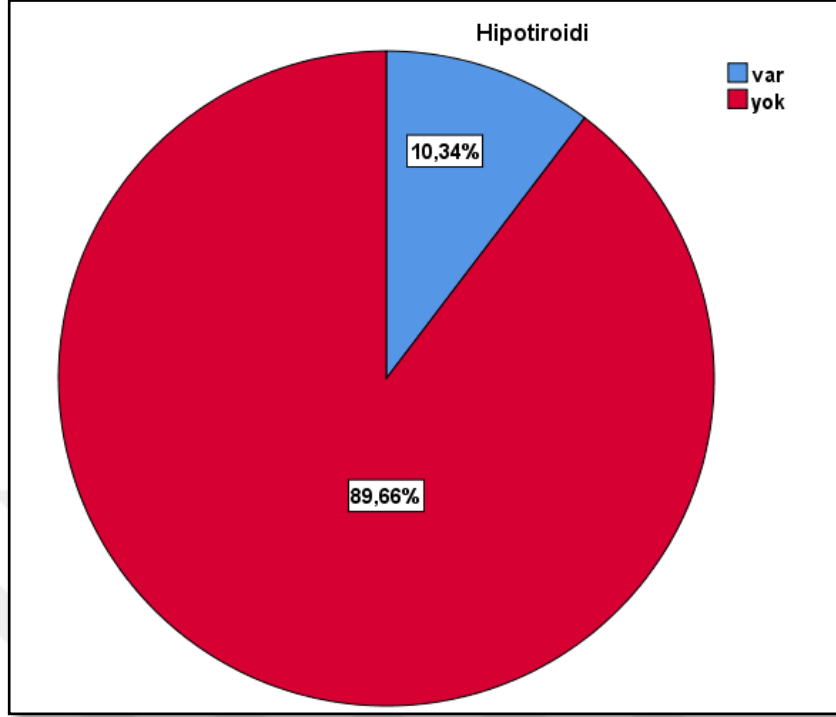
Şekil 11. Post ETMF Dağılımı



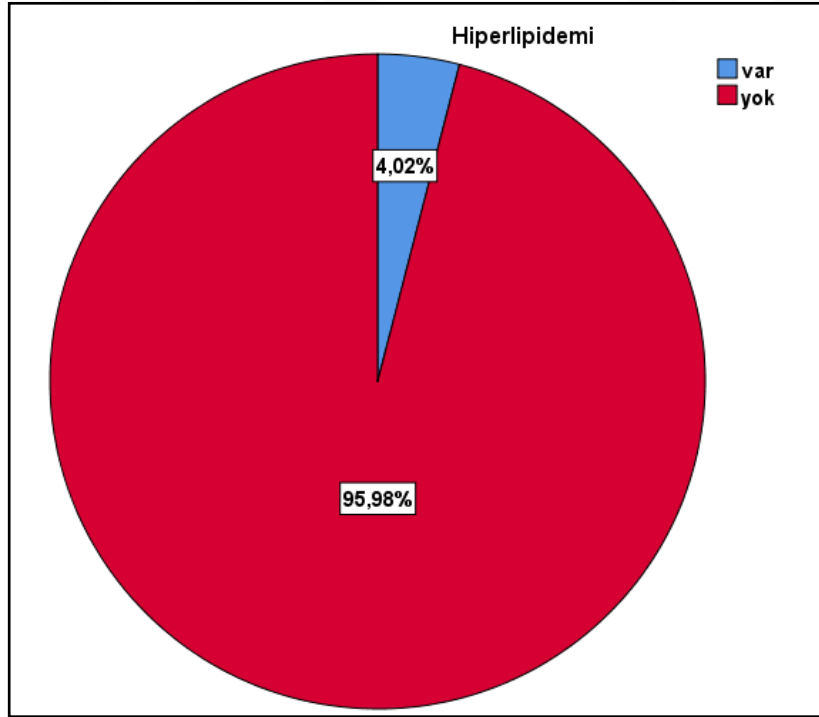
Şekil 12. Diyabetli Hasta Dağılımı



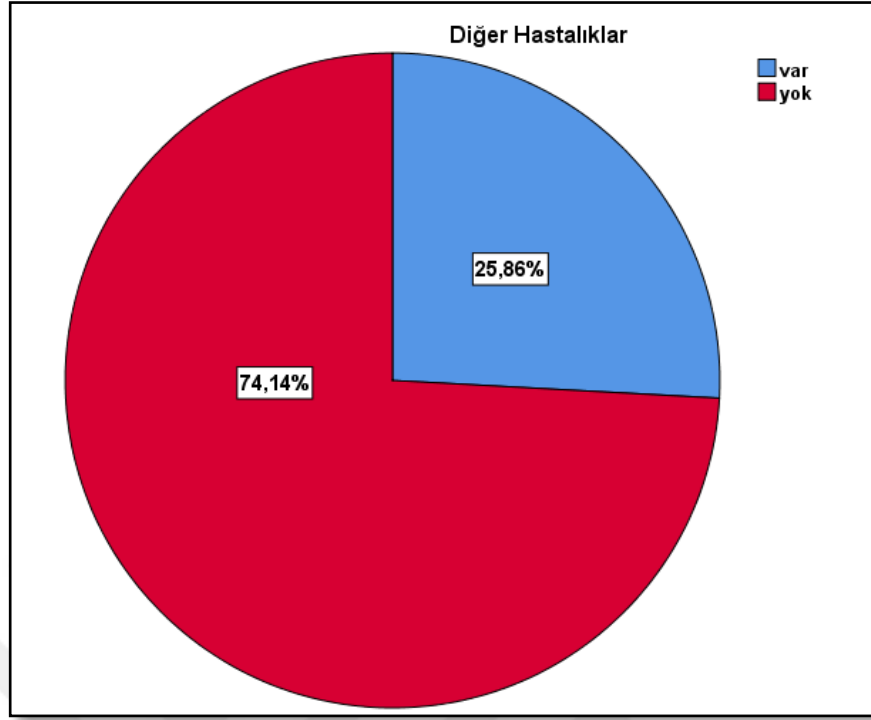
Şekil 13. Hipertansiyon gözlenen hasta dağılımı



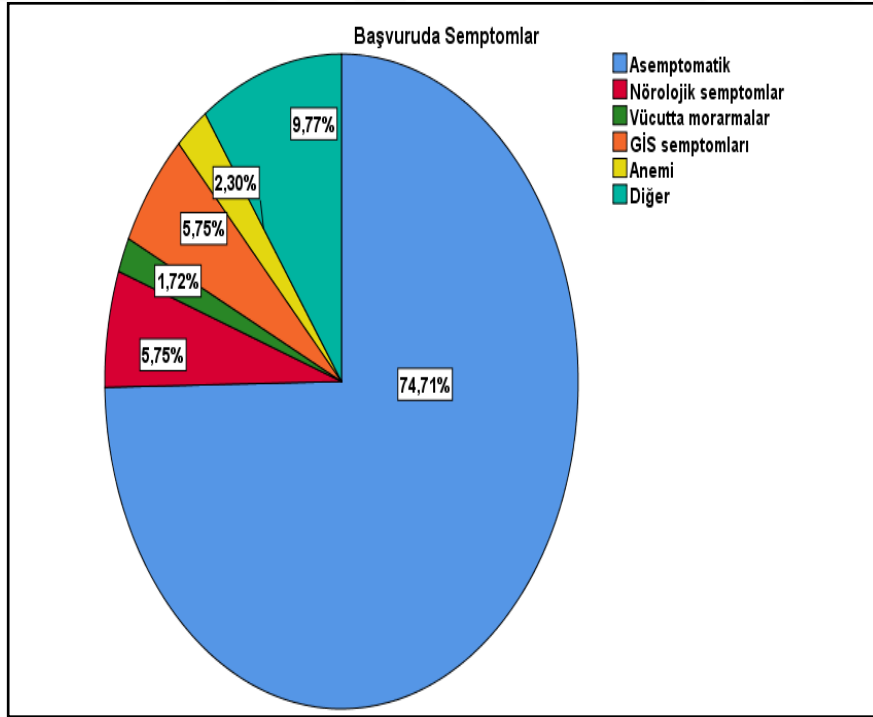
Şekil 14. Hipotiroidi dağılımı



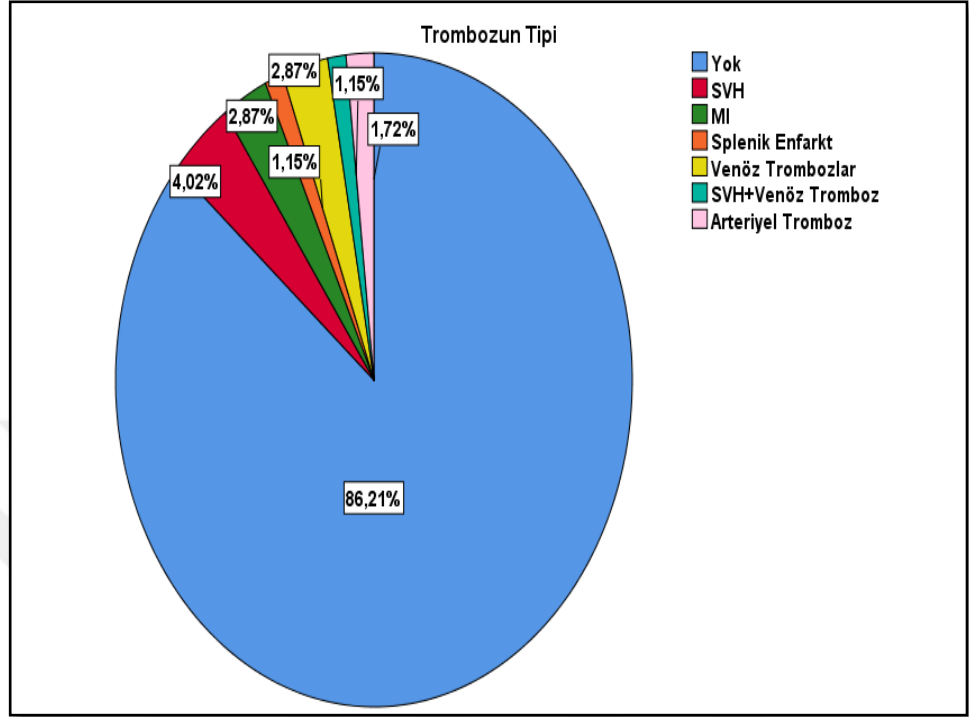
Şekil 15. Hiperlipidemi hasta dağılımı



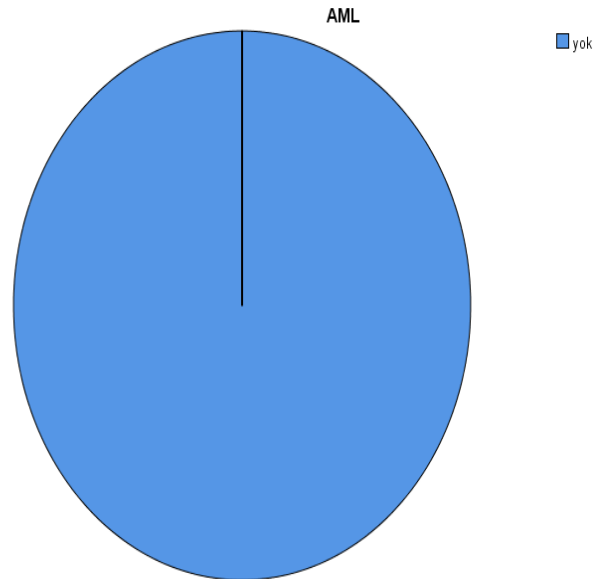
Şekil 16. Diğer Hastalıkların Dağılımı



Şekil 17. Başvuruda karşılaşılan semptomlar



Şekil 28. Tromboz Tiplerinin Dağılımı

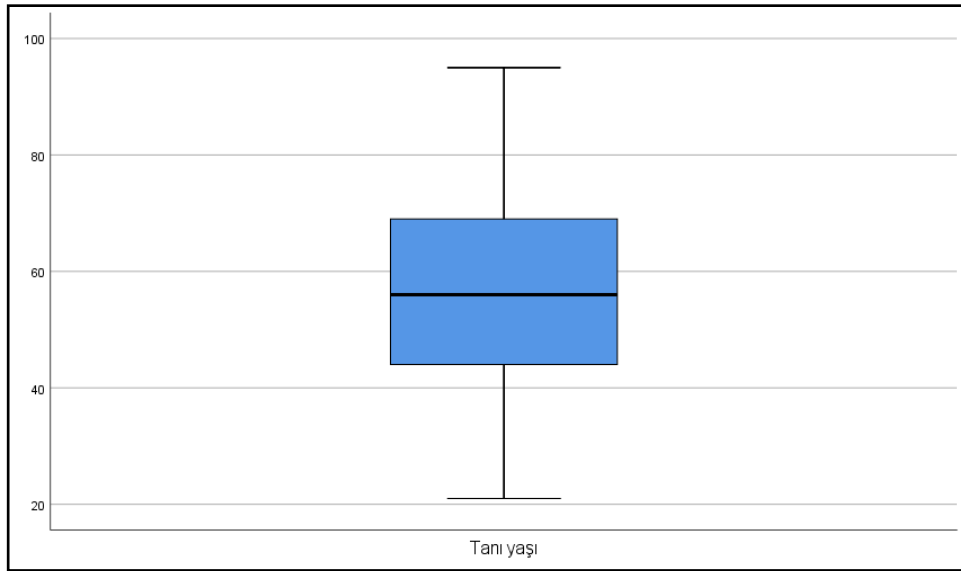


Şekil 19. AML dağılımı

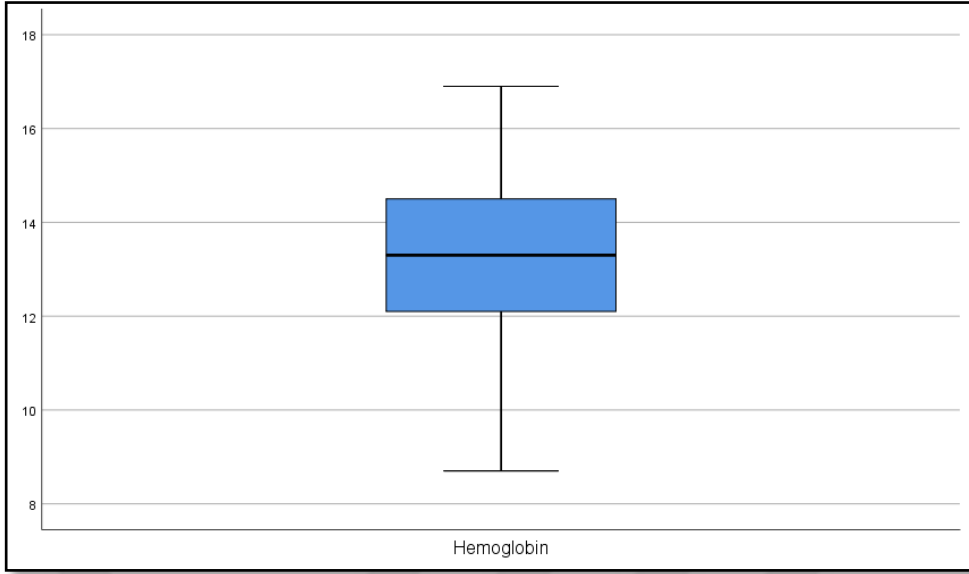
Tablo 5.'de hastaların tanı anındaki yaş ve hematolojik laboratuvar bulgularına ait tanımlayıcı analiz sonuçlarına yer verildi. Ortalama hastaların yaşı $56,2 \pm 15,6$ yıl olarak bulundu. Hastaların genel hematolojik ve biyokimya bulguları ele alındığında hemoglobin $13,2 \pm 1,8$ birim, hematokrit $41,1 \pm 5,5$ birim, platelet $834379,3 \pm 318349,1$ birim, WBC $10844,3 \pm 4239,9$ birim olarak bulundu.

Tablo 5: Hastaların tanı anındaki yaş ve hematolojik laboratuvar bulgularına ait değişkenlerin dağılımı

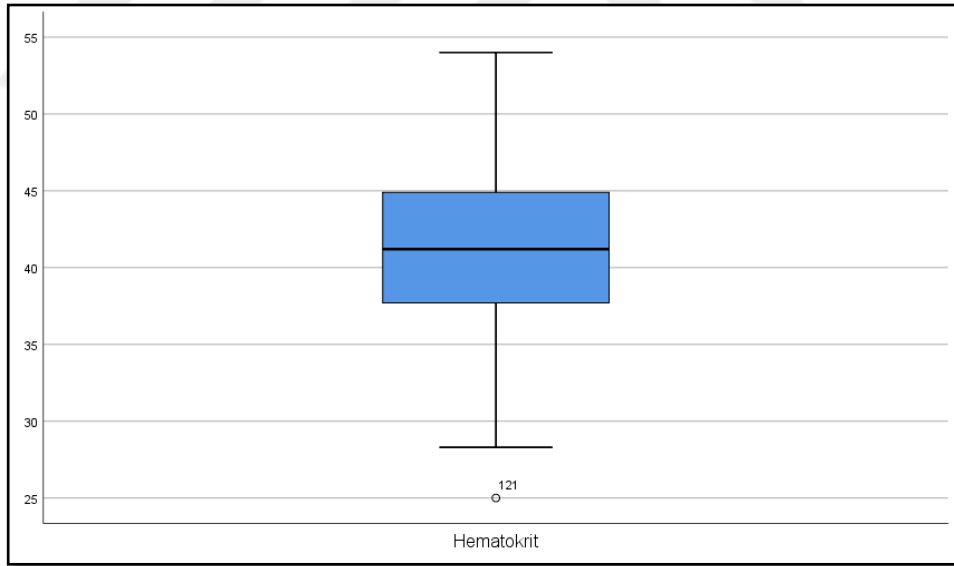
İstatistik	Tanı yaşı	Hemoglobin	Hematokrit	Platelet	WBC
Ortalama	56,2	13,2	41,1	834379,3	10844,3
Std. Sapma	15,6	1,8	5,5	318349,1	4239,9
Median	56,0	13,3	41,2	727500,0	10015,0
Minimum	21	8,7	25,0	406000	4210
Maksimum	95	16,9	54,0	2449000	33260



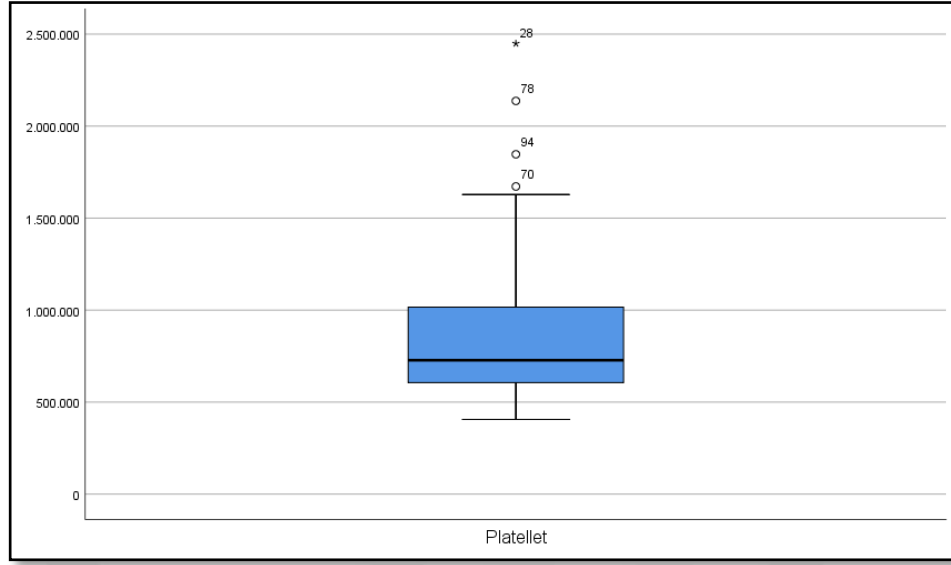
Şekil 203. Tanı anındaki yaşın kutu grafiği



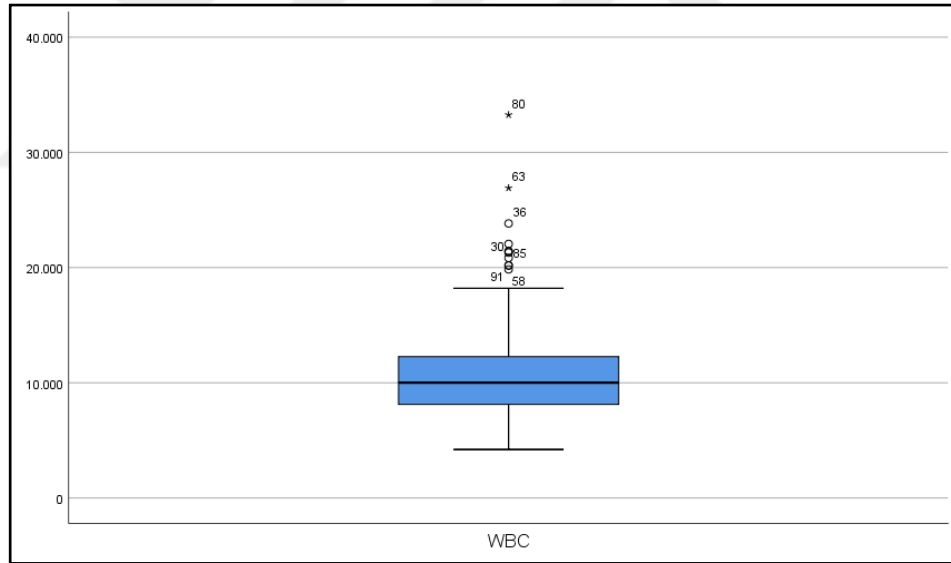
Şekil 21. Genel hemoglobin düzeyinin kutu grafiği



Şekil 22. Hematokrit düzeyinin kutu grafik gösterimi



Şekil 43. Platelet düzeyinin kutu grafik gösterimi



Şekil 5. WBC düzeyinin kutu grafik gösterimi

Mutasyon Tiplerinde Negatif ve Pozitif Duruma Göre Yapılan Karşılaştırmalar

JAK2 Mutasyonu

JAK2 mutasyonu olan ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada tanı yaşı anlamlı farklı bulunmuş ve JAK2 mutasyonu olanlarda anlamlı yüksekti ($p=0,024$).

Hematolojik parametrelerden hemoglobin, hematokrit ve WBC’de JAK2 mutasyonu pozitif olanlarda anlamlı yüksek bulundu (Tablo 6.).

Değişkenler	Negatif (n=101)	Pozitif (n=73)	p Değeri
	Ortalama±SS		
Tanı yaşı	53,9±15,2	59,3±15,7	0,024
Hemoglobin	12,7±1,8	14,0±1,7	<0,001
Hematokrit	39,3±5,0	43,5±5,2	<0,001
Platelet	842782,2±343631,5	822753,4±281554,1	0,683
WBC	10307,1±3640,9	11587,4±4880,4	0,049

Bağımsız gruplarda t testi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 7’de JAK2 mutasyonunun negatif ve pozitif olduğu durumlar arasında kategorik değişkenlere ait yapılan karşılaştırma sonuçlarına yer verildi. Gruplar arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, splenomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, post ETMF oranı karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı. Aterosklerotik hastalık ve ek hastalıklardan diabetes mellitus oranlarında mutasyon pozitif olanlarda anlamlı yüksek görüldü. Bununla birlikte, gruplar arasında başvuruda görülen semptom dağılımlarında ve trombozun tiplerinin dağılımında anlamlı fark bulunmadı.

Değişkenler	Gruplar	Negatif (n=101)	Pozitif (n=73)	p değeri
		n(%)		
Cinsiyet	Kadın	67(66,3)	38(52,1)	0,057
	Erkek	34(33,7)	35(47,9)	
Tromboembolik Olay Gelişmi	Yok	90(89,1)	60(82,2)	0,192
	Var	11(10,9)	13(17,8)	
Hepatomegali				

	Yok	82(81,2)	58(79,5)	0,921
	Var	19(18,8)	15(20,5)	
Splenomegali				
	Yok	79(78,2)	52(71,3)	0,687
	Var	22(21,8)	21(28,7)	
Gebelik Komplikasyonu				
	Yok	101(100)	71(97,3)	0,175
	Var	0(0)	2(2,7)	
Exitus				
	Yaşıyor	98(97,0)	66(90,4)	0,097
	Ex	3(3,0)	7(9,6)	
Aterosklerotik Hastalık				
	Yok	89(88,1)	56(76,7)	0,046
	Var	12(11,9)	17(23,3)*	
PostETMF				
	Yok	95(94,1)	64(87,7)	0,138
	Var	6(5,9)	9(12,3)	
Diabetes Mellitus				
	Yok	75(74,3)	64(87,7)	0,029
	Var	26(25,7)	9(12,3)	
Hipertansiyon				
	Yok	66(65,3)	45(61,6)	0,616
	Var	35(34,7)	28(38,4)	
Hipotiroidi				
	Yok	90(89,1)	66(90,4)	0,781
	Var	11(10,9)	7(9,6)	
Hiperlipidemi				
	Yok	96(95,0)	71(97,3)	0,700
	Var	5(5,0)	2(2,7)	
Diğer Hastalıklar				

	Yok	70(69,3)	59(80,8)	0,087
	Var	31(30,7)	14(19,2)	
Başvuruda Semptomlar				
	Asemptomatik	73(72,3)	57(78,1)	0,935
	Nörolojik semptomlar	6(5,9)	4(5,5)	
	Vücutta morarmalar	2(2,0)	1(1,4)	
	GIS semptomları	7(6,9)	3(4,1)	
	Anemi	2(2,0)	2(2,7)	
	Diğer	11(10,9)	6(8,2)	
Trombozun Tipi				
	Yok	90(89,1)	60(82,2)	0,255
	SVH	3(3,0)	4(5,5)	
	MI	4(4,0)	1(1,4)	
	Splenik Enfarkt	1(1,0)	1(1,4)	
	Venöz Trombozlar	1(1,0)	4(5,5)	
	SVH+Venöz Tromboz	0(0)	2(2,7)	
	Arteriyel Tromboz	2(2,0)	1(1,4)	
Pearson Ki-Kare Analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır.				

CALR Mutasyonu

CALR mutasyonu olan ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada tanı yaşı anlamlı fark bulunmadı ($p=0,886$). Hematolojik parametrelerden hemoglobin parametresi hariç, hematokrit, platelet ve WBC’de CALR mutasyonu pozitif olanlarda anlamlı yüksek bulundu (Tablo 8.).

Tablo 8. CALR mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması			
Değişkenler	Negatif (n=135)	Pozitif (n=39)	p Değeri
	Ortalama±SS		
Tanı yaşı	56,1±15,4	56,5±16,4	0,886
Hemoglobin	13,4±1,8	12,7±1,9	0,059

Hematokrit	41,6±5,6	39,3±5,0	0,022
Platelet	763874,1±264654,6	1078435,9±368252,9	<0,001
WBC	11275,5±4464,8	9351,5±2932,5	0,012
Bağımsız gruplarda t testi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.			

Tablo 9’da CALR mutasyonunun negatif ve pozitif olduğu durumlar arasında kategorik değişkenlere ait yapılan karşılaştırma sonuçlarına yer verildi. Gruplar arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, splenomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, aterosklerotik hastalık, post ETMF ve ek hastalıkların oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte, gruplar arasında başvuruda görülen semptom dağılımlarında ve trombozun tiplerinin dağılımında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9. CALR mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması				
Değişkenler	Gruplar	Negatif	Pozitif	p değeri
		(n=135)	(n=39)	
		n(%)		
Cinsiyet				
	Kadın	83(61,5)	22(56,4)	0,569
	Erkek	52(38,5)	17(43,6)	
Tromboembolik Olay Gelişimi				
	Yok	114(84,4)	36(92,3)	0,210
	Var	21(15,6)	3(7,7)	
Hepatomegali				
	Yok	110(81,5)	30(77,0)	0,723
	Var	25(18,5)	9(23,0)	
Splenomegali				
	Yok	107(79,2)	24(61,5)	0,127
	Var	28(20,8)	15(38,5)	
Gebelik Komplikasyonu				
	Yok	133(98,5)	39(100)	1,000

	Var	2(1,5)	2(0)	
Exitus				
	Yaşıyor	125(92,6)	39(100)	0,119
	Ex	10(7,4)	7(0)	
Aterosklerotik Hastalık				
	Yok	110(81,5)	35(89,7)	0,223
	Var	25(18,5)	4(10,3)	
PostETMF				
	Yok	123(91,1)	36(92,3)	1,000
	Var	12(8,9)	3(7,7)	
Diabetes Mellitus				
	Yok	29(21,5)	6(15,4)	0,403
	Var	106(78,5)	33(84,6)	
Hipertansiyon				
	Yok	51(37,8)	12(30,8)	0,422
	Var	84(62,2)	27(69,2)	
Hipotiroidi				
	Yok	14(10,4)	4(10,3)	0,984
	Var	121(89,6)	35(89,7)	
Hiperlipidemi				
	Yok	6(4,4)	1(2,6)	1,000
	Var	129(95,6)	38(97,4)	
Diğer Hastalıklar				
	Yok	31(23,0)	14(35,9)	0,104
	Var	104(77,0)	25(64,1)	
Başvuruda Semptomlar				
	Asemptomatik	101(74,8)	29(74,4)	0,850
	Nörolojik semptomlar	7(5,2)	3(7,7)	
	Vücutta morarmalar	2(1,5)	1(2,6)	
	GIS semptomları	7(5,2)	3(7,7)	

	Anemi	3(2,2)	1(2,6)	0,770
	Diğer	15(11,1)	2(5,1)	
Trombozun Tipi				
	Yok	114(84,4)	36(92,3)	
	SVH	6(4,4)	1(2,6)	
	MI	4(3,0)	1(2,6)	
	Splenik Enfarkt	2(1,5)	0(0)	
	Venöz Trombozlar	5(3,7)	0(0)	
	SVH+Venöz Tromboz	2(1,5)	0(0)	
	Arteriyel Tromboz	2(1,5)	1(2,6)	
Pearson Ki-Kare Analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır.				

MPL Mutasyonu

MPL mutasyonu olan ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada tanı yaşında anlamlı fark bulundu ve pozitif olan grupta yüksekti ($p=0,034$). MPL mutasyonu olan ve olmayanlar arasında hematolojik parametrelerde yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 10.).

Tablo 10. MPL mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması			
Değişkenler	Negatif (n=168)	Pozitif (n=6)	p Değeri
	Median(Min-Maks)		
Tanı yaşı	55(21-95)	73(38-78)	0,034
Hemoglobin	13,4(8,7-16,9)	12,8(9,8-14,4)	0,316
Hematokrit	41,2(25-54)	39,1(32,4-43,8)	0,284
Platelet	720000(406000-2449000)	847500(591000-1366000)	0,356
WBC	10015(4210-33260)	9390(5530-15620)	0,782
Mann-Whitney U testi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.			

Tablo 11’de MPL mutasyonunun negatif ve pozitif olduğu durumlar arasında kategorik değişkenlere ait yapılan karşılaştırma sonuçlarına yer verildi. Gruplar arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, aterosklerotik hastalık, post ETMF ve ek hastalıkların

oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, splenomegali olan hastalarda MPL pozitifliği anlamlı yüksekti. Bununla birlikte, gruplar arasında başvuruda görülen semptom dağılımlarında ve trombozun tiplerinin dağılımında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 11. MPL mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması				
Değişkenler	Gruplar	Negatif	Pozitif	p değeri
		(n=168)	(n=6)	
		n(%)		
Cinsiyet				
	Kadın	102(60,7)	3(50,0)	0,683
	Erkek	66(39,3)	3(50,0)	
Tromboembolik Olay Gelişmi				
	Yok	144(85,7)	6(100,0)	1,000
	Var	24(14,3)	0(0)	
Hepatomegali				
	Yok	132(78,6)	5(83,3)	0,928
	Var	33(19,6)	1(16,7)	
Splenomegali				
	Yok	129(76,8)	2(33,3)	0,015
	Var	39(23,2)	4(66,7)*	
Gebelik Komplikasyonu				
	Yok	166(98,8)	6(100)	0,788
	Var	2(1,2)	0(0)	
Exitus				
	Yaşıyor	159(94,6)	5(83,3)	0,303
	Ex	9(5,4)	1(16,7)	
Aterosklerotik Hastalık				
	Yok	141(83,9)	4(66,7)	0,262
	Var	27(16,1)	2(33,3)	

PostETMF				
	Yok	155(92,3)	4(66,7)	0,085
	Var	13(7,7)	2(33,3)	
Diabetes Mellitus				
	Yok	134(79,8)	5(83,3)	1,000
	Var	34(20,2)	1(16,7)	
Hipertansiyon				
	Yok	107(63,7)	4(66,7)	1,000
	Var	61(36,3)	2(33,3)	
Hipotiroidi				
	Yok	150(89,3)	6(100,0)	1,000
	Var	18(10,7)	0(0)	
Hiperlipidemi				
	Yok	7(4,2)	0(0)	0,700
	Var	161(95,8)	6(100,0)	
Diğer Hastalıklar				
	Yok	123(73,2)	6(100,0)	0,341
	Var	45(26,8)	0(0)	
Başvuruda Semptomlar				
	Asemptomatik	127(75,6)	3(50,0)	0,602
	Nörolojik semptomlar	9(5,4)	1(16,7)	
	Vücutta morarmalar	3(1,8)	0(0)	
	GIS semptomları	9(5,4)	1(16,7)	
	Anemi	4(2,4)	0(0)	
	Diğer	16(9,5)	1(16,7)	
Trombozun Tipi				
	Yok	144(85,7)	6(100,0)	0,986
	SVH	7(4,2)	0(0)	
	MI	5(3,0)	0(0)	
	Splenik Enfarkt	2(1,2)	0(0)	
	Venöz Trombozlar	5(3,0)	0(0)	

	SVH+Venöz Tromboz	2(1,2)	0(0)	
	Arteriyel Tromboz	3(1,8)	0(0)	
Pearson ve Fisher Kesin Ki-Kare Analizi uygulandı ve p<0,05 anlamlıdır.				

Triple Negatifte Yapılan Karşılaştırmalar

Triple negatif olan ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada tanı yaşında anlamlı fark bulundu ve triple negatif olan grupta düşüktü ($p=0,002$). Hematolojik parametrelerden hemoglobin, hematokrit, platelet’de triple negatif olmayanlarda anlamlı yüksek bulundu ama WBC parametresinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12.).

Tablo 12. Triple negatif mutasyonunda yaş ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması			
Değişkenler	Triple negatif olmayan (n=114)	Triple Negatif olan (n=60)	p Değeri
	Ortalama±SS		
Tanı yaşı	58,7±16,1	51,4±13,5	0,002
Hemoglobin	13,4±1,9	12,8±1,8	0,030
Hematokrit	41,8±5,5	39,6±5,2	0,013
Platelet	900886,0±330581,2	708016,7±251150,4	<0,001
WBC	10756,4±4423,7	11011,2±3897,4	0,708
Bağımsız gruplarda t testi uygulandı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.			

Tablo 13’de triple negatif tanısı alan ve olmayan arasında kategorik değişkenlere ait yapılan karşılaştırma sonuçlarına yer verildi. Gruplar arasında cinsiyette kadınlarda erkeklere göre triple negatif olma görülme oranı (%71,7 vs. %28,3) anlamlı yüksek bulundu ($p=0,027$). Gruplar arasında tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, aterosklerotik hastalık ve post ETMF oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, splenomegali olan hastalarda triple negatif olmama durumu anlamlı yüksekti. Ek hastalıklardan diabetes mellitus oranı triple negatif olan hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,006$). Bununla

birlikte, gruplar arasında başvuruda görülen semptom dağılımlarında ve trombozun tiplerinin dağılımında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 13. Triple negatif mutasyonunda kategorik parametrelerin karşılaştırılması				
Değişkenler	Gruplar	Hayır (n=114)	Evet (n=60)	p değeri
		n(%)		
Cinsiyet				
	Kadın	62(54,4)	43(71,7)*	0,027
	Erkek	52(45,6)	17(28,3)	
Tromboembolik Olay Gelişmi				
	Yok	99(86,8)	51(85,0)	0,738
	Var	15(13,2)	9(15,0)	
Hepatomegali				
	Yok	91(79,9)	49(81,7)	0,928
	Var	23(20,2)	11(18,3)	
Splenomegali				
	Yok	76(66,7)	55(91,6)	<0,001
	Var	38(33,3)	5(8,4)	
Gebelik Komplikasyonu				
	Yok	112(98,2)	60(100)	0,546
	Var	2(1,8)	0(0)	
Exitus				
	Yaşıyor	106(93,0)	58(96,7)	0,497
	Ex	8(7,0)	2(3,3)	
Aterosklerotik Hastalık				
	Yok	94(82,5)	51(85,0)	0,669
	Var	20(17,5)	9(15,0)	
PostETMF				

	Yok	100(87,7)	59(98,3)	0,085
	Var	14(12,3)	1(1,7)	
Diabetes Mellitus				
	Yok	98(86,0)	41(68,3)	0,006
	Var	16(14,0)	19(31,7)*	
Hipertansiyon				
	Yok	72(63,2)	39(65,0)	1,000
	Var	42(36,8)	21(35,0)	
Hipotiroidi				
	Yok	103(90,4)	53(88,3)	0,678
	Var	11(9,6)	7(11,7)	
Hiperlipidemi				
	Yok	111(97,4)	56(93,3)	0,236
	Var	3(2,6)	4(6,7)	
Diğer Hastalıklar				
	Yok	87(76,3)	42(70,0)	0,341
	Var	27(23,7)	18(30,0)	
Başvuruda Semptomlar				
	Asemptomatik	86(75,4)	44(73,3)	0,752
	Nörolojik semptomlar	8(7,0)	2(3,3)	
	Vücutta morarmalar	2(1,8)	0(0)	
	GIS semptomları	7(6,1)	3(5,0)	
	Anemi	2(1,8)	2(3,3)	
	Diğer	9(7,9)	8(13,3)	
Trombozun Tipi				
	Yok	99(86,8)	51(85,0)	0,587
	SVH	5(4,4)	2(3,3)	
	MI	2(1,8)	3(5,0)	
	Splenik Enfarkt	1(0,9)	1(1,7)	
	Venöz Trombozlar	4(3,5)	1(1,7)	

	SVH+Venöz Tromboz	2(1,8)	0(0)	
	Arteriyel Tromboz	1(0,9)	2(3,3)	
Pearson ve Ki-Kare Analizi uygulandı ve $p<0,05$ anlamlıdır.				



5. TARTIŞMA

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmamızda hematoloji polikliniğine başvuran ve tetkiklerinde trombositoz saptanıp ileri inceleme yapılarak esansiyel trombositemi tanısı alan 174 hastanın verileri mutasyon durumlarına göre klinik seyri incelenmiştir. Hastaların mutasyonları kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ve yeni nesil dizileme yöntemiyle tespit edildi. Çalışmamızda JAK2 pozitifliği %42,0, CALR pozitifliği %22,4, MPL pozitifliği %3,4 olarak bulundu. Bu bize ET hastalarının tanısında kombine genetik testlerin önemini vurgulamaktadır. JAK2 V617F en sık görülen mutasyondur.2.sıklıkta CALR mutasyonunun izlenmesi sebebiyle; JAK2V617F negatif olan ve ET şüphesi olan hastalarda tercihen CALR mutasyonu analiz edilebilir. Bu görülme sıklığı Tefferi ve ark yaptığı ve 402 hastanın katıldığı çalışmayla uyumlu saptandı(56).Ayrıca Vu ve ark(57) yaptığı ET tanısı alan Vietnamlı hastaları kapsayan çalışmada, Lin ve ark(58) yaptığı Çinli hastalarda da mutasyonlar arası görülme sıklığı çalışmamızla tutarlı olarak izlendi. Çalışmamızda tanı alanların %60,3'ü kadın,%39,7'si erkek olarak saptandı. Tefferi ve ark yaptığı aynı çalışmada %60 kadın cinsiyet saptanmış olup çalışmamızdaki kadın hasta ağırlığı ile uyumludur(56). Tanı anındaki ortalama tanı yaşıımız 56,2 saptandı. Gangat ve ark yaptığı 1000 ET'li hastanın katıldığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı ise 58 saptanmıştır(59). Çalışmamızın medyan hemoglobin(hb), lökosit(wbc) ve trombosit (plt) değerleri sırasıyla 13,2 g/dL, $834 \times 10^9/L$, $10800/mikrolitre$ saptandı. Narlı ve ark yaptığı 302 hastalık çalışmada medyan trombosit sayısı $784 \times 10^9 /L$ medyan hemoglobin düzeyi 13,8 g/dL ve medyan lökosit sayısı $9,6 \times 10^9 /L$ olarak bildirildi(60). Çalışmamızda %36 oranıyla HT ET'li hastalarda en sık gözlenen kronik hastalık olarak saptandı. Loscocco ve ark yaptığı 1000 hastayı dahil eden retrospektif bir çalışmada ET'li hastalar arasında en sık rastlanan kronik hastalık %35 oranla HT olarak raporlandı (61). Gangat ve ark da hastalıklar arasında %43 HT görülme sıklığıyla sonucumuzu desteklemektedir(59). En sık gözlenen kronik hastalıklar kategorisindeki literatüre baktığımızda bu oranlar bizim çalışmamızla tutarlı olarak değerlendirildi.

Ayrıca Esansiyel trombositemide hastanın kliniğinde sağkalım için risk faktörleri arasında tromboz gelişimi de önemli rol oynamaktadır. Esansiyel

trombositemi tromboz ya da kanamayla seyreden bir hastalık olduğu için tedavi modalitemizde hastaları tromboz gelişiminden korumak önemli ölçüde yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda tromboembolik olay gelişimi %13,8 saptanmış olup Carabbio ve ark yaptığı 891 hastanın katıldığı ve takip süresinin ortalama 6,2 yıl olarak belirlenen çalışmada %13 arteriyel veya venöz tromboembolik olay gelişimi saptanmıştır(62). Verilerin çoğu retrospektif elde edildiğinden, MPN'lerde gerçek gebelik insidansını tespit etmek zordur. ET'nin en sık kadınlarda görülmesi ve MPN'ler arasında gebeliğin en çok ET'de görüldüğü bilinmektedir. Bu yüzden gebelik döneminde ET tedavisi de ayrıca dikkat edilmesi gereken bir konudur. Çalışmamızda gebelik komplikasyonu gelişme oranı %1 saptanmıştır ve bu oran intrauterin exleri içermektedir. Gangat ve ark yaptığı ET'li 152 kadının katıldığı bir çalışmada fetal kayıp %33 saptanmıştır(63). Bu farklılığın bizim çalışmamızda kadın hasta sayısının (n=105) az olması ve yaş grubu olarak 21-95 yaş arası bütün hastaları içermesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yukarıda bahsedilen Gangat ve ark yaptığı 1000 kişilik çalışmada ET'li hastalarda ex oranı %28 saptanmış olup bizim çalışmamızda %5 saptanmıştır(59). Bu sapmayı bizim çalışmamızın retrospektif olarak 2013-2023 yıllarını kapsaması ancak bahsedilen çalışmadaki retrospektif olarak bakılan hasta sayısının 1967-2023 yılları arasında olması olarak değerlendirmekteyiz. Aynı çalışmada fibrotik dönüşüm oranı 10 yıllık %9 saptanmıştır, bizim çalışmamızda da %8,6 saptanmış olup benzer oranlar izlenmektedir(59). ET'nin seyirinde izlenen bir diğer komplikasyon hastalarda ilerleyen yıllarda blastik dönüşüm görülmesidir. Literatürde ve diğer çalışmalarda da ET'de komplikasyonlar başlığı altında adından sıkça söz ettirmekte ve hastalarda mortaliteye sebep olmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda blastik dönüşüm izlenen hasta gözlenmedi. Bunun sebebi merkezimize başvurup tanısı konulan ET'li hasta sayımızın az olması ve bazı hastaların şehir değişimi, kontrolleri bırakma vb sebeplerden ötürü takipten çıkması olduğu düşünülmektedir. Mayo ve Florence kohortlarında yapılan bir çalışmada anormal karyotipi ve aşırı trombositöz lösemisiz hayatta kalma için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Bu iki risk faktörü yokluğunda blastik dönüşüm %3 bildirilmiştir(3).

Çalışmamızda %74 hasta başvuru sırasında asemptomatik izlendi, onu 2.sırada %9,7 ile diğer semptomlar kategorisinde yer alan halsizlik yorgunluk ve eklem ağrısını kapsayan grup takip etmektedir. Mesa ve ark yaptığı 1179 MPN hastasını kapsayan

çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri'nde ikamet eden ve 304 ET'li hastanın da bulunduğu bir çalışmada ise tüm gruplarda en sık semptom %80 oranla yorgunluk olarak saptanmıştır. Hastalara kısa yorgunluk envanteri adı verilen bir anket doldurularak semptom sıklığı ölçülmüştür. ET'li hastalar arasında ise yine yorgunluk %72 oranla en sık semptomdu (64). Barbui ve ark yaptığı bir derlemede ise hastalarda %65 ile %36 arasında asemptomatiklik oranı bildirilmiştir(65). Bu farklılığın sebebi halsizlik yorgunluk eklem ağrısı gibi semptomların subjektif bir semptom olması ayrıca Türkiye'de diğer ülkelere göre üçüncü basamak sağlık hizmetlerine ulaşımın daha kolay olmasından dolayı hastaların semptom yükü artmadan daha ilk evrelerde tanı konulması olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda splenomegali %23 saptanmış olup Narlı ve ark yaptığı 302 hastanın katıldığı bir çalışmada splenomegali oranı %24,8 bildirilmiştir(60). Loscocco ve ark yaptığı 718 hastalık bir çalışmada splenomegali oranı %13,5 bildirilmiştir(66). Bu iki çalışmada ve bizim çalışmamızdaki farklılığın nedeni Loscocco ve ark hasta popülasyonunun sayısı olarak değerlendirilmiştir.

2016 DSÖ kılavuzuna göre ET için sürücü mutasyon taraması majör tanı kriterleri arasında yer almaktadır. JAK2, CALR ve MPL mutasyonları ise ET ile ilişkisi tanımlanmış temel üç sürücü mutasyondur.2005 yılında JAK2 V617F mutasyonunun keşfi ve ardından MPL ve CALR mutasyonlarının da miyeloproliferatif neoplazmlardaki öneminin gösterilmesi sonrasında mutasyon taramalarının güncel kılavuzlarda tanı kriterleri arasına girmesi mutasyonların hematoloji pratiğine hızlı bir şekilde yerleşmesini sağlamıştır. Mutasyonların keşfi ve genetik bilminin gelişmesiyle hastalığın patogeneziyle alakalı bilgilerimize her geçen gün yenileri eklenmektedir. Van Egeren ve ark yaptığı JAK2 mutant ET ve PV'li yeni tanı almış, tedavi görmemiş bireyleri dahil ettiği çalışmada; JAK2 mutasyonunun hastalığın ortaya çıkmasından onlarca yıl önce ortaya çıktığını ve bazı vakalarda mutasyonun kazanılması ile hastalığın ortaya çıkması arasında yaklaşık 30 yıllık bir ortalama gecikme süresi ile rahimde edinildiğini bildirdi (67). Bu mutasyonların hastalığın prognozuna da etki ettiği bilinmektedir. Bu mutasyonların hastalarda farklı fenotipe sebep olup olmadığı birçok çalışma gibi bizim de çalışmamızın ana konularından biridir. Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda hb, wbc ve hemotokrit(hct) anlamlı olarak daha yüksek ve CALR mutasyonu pozitif olanlarda ise plt sayısı anlamlı olarak daha

yüksek saptandı. Rumi ve ark yaptığı ET'li 717 hastayı kapsayan bir çalışmada da JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda hb düzeyi ve wbc sayısı daha yüksek olarak değerlendirilmiş ve CALR mutasyonu pozitif olan hastalarda ise plt sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada JAK2 mutasyonu pozitif olma ilerleyen yaş grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, CALR mutasyonu ise daha genç yaşla ilişkilendirilmiş(68). Gangat ve ark yaptığı 1000 hasta katılımı olan retrospektif çalışmada da benzer sonuçlar izlenmiştir (59). Bizim çalışmamızda da JAK2 mutasyonu pozitif olanlarda tanı yaşı anlamlı olarak yüksek saptandı, ancak CALR mutasyonu olanlarda tanı yaşı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunun sebebi bizim hasta popülasyonumuzun küçük olması ve çalışmamızın tek merkezli olması nedeni düşünülmüştür. Hermange ve ark yaptığı CALR ve JAK2 mutasyonu olan hastalarda hastalığın başlangıcını çıkarmak için matematiksel modellemeyi kullanan yeni bir çalışmada, genel olarak CALR mutasyonlarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde edinildiğini ve JAK2 mutasyonlarına göre daha güçlü bir hematopoetik kök hücre büyüme avantajına sahip olduğunu buldu. Bu, CALR mutasyonu olan hastalarda MPN başlangıç yaşının, JAK2 mutasyonu olanlara göre daha genç olması bulgusu ile tutarlıdır(69).

MPL mutasyonu ET'de saptanan 3 sürücü mutasyonundan en az saptanan olması nedeniyle literatürde MPL mutasyonu pozitif olan hastalara ait daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif olanlarda tanı yaşı(ort:73) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ancak diğer hematolojik parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Larran ve ark yaptığı 175 kişilik bir çalışmada MPL pozitif hastalarda tanı yaşı anlamlı olarak yüksek ve aynı CALR mutasyonunda olduğu gibi trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmış(70). Furuya ve ark yaptığı 579 Japon ET hastaları arasında yapılan ve %3,8 MPL mutasyonu saptanan bir çalışmada ise MPL mutasyonu taşıyan hastalarda WBC sayısı, RBC sayısı, Hb ve Hct, JAK2 V617F taşıyan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmış olarak bildirilmiştir(71). Trombosit ve hemoglobin sayısındaki bu farklılığın bizim hasta grubumuzda sadece 6 kişinin MPL pozitif saptanması ve diğer hasta grubunun ise sadece asya popülasyonunu kapsamaması nedeniyle olduğu düşünüldü.

JAK2 mutasyonunun tromboz gelişimi açısından risk sınıflandırması olarak değerlendirilen R-IPSET sınıflandırmasında da ayrı bir önemi vardır. Çalışmamızda

JAK2 pozitif ve negatif hasta grupları arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, splenomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, post ETMF oranı karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı. Aterosklerotik hastalık ve ek hastalıklardan diabetes mellitus oranlarında mutasyon pozitif olanlarda anlamlı yüksek görüldü. Guglielmelli ve ark. yaptığı çok değişkenli analizde JAK2 V617F mutasyonlu hastalarda herhangi bir zamandaki venöz tromboz riski diğer mutasyonlara göre daha yüksek saptanmış(72). Barbui ve ark yaptığı bir çalışmada ise JAK2 V617F yokluğunun belirgin MF ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir(73).

Çalışmamızda CALR mutasyonu pozitif ve negatif olan gruplar arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, hepatomegali, splenomegali, gebelik komplikasyonu, ex oranları, aterosklerotik hastalık, post ETMF ve ek hastalıkların oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Rotunno ve ark yaptığı çalışmada CALR mutasyonu daha düşük tromboz insidansı ile ilişkilendirildi. Ancak aynı çalışmada mutasyon pozitif olanlarda post ETMF oranında da anlamlı bir farklılık saptanmadı olarak değerlendirildi(74). Gangat ve ark yaptığı tek değişkenli analizde ortalama sağkalım, tip 1/tip 1 benzeri CALR, tip 2/tip 2 benzeri CALR mutasyonlu ve Triple Negatif hastalarında (sırasıyla ortalama 23,1/23,6/22,7 yıl) anlamlı derecede daha iyi ve MPL ve JAK2 mutasyonlu hastalarda daha kötü bulunduğunu bildirildi(59). Gangat ve ark yaptığı çalışmada ise MPN'deki sürücü mutasyonlarının durumunun gebelik komplikasyonu etkilemediği bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda MPL mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaları kıyasladığımızda gruplar arasında cinsiyet, tromboembolik olay gelişimi, post ETMF, gebelik komplikasyonu, ex oranları, aterosklerotik hastalık oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ancak, splenomegali olan hastalarda MPL pozitifliği anlamlı yüksekti. Çoğu çalışmada MPL grubu küçük hasta popülasyonundan dolayı çalışma dışı bırakıldığı için bu istatistiklere dair sınırlı sayıda veriye ulaşıldı. Furuya ve ark 579 Japon ET hastaları arasındaki çalışmada IPSET trombozu ve revize edilmiş IPSET trombozu ile sınıflandırılan yüksek risk grubundaki MPL mutasyonlu hastalar en yüksek tromboz oranına sahip olarak bildirildi(71). Gangat ve ark yaptığı batılı hasta popülasyonunu içeren çalışmada ise venöz tromboz açısından JAK2 ve MPL mutasyonlu hastalarda, Triple negatif ve tip 1/tip 1 benzeri

CALR mutasyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek risk ortaya çıkardı (59). Loscocco ve ark yaptığı 1607 hastayı kapsayan ET'de trombotik ilerleme risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada CALR-1 ve MPL mutasyonlu vakalar daha yüksek bir fibrotik ilerleme riski açısından anlamlı olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada ise mutasyon gruplarına göre palpabl splenomegalide anlamlı bir fark bulunmamıştır(66).

ET hastalarında JAK2,CALR, MPL mutasyonlarını etkileyen kanıtlanabilir bir mutasyonun bulunmaması triple negatif ET olarak adlandırılmaktadır. Triple negatif ET diğer mutasyon gruplarına bakarak heterojen bir hasta grubu olarak değerlendirilmektedir. 2016 DSÖ tanı kriterlerine göre triple negatif tanısında sürücü mutasyonları negatif saptandığı için minör ölçüt olan sekonder trombositoz nedenlerini ekarte etmek gereklidir. ET hastalarında sürücü mutasyonun bulunmaması birçok çalışmada %5-15 oranında görülmekteyken çalışma hasta grubumuzda %34,48 oranında triple negatiflik saptanmıştır. Triple negatif oranının yüksek saptanmasının nedeni olarak hasta sayımızın literatürdeki kadar yüksek olmaması düşünülmüştür. Literatürdeki çalışmalar tarandığında hasta sayısının yüksek olduğu çalışmalarda oran daha düşük saptanırken; düşük hasta katılımının olduğu çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer oranlar saptandığı görüldü. Yıldız ve ark yaptığı 109 hastalık çalışmada oran %49,5 bildirilmiştir (75). Santaro ve ark yaptığı 266 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada ise oran %16,9 olarak bildirilmiştir (76). Çalışmamızda triple negatif olanlarda tanı yaşı anlamlı olarak düşük bulundu. Hematolojik parametrelerden ise triple negatif olan hastalarda hb, hct ve plt anlamlı olarak düşük saptanmış, ancak wbc sayıları arasında fark izlenmemiş olarak değerlendirildi. Ojeda ve ark yaptığı 214 ET'li hastanın bulunduğu çalışmada da tanı yaşı diğer mutasyonlara göre anlamlı olarak daha genç yaş grubu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hemoglobin ve trombosit anlamlı olarak düşük izlenmiş olup çalışmamızla benzer saptanmıştır(77). Santaro ve ark yaptığı çalışmada da tanı yaşı bizim bulgumuzla benzer olarak anlamlı saptanmıştır(76). Çalışmamızda triple negatif olanlarda kadın cinsiyet görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yıldız ve ark yaptığı 109 hastalık çalışmada da triple negatif hastalarda diğer popülasyona göre kadın cinsiyet anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir (75). Çalışmamızda gruplar arasında tromboembolik olay gelişimi, gebelik komplikasyonu, ex oranları ve post

ETMF oranlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Tefferi ve ark yaptığı çalışmada triple negatif sürücü mutasyon durumunu ET'de genel olarak olumlu bir risk faktörü olarak tanımlarken, triple negatif mutasyon durumunun daha az fibrotik dönüşüm, anlamlı olarak daha az tromboz riski; ama blastik dönüşüm açısından anlamlı fark bulunamadı olarak bildirmiştir (3).

Çalışmamızdaki bazı kısıtlılıklar; çalışmamızın tek merkezde yapılması, belirli zaman aralığında başvuran hastaları kapsamaması, bazı hastaların takiplerine düzenli gelmemesi ve çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı verileri hastane bilgi sisteminden almak durumunda kalmamız nedeniyle ET'nin mutasyonlar özelinde komplikasyonlarını değerlendirmekte yetersiz kalmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Esansiyel Trombositemili hastalarda JAK2,CALR, MPL mutasyonlarının klinik ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmamızda;

1. ET tanısı alan hastaların tanı yaşı 56 hesaplandı. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise kadın cinsiyet yüksek saptanmış olup literatürle uyumludur.
2. ET'de sık görülen sürücü mutasyon sıralaması JAK2, CALR, MPL şeklinde izlenmiş olup literatürle uyumludur.
3. Triple negatiflik oranı literatüre kıyasla daha yüksek bulunmuştur
4. ET'li hastaların sahip olduğu kronik hastalıklar arasında en sık HT saptandı.
5. JAK2 mutasyonu olan hastalarda daha yüksek tanı yaşı, hemoglobin ve lökosit değerlerinde yükseklik saptandı bu oran literatürle uyumlu izlendi.
6. CALR mutasyonunda tanı yaşı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ancak trombosit düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı.
7. MPL mutasyonunda tanı yaşında anlamlı yükseklik saptanmış olup literatürle uyumludur
8. Triple negatif olanlarda anlamlı derecede genç yaş, düşük hemoglobin ve trombosit sayısı ve kadın cinsiyet ağırlığı izlenmiş olup literatürle uyumlu izlendi.
9. Çalışmamız retrospektif olsa da JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarına sahip ET'nin, üçlü negatif ET'ye göre farklı fenotipik özelliklere sahip olabileceği ve her birinin farklı klinik tabloya yol açabileceği izlendi. ET'li hastalarda sürücü mutasyonlarının sebep olduğu hastalık özellikleri dikkate alınarak tedavi modalitemiz ona göre belirlenebilir. ET'deki kontrollü çalışmalar, trombosit sayısı gibi şüpheli klinik önemi olan parametreler yerine, tromboz ve progresyonsuz veya genel sağkalım gibi anlamlı sağlık sonuçlarını yansıtan birincil sonlanım noktaları kullanmayı amaçlamalıdır.

7.KAYNAKÇA

1. Mroczkowska-Bękarciak A, Wróbel T. BCR::ABL1-negative myeloproliferative neoplasms in the era of next-generation sequencing. *Front Genet.* 2023 Sep 8;14:1241912. doi: 10.3389/fgene.2023.1241912.
2. Abbou, Norman et al. “Impact of Molecular Biology in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Management of BCR::ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasm.” *Cells* vol. 12,1 105. 27 Dec. 2022, doi:10.3390/cells12010105
3. Tefferi, A., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2024). Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*, 99(4), 697–718. <https://doi.org/10.1002/ajh.27216>
4. Luque Paz, D., Kralovics, R., & Skoda, R. C. (2023). Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 141(16), 1909–1921. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017578>
5. Greenfield, G., McMullin, M. F., & Mills, K. (2021). Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01116-z>
6. Bharadwaj, Uddalak et al. “Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale, Progress, and Caution.” *Pharmacological reviews* vol. 72,2 (2020): 486-526. doi:10.1124/pr.119.018440
7. Tefferi, Ayalew et al. “Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia.” *British journal of haematology* vol. 131,2 (2005): 166-71. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05743.x
8. Tefferi, Ayalew, and Animesh Pardanani. “Essential Thrombocythemia.” *The New England journal of medicine* vol. 381,22 (2019): 2135-2144. doi:10.1056/NEJMcp1816082
9. Krecak, I., Lucijanic, M., & Verstovsek, S. (2022). Advances in Risk Stratification and Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Current hematologic malignancy reports*, 17(5), 155–169. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00670-8>
10. Srour, Samer A et al. “Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12.” *British journal of haematology* vol. 174,3 (2016): 382-96. doi:10.1111/bjh.14061
11. Gangat, Naseema, and Ayalew Tefferi. “Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations.” *American journal of hematology* vol. 96,3 (2021): 354-366. doi:10.1002/ajh.26067
12. Anderson, Lesley A et al. “Environmental, lifestyle, and familial/ethnic factors associated with myeloproliferative neoplasms.” *American journal of hematology* vol. 87,2 (2012): 175-82. doi:10.1002/ajh.22212

13. Stockklauser, Clemens et al. "Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management." *Annals of hematology* vol. 100,7 (2021): 1647-1665. doi:10.1007/s00277-021-04485-0
14. Ganta, Nagapratap et al. "A Young Adult With Essential Thrombocythemia Presenting as Myocardial Infarction." *Cureus* vol. 14,9 e28883. 7 Sep. 2022, doi:10.7759/cureus.28883
15. Accurso, Vincenzo et al. "The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep." *Clinical medicine insights. Blood disorders* vol. 13 2634853520978210. 28 Dec. 2020, doi:10.1177/2634853520978210
16. Puglianini, Omar Castaneda et al. "Essential Thrombocythemia and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis: Updates on Diagnosis, Clinical Aspects, and Management." *Laboratory medicine* vol. 54,1 (2023): 13-22. doi:10.1093/labmed/lmac074
17. Brière, Jean B. "Essential thrombocythemia." *Orphanet journal of rare diseases* vol. 2 3. 8 Jan. 2007, doi:10.1186/1750-1172-2-3
18. Michiels, J J et al. "Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia." *Annals of internal medicine* vol. 102,4 (1985): 466-71. doi:10.7326/0003-4819-102-4-466
19. Cattaneo, Marco. "Aspirin in essential thrombocythemia. For whom? What formulation? What regimen?." *Haematologica* vol. 108,6 1487-1499. 1 Jun. 2023, doi:10.3324/haematol.2022.281388
20. Schafer, Andrew I. "Thrombocytosis." *The New England journal of medicine* vol. 350,12 (2004): 1211-9. doi:10.1056/NEJMra035363
21. Rumi, Elisa, and Mario Cazzola. "How I treat essential thrombocythemia." *Blood* vol. 128,20 (2016): 2403-2414. doi:10.1182/blood-2016-05-643346
22. Barranco-Lampón, Gilberto et al. "Essential thrombocythaemia." "Trombocitemia esencial." *Gaceta medica de Mexico* vol. 158,Supl 1 (2022): 17-25. doi:10.24875/GMM.M22000803
23. Ng, Zi Yun et al. "Morphology of myeloproliferative neoplasms." *International journal of laboratory hematology* vol. 45 Suppl 2 (2023): 59-70. doi:10.1111/ijlh.14086
24. Kondo, T et al. "Familial essential thrombocythemia associated with one-base deletion in the 5'-untranslated region of the thrombopoietin gene." *Blood* vol. 92,4 (1998): 1091-6.
25. Rendo, Matthew et al. "Familial Essential Thrombocythemia With Novel MPL L502G and G208K Mutations." *Cureus* vol. 14,3 e23220. 16 Mar. 2022, doi:10.7759/cureus.23220
26. Rokkam, Venkata R., et al. "Secondary Thrombocytosis." *StatPearls, StatPearls Publishing*, 24 March 2023.
27. Tefferi, A et al. "Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis." *The American journal of medicine* vol. 97,4 (1994): 374-8. doi:10.1016/0002-9343(94)90306-9
28. Stuart, Brian J, and Anthony J Viera. "Polycythemia vera." *American family physician* vol. 69,9 (2004): 2139-44.

29. Fox, Steven et al. "Polycythemia Vera: Rapid Evidence Review." *American family physician* vol. 103,11 (2021): 680-687.
30. Tefferi, Ayalew et al. "Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views." *Leukemia* vol. 35,12 (2021): 3339-3351. doi:10.1038/s41375-021-01401-3
31. Klampfl, Thorsten et al. "Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms." *The New England journal of medicine* vol. 369,25 (2013): 2379-90. doi:10.1056/NEJMoa1311347
32. Garmezzy, Benjamin et al. "A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management." *Blood reviews* vol. 45 (2021): 100691. doi:10.1016/j.blre.2020.100691
33. Tefferi, Ayalew. "Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management." *American journal of hematology* vol. 96,1 (2021): 145-162. doi:10.1002/ajh.26050
34. Jabbour, Elias, and Hagop Kantarjian. "Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring." *American journal of hematology* vol. 93,3 (2018): 442-459. doi:10.1002/ajh.25011
35. Quintás-Cardama, Alfonso, and Jorge Cortes. "Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia." *Blood* vol. 113,8 (2009): 1619-30. doi:10.1182/blood-2008-03-144790
36. Minciacchi, Valentina R et al. "Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future." *Cells* vol. 10,1 117. 10 Jan. 2021, doi:10.3390/cells10010117
37. Park, Chang-Hun et al. "Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis with Cooccurrent SF3B1 and MPL Gene Mutations: A Case Report and Brief Review of the Literature." *Laboratory medicine* vol. 51,3 (2020): 315-319. doi:10.1093/labmed/lmz076
38. Nathan, Daniel I et al. "Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Ringing in a new future." *Leukemia research* vol. 115 (2022): 106820. doi:10.1016/j.leukres.2022.106820
39. Barbui, Tiziano et al. "Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)." *Blood* vol. 120,26 (2012): 5128-33; quiz 5252. doi:10.1182/blood-2012-07-444067
40. Alvarez-Larrán, Alberto et al. "Application of IPSET-thrombosis in 1366 Patients Prospectively Followed From the Spanish Registry of Essential Thrombocythemia." *HemaSphere* vol. 7,8 e936. 18 Jul. 2023, doi:10.1097/HS9.0000000000000936
41. Barbara Mora & Francesco Passamonti (2019): Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia, *Expert Review of Hematology*, DOI:10.1080/17474086.2019.1585239
42. Godfrey, Anna L et al. "Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features." *Journal*

- of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 36,34 (2018): 3361-3369. doi:10.1200/JCO.2018.78.8414
43. Cortelazzo, S et al. "Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis." *The New England journal of medicine* vol. 332,17 (1995): 1132-6. doi:10.1056/NEJM199504273321704
 44. Yacoub, Abdurraheem et al. "Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea." *Blood* vol. 134,18 (2019): 1498-1509. doi:10.1182/blood.2019000428
 45. Harrison, Claire N et al. "Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia." *The New England journal of medicine* vol. 353,1 (2005): 33-45. doi:10.1056/NEJMoa043800
 46. Bewersdorf, Jan Philipp, and Amer M Zeidan. "Novel and combination therapies for polycythemia vera and essential thrombocythemia: the dawn of a new era." *Expert review of hematology* vol. 13,11 (2020): 1189-1199. doi:10.1080/17474086.2020.1839887
 47. Barbui, Tiziano et al. "Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet." *Leukemia* vol. 32,5 (2018): 1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1t
 48. Tefferi, Ayalew, and Tiziano Barbui. "Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management." *American journal of hematology* vol. 95,12 (2020): 1599-1613. doi:10.1002/ajh.26008
 49. Stratton, Michael R et al. "The cancer genome." *Nature* vol. 458,7239 (2009): 719-24. doi:10.1038/nature07943
 50. Martínez-Jiménez, Francisco et al. "A compendium of mutational cancer driver genes." *Nature reviews. Cancer* vol. 20,10 (2020): 555-572. doi:10.1038/s41568-020-0290-x
 51. Waarts, Michael R et al. "Targeting mutations in cancer." *The Journal of clinical investigation* vol. 132,8 (2022): e154943. doi:10.1172/JCI154943
 52. Tomczak, Katarzyna et al. "The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge." *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* vol. 19,1A (2015): A68-77. doi:10.5114/wo.2014.47136
 53. Cazzola, Mario, and Robert Kralovics. "From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms." *Blood* vol. 123,24 (2014): 3714-9. doi:10.1182/blood-2014-03-530865
 54. Nangalia, Jyoti, and Tony R Green. "The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms." *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* vol. 2014,1 (2014): 287-96. doi:10.1182/asheducation-2014.1.287
 55. Cohen, Philip et al. "Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions." *Nature reviews. Drug discovery* vol. 20,7 (2021): 551-569. doi:10.1038/s41573-021-00195-4

56. Tefferi, Ayalew et al. "Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients." *American journal of hematology* vol. 89,8 (2014): E121-4. doi:10.1002/ajh.23743
57. Vu, Hoang Anh et al. "Clinical and Hematological Relevance of JAK2V617F, CALR, and MPL Mutations in Vietnamese Patients with Essential Thrombocythemia." *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* vol. 20,9 2775-2780. 1 Sep. 2019, doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2775
58. Lin, Yani et al. "The Prevalence of JAK2, MPL, and CALR Mutations in Chinese Patients With BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms." *American journal of clinical pathology* vol. 144,1 (2015): 165-71. doi:10.1309/AJCPALP51XDIXDDV
59. Gangat, Naseema et al. "One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience." *Blood cancer journal* vol. 14,1 11. 18 Jan. 2024, doi:10.1038/s41408-023-00972-x
60. Narlı Özdemir, Zehra et al. "Impact of CALR and JAK2V617F Mutations on Clinical Course and Disease Outcomes in Essential Thrombocythemia: A Multicenter Retrospective Study in Turkish Patients." *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology* vol. 41,1 (2024): 26-36. doi:10.4274/tjh.galenos.2024.2023.0430
61. Loscocco, Giuseppe G et al. "One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience." *Blood cancer journal* vol. 14,1 10. 18 Jan. 2024, doi:10.1038/s41408-023-00968-7
62. Carobbio, Alessandra et al. "Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients." *Blood* vol. 117,22 (2011): 5857-9. doi:10.1182/blood-2011-02-339002
63. Gangat, Naseema et al. "Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies." *American journal of hematology* vol. 95,5 (2020): E114-E117. doi:10.1002/ajh.25748
64. Mesa, Ruben A et al. "The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients." *Cancer* vol. 109,1 (2007): 68-76. doi:10.1002/ncr.22365
65. Barbui, T. et al. (1996) 'Treatment Strategies in Essential Thrombocythemia a critical appraisal of various experiences in different centers', *Leukemia & Lymphoma*, 22(sup1), pp. 149–160. doi: 10.3109/10428199609074373.
66. Loscocco, Giuseppe G et al. "Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients." *American journal of hematology* vol. 96,11 (2021): 1472-1480. doi:10.1002/ajh.26332
67. Van Egeren, Debra et al. "Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Cancer Cells in Myeloproliferative Neoplasms." *Cell stem cell* vol. 28,3 (2021): 514-523.e9. doi:10.1016/j.stem.2021.02.001

68. Rumi, Elisa et al. "JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes." *Blood* vol. 123,10 (2014): 1544-51. doi:10.1182/blood-2013-11-539098
69. Hermange, Gurvan et al. "Inferring the initiation and development of myeloproliferative neoplasms." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 119,37 (2022): e2120374119. doi:10.1073/pnas.2120374119
70. Alvarez-Larran, Alberto et al. "Essential thrombocythaemia with mutation in MPL: clinicopathological correlation and comparison with JAK2V617F-mutated and CALR-mutated genotypes." *Journal of clinical pathology* vol. 71,11 (2018): 975-980. doi:10.1136/jclinpath-2018-205227
71. Furuya, Chiho et al. "MPL gene mutation is a possible risk factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia in Japan." *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* vol. 28,1 (2023): 2229131. doi:10.1080/16078454.2023.2229131
72. Guglielmelli, Paola et al. "Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia." *Blood cancer journal* vol. 11,4 77. 27 Apr. 2021, doi:10.1038/s41408-021-00470-y
73. Barbui, Tiziano et al. "Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 29,23 (2011): 3179-84. doi:10.1200/JCO.2010.34.5298
74. Rotunno, Giada et al. "Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia." *Blood* vol. 123,10 (2014): 1552-5. doi:10.1182/blood-2013-11-538983
75. Yıldız, Jale, and Hikmetullah Batgi. "Comparison of Clinical and Hematological Parameters of Janus Kinase 2, Calreticulin or Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene Mutant Essential Thrombocythemia and Triple-Negative Essential Thrombocythemia." *Cureus* vol. 14,3 e23171. 15 Mar. 2022, doi:10.7759/cureus.23171
76. Santoro, Marco et al. "Triple-Negativity Identifies a Subgroup of Patients with Better Overall Survival in Essential Thrombocythemia." *Hematology reports* vol. 14,3 265-269. 24 Aug. 2022, doi:10.3390/hematolrep14030037
77. Ojeda, Mara Jorgelina et al. "CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1- negative myeloproliferative neoplasms." *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* vol. 23,4 (2018): 208-211. doi:10.1080/10245332.2017.1385891