



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANISIYLA İZLENEN OLGULARDA JAK2
GEN MUTASYONU, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİMİ

Dr. Gönül IRMAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANISIYLA İZLENEN OLGULARDA JAK2
GEN MUTASYONU, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİMİ

Dr. Gönül IRMAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	39
Bulgular.....	41
Tartışma ve Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	71
Teşekkür	86
Özgeçmiş	87

ÖZET

Esansiyel Trombositoz (ET) trombosit sayısının arttığı, kemik iliğinde megakaryositlerde proliferasyonla kendini gösteren, klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi kanama ve tromboz ile seyredabilen, Philadelphia negatif (Ph-) myeloproliferatif hastalıklar grubunda, klonal bir kök hücre hastalığıdır. Janus Kinaz 2 (JAK2) gen mutasyonu ET'li hastalarda %50 civarı bir oranda görülmekte, tromboz ve hemorajik komplikasyonlarda artışa neden olabilmektedir. ET hastalarında yaşam süresi genel popülasyondan önemli ölçüde farklı değildir. ET tedavi kararı için en önemli adım risk değerlendirmedir. Tedavi hedefleri, ET ilişkili semptomları iyileştirmek ve yaşam kalitesini düzeltmek, malign dönüşüm ve/veya post-ET miyelofibrozis riskini en aza indirmek, kanama veya trombozu önlemektir. Bu hedeflere ulaşmak için güncel tedavi araçları, düşük doz aspirin, hidroksiüre, anagrelid ve interferon alfa'dır. JAK2 inhibitörleri gibi yeni ilaçların ET tedavisindeki rolü günümüzde araştırma aşamasındadır.

Bu çalışmada amacımız, ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyon sıklığını ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmek, uygulanan tedavi rejimlerinin sonuçlarını ve tedavi yanıtlarını değerlendirmektir. Bunun için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2005-Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran, World Health Organization (WHO)'nun 2008 kriterlerine göre tanı konulan 150 ET hastasının klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 67'sinde (%44) JAK2 pozitif olarak saptandı. Hastaların 45'inde (%30) kanama ve/veya tromboz komplikasyonu gelişirken, bunların 33'ünde (%73,3) JAK2 pozitif olarak bulundu. Sonuç olarak, ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyonunun tanı için önemli bir veri olduğu ve özellikle arteriyel komplikasyonlarla ilişkili olabileceği kanaatine varıldı. Verilen farklı tedavilere yanıt ile JAK2 gen mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tedavilere toplam yanıt oranımız %78,6 olarak yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositemi, JAK2 gen mutasyonu, hidroksiüre, anagrelid, tromboz

SUMMARY

The evaluation of the relationship between JAK2 gene mutation, complications and treatment, in cases followed by the diagnosis of essential thrombocythemia

Essential thrombocytosis (ET) is a clonal disorder, within Philadelphia chromosome (Ph)-negative myeloproliferative diseases group, presenting with proliferation of megakaryocytes in bone marrow manifested clinically by overproduction of platelets that may cause bleeding and thrombosis or may be asymptomatic as well. About 50% of ET patients express the Janus Kinase 2 (JAK2) gene mutation that may increase thrombosis and hemorrhage complications. Survival of ET patients does not substantially differ from that of the general population. The most important step for the therapeutic decision of ET is the risk assessments. Treatment goals are to avoid thrombosis and bleeding, to treat ET related symptoms, improve quality of life and to minimize risk of malignant transformation and/or post-ET myelofibrosis. Current therapeutic tools for reaching those goals are low-dose aspirin, hydroxyurea, anagrelide and interferon alpha. The role in ET therapy of new drugs such as the JAK2 inhibitors is currently under investigation.

In this study we aim to determine the frequency of JAK 2 gene mutation and relation its with complications in ET patients, to evaluate responses to treatment regimens and the results of treatments used in ET. The clinical and laboratory findings, and treatment data of 150 patients, admitted to Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Uludag University School of Medicine between January 2005 and October 2012,

diagnosed for ET with findings in strict accordance with the updated criteria of the WHO 2008 were investigated retrospectively. 67 of 150 patients (44%) were positive for the JAK2 gene mutation. The complication of hemorrhage and thrombosis had developed in 45 (30%) of patients. 33 (73,3%) of these patients had JAK2 gene mutation. In conclusion, JAK2 gene mutation is an important finding for diagnosis in ET patients and it may be especially related with arterial complications. There was a significant relationship between JAK2 gene mutation with responses to given different treatments. Overall response rate in treatments was found to be 78.6%.

Key Words: Essential thrombocytemia, JAK2 gene mutation, hydroxyurea, anagrelide, thrombosis.

GİRİŞ

Esansiyel trombositemi (ET); trombozsis, mikrovasküler bozukluklar ve kanamayı içeren vasküler komplikasyon gelişimine bir eğilim ve kemik iliğinde megakaryositik hiperplazili trombositozis ile karakterize kısmen benign bir miyeloproliferatif hastalıktır. İlk kez 1934 yılında Epstein ve Goedel tarafından hemorajik trombositemi terimi altında farklı bir antite olarak tanımlanan ET, 1951'de Dameshek tarafından kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF) ile birlikte miyeloproliferatif hastalık (MPH)'lar içine yerleştirildi (1). Philadelphia (Ph) kromozomunun keşfi ile farklı klinik, hemorajik ve biyolojik özellikler gösteren multipotent hematopoietik stem hücrelerinin klonal kaynaklı 3 heterojen bozukluk olan ET, PV, PMF için klasik Ph negatif MPH'lar tanımı kullanılmaya başlandı (2,3). ET diğerlerinden farklı olarak sitogenetik veya morfolojik açıdan çok iyi tanımlanamaz ve günlük pratikte tanısı halen büyük ölçüde diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır (4,5). Kısaca ET kronik ve reaktif olmayan bir trombositozda diğer kronik MPH'ların dışlanması ile tanımlanabilir. ET ve PMF'li hastaların yaklaşık yarısında 2005 yılında JAK2'de akkiz bir mutasyon V617F rapor edildi. Daha sonra bu olguların %4'ünde MPL'de mutasyon ortaya kondu. Ayrıca TET2 mutasyonlarının, diğer miyeloid malignitelerin yanı sıra, JAK2 V617F pozitif ve negatif ET'li olgularda da bulunabileceği anlaşıldı (6-8). Günümüzde MPH'larda bu üçü dışında, klinik önemleri tam bilinmemekle birlikte, başka birçok mutasyon (ASXL1, CBL, IDH VE IKZF1 gibi) tanımlanmış ve bunlar sayesinde moleküler patoloji daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır (9,10). Moleküler belirteçler artık ET ve PV sınıflama ve tanımlanmasını ve dolayısıyla tedavi stratejisini etkileyecek gibi görünmektedir (11). ET, PV ve PMF'de bir hastalıktan diğerine geçiş bazen gözlemlendi. ET bu 3 hastalığın en yaygın olanıdır. Daha olumlu prognoza sahiptir. Çünkü vasküler komplikasyonlar surveyden ziyade hastaların yaşam kalitelerini etkiler (12). Miyelofibrozis gelişimi 10 yılda hastaların %4-8'inde

gözlenir (13,14). Bununla birlikte lösemik transformasyon nadirdir ancak bazı sitoredüktif ilaçların kullanımı ile artabilir (15,16). Bundan dolayı ET tedavisi transformasyon riskini artırmadan trombozis ve kanamayı önlemeye yardımcı olmalıdır.

Çalışmamızda klasik MPH'lar grubundan ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyon sıklığını, JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan grupta tromboembolik olaylar başta olmak üzere kanama, akut lösemi ve miyelofibrozis komplikasyonlarını ve bunlarla yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara vb.) ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisini araştırdık. ET ile takip edilen hastaların risk profilini çıkararak bunların mutasyonu olan ve olmayan grupla ilişkisini, tedaviye yanıt ve yanıtızlık durumunu inceledik.

1. Esansiyel Trombositemi

1.1. Epidemiyoloji

Esansiyel trombositeminin yıllık insidansı 100.000'de 1,5-2,4'tür. A.B.D.'de yaklaşık olarak her yıl 6000 kişiye ET tanısı konulmaktadır. Hastalığın prevalansı daha yüksek olup 100.000 kişide 24 vaka olduğu bildirilmiştir (17,18). Daha çok yaşlı popülasyonda görülür ve tanı sırasında ortanca yaş 50-60'tır (19). Ancak gençlerde özellikle 30 yaş civarındaki kadınlarda da sıklığında artış bildirilmiştir. Birkaç çalışmada ET'de kadın/erkek oranının yaklaşık 2:1 olduğu gösterilmiştir (20). Otomatik kan sayım cihazlarının yaygınlaşmasının çoğu kez asemptomatik ve sinsi seyirli bu hastalığın tanınmasını artırdığı düşünülebilir. Çocuklarda son derece nadirdir. Bu olguların bir kısmı trombopoietin (TPO) veya reseptörüne (c-MPL) ait ailevi mutasyonlara bağlıdır. Ancak bunların dışında da çocuklarda, klonalite ve JAK2 gen mutasyonu çalışmaları ile erişkinlerdekine benzer iyi tanımlanmış olgular bulunmaktadır (17,21,22). Genetik geçiş çok nadirdir. Ancak esansiyel trombositemisi olan birkaç aile bildirilmiştir (23). Glukoz-6-

fosfat dehidrogenaz enzim temelli çalışmalar ET'nin tıpkı PV gibi klonal bir hastalık olduğunu göstermiştir (24).

1.2. Patogenez

ET'de trombosit ömürleri normal veya normale yakındır, megakaryositler sayıca artmıştır, nüveleri hiperlobüledir. Sonuçta trombositoz, normalin on katına yakın, efektif bir trombosit üretiminden kaynaklanır (25).

Patogenezde TPO'nun ya da reseptörünün (c-MPL) belirgin bir rolü yoktur. Endojen megakaryosit koloni gelişimi TPO'yu ilgilendiren otokrin bir uyarana bağlı değildir. Serum TPO düzeyleri uygunsuz olarak normal veya biraz yüksek bulunur. Bu durum, TPO'nun kemik iliği stromasındaki üretiminin artmasından veya trombositlerde c-MPL ifadesinin artmasına bağlı ligand klirensindeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir (26-28).

Hastalığın gerçek etiyolojik nedeni ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Çevresel faktörler arasında, uzun süreli saç boyalarına, gama ışınımına ve radona maruz kalma potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (29,30).

PV ve PMF'de olduğu gibi ET'de de ailevi yatkınlık söz konusudur ve bu yatkınlık, kısmen, JAK2 genini içeren özgül bir haplotipin kalıtılması ile ilgili bulunmuştur (31,32).

Esansiyel trombositoz, JAK2 (olguların yaklaşık % 50'si) veya MPL geninin (olguların % 5-10'u) edinsel, aktifleştirici nokta mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. MPL megakaryosit öncüllerinin başlıca büyüme faktörü olan trombopoetinin reseptörünü kodlar. MPL, başta JAK/STAT yolağı olmak üzere çeşitli akım yolaklarını aktifleştiren bir sitokin reseptörü ailesinin üyesidir. Böylece, esansiyel trombositozda saptanan iki mutasyon tipi de JAK2'nin büyüme faktöründen bağımsız aşırı aktivasyonuna yol açar. Esansiyel trombositozda geri kalan %40-45 olgunun büyük bölümünde tirozin kinazları ilgilendiren yolakların da aşırı aktivasyonuna yol açan mutasyonlar bulunuyor olması olasıdır. Esansiyel trombositoz patogenezinde megakaryositik öncüllerin aşırı çoğalması söz konusudur ve bu da kemik iliğinde belirgin megakaryosit sayısı artışına ve trombositoza yol açar, bazen periferik kanda çok büyük trombositler görülebilir. JAK2 gen mutasyonu olan

hastalarda neden bazen PV bazen de ET meydana geldiği anlaşılamamıştır; bu iki bozukluğun ayrı farklılaşma potansiyeline sahip farklı erken miyeloid öncüllerden köken almış olması ya da germline varyasyonun veya başka genlerdeki somatik mutasyonların JAK2 mutasyonlarının ürettiği fenotipi değiştiriyor olması olasıdır (33).

JAK2 V617F pozitif ve negatif ET'nin klinik fenotipleri farklıdır; tanıda bu mutasyon yönünden pozitif olanlar, negatif olanlara göre daha yaşlı, hemoglobin ve lökositleri daha yüksek, trombosit sayıları ise daha düşük olma eğilimindedir; kemik ilikleri hücreden daha zengindir; serum eritropoetin ve ferritin düzeyleri daha düşüktür; kesin doğrulanmamış olmakla birlikte tromboza daha yatkındırlar; ve mutasyonu olan ET'li olgularda PV gelişme olasılığı daha fazladır. Tüm bu özellikler dikkate alındığında JAK2 mutant olguların ET ile PV arasında ortak özelliklere sahip olduğu ve bu iki antitenin, tam olarak ayrılmaktan çok, iç içe geçen bir yelpaze oluşturduğu söylenebilir (34).

Aynı mutasyonun farklı fenotipik özelliklere yol açması açıklanması gereken bir durum oluşturmaktadır. JAK2 V617F pozitif ET ile PV arasında fenotipik farkı açıklamada kullanılan verilerin bir kısmı deney hayvanlarından gelmektedir. Örneğin konstitusyonel genetik zemin, mutasyon sonucunu etkilemektedir. Bu nedenle JAK2 bakımından homozigot olma PV gelişimine zemin hazırlarken homozigot klon ET'li hastalarda nadirdir. Yine fare modellerinde düşük düzeydeki mutant JAK2, trombositoz ile birlikte iken yüksek düzeyler eritrositoza yol açmaktadır. JAK2 exon 12 mutasyonu JAK2 V617F mutasyonuna göre daha güçlü bir sinyal iletimine neden olur; bu mutasyon PV'li hastalarda bulunabilirken ET'li olgularda saptanmaz. Diğer bir fark, insan CD34 pozitif hücrelerinde JAK2-STAT5 aktivitesi ile ilgilidir. STAT5 aktivasyonu arttığında eritrositoz, azaldığında ise trombositoz eğilimi ortaya çıkar (35).

ET ile PMF arasında belirgin farklılıklar olmakla birlikte, iki antitenin örtüştüğü olgular vardır. Belirgin retikülin fibrozis gösteren ancak tipik PMF bulguları (splenomegali, anemi, lökoeritroblastoz) bulunmayan ET olguları buna örnektir. Daha önemlisi ET'li olguların bir kısmı zaman içinde PMF'dan

ayırt edilemeyen bir klinik dönüşüme girerler. Bu dönüşümün, genetik zemin, hastalık süresi, tedavi tipi, klonal yük ve ek genetik lezyonların kazanılması sonucu olması olasıdır. Bu modele göre PMF, daha önce tanısı konamamış bir MPH'ların akselere fazı gibi düşünülebilir (36,37).

Sonuçta JAK2 mutasyonun MPH patogeneğinde merkezi bir rolü olduğu söylenebilir. Mutant JAK2 birçok sitokin bağımlı hücre dizisine sitokin uyarısı olmaksızın büyüme yeteneği kazandırır, bu ligant bağımsız ileti yoğunluğu sonunda MPH'lara yol açar (6,36). Bununla birlikte günümüzde JAK2 gen mutasyonunun hastalığı başlatan ilk olay olduğu düşünülmemektedir. Hastalığın bir preJAK2 fazı olduğunu düşündüren bulgular şöyle sıralanabilir:

i. Yukarıda bahsedilen ailevi yatkınlık, tek başına JAK2 mutasyonun hastalık oluşturmaya yetmeyeceğini düşündürmektedir.

ii. Değişik yöntemlerle tayin edilen klonal yük, mutant JAK2 yükünden fazla olabilir.

iii. Mutant JAK2 içeren bir olguda sağlıklı JAK2 içeren bir klonal lösemi gelişebilir.

iv. Mutant JAK2 içeren bir olguda eritropoetinden bağımsız eritroid koloniler JAK2 mutasyonu yönünden negatif olabilir (35).

Tüm bu bulgular, dolaylı bilgi vermektedir; daha doğrudan bir kanıt, JAK2 mutasyonundan önce del20q ya da TET2 mutasyonunun saptanmasıyla elde edilmiştir (8,38). Sonuçta bu veriler, JAK2 mutasyonunun hastalığı başlatan ilk olay olmadığını göstermektedir; yine de gerçek senaryo tam olarak belli değildir. Durumu karmaşıklaştıran diğer bir bulgu da biklonal hastalığın belirlenmiş olmasıdır. Bu hastalarda JAK2 veya MPL ya da del20q içeren klonlar birlikte bulunur (39). Bu tür olgularda önce TET2 mutasyonu olan bir ana klon oluşumu ve bunu izleyerek ek mutasyonlar olabileceği gibi, tümüyle ayrı kök hücre filizlerinde ayrı mutasyonlar saptanabilir (39,40).

ET olgularının ancak küçük bir kısmında akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü ortaya çıkmaktadır. Hücre dizileri ve insan hematopoietik hücre progenitörleri üzerindeki çalışmalarda JAK2 V617F ifadesi ile artmış DNA hasarı ve aberan onarım arasında bir paralellik bulunmuştur. PV ve PMF'lu

olgulardaki JAK2 V617F pozitif hücreler, DNA değişikliği nedeniyle apoptoza gidemezler, böylece genetik lezyonların birikimi için uygun bir ortam sağlanmış olur (41,42).

Klonal miyeloproliferasyona ek olarak ET, eritromelalji gibi, mikrovasküler semptomlar ve artmış trombohemorajik olay riski ile karakterlidir (43). Mikrovasküler semptomların patogenezinde anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi ve arteriollerde, trombosit tüketimine yol açan, anormal trombosit-endotel etkileşimi yatmaktadır (44). Bunun klinik kanıtı aspirin ile bu semptomların dramatik olarak düzelmesidir.

Diğer yandan tromboza yatkınlıkta trombositlerden çok granülositlerin suçlu olduğu anlaşılmıştır (45). Klinikte bununla uyumlu olarak ET'li olgularda lökositozun tromboza yatkınlıkta bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (46).

Günümüzde ET'li olgularda kanama diyatezinin büyük oranda kazanılmış von Willebrand sendromu (AvWS) ile ilgili olduğuna inanılmaktadır; trombosit sayısı arttıkça yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktörünün proteolizi artar (47). Klinikte bu durum hemorajik komplikasyonların özellikle aşırı trombositozu olan olgularda görülmesi ile kendini gösterir. ET'li olgularda epinefrin, kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda defekt, ATP sekresyonunda azalma ve kazanılmış depo eksikliği gibi kalitatif trombosit kusurları belirlenmişse de bunların kanamaya yatkınlık üzerinde ancak çok sınırlı bir rolü olduğu düşünülmektedir (43).

1.3. Tanı

Erişkinlerde normal trombosit sayısı 150.000-450.000/mikroL arasındadır. İlk kez trombositoz saptananlarda testin tekrarı ve çevre kanı yayması ile doğrulanması uygundur. Böylece öncelikle yalancı trombositoz ekarte edilmiş olur. Psödotrombositoz; miks krioglobunemide krioglobulin partiküllerine, lösemi, lenfoma, şiddetli hemoliz ve yanıklarda hücre fragmanlarına bağlı olabilir (48). Daha sonraki adım reaktif, otonom ve klonal trombositoz ayırımını yapmak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile C reaktif protein, serum ferritin gibi basit laboratuvar tetkiklerini içerir.

- Reaktif trombositoz; MPH veya MDS yokluğunda tıbbi veya cerrahi durumlara sekonder trombosit sayısında artış olan ve bu durumların çözülmesinden sonra normale dönen veya dönmesi beklenen trombositoz halidir. Hem erişkinde hem çocuklarda otonom trombositozisden daha siktir.

- Otonom trombositoz; MPH veya MDS varlığındaki trombositozdur. Trombositozisle birlikte olan MPH örneği ET, PV, PMF ve KML dir. MDS örneği ise 5q sendromu ve RARS'dır (49).

Trombositozun süresi önemli olduğundan eski kayıtlara ulaşılmaya çalışılmalıdır. Yakın zamanda cerrahi veya travma, enfeksiyon veya enflamasyon varlığı, kanama, tromboz, demir eksikliği, önceden kronik hematolojik bozukluk tanısı, maligniteyi telkin eden semptomlar, ilaç kullanımı ve dalak muayenesi özellikle önemlidir. Tablo-1'de reaktif trombositoz oluşturan durumlar listelenmiştir (50).

Tablo-1: Reaktif trombositoz nedenleri

Malın olmayan hematolojik durumlar

- Akut kan kaybı
- Akut hemolitik anemi
- Demir eksikliği anemisi
- B12 vitamini eksikliği tedavisi
- İTP tedavisinden sonra rebound etki
- Etanole bağılı trombositopeniden sonraki rebound etki

Maligniteler

- Metastatik kanser
- Lenfoma
- Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki

Akut ve kronik enflamatuvar durumlar

- Romatolojik bozukluklar, vaskülitler
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Çöliak hastalığı
- Fonksiyonel ve cerrahi aspleni
- Osteosklerotik miyelom

Doku hasarı

- Yanıklar
- Miyokard enfarktüsü
- Ağır travma
- Akut pankreatit
- Cerrahi sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası, koroner arter bypass cerrahisi

Enfeksiyonlar

- Kronik enfeksiyonlar
- Tüberküloz

Egzersiz

Allerjik reaksiyonlar

Kronik renal hastalık

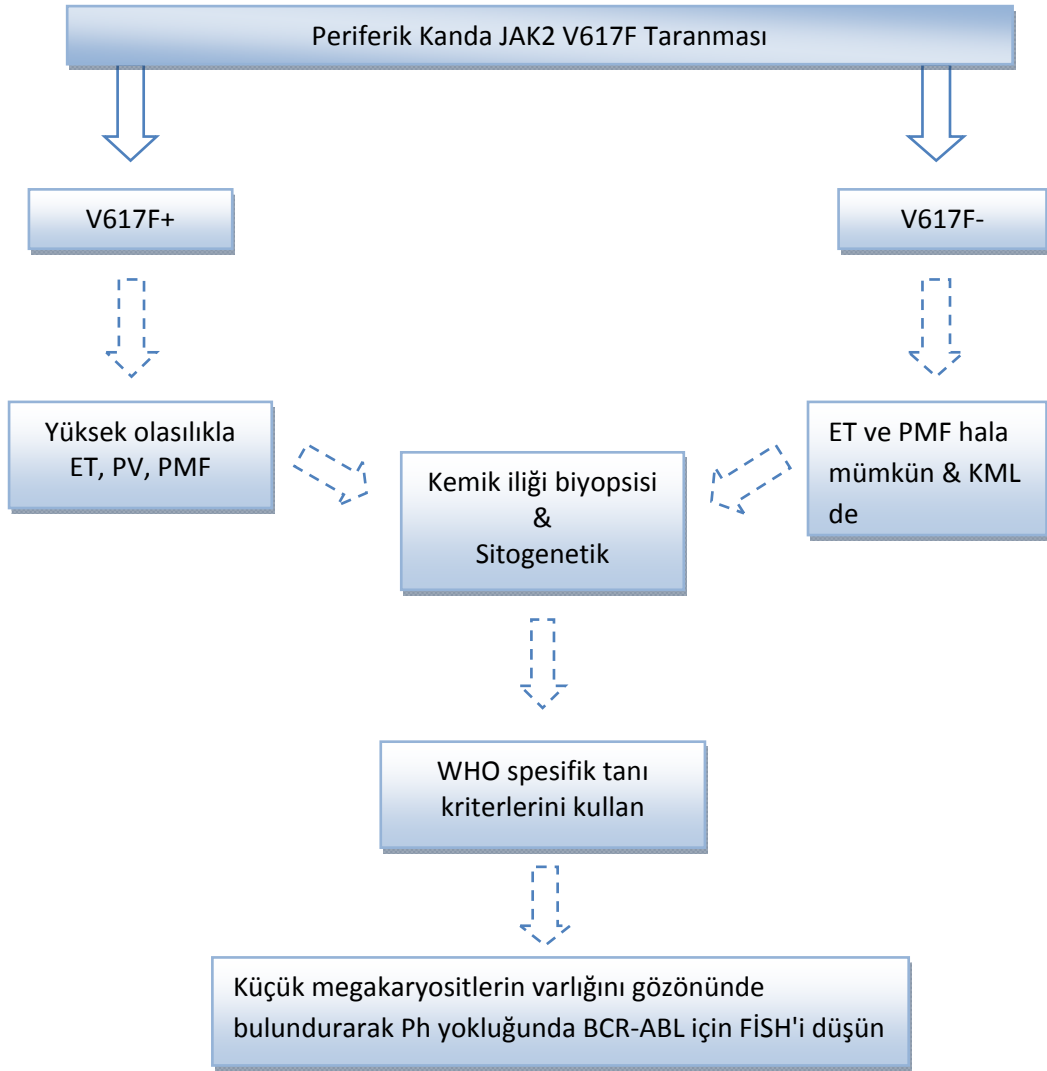
- Renal yetmezlik
- Nefrotik sendrom

Medikasyonlar

- Vinkristin
- Epinefrin, glukokortikoidler
- İnterlökin-1B
- All-trans-retinoic acid
- Trombopoetin, trombopoetin mimitikleri
- Düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoxoparin)

Bundan sonraki aşamada ET şüphelenilen olgularda JAK2 V617F mutasyonu aranması ilk test olarak önerilmektedir. Bu mutasyon ET'li olguların yaklaşık yarısında bulunduğundan, pozitif olması tanıyı destekler, negatif olması ise ekarte ettirmez (Şekil-1). ET düşünülen ancak JAK2 V617F negatif olgularda MPL mutasyonu bakılması önerilmektedir. İzole trombositozlu bir olguda, demir eksikliğinin dışlanması (PV maskelenmiş olabilir) ve PMF düşündürülen bulguların (splenomegali, anemi, lökoeritroblastoz) olmaması durumunda patogenetik mutasyonun saptanması genellikle ET tanısı için yeterlidir. JAK2 V617F ve MPL mutasyonu saptanmayan olgularda tanı büyük ölçüde reaktif trombositoz nedenlerinin ekarte edilmesine ve kemik iliği incelemesine dayanmak zorundadır.

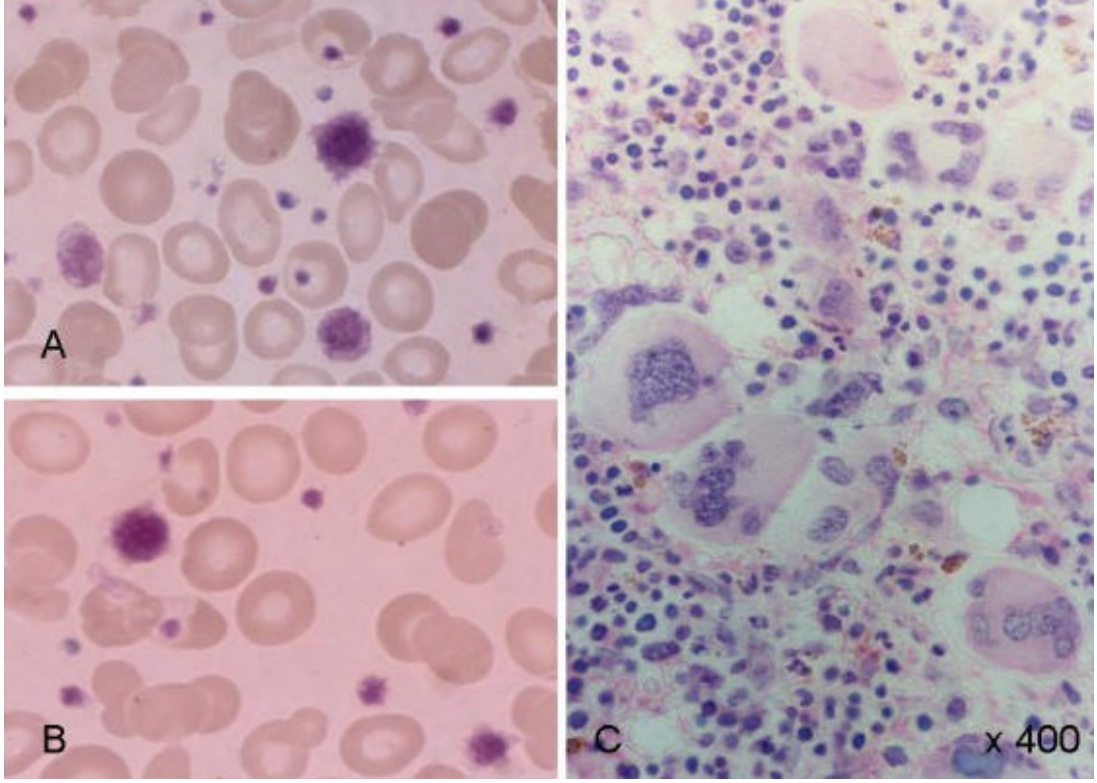
KML'li olguların bazılarında izole trombositoz bulunabileceğinden ve bu olguların tedavilerindeki önemli farktan dolayı BCR-ABL mutasyonu aranması da gerekir. Diğer önemli bir nokta JAK2 V617F pozitif olgularda ET'yi taklit eden başka MPH'ların bulunabilmesidir: Bunların arasında prefibrotik PMF ve belirgin trombositozla birlikte olan ring sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T) özellikle sorun oluşturabilir. Bu olgularda da kesin tanı için kemik iliği muayenesi büyük önem taşımaktadır. ET'li olgulardaki megakaryositler büyük ve olgun görünümdeyken (Şekil-2) prefibrotik PMF'de ise megakaryositler anormal maturasyon gösterirler; nüveler düzensiz kıvrımlar içerir ve hiperkromatiktir. KML'li olgularda megakaryositler genellikle küçük ve hipolobüle görünümdeyken (33,51).



Şekil-1: Esansiyel Trombositemi'nin tanı algoritması.

JAK: Janus Kinaz, **ET:** Esansiyel Trombositemi, **PV:** Polisitemia Vera, **PMF:** Primer Miyelofibrozis, **KML:** Kronik Miyeloid Lösemi, **WHO:** World Health Organization.

ET için birçok tanı kriteri önerilmiş olmakla birlikte en sık kullanılanları Polycytemia Vera Study Group (PVSG) ve World Health Organization (WHO) kriterleridir. PVSG'un modernize edilmiş kriterleri (52) Tablo-2'de, daha yeni tarihli WHO kriterleri (53) ise Tablo-3'de görülmektedir.



Şekil-2: Esansiyel trombositemi (ET). **A, B:** Periferik yaymada trombositoz ve normal çapta trombositlerin yanında çok büyük dev trombositler (*trombosit anizositozu*). **C)** Kemik iliği biyopsisinde megakaryositlerde aşırı çoğalma, normalden büyük, sitoplazmaları bol ve olgun, çekirdekleri derin bir şekilde lobülleşmiş ya da aşırı lobüllü megakaryositler.

Tablo-2: ET tanısında PVSG kriterleri

- Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/microl'nin üzerinde olması
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde megakaryositik hiperplazi
- Rutin sitogenetik incelemede Philadelphia kromozomunun bulunmaması. Sitogenetik olarak saptanamayan KML olgularını dışlamak için moleküler inceleme ile BCR/ABL gen rearanjmanı çalışılması önerilir
- Reaktif trombositoz nedenlerinin olmaması
- Miyelodisplastik bozukluğa ait bulgu veya PMF belirtisi olan çevre kanı, kemik iliği ve karyotipik bulgusu olmaması
- Demir depolarının normal olması. Serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi normal olmalı. Eritrosit kitle ölçümü hematokritin 40'ın altında olduğu durumlarda gerekli değildir, ancak diğer tüm hastalarda bu tetkikin yapılması önerilir.

ET: Esansiyel Trombositemi, **PVSG:** Polycythemia Vera Study Group, **KML:** Kronik Miyeloid Lösemi, **PMF:** Primer Myelofibroz.

Tablo-3: ET tanısında WHO kriterleri

- Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/microL'nin üzerinde olması*
- Büyük, olgun megakaryositlerde sayıca artışla temel olarak megakaryositik proliferasyon gösteren kemik iliği örneği olmalı; nötrofil granülopoezinde veya eritropoezde belirgin artış veya sola kayma olmamalıdır.
- PV**, PMF***, KML****, MDS***** veya diğer miyeloid neoplaziler yönünden WHO kriterlerini karşılamamalıdır.
- JAK2 V617F veya diğer klonal belirteçlerin ortaya konması; belirteç yokluğunda reaktif trombositoz***** belirtisi bulunmamalıdır.

*İnceleme dönemi boyunca süreklilik.

**Azalmış serum ferritin varlığında demir replasman tedavisinin hemoglobin düzeyini PV aralığına çıkaramaması gerekir ve eritrosit kitlesi ölçümü gerekli değildir.

***PMF için tipik yoğun kümeleşme ve aberan nükleus/sitoplazma oranı, hiperkromatik, çıkıntılı veya düzensiz katlantılı irili ufaklı nükleusları olan megakaryosit morfolojisi ile birlikte retiküler fibrozis, kollajen fibrozis, çevre kanında lökoeritroblastoz veya yaşa göre belirgin hipersellüler kemik iliği olmamalıdır.

****BCR-ABL olmamalıdır

*****Diseritropoez ve disgranülopoez olmamalıdır.

*****Reaktif trombositoz nedenleri demir eksikliği, splenektomi, enfeksiyon, enflamasyon, konnektif doku hastalığı, metastatik kanser ve lenfoproliferatif bozuklukları içerir; bununla birlikte ilk 3 kriter karşılanıyorsa reaktif trombositozla birlikte olan durumların varlığı ET olasılığını dışlamaz.

PV: Polisitemia Vera, **PMF:** Primer Miyelofibrozis, **KML:** Kronik miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik Sendrom, **WHO:** World Health Organization, **JAK:** Janus Kinaz.

1.4. Klinik Özellikler

ET'li olguların yaklaşık yarısı tanı anında asemptomatiktir; bu olgular rastlantısal olarak trombositoz fark edildikten sonra tanınırlar. Semptomatik olgular en sık mikrovasküler, vazomotor belirtilerle gelirler. Bu semptom grubu baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral parestezi, livedo retikularis, eritromelalji ve geçici görme bozukluklarını kapsar. Bunların

arasında eritromelalji (el ve ayaklarda eritem ve sıcaklık hissi ile birlikte yanma şeklinde ağrı) en az görülenlerden biri olmakla birlikte en tipik olandır. Eritromelalji tek düşük doz aspirin ile bile belirgin olarak geriler. Rahatsız edici olsalar da mikrovasküler semptomlar yaşamı tehdit etmez. Fakat aynı şey trombotik komplikasyonlar için söylenemez. Tromboz sıklıkla arteriyeldir, tanı anında olguların %11-25'inde saptanır; izlem sırasında da %11-22 sıklıkta görülür. Hemorajik komplikasyonlar, bununla karşılaştırılınca, daha nadirdir (tanı anında %2-5, izlem sırasında %1-7 oranında gözlenir). Abdominal ven trombozu ET'li hastaların yaklaşık %4'ünde görülmektedir. ET'li olgularda hemorajiden ölüm nadirken trombozdan ölüm %13-27 kadardır. Median 9.2 yılda PV ve PMF'a dönüşüm sırasıyla %2.7 ve %4 bulunmuştur. AML dönüşümü 1.7-16 yıl arasında değişen izlem süreleri olan çalışmalarda %0.6-5 arasındadır. AML'ye dönüşüm süresi 1.7-16 yıl arasında değişmektedir. Sitoredüktif tedavi, özellikle birden çok ajan kullanımı, bu olasılığı artırır; bununla birlikte bu tür tedavi almamış hastalarda da bildirilmiştir. Diğer obstetrik komplikasyonların yanı sıra özellikle ilk trimesterde yüksek düşük oranı (%30-40) dikkat çekicidir. Klinik önemi ortaya konmamış asemptomatik pulmoner hipertansiyon saptanabilir. Olguların yaklaşık %25-48'inde hafif veya orta düzeyde splenomegali bulunur. Hepatomegali ve lenfadenomegali sık değildir (54,55).

1.5. Prognoz ve Risk Faktörleri

ET'li hastalarda uzun süreli sağkalımla ilgili prospektif çalışmalara dayanan güvenilir veriler yoktur. Retrospektif çalışmalar, tanıdan sonraki ilk on yılda mortalite oranlarının kontrol grubuna benzer olduğunu, ancak ondan sonraki dönemde arttığını göstermektedir (56). Geç dönemdeki bu artış tromboz, miyelofibrozu ya da AML'ye dönüşümden kaynaklanmaktadır. Fakat son iki dekatta tedavi paradigmaları değiştiğinden bu retrospektif verinin günümüzdeki geçerliliği tartışmalıdır. Median 7 yıl izlenen 605 olguyu içeren bir serideki 155 ölüm incelendiğinde sağkalım üzerine olumsuz faktörler olarak şu dört parametre tanımlanmıştır(57):

- Düşük hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12 g/dl, erkeklerde <13.5 g/dl)
- Yaş≥60
- Lökosit sayısı≥15 000/microL
- Sigara, diyabetes mellitus, venöz tromboz öyküsü

Yazarlar sağkalımı öngörmeye yaş ve lökosit sayısına göre basitleştirilmiş bir model oluşturduklarında median sağkalımı her iki risk faktörünü taşıyanlarda 10 yıl, sadece birini taşıyanlarda 17 yıl, ikisini de taşımayanlarda ise 25 yıl bulmuşlardır (57).

ET'de tedavinin genel amacı, miyelofibroz ve lösemi dönüşüm olasılığını arttırmadan, trombohemorajik komplikasyonları azaltmaktır. Risk sınıflaması hemorajiden çok trombozu etkileyen faktörler üzerinden yapılmaktadır. Trombozu öngörmeye herkesin uzlaştığı önemli iki faktör:

- Yaş≥60
- Önceki tromboz öyküsüdür (58,59).

MPH'lar konusunda güncel bir gözden geçirme çalışmasında ET'li hastalar için toplam yaşam süresi, lösemi ve fibrozise dönüşüm açısından riskler ayrı ayrı kategorize edilmiştir (Tablo-4) (60).

Tablo-4: Esansiyel Trombositemi için lösemisiz, fibrozissiz, toplam sağkalım için risk faktörleri.

	Sağkalım için risk faktörleri	Lösemik dönüşüm için risk faktörleri	Fibrotik progresyon için risk faktörleri
Esansiyel Trombositoz	-Yaşlılık (≥60 yaş) -Lökositoz (≥11.000/mm ³) -Trombozis (arteriyel veya venöz)	-Trombozis (arteriyel veya venöz) -Aşırı trombositoz (>1.000.000/mm ³)	-Yaşlılık -Anemi -JAK2 V617F yokluğu

JAK: Janus Kinaz.

Ateroskleroz için genel risk faktörleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolestrolemi ve sigara) ET'li olgularda da riski arttırabilir (61). Bu risk faktörleri için gerekli değişikliklerin (sigara içiliyorsa bırakılması gibi) yapılması gerekir. Kardiovasküler risk faktörlerini taşıyan ancak klasik iki risk faktörünü içermeyen (60 yaş altı ve tromboz öyküsü olmayanlar) ET'li olguların sitoredüktif tedaviden faydalanacakları kesin ortaya konmuş değildir. Tanıdaki trombosit sayısının tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (44,54,60); ancak bu konuda prospektif veri yoktur. Tanı sırasında JAK2 V617F mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre genel tromboz riskinin arttığı belirlenmişse de bu mutasyonun arteriyel tromboz üzerine etkisi tam olarak gösterilememiştir (63).

Sonuç olarak günümüzde genel olarak 60 yaşın üzerinde olanlarda veya daha önce tromboz öyküsü bulunanlarda sitoredüktif tedavi gerekli bulunmaktadır; diğer risk faktörlerinin tedavi kararını etkilemesi tartışmalıdır. Trombositozun derecesi tromboz riskini göstermede güvenilir bir gösterge olmamakla birlikte (61,63) birçok hekim aşırı trombositoz durumunda ($1500 \times 10^9/L$) sitoredüktif tedavi düşünmektedir.

Trombotik komplikasyonların tersine, miyelofibrozu veya akut lösemi dönüşümünü öngörmeye daha az faktör ortaya konabilmiştir. Hastalık süresi arttıkça her iki komplikasyon da artar (54,57). Tedavi seçimi (hidroksiüre'ye göre anagrelid) miyelofibrozu riskini arttırabilir (64). Genotoksik ajanlar, özellikle hidroksiüre ile ardışık kullanıldıklarında lösemiye dönüşüm riskini arttırabilir (65). Prospektif bir çalışmada tanı anındaki fibroz sonradan miyelofibrozu gelişimini öngörmeye anlamlı bulunmuştur (37).

Günümüzde WHO tanı kriterlerine göre tanımlanmış ET olgularında (muhtemelen PMF olgularının daha iyi dışlanması ile) daha önceki serilere göre daha iyi bir prognoz öngörülmektedir (15 yıllık sağkalım yaklaşık %80 ve 10 yılda AML veya miyelofibroza dönüşüm olasılığı %1'den az) (66).

1.6. Tedavi

Yukarıda bahsedildiği gibi, ET'li olgular normal veya normale yakın bir yaşam sürdürdüklerinden ve AML veya miyelofibroza dönüşüm riski düşük olduğundan, herhangi bir tedavinin, hastalığın bu doğal seyrini

değiştirebilmesi pek mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle tedavinin ana hedefi, mikrovasküler patolojiye bağlı semptomları geriletmeye ve tromboza bağlı komplikasyonlardan hastayı korumaya yönelik olmalıdır.

Kardiyovasküler risk faktörü olan olgularda bu faktörlerin modifikasyonu yapılmalıdır. Bir kontrendikasyon olmadıkça tüm ET'li olgularda düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Aslında bu önerinin kaynağı büyük ölçüde PV'li olgularda yapılan geniş bir randomize çalışmaya dayanmaktadır (67). Bu çalışmada günde 100 mg aspirinin, tüm risk gruplarında, ciddi bir kanama riskine yol açmaksızın, trombotik olayları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan ve 300 düşük riskli ET olgusunu içeren retrospektif bir analizde aspirin alan ve almayan olgular incelendiğinde toplamda trombotik olaylar bakımından iki grup arasında fark yokken, iki alt grupta aspirinin etkili olduğu görülmüştür: Aspirin ile JAK2 mutasyonu pozitif olgularda venöz tromboz insidansı ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda arteriyel tromboz riski azalmaktadır; diğer düşük riskli hastalarda ise aspirin etkisiz bulunmuştur (68). Düşük doz aspirin ET/PV'li olgularda vazomotor semptomları geriletmeye de etkili bulunmuştur (69). Düşük riskli olmakla birlikte trombosit sayısının aşırı yüksek olduğu olgularda ($>1000 \times 10^9/L$), akkiz vWS nedeniyle aspirin kanama riskini artırabileceğinden, aspirin başlanmadan ristosetin kofaktör aktivitesinin bakılması, aktivitenin %30'dan az olması durumunda aspirin verilmemesi önerilmektedir (51).

Yüksek riskli olgularda ise sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır (Tablo-5) (70).

Tablo-5: Esansiyel trombositemi ve risk adapte tedavide risk sınıflaması.

Risk kategorileri	Esansiyel trombositemi
Düşük risk, aşırı trombositozis olmadan (yaş <60 ve tromboz öyküsü yok)	Düşük doz aspirin
Düşük risk, aşırı trombositozisli (trombosit>1.000.000/mm³)	Düşük doz aspirin (Ristosetin kofaktör aktivitesi >%30 sağlandıktan sonra)
Yüksek risk (yaş≥60 ve/veya trombozis öyküsü varlığı)	Düşük doz aspirin + hidroksiüre
Yüksek risk (Hidroksiüre'ye dirençli veya toleranssız)	Düşük doz aspirin +anagrelid+ interferon-α (yaş<65) veya busulfan (yaş≥65)

Bu öneri büyük ölçüde aspirin ile birlikte hidroksiüre'nin kullanıldığı randomize prospektif bir çalışmadan gelmektedir (71); 114 olgu içeren bu çalışmada 27 aylık izlem süresinde hidroksiüre kolunda tromboz %3.6 iken kontrol grubunda bu oran %24 bulunmuştur. Bu çalışma günümüze değin, bu hasta grubunda, ilaca karşı ilaçsız kontrol grubu olan tek randomize çalışmadır (71). Bundan sonra yüksek riskli hastalarda hidroksiüre ile anagrelid'in karşılaştırıldığı iki randomize çalışma daha yapılmıştır. PT-1 çalışmasında 809 yüksek riskli hasta düşük doz aspirine ek olarak hidroksiüre veya anagrelid koluna randomize edilmiştir; bu çalışmada hidroksiüre arteriyel tromboz, majör kanama ve fibrozise ilerleme riskini azaltma bakımında anagrelid'e üstün bulunmuştur; buna karşın venöz tromboza karşı korunmada anagrelid kolu daha iyi bulunmuştur. Ayrıca yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılması anagrelid kolunda belirgin olarak fazladır (64). ANAHYDRET çalışmasında 258 daha önce tedavi edilmemiş yüksek riskli hasta hidroksiüre (136 olgu) veya anagrelid koluna (122 olgu) randomize edilmiştir; sadece %28 hasta her iki tedavi kolunda aspirin almıştır. Ortalama 2.1 yıllık izlem sonunda ET ilişkili olaylar bakımından iki kol arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anagrelid kolunda olguların %75.4'ünde, hidroksiüre kolunda %81.7'sinde trombosit sayısı normale dönmüştür. İlaç yan etkisi veya yetersiz yanıt nedeniyle ilacın bırakılması

anagrelid kolunda 19, hidroksiüre kolunda 10 hastada söz konusu olmuştur; miyelofibroz transformasyonu bildirilmemiştir (72). Bu veriler değerlendirilirken ikinci çalışmanın bir non-inferiorite çalışması olarak dizayn edildiğini ve olgu sayısı bakımından PT-1 çalışmasındaki farkları ortaya koymada yeterli olmayabileceği hesaba katılmalıdır.

Hidroksiüre ile ilgili temel kaygı, bu ilacın lökomojenik olabileceğidir. Bazı çalışmalar bu potansiyeli gösterirken bazıları lösemi riskinde bir artışı gösterememiştir. Genel olarak bir çok çalışmanın, az sayıda hasta içermesi, başka ilaçların da kullanılmış olması, retrospektif olmaları gibi zayıf yönleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca, orak hücre anemisinde kullanılan hidroksiüre'de bu risk belirlenmemiştir. Bu çalışmalar hidroksiüre kolunda daha uzun izlem süreleri, çoklu ilaç kullanımı ve ileri yaş ve yüksek lökosit sayısı gibi transformasyona etkili olabilecek ek risk faktörleri içermesi bakımından eleştirilebilir. Tüm bunlara dayanarak, hidroksiüre'nin, 60 yaş üstü hastalarda kabul edilebilir bir risk ile kullanılabileceği, ancak riskin tam olarak ekarte edilemediği de göz önüne alınarak genç olgularda (özellikle 40 yaş altı) ilk sırada tercih edilmesinin uygun olmayacağı söylenebilir (51,73,74).

Sitoredüksiyon için diğer bir alternatif, trombozu önlemede etkinliğine yönelik kanıtları çok olmamakla birlikte, trombosit sayısını kontrol etmede etkili olduğu bilinen interferon (İFN)- α 'dır (75). Dalak büyüklüğünde %32 oranında azalma ile birlikte %75-88 hematolojik yanıt oranı bildirilmiştir. Megakaryosit kitlesinde önemli azalmaya rağmen klonal hematopoez devam eder ve İFN- α küratif değildir. İnterferon- α , nonlökomojenik ve nonteratojeniktir. Tedaviye uyumu zorlaştıran yan etkileri, parenteral kullanımı ve maliyeti ise İFN tedavisinin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda yan etkileri nedeniyle uygun olmayan bir seçenektir. Kullanım kolaylığı bakımından pegylated İFN bir seçenek olarak düşünülebilir. ET ve PV'li olgularda pegylated İFN- α 2a'nın kullanıldığı yeni bir çalışmada yüksek hematolojik ve moleküler yanıt oranları dikkat çekicidir; ancak hastaların %96'sında yan etki saptanmış ve %22'si tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır (76).

Diğer tedavi seçenekleri günümüzde nadiren kullanılan busulfan, pibobroman ve radyoaktif fosfor olabilir. İlk ikisi alkilleyicidir. Özellikle hidroksiüre ile ardışık kullanıldıklarında lösemi riskini arttırabilirler. Radyoaktif fosfor, etkili ancak lökomojendir. İzlem zorluğu olan yaşlı hastalarda uygun bir seçenek olabilir (73,74).

ET'li olgularda sitoredüksiyon trombotik olayı önlemek için uygulandığında hedef trombosit değeri, bir çalışma ile kanıtlanmamış olmakla birlikte, 400.000/microL olarak önerilmektedir; çok yüksek bir trombositoz durumunda, kanama riskini azaltmaya yönelik bir sitoredüksiyonda ise sınır daha yüksek olabilir (51).

ET'li olgularda gebelik, cerrahi, akut trombohemorajik tablolar özel durumları oluşturur. Daha önce belirtildiği gibi ilk trimesterde fetal kayıp oranı artar (normalin yaklaşık iki katı); intrauterin gelişme geriliği, preeklamsi ve ölü doğum görülebilir. Bu komplikasyonlar gebelik öncesindeki trombosit sayısından bağımsızdır. Gebelikte ilgili komplikasyonların JAK2 gen mutasyonu pozitifliği durumunda daha sık oldukları bildirilmiştir (77). Sitoredüktif tedavi ve aspirinin bu komplikasyonları azalttığına dair güvenilir kanıt yoktur. Aspirin, gebelikte güvenle kullanılan bir ajan olduğundan, diğer tüm hastalardaki gibi önerilir. Gebe kalmak isteyen ya da gebelerde sitoredüktif tedavi endikasyonu genel endikasyonlardan farklı değildir. Gebelerde hidroksiüre özellikle ilk trimesterde teratojen olduğundan; anagrelid, teratojenite potansiyeli tam bilinmediğinden ve plasentayı geçerek fetusta trombositopeni yapabileceğinden önerilmez. İnterferon bu durumda seçkin ajandır. ET'li olgularda kesin veri bulunmamakla birlikte önceden düşük öyküsü olanlarda trombofilaksi (düşük doz aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin) gebelik ve postpartum 6 hafta boyunca önerilebilir. Gebelik hastalığının doğal seyrini etkilemez ancak trombosit sayısı ikinci ve üçüncü trimesterde düşer. Hidroksiüre'nin deney hayvanlarında spermatogenezi azalttığı ve spermelerde genetik hasara yol açabildiği gösterildiğinden çocuk sahibi olmak isteyen yüksek riskli hastalarda bu dönemde interferon tercih edilmelidir (51,55,73,74).

Cerrahi uygulanan ET'li olgularda kanama ve tromboz komplikasyonları artar, ancak bu riskin özgül tedavi ile düzeltilip düzeltilemeyeceği açık değildir (78). Bu hastalarda genel öneriler geçerlidir. Aspirin cerrahiden 7-10 gün önce kesilmeli ve cerrahi alanda hemostaz sağlandıktan hemen sonra başlanmalıdır. Postoperatif trombofilaksi lokal protokollere göre uygulanmalıdır. Sitoredüktif tedavi almayan bazı hastalarda risk profiline göre, geçici olarak bu tedavi düşünülebilir; sitoredüktif tedavi alanlarda cerrahi öncesi dönemde kan sayımları ile ilaç dozları iyi bir şekilde ayarlanmış olmalıdır (74).

Akut tromboz atağı geçiren olgularda sistemik antikoagülasyonla eş zamanlı sitoredüktif tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda aspirin kullanımına, kişisel olarak risk profiline göre karar verilmelidir. Akut trombohemorajik atakta trombositaferez, trombosit sayısını düşürmede etkili olsa da bu etkinin kısa süreli olacağı akılda tutulmalıdır (73,79).

Sitoredüktif tedaviye dirençli olgular diğer özel bir durumu oluşturur. Yakın tarihli bir çalışmada 416 olguluk bir seride European LeukemiaNet (ELN) kriterlerine göre hidroksiüre'ye yanıtızlık %17 (%25 tam yanıt, %58 kısmi yanıt) bulunmuştur (80). ELN yanıt kriterleri Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: ET için ELN yanıt kriterleri

- Tam yanıt: Trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, hastalıkla ilintili semptom yok, dalak boyutu normal, lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$
- Kısmi yanıt: Tam yanıt kriterlerini karşılamıyor fakat trombosit sayısı $\leq 600 \times 10^9/L$ veya başlangıca göre %50'den fazla azalmış
- Yanıtız: Kısmi yanıt kriterlerini karşılamayan herhangi bir yanıt

ET: Esansiyel Trombositoz, **ELN:** European LeukemiaNet.

Hidroksiüre'ye yanıtız hastalarda interferonlar (ikinci kuşak tercih edilebilir) veya anagrelid (veya kombinasyon tedavisi) düşünülebilir. İleri yaş hastalarda ikinci basamakta interferon yerine anagrelid veya diğerleri (pibobroman, busulfan, radyoaktif fosfor) kullanılabilir (11,51,74). ET tedavisinde kullanılan ajanların özet tablosu aşağıda verilmiştir (Tablo-7) (81).

Tablo-7:ET'nin yönetiminde güncel mevcut tedaviler

Ajan	Etki mekanizması	Yan Etkiler	İlimli AML veya Post-ET MF yeteneği	Malign Klon Üzerine Etkileri
Aspirin	COX inhibitörü	Kanama, peptik ülserasyon	Yok	Yok
Hidroksiüre	Ribonükleotid redüktaz inhibitörü	Gİ semptomlar, sitopeniler, mukokutanöz ülserasyon, pigmentasyon	Potansiyel olarak lökomojenik, post-ET MF'yi azaltıyor olabilir	Muhtemelen yok
Anagrelid	Imidazo-quinazolinone	Baş ağrısı, çarpıntı, sıvı retansiyonu	Hidroksiüre ile karşılaştırıldığında post-ET MF'de artış	Yok
İnterferon-α	Doğal sitokin sağlayıcı	Gİ semptomlar, depresyon, grip benzeri bulgular, tiroid hastalığı	Bilinmiyor	Azalmış olabilir
Busulfan	Primidin bazlı metabolik alkilleyici	Gİ semptomlar, karaciğer disfonksiyonu, nöbetler,pulmoner fibrozis	Lökomojenik Post-ET MF etkili olabilir.	Muhtemelen yok
Pipobroman	Alkilleyici	Pansitopeni	Lökomojenik Post-ET MF etkili olabilir	Muhtemelen yok
Radyoaktif P32	İrradyasyon	Pansitopeni	Lökomojenik Post-ET MF etkili olabilir	Muhtemelen yok

ET: Esansiyel Trombositemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MF:** Miyelofibrozis, **Gİ:** Gastrointestinal, **P:** Fosfor

Klasik tedavilere dirençli hastalar deneysel tedavilere aday olabilirler. Bu alanda JAK2 inhibitörleri bir seçenek olabilir (80,82). Ancak bu noktada JAK2 mutasyonun, yeni serilerde biraz daha yüksek oranlar bildirilmekle birlikte, ET'li tüm hastalarda bulunmadığını yinelemek uygun olur. Örneğin

yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada bu mutasyon, PV ve PMF'li olguların tamamında ve her üç hücre dizisinde pozitifken, ET'li olguların %68'inde pozitif bulunmuştur; pozitif olan olguların da ancak %70'inde üç seride birden pozitiflik saptanmıştır (83). Diğer kuramsal bir sorun, patogenez kısmında belirtilen biklonal hastalık ve bazen negatif klondan transformasyon olasılığıdır. Ayrıca bu ajanların, kan sayımlarını düşürseler bile, trombozu engellemede etkinlikleri henüz doğrulanmamıştır. JAK2 inhibitörleri JAK2 mutasyonlu ET'li olgularda kan sayımlarını kontrol altına almada, splenomegaliyi geriletmede ve hastalık ilintili semptomları iyileştirmede etkili olabilir (80). JAK2 inhibitörlerinden, sonraki konularda daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Sonuç olarak, ET'li olgularda moleküler patolojilerin daha iyi aydınlatılması ile yeni tedavi hedeflerinin gündeme gelebileceği söylenebilir.

2. JAK2 V617F Mutasyonu

2.1 Janus Kinaz ve Hücre İçi sinyal İletimi

Birçok hücre, intraselüler sinyal iletiminde fosfotransfer kinaz kaskadını kullanmaktadır (84). İnsanlarda tipik olarak serin, treonin ve tirozin rezidülerini fosforile eden 500'den fazla farklı kinaz vardır. JAK2, 4 farklı stoplazmik tirozin kinazdan biridir.

JAK enzimleri sitokin ve büyüme faktör reseptörlerinin sinyal iletimi için gereklidir (85,86). Birçok sinyal iletim yolunda, birden fazla JAK üyesi birlikte rol almaktadır, fakat bazı büyüme faktörlerinde, örneğin eritropoetin (EPO) ve trombopoetin (TPO) de sadece JAK2 rol oynamaktadır (85). JAK1 sıklıkla diğer JAK üyeleri ile birlikte proinflamatuvar sitokinlerin sinyal iletiminde, JAK3 IL-2 aracılı immün fonksiyonda major rol oynar. Tyk2, IL12 ve IL23 gibi sitokinlerin sinyal iletiminde JAK2 ve JAK3 ile birlikte rol oynar (87).

Aberrant tirozin kinaz sinyal iletimi lökomojenik olabilir ve JAK/STAT sinyallerinin hematolojik malignitelerde arttığını gösterir birçok kanıt vardır

(88-90). Hastalığın patogenezinin katkı sağlayan bu durum üç farklı mekanizma ile açıklanabilir (87).

(a) JAK/STAT malign hücrelerde büyüme, proliferasyon, diferansiyasyon ve uzun süreli yaşamaya neden olan c-Myc, cyclin D, Mcl-1 ve Bcl-XL genlerinin transkripsiyonunda artışa neden olabilir.

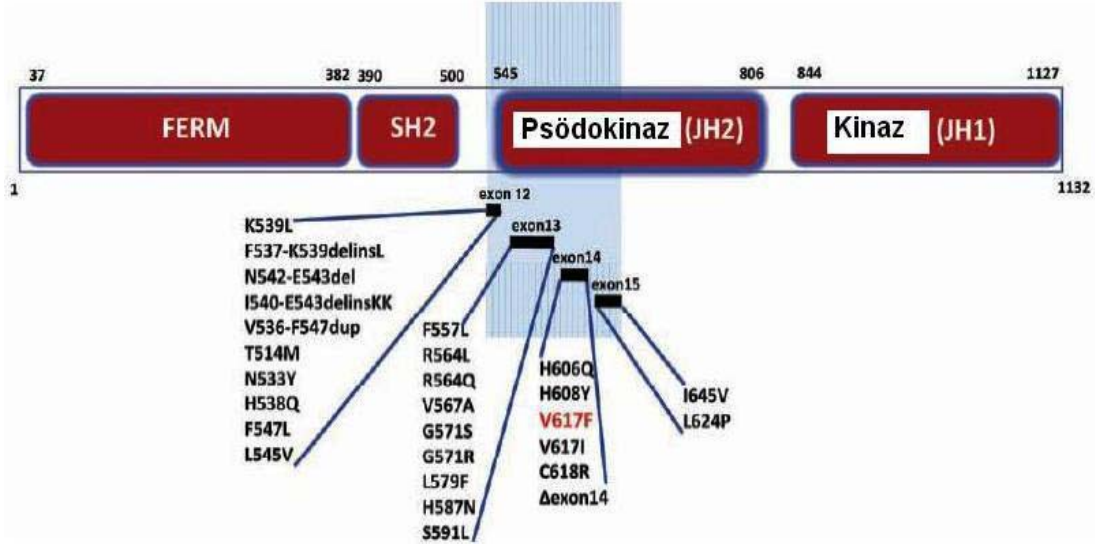
(b) Malign hematolojik hücrelerde; JAK sinyaline negatif regülatör etkisi olan faktörler, örneğin *silencer of cytokine signaling* (SOCS) ve *phosphatases* (SHPs ve PTPs), normale göre oldukça yüksek seviyelerdedir.

(c) Çeşitli hematolojik kanserlerde JAK sinyal iletimini kullanan sitokin ve büyüme faktörleri yüksek düzeyde bulunmuştur (87).

Kronik MPH'larda JAK2 V617F mutasyonunun keşfi, bu hastaların tedavisinde yeni bir yaklaşım gündeme getirmiştir (91). Bu mutasyon JAK2 enziminin psödokinaz domaininde ortaya çıkar, buna bağlı olarak JAK2 enziminin aktif parçası olan kinaz domain kısmında psödokinaz domaine bağlı oluşması gereken negatif regülasyonda bozulma olur (92). Kontrolsüz JAK2 aktivasyonu, bir çok büyüme faktörü ve sitokin için anahtar sinyal enzim rolü oynar. Bu aktivasyonun MPH patofizyolojisinde major rol oynadığına inanılır (93). JAK2 V617F mutasyonu, MPH ile ilişkili olduğu bilinen ve kontrolsüz JAK2 aktivasyonuna neden olan en yaygın mutasyon olmasına rağmen diğer mutasyonlarında (MPLW515 ve ekson 12 de JAK2 mutasyonu gibi) JAK2 enziminde kontrolsüz aktivasyona neden olduğu bilinmektedir (87).

2.2. Janus Kinaz ve JAK Ailesi

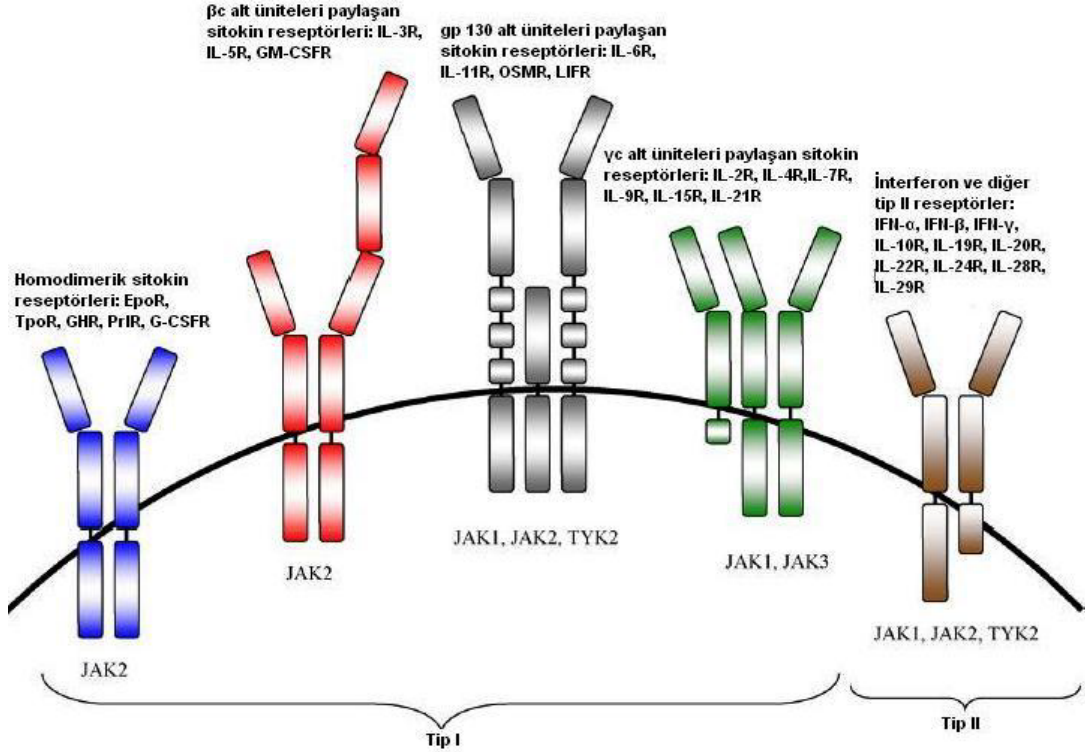
Janus Kinazlar (JAKs) sitokinler, interferonlar ve büyüme faktörleri için sinyal iletiminde kritik role sahip olan non-reseptör tirozin kinazlardır. JAKs esas olarak sitokin reseptörlerinin membran proksimal bölgesi ile ilişkilidir, tirozin kalıntıları üzerine ligand-induced reseptör agregasyonun otofosforilasyonu ile aktive olur. Aktive JAKs, STAT'ları (sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü) fosforile ederek aktive etmektedir. JAKs karboksil ucunda lokalize fonksiyonel kinaz (JH1) ve pseudo kinaz (JH2) dan oluşan 7 JAK homolojik domaine sahiptir. Memelilerde 4 JAK vardır, ki bunlar JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin Kinaz 2 (Tyk 2) (Şekil-3) (94,95).



Şekil-3: JAK2 geninde V617F mutasyonu ve klinik yansıması olan diğer genetik kusurlar

JAK: Janus Kinaz.

JAK1 hemen hemen her hücrede üretilir, yaygın bulunan γ zinciri (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 için), gp130 (IL-6, IL-11, onkostatin M, lösemi inhibitör faktör, siliyer nörotropik faktör ve leptin için), tip 2 sitokin reseptörleri (IFN- α , - β , ve - γ , IL-10, -20, -22 ve -28 için) ve granülosit koloni-stimüle edici faktör (G-CSF) reseptörü sinyal iletiminde kritik rolü vardır (92-94). JAK1'in sinyal iletimi gp130, G-CSFR veya FNRs için diğer JAK üyelerine (JAK2, JAK3 ve Tyk2) ihtiyaç duyar (Şekil-4) (94,95). JAK1 -/- fareler perinatal dönemde γ zinciri, gp130 ve klas 2 sitokin reseptörleri sinyal yolu bozukluklarına bağlı olarak ölürlür (96). Flex ve arkadaşları (90) çalışmalarında JAK1 mutasyonu T cell ALL hastalarının %18'inde tespit edilmiştir.



Şekil-4: JAK'lar için farklı tercihlere sahip sitokin reseptörleri.

JAK: Janus Kinaz.

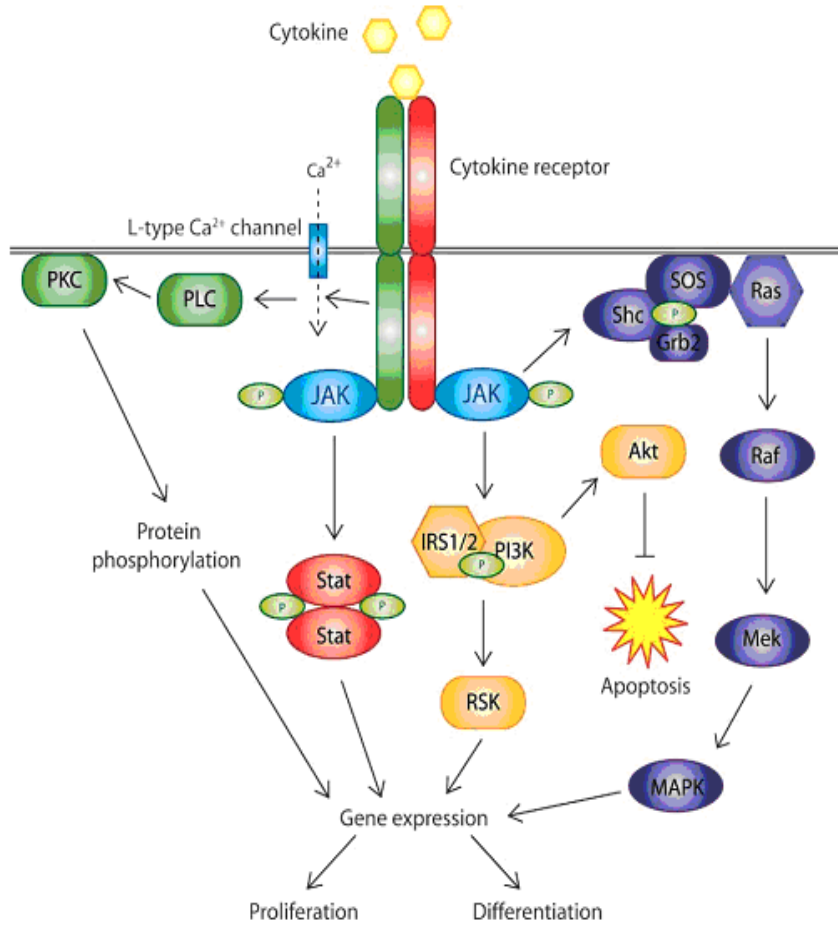
JAK2 yaygın olarak ifade edilir, diğer JAK üyelerine bağlı olmayarak büyüme hormonu, prolaktin, eritropoetin (EPO) ve trombopoetin (TPO) reseptörleri ve yaygın β zincir [IL-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) için] sinyal iletiminde rol oynar. JAK2 Tyk2'nin IL-12 ve IL-23 sinyal iletimi üzerine ve JAK1'in IFN-γ sinyal iletimi üzerine tandem etkisi daima vardır (94,95). JAK2 gen eksikliğinde eritropoez yokluğuna bağlı olarak embriyolojik ölüm olmaktadır. JAK2 ^{-/-} olan hücrelerde EPO, TPO, IL-3, GM-CSF ve IFN-γ cevabı alınmazken; G-CSF, IFN-α/β, IL-6 ve lösemi inhibitör faktör cevabında etkilenme olmamaktadır. Tyk2 ise JAK1 ve JAK2'nin ikisi ile birlikte görev yapar ve IFN-γ, ve IL-12 sinyalinde kritik rol oynar (92,93). Tyk2 ^{-/-} fareler sadece azalmış IFNs ve IL-12 yanıtına neden olur (97). Bununla birlikte, homozigot Tyk2 gen delesyonu bulunan 22 yaşında Japon erkek bireyde sitokin sinyalinde defektlerin olduğu ve otozomal resesif hiper Ig-E sendromu olan bu olgunun atipik mikobakteriozisli olduğu, Tyk2'nin insanlarda immün yanıtta önemli bir bulgu olduğu bildirilmiştir (98).

JAK3 sadece lenfoid hücrelerde exprese edilir, γ zincir sinyalinin iletiminde JAK1 ile birlikte rol oynar. JAK3 -/- farelerde kemik iliğinde ve timus dokusunda pre-B evresinden B cell gelişiminde ciddi blokaj olduğu görülmüştür (99,100).

2.3. JAK ve STAT İlişkisi

STAT'lar (*signal transducers and activators of transcription*) ilk olarak interferon sinyal iletiminde tanımlanmış olan, hücre içi sinyal iletim yollarında rol alan proteinlerdir (101). Tirozin kinaz reseptörüne bağlı olmaksızın tirozin rezidülerini fosforile eden JAK enzim üyeleri tarafından aktive edilmektedirler. Aynı zamanda STAT iletim yolu tirozin kinaz reseptörü, G-proteinine bağlı reseptörler, transforming growth faktör β ve Wnt reseptörleri gibi diğer reseptörler tarafından da aktive edilebilir (102).

Sitokin aracılı STAT aktivasyon aşamaları şu şekilde sıralanmaktadır. Sitokin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır. Daha sonra $\alpha\alpha$ ya da $\alpha\beta$ oligomerizasyonu gerçekleşir. Bu oligomerizasyon reseptör ile ilişkili JAK proteinlerini çapraz fosforilasyon ile aktive eder. Aktive JAK proteinleri hücre içinde rol oynayacak olan 7 farklı STAT reseptör üyesini (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b ve 6) tirozin rezidülerini fosforile ederek aktive etmektedir (103). Aktive olan STAT proteinleri ekstraselüler polipeptitlerde taşınan sinyallerin dönüşümü ve hücre çekirdeğine iletilmesine olanak tanır. Böylece hücre çekirdeğinde gen aktivasyonunu başlatır ve proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozun düzenlenmesini sağlar (104). Etkilerini STAT yolu ile gösterebilen sitokinler, mitojen aktivasyonu yapan protein kinaz (MAPK) veya fosfatidil inozitol-3 fosfat kinaz (PI3K) yolu ile de hücre içi etkilerini gösterebilmektedirler (Şekil-5) (102).



Şekil-5: Sitokinlerin hücre içi sinyal iletim yolu ile STAT ve JAK ilişkisinin şematik olarak gösterimi.

STAT: Signal transducers and activators of transcription, **JAK:** Janus Kinaz.

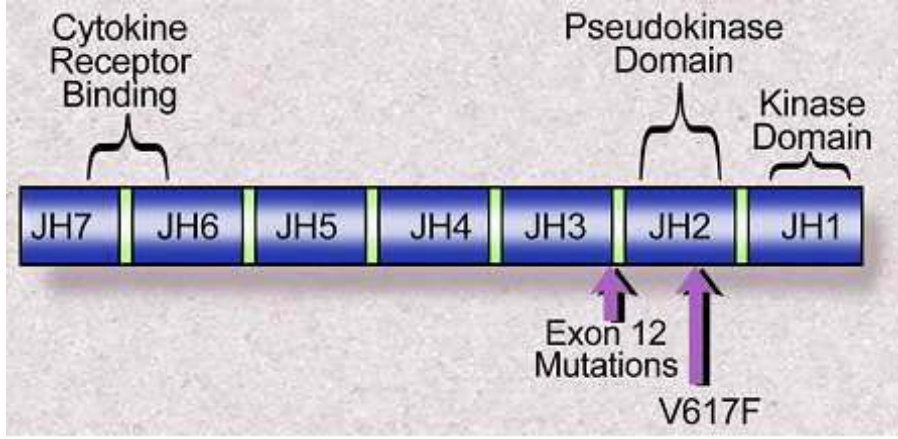
Aktif STAT sinyal iletiminin sonlandırılmasında birçok mekanizma vardır. SHP2 (SH-2-containing phosphatase) tarafından tirozin kalıntılarının defosforilasyonu aktivasyonun durdurulması sağlamaktadır. PIAS (Protein inhibitor of activated STAT) ise STAT aktivasyonuna bağlı transkripsiyonu durdurmaktadır. Ayrıca son zamanlarda sitokin aktivasyonunun durdurulmasında SOCS (Suppressors of cytokine signalling) diye adlandırılan sitokin sinyal yolunda negatif feed-back mekanizması rolü olduğu tespit edilen, 8 farklı üyeden (CIS ve SOCS1–7) oluşan farklı bir hücre içi iletim yolu keşfedilmiştir (104).

2.4. BCR-ABL Negatif Klasik Myeloproliferatif Neoplazmlarda Mutasyon Analizi

2005 yılından itibaren miyeloid neoplazmalarda JAK2 (ekson 14 veya 12 de), MPL, TET2 ve ASXL1 gibi yeni ortaya çıkan mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan hiçbiri primer onkogenik kanıta sahip değildir (105). JAK2 V617F mutasyonu (ekson 14 mutasyonu) (93,106), JAK2 K539L (ekson 12 mutasyonu) (107) ve MPLW515L mutasyonu (108) yapılan farelerin MPH benzeri fenotipe sahip olduğu gösterilmiş olup, günümüzde insanlarda bu mutasyonlar MPH oluşumunda önemli bir yere sahiptir (109).

2.4.1. JAK2 Ekson 14 Mutasyonu (JAK2 V617F)

Sitokinlerin hücre içi sinyal iletiminde tirozin kalıntılarını fosforile ederek gen ekspresyonunu aktive eden JAK2 enzim geni, 9. kromozomun kısa kolunda yer alır (103). JAK2 geni, Jh1 (kinaz domain) ve aktif kinaz domainini regüle eden Jh 2'den (Psödokinaz domain) oluşur. JAK2 V617F mutasyonunda, JAK2 geni ekson 14'de yer alan psödokinaz domaini 617. pozisyondaki valin yerine fenilalanin somatik tek nokta mutasyonu olmaktadır (Şekil-6). Bu mutasyon 2005 yılında dört farklı araştırmacı tarafından gösterilmiştir (91,93,106,110). Somatik olarak oluşan JAK2 V617F mutasyonu nesilden nesile aktarılamaz. PV hastalarında iki alel gende JAK2 V617F mutasyonu sıklıkla görülmekte olup, ET ve PMF de iki alel gende de bu mutasyonun görülmesi nadirdir (111). Psödokinaz domaininde oluşan bu mutasyon ile JAK2 enziminde sitokinlere duyarlılık artmakta ve hatta sitokine ihtiyaç duymadan JAK/STAT enzim yolu ile gen ekspresyonu aktive edilmektedir.



Şekil-6: JAK2 V617F mutasyonunun şematik gösterimi.

JAK: Janus Kinaz.

JAK2 V617F mutasyonu BCR/ABL negatif klasik MPH olgularının çoğunluğunda görülmektedir. PV hastalarının %90–95’inde, ET ve PMF hastalarının %50’sinde bu mutasyon gösterilmiştir. Fakat bu mutasyon MPH’lara spesifik değildir; ring sideroblastlı refrakter anemili bireylerin %20–50’sinde, primer AML yada MDS’li hastaların %5’inden azında mutasyon görülmektedir (112,113).

JAK2 V617F mutasyonu ET ve PMF hastalarında yüksek tanı yaşı, yüksek hemoglobin düzeyi ve yüksek lökosit sayısı ile, ET hastalarında düşük platelet sayısı ile ilişkili bulunmuştur (111). Benzer şekilde, mutasyonun varlığı PV ve PMF hastalarında kaşıntıya eğilimi artırmaktadır (114).

2.4.2 JAK2 Ekson 12 Mutasyonu (JAK2 K539L)

Birçok çalışmada JAK2 V617F mutasyonu negatif olgularda JAK2 ekson 12 mutasyonu olduğu tespit edilmiştir (107,115-117). Scott ve arkadaşları (106) çalışmalarında JAK2 V617F mutasyonu negatif 10 MPH olgusunda ekson 12 mutasyonu saptamıştır. Scott ve ark. başka bir çalışmada (107) ekson 12 mutasyonu olan olguların ekson 14 mutasyonu olan olgulardan daha genç yaşta olduğu tespit edilmiştir. Pardanani ve arkadaşları (115) PV hastasının 5’inde (yaklaşık %3’ü), ekson 12 mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Martinez-Aviles ve arkadaşlarının (117) çalışmalarında JAK2 V617F mutasyonu negatif 20 PV hastasının

4'ünde ekson 12 mutasyonu olduğu görülmüştür. JAK2 ekson 12 mutasyonu olan MPH'larda klinik prezentasyon, ekson 14 mutasyonu olan hastalardan belirgin farklı değildir (117). Klinik olarak PV bulgularını taşıyan, serum EPO düzeyi düşük olup JAK2 V617F mutasyonu olmayan, kemik iliği biyopsi incelemesinde eritroid hiperplazi ve atipik megakaryosit görülen olgularda yüksek olasılıkla JAK2 ekson 12 mutasyonu beklenmektedir (118).

2.4.3 MPL Mutasyonları

MPLW515L, MPLW515K ve diğer MPL ekson 10 mutasyonları ET ve PMF hastalarının yaklaşık olarak %5'inde görülmekte olup, JAK2 V617F mutasyonu negatif hastalarda bu oran yaklaşık %10'dur (109,119). Bu mutasyonlardan MPLW515L daha sık olarak karşılaşılan formdur. MPLS505N mutasyonu ise nadir olmakla birlikte daima herediter trombositemide görülmektedir (109). Teofili ve arkadaşları (120) esansiyel trombositemi aile hikayesi olan 7 olgunun tümünde MPLS505N mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu olguların ailelerinde ciddi (major) trombotik epizodların görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ailesel trombositemisi olan MPLS505N mutasyonlu hastaların tromboz, splenomegali ve kemik iliği fibrozisi geliştirme riskinin çok yüksek olduğu bildirilmiştir (120) Vannucchi ve arkadaşları (121) 946 ET hastasının 30'unda (%3) MPLW515L/K mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların %82'sinde aynı zamanda JAK2 V617F mutasyonu da olduğu tespit edilmiştir. MPLW515L/K mutasyonu olan hastaların daha yaşlı bireyler olduğu, takip süresi içinde daha fazla arteriyel tromboz geliştirdikleri bildirilmiştir (121). Başka 776 olgudan oluşan (ET ve idiopatik myelofibrozis hastaları) bir çalışmada MPL mutasyonu olan hastalar ile JAK2 V617F pozitif olan hastalar karşılaştırılmıştır (119). Bu çalışmada MPL mutasyonu olan hastaların daha yaşlı bireyler olduğu ve bu hastalarda diğer gruba göre daha düşük hemoglobin ve daha yüksek platelet sayısı olduğu görülmüştür. Çalışmada mutasyonun olduğu hastalarda survey, fibrotik ve lösemik transformasyon ve trombohemorajik komplikasyon oranları farklı bulunmamıştır (119).

2.4.4 TET2 Mutasyonları

TET2 kromozom 4q24 de bulunan bir tümör supresör gendir (122). İlk kez 2009 yılında Delhommeau ve arkadaşları (123) tarafından TET2 mutasyonu miyeloid kanserlerde tanımlanmıştır. Miyeloid kanserli 309 hastanın (MPN, MDS, Kronik myelomonositik lösemi, AML) değerlendirilmesinde TET2 mutasyonu %15 oranında tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada elde edilen veriler Delhommeau ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (124,125). Son yıllarda yapılan çalışmalarda JAK2 V617F mutasyonu pozitif olanlarda %17, negatif olanlarda %7 oranında TET2 mutasyonu olduğu bildirilmiştir (126).

2.4.5 ASXL1 Mutasyonu

ASXL1 (additional sex comb-like 1) geninin retinoid reseptörler, retinoik asid reseptörler (RAR) ve retinoid X reseptörlerinde ko-aktivasyon veya ko-reseptör rolü vardır (127). BCR/ABL negatif MPH'larda ASXL1 mutasyonunun prognostik etkisi olabileceği bildirilmektedir (128). MPH'lar üzerine şu ana kadar yayınlanmış tek bir çalışma 35 ET hastası, 11 PMF hasta ve 10 PV hastasından oluşmakta idi. Bu çalışmaya alınan tüm hastaların 5 tanesinde (3'ü PMF, 2'si ET) heterezigot ASXL1 mutasyonu olduğu görüldü (128). MPH'lar üzerinde ASXL1 mutasyonunun etkisi henüz net olarak bilinmemektedir, daha geniş olgu serilerinden oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.1.1.JAK2 Gen Mutasyonu ve Tromboz İlişkisi

JAK2 V617F gen mutasyonunun Ph negatif MPH'larda tanımlanmasından sonra diğer etkenlerin yanında, bu mutasyonun da tromboz ilişkisi ve bunun patogenezi üzerinde durulmuştur.

JAK2 gen mutasyonunun artmış lökosit, hemoglobin ve trombosit seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bunun sonucunda bu mutasyonun reolojik mekanizmalar üzerinden tromboz oluşumunu artırabileceği düşünülmüştür. Bu mutasyonun trombosit yüzey P-selektini ve nötrofil yüzey aktivasyon markerlerinin ekspresyonunu artırarak trombojenik etki gösterdiği de tespit edilmiştir. Ayrıca JAK2 V617F gen mutasyonunun moleküler düzeyde değişkenliklere yol açarak hücreler arası ilişkileri ve hemostaz

mekanizmasını etkilediği ve trombotik bir zemin yarattığına dair bulgular olduğu da saptanmıştır (129,130).

Ph negatif MPH'larda JAK2 gen mutasyonu ile görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki sık olarak incelenmiş ve bu ilişki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalar üzerinde yapılan bir meta-analizde, JAK2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda splenik ven trombozu görülme oranı, bu mutasyonu taşımayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (131). Campbell ve ark.'nın (34) 776 ET hastası üzerinde yaptığı çalışmada JAK2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda, taşımayanlara göre venöz tromboemboli görülme oranı anlamlı derecede fazla olarak saptanırken, arteriyel tromboz görülme oranları açısından ise fark saptanmamıştır.

2.5. Myeloproliferatif neoplazmların tedavisinde JAK2 inhibitörleri

Günümüzde MPH'larda JAK2 inhibitörlerinin tedavide etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir (Tablo-8) (132). MPH'lar içinde PMF; kemik iliği fibrozisi, kemik iliği yetmezliği, semptomatik splenomegali, halsizlik, enfeksiyonlara yatkınlık, ateş ve kilo kaybı ile karakterizedir. Bu semptomlar hastanın yaşam kalitesini ileri derecede azaltmaktadır. Allojenik kök hücre transplantasyonu hastalığın küratif tedavisinde tek seçenektir, fakat bu tedavi yaklaşık olarak %30 mortaldir ve sınırlı sayıda hastaya uygulanmaktadır (133). Çoğu hastada semptomları dindirmek için çeşitli ilaçlar kullanılmakta, fakat medikal tedavinin PMF hastalarındaki etkisi net olarak bilinmemektedir.

Son zamanlardaki gelişmeler JAK2 inhibitörlerinin hastalarda genel olarak iyi tolere edildiğini ve diğer hematopoez üzerine etkili ilaçlara göre daha az yan etkilerinin olduğunu gösterdi (132). JAK2 inhibitörlerinin önemli bir etkisi de splenomegaliyi dramatik ve hızlı olarak azaltmasıdır (132). Hastaların büyük bir çoğunluğunda dalak kitlesinde %50'nin üzerinde azalma tedavinin 2. ve 3. ayı içinde görülmektedir. Hastalarda splenomegalinin hızlı bir şekilde düzelmesi çoğu olguda iştah artışı, kilo alımı, kaşıntı ve gece terlemesinde azalma ile günlük aktivite artışına neden olmaktadır (132). Bu semptomlardaki düzelmeler JAK2 inhibitörlerinin en önemli faydasıdır.

JAK2 inhibitörleri JAK2 V617F mutasyonu olan hastalarda tedavi süresince hastalığın belirgin olarak düzelmesini sağlamaktadır (134-136). Fakat hiçbir yayınlanmış çalışmada JAK2 V617F mutasyonlu hücrelerin komple eradikasyonu bildirilmemiştir (132). JAK2 V617F mutasyonuna sahip hücreler uzun ömürlü, multipotent ve kendini yenileyebilen hücrelerdir (137). Bu hücreler, deoksifiye edici enzimler, anti-apoptotik enzimler ve ilaç transporterleri üretirler (138), oluşan hipoksik ortam ilaç moleküllerinin etkin doza ulaşmasına engel teşkil eder (139). Bu nedenle kemoterapötik ilaçlarla zor eradike edilirler (140,141). JAK2 V617F mutasyonu olan hastalarda uzun süreli JAK2 inhibitör tedavisi (>1 yıl) hastalığın bulgularını azaltabilir. Fakat bu inhibitör tedavisi JAK2 V617F mutasyonu olan hastalarda tek başına hastalığı eradike etmeye yeterli değildir (132).

PMF hastaları aşırı yüksek düzeyde pro-inflamatuar sitokin ve büyüme faktörleri içermektedir (132). PMF hastalarında INCB018424 (JAK1 ve JAK2 dual selektif inhibitör) ve XL019 (JAK2 selektif inhibitör) ile pro-inflamatuar sitokin ve büyüme faktörlerinin hızla süpresyonu sağlanabilmektedir (134,142). Fakat benzer bir plazma sitokin düzeyi değişikliği TG101348 (JAK2 selektif inhibitör) ile elde edilmemiştir (143).

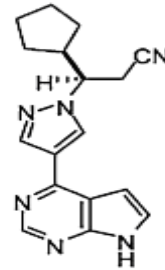
Tablo-8: JAK inhibitörlerinin JAK reseptör üyelerine spesifitesi ve devam eden çalışmaların faz aşamaları.

Molekül	JAK2 n(M)	JAK1 (kat)	JAK3 (kat)	TYK2 (kat)	Klinik aşama
INCB018424	4,5	0,6	72	4	II
TG101348	3	35	332	135	I/II
XL019	2	65	125	170	I
SB1518	22	58	24	-	I/II
CEP701	1	-	3	-	II
CYT387	18	0,6	9	-	I/II
AZD1480	0,26	-	14	-	I/II
K723	2	370	13	>500	Preklinik

JAK: Janus Kinaz.

2.5.1 INCB018424 (Ruxolinitib)

INCB018424 tüm JAK üyelerini (JAK1, JAK2, Tyk2) inhibe etmektedir. Faz III çalışmaları başarıyla tamamlanmış ve 16 Kasım 2011'de FDA onayı almıştır. Ruxolinitib miyelofibrozisde ilk FDA onaylı ilaçtır. Doz 15 mg ve 20 mg BID formlarının günde 1 veya 2 kez kullanımı şeklindedir. Genel olarak karaciğer yolu ile metabolize edilir. INCB018424, CYP3A4 için substrat görevi yapar. Genel olarak iyi tolere edilmektedir. Grade 3–4 reversible trombositopeni doza bağımlı olarak hastaların %32'sinde görülür. Nadir görülen yan etkiler diyare, mide bulantısı, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Dalak boyutu 20 cm üzerinde olan hastalarda bu tedavi ile %93 oranında splenomegalide gerileme ve kilo alımı saptanmıştır (144). PMF hastaları yüksek düzeyde CD34+ hücre varlığı ile karakterizedir. INCB018424 tedavisi CD34+ hücre düzeyini azaltmaktadır. PMF hastalarında INCB018424 inhibisyonu IL–6 uyarımı ile STAT3 fosforilasyonuna neden olmakta ve pro-inflamatuar sitokin üretiminde JAK2 mutasyonuna bağlı olmaksızın azalma

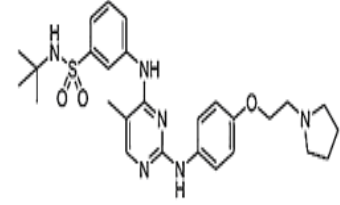


INCB018424

sağlamaktadır (142). Bu ilacın psöriazis hastaları için topikal kullanımı şuan faz II aşamasındadır. Bu hastalarda etkilenen cilt kalınlığı, eritem ve kabuklanmayı belirgin ölçüde azaltmaktadır. Yine romatoid artrit hastalarında etkinliği gösterilmiştir. ELN ölçütlerine göre PV'da tam yanıt %45, kısmi yanıt %52, ET'de tam yanıt %90, kısmi yanıt %77 saptanmıştır (80).

2.5.2 TG101348

TG101348, JAK2'nin klinik çalışmalarda güncel olarak bilinen en selektif inhibitörüdür (145,146). Günde bir kez kullanımı PMF hastalarında iyi tolere edilmektedir (146,87). Fare modellerinde JAK2 V617F mutasyonlu PV olguları, TG101348 ile tedavi edildiğinde hematokrit ve dalak boyutunda azalma ve tedavinin daha uzun

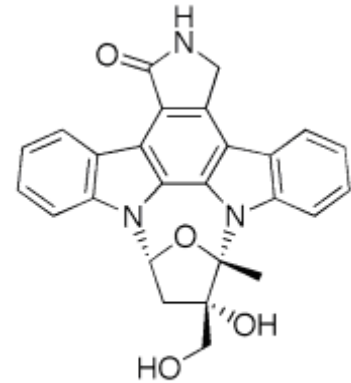


TG101348

yaşam süresi ile ilişkili olduğu görüldü. Maximum toksik dozu 680 mg/gündür. En sık görülen hematolojik olmayan toksik etkileri hafif bulantı hissi (%64) ve diyaredir (%50); anti-emetik ve anti-diyareik ilaçlar ile kolay kontrol edilebilir. Ciddi trombositopeni hastaların %25'inde, ciddi nötropeni %11'inde görülmektedir (87). Hastaların hemen hemen tamamında dalak boyutunda %50'den fazla küçülme görülmektedir. Lökositozis hastaların neredeyse tamamında tamamen kaybolmaktadır. TG101348 ile tedavi edilen hastalarda erken dönemde plazma sitokin seviyelerinde (EPO, TPO, TNF α , IFN γ , IL-6 ve IL-8) belirgin değişiklik olmamaktadır (132).

2.4.3 CEP-701 (Lestaurtinib)

Lestaurtinib, indolocarbazole K252 derivesi olan straurosporine analogudur (87). JAK2 kinazın potent bir inhibitörü olan Lestaurtinib, FLT-3 (class III tirozin kinaz reseptör), RET ve Trk-A'nın (transforming tirozin kinaz protein) inhibisyonunu sağlar (147). Lestaurtinib, 1985 yılında ortaya çıkmıştır ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım için geliştirme çalışmaları devam etmektedir.



Lestaurtinib

Günümüzde faz II ve faz III çalışmaları yapılmaktadır (148,149).

İlacın dozu 80–120 mg günde iki kez olarak alınır, en önemli yan etkisi gastrointestinal rahatsızlıklara neden olmasıdır (150). Hexner ve arkadaşları (147) fare xenograft model çalışmasında MPH'lı 18 olgunun 15'inde, CEP-701'in 100nM konsantrasyonda CD34+ eritroid hücrelerin STAT-5 fosforilasyonu ile inhibe edildiği bildirilmiştir. Sekiz olgunun incelendiği bir çalışmada 6 olguda tedavinin 6. haftasında dalak boyutunda azalma tespit edilmiştir (150). Santos ve arkadaşlarının (151) JAK2 V617F mutasyonu saptanan hastalardan oluşan faz II klinik çalışmalarında, günde 80 mg Lestaurtinib tedavisinin etkinliği MPH'larda orta düzeyde bulunmuştur. Bu çalışmada dalak boyutunda gerileme sadece 4 olguda saptanmıştır. Ortalama ilaç kullanım süresinin 3 ay olduğu bu çalışmada kemik iliği fibrozisinde düzelme elde edilmemiştir. Oran olarak %36 (8 olgu) grade 3–4 toksik etkinin görüldüğü bu çalışmada olguların %27'sinde (6 olgu) ilaç dozunun azaltılması gerekmiştir. Miyelosüpresyona bağlı trombositopeni %23, grade 3–4 anemi ise %13 oranında görülen yan etki iken diğer bir önemli yan etki ise gastroentestinal semptomlar (%72 diyare, %50 bulantı, %27 kusma) olarak tespit edilmiştir (151).

Nöroblastom tedavisinde Lestaurtinib kullanımı ile yapılan invivo ve invitro deneylerde tümör büyümesi üzerine başarılı sonuçlar elde edilmiştir (152). AML hastalarında yapılan çalışmalarda relaps ve yeni tanı almış olgularda ümit verici sonuçlar görülmektedir (149).

2.5.4 XL019

XL019 JAK2'nin selektif inhibitörüdür. Bu molekülün EPO'nun eritroid hücrelerdeki sitümilasyonunu STAT5 fosforilasyonu ile inhibe edici etkisi diğer hücre sistemlerinden 10 kat daha selektiftir (145). Başlangıç doz 100 mg/gün 21 gün şeklinde verilmektedir. JAK2 veya MPL mutasyonu pozitif hastalarda %50'nin üzerinde dalak boyutunda küçülme görülmüştür (134). Günümüzde XL019 PMF hastalarında faz 1–2 aşamasındadır, fakat XL019 klinik olarak etkin bulunsa da toksik yan etkileri nedeni ile kullanımı ile ilgili kuşkular vardır (132).

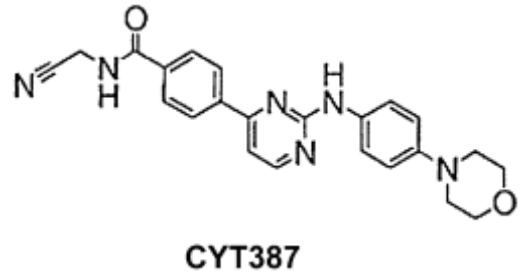
2.5.5 SB1518

SB1518, JAK2 ve JAK2 V617F mutant kinazın her ikisinde potent, selektif ve ATP kompetitif inhibitörüdür. İnvitro olarak JAK2'ye selektivitesi JAK1'e göre 28, JAK3'e göre 24 kat daha fazladır. Fare modellerinde SB1518 ile JAK2 V617F mutasyonlu MPH olgularında beyaz küre sayısında, karaciğer ve dalak boyutunda azalma gözlenmiştir. Etkisini STAT-5 fosforilasyonunda azalma ile göstermektedir (153).

PMF hastalarında, hodgkin lenfoma, B hücreli lenfoma ve ileri miyeloid maligniteli hastalarda SB1518 tedavisi faz I/II klinik çalışma aşamasındadır (132).

2.5.6 CYT387

CYT387 JAK1 ve JAK2'nin ATP kompetitif potent inhibitörü olan küçük bir moleküldür, JAK3'ü az oranda etkilemektedir. İnvitro olarak, JAK2 V617F pozitif PV olgularda CYT387 selektif olarak eritroid kolonilerini inhibe etmektedir (154).



Hayvan modellerinde JAK2 V617F mutasyonu oluşturulan MPN olgularında CYT387 ile beyaz küre ve hematokrit düzeylerinde normalizasyon, splenomegalide azalma ve kemik iliği fibrozisinde gerileme gözlenmiştir (154). Bu ilaç günümüzde PMF hastalarında faz I/II klinik çalışma aşamasındadır (132).

2.5.7 AZD-1480:

Potent bir JAK2 inhibitörü olan AZD-1480, JAK-2'ye daha selektiftir (155). Fare deney modellerinde yapılan çalışmalarda AZD-1480, JAK2 mutant proteinlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (132). Bu ilacın PMF hastalarında klinik kullanımı için faz I/II çalışmaları devam etmektedir.

2.5.8 R723:

R723 molekülü, JAK2'nin potent ve yüksek selektif inhibitörüdür (156). Özellikle bu ilaç ile JAK2 V617F pozitif hücrelerde oluşan STAT-5 fosforilasyonunun inhibisyonu, IL-2 ile oluşan inhibisyondan 10-20 kat daha

fazladır. R723 invivo olarak daha çok EPO reseptörlerini inhibe etmektedir ve etkisini 25–100 mg BID dozunda göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

30 Ekim 2012 tarih ve 2012-23/7 no'lu etik kurul kararı ile onay verilen "Esansiyel trombositemi tanısıyla izlenen olgularda JAK2 gen mutasyonu, komplikasyonlar ve tedavi ilişkisinin değerlendirimi" isimli bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD polikliniğine Ocak 2005-Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran, ET tanısı ile izlenen 150 hastanın dosyaları, klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada arşivden elde edilen kayıtlardan ad, soyad, protokol numarası, yaş, cinsiyet, tanı anındaki semptomlar ve fizik muayene bulguları, tanıdaki ve çalışma sonundaki laboratuvar değerleri (hemoglobün, lökosit ve trombosit), kan biyokimyası, varsa tanı sırasındaki kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, görülen komplikasyonlar, hastalık süresi, ilave hastalıkları (kanser, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalığı vb.) JAK2 ve Ph gen mutasyonu sonuçlarını içeren bilgiler kaydedildi. Komplikasyonlar arteriyel tromboz, venöz tromboz, kanama ve tekrarlayan düşüklükler şeklinde ayrı ayrı sınıflandırıldı. Kanama ve trombotik komplikasyonların trombosit sayısı, lökosit sayısı ve hemoglobün değerleri, yaş, cinsiyet ve JAK2 V617F mutasyonu ile ilişkisi incelendi. Trombotik olaylara katkıda bulunabilecek risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı) araştırıldı. Hastalarda, abdominal ultrasonografik görüntüleme, karaciğer ve dalak uzun aksının 130 mm'den fazla olması hepatomegali ve splenomegali olarak değerlendirildi (157). Hastaların yapılan kemik iliği biyopsi raporlarında sellülarite, myeloid/eritroid seri oranı, kollajen fibrozis varlığı, retikülin fibrozis varlığı, megakaryosit, granülosit ve eritroid hücrelerin sayısı; varsa megakaryositlerin nükleus özellikleri (hipolobülasyon, hiperlobülasyon), hücresel displaziler, maturasyon defektleri kaydedildi. ET hastalarında uzun dönemde gelişebilen (akut lösemi ve miyelofibrozis) komplikasyonların varlığı ve varsa mortalite dosyadan alındı. Miyelofibrozis varlığı, kemik iliği biyopsi materyali incelemesinde 100x büyütmede her alanda retikülin liflerinin varlığı,

periferik yaymada lökoeritroblastozis saptanması ve anemi ile birlikte değerlendirildi (158). Akut lösemi varlığı ise, kemik iliği veya periferik kanda blast oranının % 20'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı (159).

Hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına (yaş, tromboz öyküsü ve trombosit sayısı) ayrıldı. Risk grupları arasında kanama ve tromboz komplikasyonlarının gelişimi ve JAK2 V617F mutasyonu varlığı ile birlikte değerlendirildi

JAK2 V617F mutasyonunun yaş, cinsiyet, hemoglobin, trombosit sayısı, lökosit sayısı, splenomegali, kanama ve tromboz komplikasyonları ile olan ilişkisi istatistiksel analizle incelendi. JAK2 V617F gen mutasyonu analizi ARMS-PCR yöntemi kullanılarak yapıldı.

ET tanısı konulurken WHO' nun 2008 yılındaki tanı kriterlerine bağlı kalındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılan değişkenler için t testi veya tek yönlü varyans analizi; normal dağılım göstermeyen değişkenler içinse Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare veya Fisher's exact test kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, (Alt Değer-Üst Değer) ve yüzde olarak sunuldu. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2005-Ekim 2012 tarihleri arasında toplam 150 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Tüm hastalar World Health Organization (WHO) 2008 tanısal kriterlerine göre ET tanısı almışlardı.

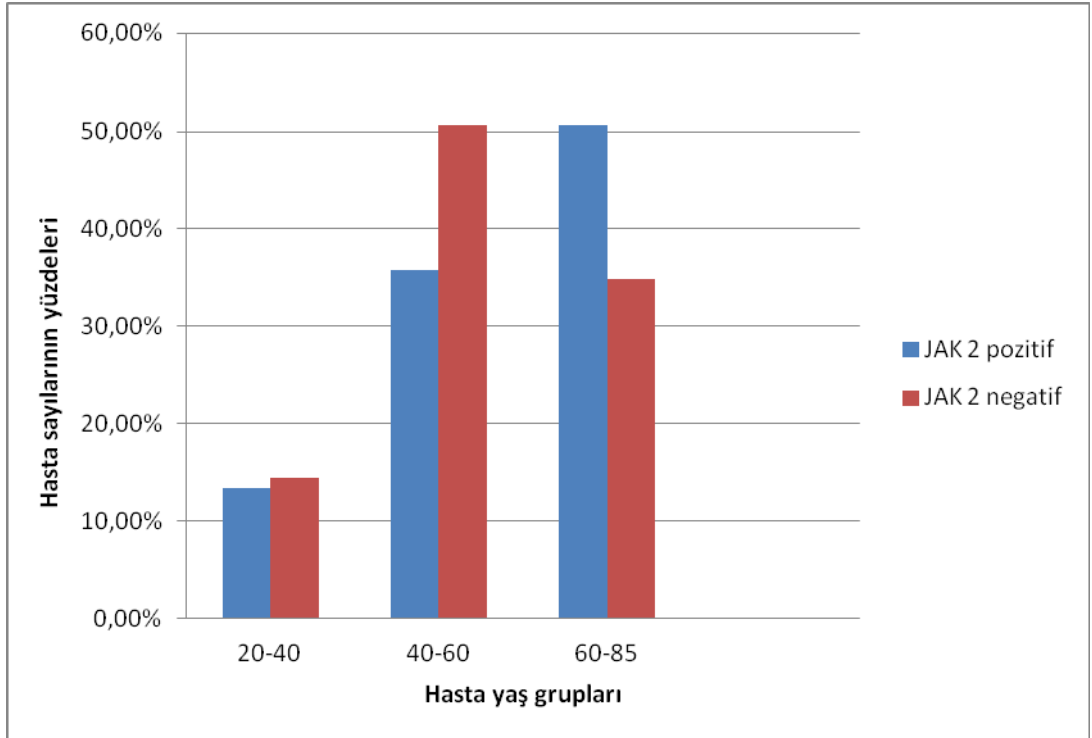
Çalışmadan elde edilen verilere göre çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması $55 \pm 14,8$ (19-85) yıl olup, 99'u (%66) kadın, 51'i (%34) erkek idi. Hastaların 67'sinde (%44) JAK2 gen mutasyonu pozitif olarak görülürken, bunların 46'sı (%45,4) kadın, 21'i (%43,1) erkek olarak saptandı. JAK2 negatifliği ise 83 hastada (%56) mevcuttu (Şekil-7). Bunların 54'ü (%54,5) kadın, 29'u (%56,8) erkek idi. Cinsiyetler arasında JAK2 gen mutasyonu açısından yapılan istatistiksel incelemede bir ilişki saptanmadı ($p=0.53$).



Şekil-7: Hastaların JAK2 gen mutasyonu varlığına göre dağılımı.

JAK: Janus kinaz

Çalışmamızda JAK2 pozitif olan hastaların 9'u (%13,4) 20-40 yaş aralığında, 24'ü (%35,8) 40-60 yaş aralığında, 34'ü (%50,7) 60-85 yaş aralığında idi. JAK2 negatif olanların 12'si (%14,4) 20-40 yaş aralığında, 42'si (%50,6) 40-60 yaş aralığında, 29'u (%34,9) 60-85 yaş aralığında idi. (Şekil-8). JAK2 pozitif olanlarda yaş ortalaması $57,9 \pm 14,6$ iken, negatif olanlarda $53,8 \pm 14,8$ saptandı. Aradaki fark İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$).



Şekil-8: JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların değişik yaş gruplarındaki sıklığı

JAK: Janus Kinaz.

Tanı sırasındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ise ortalama lökosit sayısı $11.520/\text{mm}^3$ (4320-40300), ortalama hemoglobin değeri 12,9 gr/dl (8-17,8), ortalama trombosit sayısı $1.061.800$ (463.000-2.900.0000) olarak saptandı. Tedavi sonrası ise ortalama lökosit sayısı $8450/\text{mm}^3$ (3250-23.300), ortalama hemoglobin değeri 12,7 (7,6-16,5) g/dl, ortalama trombosit sayısı $503.000/\text{mm}^3$ (8.900-3160.000) olarak tespit edildi. Hastaların tanı

anından çalışmaya alınması arasındaki süre ortalama 50,5 ay (5-224 ay) idi.
Hastaların tanı anı ve tedavi sonrasındaki özellikleri Tablo-9'da listelendi.

Tablo-9: ET'li hastaların tanı anındaki özellikleri

Sayı	150
Cinsiyet	
Kadın	99 (%66)
Erkek	51 (%34)
Yaş (yıl)	
Ortalama	55 ±14,8
Aralık	(19-85)
Tanıdaki Trombosit Sayısı /mm³	
Ortalama	1.061.800±392550
Aralık	463.000-2.900.000
Hemoglobin g/dl	
Ortalama	12,9±1,6
Aralık	8-17,4
Lökosit Sayısı /mm³	
Ortalama	11.520±5820
Aralık	4.320-40.300
Tedavi Sonundaki Trombosit Sayısı /mm³	
Ortalama	503.000±282300
Aralık	8.900-3.160.000
Hemoglobin g/dl	
Ortalama	12,7±1,6
Aralık	7,6-16,5
Lökosit Sayısı /mm³	
Ortalama	8.450±3570
Aralık	3.240-23.300
Tanıdan sonra geçen süre (ay)	
Ortalama	50,5±31
Aralık	5-224
Tanıda splenomegali ve JAK2 pozitif ve JAK2 negatif	
ve JAK2 pozitif	29 (%19,5)
ve JAK2 negatif	17 (%58,6)
ve JAK2 negatif	12 (%41,3)
Tedavi sonunda splenomegali	
Stabil	4 (%15,4)
Küçüldü	8 (%30,7)
Kayboldu	17 (%58,6)
Tanıda hepatomegali ve JAK2 pozitif ve JAK2 negatif	
ve JAK2 pozitif	11 (%7,3)
ve JAK2 negatif	6 (%54,5)
ve JAK2 negatif	5 (%45,5)
JAK2 mutasyonu	
Pozitif	67 (%44)
Negatif	83 (%56)
≥60 yaş	
Kadın	41 (%41,4)
Erkek	21 (%41,1)
Tromboz/kanama	25 (56,8)

ET: Esansiyel Trombositemi, **JAK:** Janus Kinaz.

JAK2 pozitif olguların ortalama lökosit sayısı 10,500/mm³, ortalama hemoglobin değeri 13,7g/dl, ortalama trombosit sayısı 947.000/mm³ iken JAK2 negatif olgularda ortalama lökosit sayısı 9.600/mm³, ortalama hemoglobin değeri 12,9g/dl, ortalama trombosit sayısı 986.000/mm³ idi. LDH yüksekliği olan olguların 12'si (%17,9) JAK2 pozitif iken 17'si (%20,5) negatif olarak saptandı. İstatistiksel olarak sadece ortalama hemoglobin değeri JAK2 pozitiflik yönünde anlamlı bulundu (p<0,021) (Tablo-10).

Tablo-10: JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların tanı anındaki çeşitli parametrelerinin istatistiksel olarak kıyaslanması

TOPLAM :150	JAK2 POZİTİF (67)	JAK2 NEGATİF (83)	
KADIN :99	46 (%45,4)	54 (%54,5)	
ERKEK :51	21 (%43,1)	29 (%56,8)	
YAŞ (ortalama)	57,9±14,6	53,8±14,8	p=0,058
LÖKOSİT/mm ³ (ortalama)	10.500	9.600	p=0,238
HEMOGLOBİN g/dl (ortalama)	13,7	12,9	p=0,021*
TROMBOSİT/mm ³ (ortalama)	947.000	986.000	p=0,226
LDH YÜKSEKLİĞİ	12 (%17,9)	17 (%20,5)	p=0,067

ET: Esansiyel Trombositemi, JAK: Janus Kinaz, LDH: Laktik Dehidrojenaz.

Hastaların 62'si (%41,3) 60 yaşın üzerinde saptanırken, bu hastaların 25'inde (%56,8) tromboz ve/veya hemoraji komplikasyonu görüldü. Ayrıca hastaların tanı sırasında 26'sında (%17,3) splenomegali mevcut iken, bunların 12'sinde (%46,1) JAK2 gen mutasyonu pozitif olarak saptandı. JAK2 gen mutasyonu pozitif olan olgularda splenomegalinin fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,654) (Tablo-11). Tedavi sonrasında 4'ü (%15,4) stabil kalırken 8'i (%30,7) küçüldü, 17'si (%58,6) kayboldu. Hepatomegali olguların 11'inde (%7,3) mevcutken bunların 6 'sı (%54,5) JAK2 pozitif, 5'i (%46,5) JAK2 negatifti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,654).

Tablo-11: JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastalarda splenomegali sıklığı.

	JAK2 POZİTİF	JAK2 NEGATİF
SPLENOMEGALİ VAR	17 (%58,6)	12 (%41,3) <i>p=0,654</i>
SPLENOMEGALİ YOK	50 (%41,3)	71 (%58,6)
TOPLAM	67 (%100)	83 (%100)

JAK: Janus Kinaz

Çalışmaya alınan 150 ET'li hastanın ancak 62'sinin (%41,3) tanı sırasında kemik iliği biyopsisine ulaşılabildiği. Sellülarite açısından bunların 15'ü (%24,1) hipersellüler, 7'si (%11,2) hipersellüler ve normosellüler, 38'i (%61,2) normosellüler, 1'i (1,6) hiposellüler kemik iliği olup, 1 (%1,6) hastada ise yetersiz materyal nedeniyle değerlendirilemedi. Bu hastaların 61'inde (%98,3) megakaryositer seride artış mevcuttu. Kemik iliğindeki retiküler lif artışı ise 37 (%59,6) hastada saptanmış olup, bunların 3'ünde (%4,8) ileri derecede, 11'inde (%17,7) orta derecede, 4'ünde (%6,4) hafif ve orta derecede, 19'unda (%30,6) ise hafif derecede bir artış vardı. Hiçbirisinde PMF düşündürür anemi, splenomegali ve lökoeritroblastozis tespit edilmedi. Kemik iliği yapılmış olan 62 hastanın 25'inde (%40,3) retikülin/kollajen lif artışı saptanmadı. Granülositer seride 11 (%17,7) hastada artış izlenirken, 39 (%62,9) hastada kesintisiz maturasyonlu kolonizasyon (normal) saptanmadı. Kalan 12 (%19,3) hastanın granülositer seri durumu belirtilmemişti. Eritroid seride 4 (%6,4) hastada artış ve 28 (%45,1) hastada normoblastik maturasyonlu kolonizasyon olup 30 hastanın (%48,3) kemik iliği biyopsisinde eritroid seri durumu belirtilmemişti (Tablo-12,13).

Tablo-12: Olguların kemik iliği biyopsi bulgularının dağılımı.

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ (n=62)	ARTMIŞ	NORMAL	AZALMIŞ	YETERSİZ	NORMAL + ARTMIŞ
Megakaryositer Seri	61 (%40,7)	1 (%0,7)	-	-	-
Eritroid Seri	4 (%2,7)	28 (%18,7)	-	-	-
Granülositer Seri	11 (%7,3)	29 (%19,3)	-	-	-
Selülarite	15 (%10)	38 (%25,3)	1 (%0,7)	1 (%0,7)	7 (%4,7)

Tablo13: Olguların kemik iliği biyopsilerindeki retikülin/kollajen lif artış durumu.

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ RETİKÜLİN/KOLLAJEN LİF ARTIŞI		
	Sayı	Yüzde
YOK	25	%40,3
HAFİF	19	%30,6
HAFİF-ORTA	4	%6,4
ORTA	11	%17,7
İLERİ	3	%4,8
TOPLAM	62	

Hastaların 75'inde (%50) kemik iliği aspirasyonuna ulaşılabildi. Bunların 35'inde (%23,3) megakaryositlerde artışla birlikte normoselüler, 29'unda (%19,3) megakaryositlerde artışla birlikte hiperselüler, 8'inde(%5,3) sadece normoselüler, 2'sinde (%1,3) sadece hiperselüler, 1'inde (%0,7) hiposelüler kemik iliği saptandı (Tablo-14).

Tablo-14: Kemik iliği aspirasyonu sonuçları.

KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONU	sayı	Yüzde
HİPERSELÜLER	2	%1,3
NORMOSELÜLER	8	%5,3
MEGAKARYOSİTLERDE ARTIŞ +HİPERSELÜLER	29	%19,3
MEGAKARYOSİTLERDE ARTIŞ +NORMOSELÜLER	35	%23,3
HİPOSELÜLER	1	%0,7
TOPLAM	75	

Risk sınıflamasına göre değerlendirildiğinde yüksek risk grubundaki hastaların 17'sinde (%11,3) tanı sırasındaki trombosit değeri $1.500.000/mm^3$ 'den fazla saptanırken, bu hastaların 45'inde (%30) komplikasyon görüldüğü izlendi. Lökosit değeri 29'unda (%19,3) $>15.000/mm^3$ idi. Hastaların 24'ünde (%15,3) komorbid hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus vb.) mevcuttu. Sigara içimi 20'sinde (%13,3) saptandı.

Düşük risk grubunda ise hastaların 88'i (%58,6) <60 yaş idi. Tromboz/kanama öyküsü 105'inde (%70) yoktu. Trombosit sayısı 133 (%88,7) hastada $<1.500.000/mm^3$ idi. Lökosit sayıları ise 121'inde (%80,7) $<15.000/mm^3$ tespit edildi. Komorbid hastalık 127'inde (%84,7), sigara içimi 130'unda (%86,7) yoktu (Tablo-15).

Tablo-15: Hastaların risk faktörlerine göre sınıflandırılması.

RİSK SINIFLAMASI					
YÜKSEK RİSK			DÜŞÜK RİSK		
YAŞ≥60	63	%42,0	YAŞ<60	88	%58,6
TROMBOZ/KANAMA VAR	45	%30,0	TROMBOZ/KANAMA YOK	105	%70,0
TROMBOSİT >1.500.000/mm ³	17	%11,3	TROMBOSİT <1.500.000/mm ³	133	%88,7
LÖKOSİT>15.000/mm ³	29	%19,3	LÖKOSİT<15.000/mm ³	121	%80,7
KOMORBİD HASTALIK VAR	24	%15,3	KOMORBİD HASTALIK YOK	127	%84,7
SİGARA İÇİMİ VAR	20	%13,3	SİGARA İÇİMİ YOK	130	%86,7

Hastaların 45'inde (%30,0) tromboz veya kanama komplikasyonlarından birisi gelişirken, bunların 33'ünde (%73,3) JAK2 gen mutasyonunun pozitif olduğu görüldü. JAK2 pozitifliği ile tromboz/kanama komplikasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,031$) (Tablo-16).

Tablo-16: JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan olgularda tromboz/kanama durumu.

	JAK2 POZİTİF	JAK2 NEGATİF	TOPLAM
TROMBOZ/KANAMA OLAN	33 %73,3	12 %26,7	45 $p=0,031$
TROMBOZ/KANAMA OLMAYAN	34 %32,3	71 %67,6	105
TOPLAM	67 %44	83 %56	150

JAK: Janus Kinaz.

Hastalardaki komplikasyonlara bakıldığında 11'inde (%24,4) koroner arter hastalığı, 7'inde (%15,5) serebrovasküler olay, 4'ünde (%8,8) koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay beraber, 4'ünde (%8,8) derin ven trombüsü, 3'ünde (%6,6) portal ven trombüsü, 1'inde (%2,2) brakial trombüs,

1'inde 1(%2,2) digital emboli, 1'inde (%2,2) pulmoner emboli, 1'inde (%2,2) sinus venozus trombozu, 1'inde (%2,2) popliteal trombüs ve kronik venöz yetersizlik, 1'inde (%2,2) koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı, 1'inde (%2,2) vaginal kanama, 3'ünde (%6,6) gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, 1'inde (%2,2) dizde kanama, 1'inde (%2,2) göz içi kanama, 1'inde (%2,2) vaginal ve dış çekiminde kanama, 1'inde (%2,2) koroner arter hastalığı ve GİS kanaması, 2'sinde (%4,4) burun kanaması olduğu görüldü (Tablo-17). JAK2 pozitifliği ve gelişen komplikasyonlar arasında ilişkiye bakıldığında ise JAK2 pozitif olgularda komplikasyonların fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.031$). Bu komplikasyonlar kendi içinde arteriyel tromboz (22 olgu), venöz tromboz (12 olgu), arteriyel ve venöz tromboz (1 olgu), arteriyel tromboz ve kanama (1 olgu), sadece kanama (9 olgu) olarak ayrıldı. Ayrıca kadın hastaların 5'inde tekrarlayan düşük saptandı.

Tablo-17: Olgularımızda görülen komplikasyonların listesi.

KOMPLİKASYONLAR	SAYI
ARTERİYEL	
KAH	11
SVO	7
KAH+SVO	4
VENÖZ	
DVT	4
PORTAL VEN TROMBÜSÜ	3
BRAKİAL TROMBÜS	1
PULMONER EMBOLİ	1
DİĞİTAL EMBOLİ	1
SİNUS VENOZUS TROMBÜSÜ	1
POPLİTEAL TROMBÜS+KVY	1
ARTERİYEL+VENÖZ	
KAH+PERİFERİK DAMAR HASTALIĞI	1
KANAMA	
GİS KANAMASI	3
BURUN KANAMASI	2
GÖZ İÇİ KANAMASI	1
VAGİNAL KANAMA	1
DİZDE KANAMA+HEMATOM	1
VAGİNAL+DİŞ ÇEKİMİNDE KANAMA	1
ARTERİYEL OLAY+KANAMA	
KAH+GİS KANAMASI	1
TEKRARLAYAN DÜŞÜK	5
TOPLAM	50

KAH: Koroner Arter Hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler Olay, **DVT:** Derin Ven Trombozu, **KVY:** Kronik venöz yetersizlik, **GİS:** Gastrointestinal Sistem.

Bu komplikasyonlar JAK2 gen mutasyonu varlığı ile birlikte değerlendirildiğinde, komplikasyon gelişen 33 (%73,3) hastanın JAK2 pozitif,

12'sinin (%26,7) JAK2 negatif olduğu görüldü. Pozitif ve negatif olgular komplikasyonlar yönünden incelendiğinde, JAK2 pozitif komplikasyonlu olguların 19'unda (%86,4) arteriyel tromboz, 6'sında (%50) venöz tromboz, 6'sında (%66,7) kanama, 1'inde (%100) arteriyel tromboz ve kanama, 1'inde (%100) arteriyel ve venöz tromboz, 1'inde tekrarlayan düşük tespit edildi. JAK2 negatif olguların 3'ünde (%13,6) arteriyel tromboz, 6'sında (%50) venöz tromboz, 3'ünde (%33,3) kanama, 4'ünde (%80) tekrarlayan düşük vardı. Ancak arteriyel tromboz ve kanama, arteriyel ve venöz tromboz birlikteliğine rastlanmadı. JAK2 pozitif olgulardaki arteriyel komplikasyonların oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,023$)(Tablo-18).

Tablo-18: Komplikasyonların JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan olgularımızdaki dağılımı.

KOMPLİKASYONLAR	JAK2 POZİTİF	JAK2 NEGATİF	TOPLAM
ARTERİYEL TROMBOZ	19 %86,4	3 %13,6	22 $p<0,023$
VENÖZ TROMBOZ	6 %50	6 %50	12
KANAMA	6 %66,7	3 %33,3	9
A.TROMBOZ+KANAMA	1 %100	0 %0	1
A +V TROMBOZ	1 %100	0 %0	1
TEKRARLAYAN DÜŞÜK	1 %20	4 %80	5
TOPLAM	33	17	50

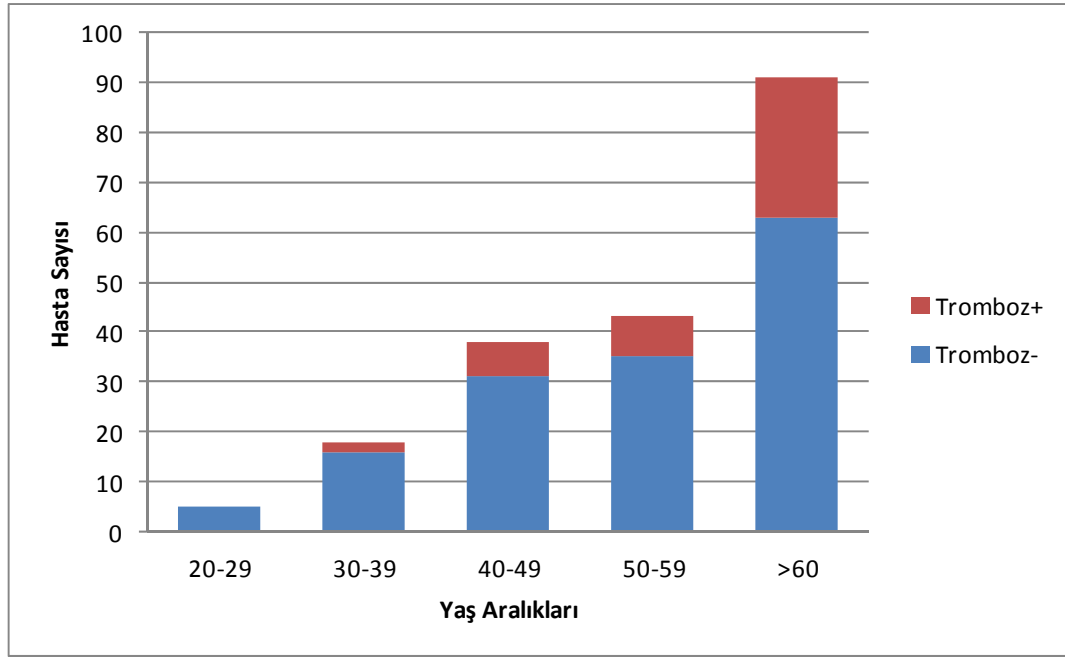
JAK: Janus Kinaz, **A:** Arteriyel, **V:** Venöz.

Komplikasyona sahip 45 hastamızın 25 tanesi (%55,5) ≥ 60 yaş olarak tespit edildi. Kalan 20 hasta (%44,4) ise <60 yaş bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Bu hastalardan ≥ 60 yaş olanlarda arteriyel tromboz, arteriyel+venöz tromboz komplikasyon fazla görülürken, <60 yaş olanlarda venöz tromboz, arteriyel tromboz+kanama ve kanama komplikasyonlarının fazla olduğu saptandı. (Tablo-19). Yaş aralıklarına göre trombozun artış durumu Şekil-9'da açıkça görülmektedir.

Tablo-19: Komplikasyonlarla yaş ilişkisi.

KOMPLİKASYONLAR						
	Arteriyel Tromboz (AT)	Venöz Tromboz (VT)	Kanama (K)	AT+K	AT+VT	Toplam
YAŞ≥60	16 %72,7	3 %25	3 %33,3	0 %0	1 %100	23
YAŞ<60	6 %27,3	9 %75	6 %66,7	1 %100	0 %0	22

$p=0,003$ **AT:**Arteriyel Tromboz, **VT:** Venöz tromboz, **K:** Kanama.



Şekil-9: Yaş aralıklarına göre tromboz varlığı.

Komplikasyon görülen olguların 28'i (%62,2) kadın, 17'si (%37,7) erkek idi. Kadın hastaların 15'i (%68,2) arteriyel tromboz, 8'i (%66,7) venöz tromboz, 4'ü (%44,4) kanama, 1'i (%100) arteriyel+venöz tromboz gelişen hastalardı. Erkek hastaların ise 7'si (%31,8) arteriyel tromboz, 4'ü (%33,3) venöz tromboz, 5'i (%55,6) kanama, 1'i (%100) arteriyel tromboz+kanama komplikasyonuna sahipti. Cinsiyetler arasında komplikasyonlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,209$) (Tablo-20).

Tablo-20: Komplikasyonlarla cinsiyet ilişkisi.

KOMPLİKASYONLAR						
	AT	VT	K	AT + K	AT +VT	TOP-LAM
KADIN CİNSİYET	15 %68,2	8 %66,7	4 %44,4	0 %0	1 %100	28
ERKEK CİNSİYET	7 %31,8	4 %33,3	5 %55,6	1 %100	0 %0	17

$p=0,209$ AT:Arteriyel Tromboz, VT: Venöz tromboz, K: Kanama.

Risk faktörü bulunmayan 7 komplikasyonlu olgunun 4'ünde (%18,2) arteriyel tromboz, 2'sinde (%8,3) venöz tromboz, 1'inde (%11,1) kanama mevcuttu. En az 1 risk faktörü bulunan 39 komplikasyonlu olgunun 18'inde (%81,8) arteriyel tromboz, 11'inde (%91,7) venöz tromboz, 8'inde (%88,9) kanama, 1'inde (%100) arteriyel tromboz+kanama, 1'inde (%100) arteriyel ve venöz tromboz tespit edildi. Komplikasyon görülme sıklığı ile en az 1 risk faktörü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,033$) (Tablo-21).

Tablo-21: Komplikasyonlarla risk faktörü varlığı ve yokluğu arasındaki ilişki.

KOMPLİKASYONLAR						
	AT	VT	K	AT + K	AT + VT	TOPLAM
RİSK FAKTÖRÜ YOK	4 %18,2	2 %8,3	1 %11,1	0 %0	0 %0	7
RİSK FAKTÖRÜ VAR (EN AZ 1)	18 %81,8	10 %91,7	8 %88,9	1 %100	1 %100	38

$p=0,033$ AT: Arteriyel Tromboz, VT: Venöz tromboz, K: Kanama

Yine risk faktörü varlığı ve yokluğu ile JAK2 gen mutasyonu varlığı ve yokluğu arasında karşılaştırma yapıldığında JAK2 pozitif olan olguların 45'inde (%54) en az 1 risk faktörü bulunurken 22'sinde (%32) hiç risk faktörü yoktu. JAK2 negatif olguların ise 45'inde (%67,2) hiç risk faktörü yokken 38'inde (%45,8) en az 1 risk faktörü vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,009$) (Tablo-22).

Tablo-22: JAK2 mutasyon durumu ile risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu arasındaki ilişki

	JAK2 (+)		JAK2 (-)	
RİSK FAKTÖRÜ YOK	22	%32	45	%67,2
EN AZ 1 RİSK FAKTÖRÜ VAR	45	%54	38	%45,8

p=0,009 **JAK:** Janus Kinaz.

Komplikasyon gelişen ve lökosit değeri $>11.000/\text{mm}^3$ olan 23 hastanın 12'sinde (%54,5) arteriyel tromboz, 8'inde (%66,7) venöz tromboz, 3'ünde (%33,3) kanama tespit edildi. Hemoglobün $<12\text{g/dl}$ olan 14 olgunun 5'inde (%22,7) arteriyel tromboz, 5'inde (%41,7) venöz tromboz, 3'ünde (%33,3) kanama, 1'inde (%100) arteriyel ve venöz tromboz saptandı. Trombosit değerleri $>1. \times 10^6/\text{mm}^3$ ve $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ olarak 2 ayrı kategoride incelendi. $>1. \times 10^6/\text{mm}^3$ olan 24 olgunun 13'ünde (%51,1) arteriyel tromboz, 5'inde (%25) venöz tromboz, 4'ünde (%44,4) kanama, 1'inde (%100) arteriyel tromboz ve kanama, 1'inde (%100) arteriyel ve venöz kanama görülürken $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ olan 5 olgunun 3'ünde (%13,6) arteriyel tromboz, 1'inde (%8,3) venöz tromboz, 1'inde (%11,1) kanama saptandı. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değere sahip olan parametre izlenmedi (Tablo-23).

Tablo-23: Komplikasyonlarla laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.

KOMPLİKASYONLAR						
RİSK FAKTÖRLERİ	AT	VT	K	AT + K	A+V	Toplam
WBC>11000/mm ³ <i>p=0,459</i>	12 %54,5	8 %66,7	3 %33,3	0 %0	0 %0	23
HB<12g/dl <i>p=0,336</i>	5 %22,7	5 %41,7	3 %33,3	0 %0	1 %100	14
PLT>1x10 ⁶ /mm ³ <i>p=0,171</i>	13 %51,1	5 %25	4 %44,4	1 %100	1 %100	24
PLT≥1.5x10 ⁶ /mm ³ <i>p=1,00</i>	3 %13,6	1 %8,3	1 %11,1	0 %0	0 %0	5

WBC: White Blood Cell, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, AT: Arteriyel Tromboz, VT: Venöz Tromboz, K: Kanama.

Çalışmaya alınan ET'li hastaların 24'ünde (%16) çeşitli komorbid hastalıklara rastlandı. Olasılıklı risk faktörleri arasında vurgulanan diyabetes mellitus ve hipertansiyon en sık görüldü. Sadece hipertansiyon 8, sadece diyabetes mellitus 2, ikisinin birlikteliği 3 hastada mevcuttu. Sadece hipertansiyon olanların 4'ünde arteriyel olay, 2'sinde venöz olay saptandı. Sadece diyabetes mellitus bulunan hastaların 2'sinde arteriyel olay, hem diyabetes mellitus hem de hipertansiyon bulunan 2 hastada arteriyel olay tespit edildi. AŐaęıdaki tabloda olgularımızda saptanan komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre sıralanmıŐtır (Tablo-24). Sigara kullanan hastaların hiçbirisinde komplikasyona rastlanmadı.

Tablo-24: Komorbid Hastalıklar	SAYI
Hipertansiyon (HT)	8
DM+HT	3
Malignite	3
Diyabetes Mellitus (DM)	2
DM+Malignite	1
HT+Kalp Yetmezliği	1
Renal transplantasyon	1
Kalp yetmezliği	1
Kronik Renal Yetersizlik	1
KOAH (Kronik Obstrüktif AC Hastalığı)	1
Crohn Hastalığı	1
Romatoid Artrit	1

Çalışmaya alınan ET'li olgularımızın hepsi ASA (Asetil Salisilik Asit) diğer adıyla aspirin kullanmakta idi. Bunların arasında tekli ASA tedavisi kullanan 19 (%12,7) hasta vardı. Diğer 48'i (%32) ilave olarak anagrelid (An), 76'sı (%50,7) hidroksiüre (HÜ) kullanırken, 6'sı (%4) hem anagrelid hem de hidroksiüre, 1'i (%0,7) interferon (İFN), kullanmakta idi. Kadın hastaların 34'ü An+ASA, 49'u HÜ+ASA, 12'si tekli ASA, 1'i İFN+ASA, 3'ü An+HÜ+ASA tedavisi alırken erkek hastaların 14'ü An+ASA, 27'si HÜ+ASA, 7'si tekli ASA, 3'ü An+HÜ+ASA alıyordu. Yaş ortalama ve aralıkları An+ASA grubunda 52 (19-85), HÜ+ASA grubunda 55 (25-85), tekli ASA grubunda 48 (19-77), İFN+ASA tedavisi alan hastada 35, An+HÜ+ASA grubunda 56 (39-73) idi.

Ortalama trombosit değerleri An+ASA alan grupta 1.051.000/mm³, HÜ+ASA alan grupta 1.119.000/mm³, tekli ASA alan grupta 657.000/mm³, İFN+ASA kullanan hastada 687.000/mm³, An+HÜ+ASA alan grupta ise 941.000/mm³ idi.

Ortalama hemoglobin değeri An+ASA alan grupta 12,9g/dl, HÜ+ASA alanlarda 13,1g/dl, tekli ASA alanlarda 11,3g/dl, İFN+ASA kullanan hastada 11,3g/dl, An+HÜ+ASA alan grupta 8,2g/dl bulundu. Kombinasyon tedavisi alan grupta hemoglobin değeri belirgin olarak düşüktü.

Ortalama lökosit değeri An+ASA alan grupta 10.654/mm³, HÜ+ASA alan grupta, 8.630/mm³, tekli ASA kullananlarda 9.210/mm³, İFN+ASA kullanan hastada 4.630/mm³, An+HÜ+ASA alan grupta 8.990/mm³ idi.

JAK2 pozitif hastaların 17'si (%25,3) An+ASA, 38'i (%56,7) HÜ+ASA, 9'u (%13,4) tekli ASA, 1'i (%1,5) İFN+ASA, 2'si (%2,9) An+HÜ+ASA alan gruptaydı. JAK2 negatif hastaların 31'i (%37,3) An+ASA, 38'i (%45,7) HÜ+ASA, 10'u (%12) tekli ASA, 4'ü (%4,8) An+HÜ+ASA kullanan gruptaydı.

Değişik tedavi seçenekleri ile tedavi edilen hastaların gruplar ayrı ayrı risk faktörleri açısından incelendiğinde An+ASA alan grupta 1 hipertansiyon, 3 diyabetes mellitus, 4 arteriyel olay, 3 venöz olay vardı. HÜ+ASA alan grupta 10 hipertansiyon, 4 diyabetes mellitus, 16 arteriyel olay, 7 venöz olay, 5 kanama, 1 arteriyel olay+kanama, 1 arteriyel ve venöz olay tespit edildi. Tekli ASA grubunda 2 arteriyel olay, 1 venöz olay, 1 kanama vardı. Kombinasyon tedavisi olarak An+HÜ+ASA alan grupta ise 1 hipertansiyon, 1 venöz olay, 1 kanama saptandı. Bütün bu bulgular tablo-25'de sıralandı.

Tedavi açısından hastalarımızı risk gruplarına göre değerlendirdiğimizde düşük riskli grupta bulunan hastaların 25'i (%32,8) HÜ+ASA, 26'sı (%54,1) An+ASA, 13'ü (%68,4) tekli ASA, 1'i (%100) İFN+ASA, 2'si (%33,3) An+HÜ+ASA tedavisi alıyordu. Yüksek risk grubunda bulunan hastaların 51'i (%67,1) HÜ+ASA, 22'si (%45,8) An+ASA, 6'sı (%33,3) tekli ASA, 4'ü (%66,6) An+HÜ+ASA tedavisi alıyordu. Düşük risk grubunda en çok tercih edilen tedavinin tekli ASA, yüksek risk grubunda HÜ+ASA tedavisi olduğu gözlemlendi. An+ASA yüksek risk grubunda 2. sırada yer alıyordu (Tablo-26).

Tablo-25: Hasta tedavi grupları ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki değerlendirimi.

	An+ASA	HÜ+ASA	ASA	İNF	An+HÜ+ASA	Toplam
Hasta Sayısı	48 (%32)	76(%50,7)	19 (%12,7)	1 (%0,7)	6 (%4,0)	150
Yaş	52 (19-85)	55 (25-85)	48 (19-77)	35	56 (39-73)	
Cinsiyet						
Kadın	34	49	12	1	3	99
Erkek	14	27	7	-	3	51
Trombosit sayısı /mm³ (Ortalama)	1.051.000	1.119.000	657.000	687.000	941.000	
Hemoglobin gr/dl (Ortalama)	12,9	13,1	11,3	11,3	8,2	
Lökosit sayısı /mm³ (Ortalama)	10.654	8.630	9.210	4.630	8.990	
JAK2						
Pozitif	17(%25,3)	38(%56,7)	9 (%13,4)	1 (%1,5)	2 (%2,9)	67
Negatif	31(%37,3)	38(%45,7)	10(%12)	- (%0)	4 (%4,8)	83
Hipertansiyon	1	10	-	-	1	12
Diyabetes Mellitus	3	3	-	-	-	6
Arteriyel Olay	4	16	2	-	-	22
Venöz Olay	3	7	1	-	1	12
Kanama	2	5	1	-	1	9
A.Olay + Kanama	-	1	-	-	-	1
A+V Olay	-	1	-	-	-	1

An: Anagrelid, HÜ: Hidroksiüre, ASA: Asetil Salisilik Asit, A: Arteriyel, V: Venöz, JAK: Janus Kinaz.

Tablo-26: Tedavi seçeneklerinin risk durumuna göre dağılımı.

ET'Lİ HASTALAR	HÜ+ASA	An+ASA	TEKLİ ASA	İFN	AN+HÜ+ASA
DÜŞÜK RİSKLİ	25 %32,8	26 % 54,1	13 %68,4	1 %100	2 %33,3
YÜKSEK RİSKLİ	51 %67,1	22 %45,8	6 %33,3	0 %0	4 %66,6

ET: Esansiyel Trombositemi, HÜ: Hidroksiüre, An: Anagrelid, ASA: Asetil salisilik asit, İFN: İnterferon

Çalışmaya alınan hastalarımızın uygulanan tedaviler sonrası trombosit sayıları incelendi. Tedavi sonrası hala trombosit değeri $>450.000/\text{mm}^3$ olan 66 (%44) hastanın 29'u (%43,3) HÜ+ASA, 20'si (%29,9) An+ASA, 14'ü (%20,9) tekli ASA, 1'i (%1,5) İFN+ASA, 3'ü (%4,5) HÜ+An+ASA tedavisi kullanmakta idi. Kalan 84 (%66) hastanın trombosit değerleri $<450.000/\text{mm}^3$ saptandı. Bunların 47'si (%56,6) HÜ+ASA, 28'i (%33,3) An+ASA, 5'i (%6) tekli ASA, 3'ü (%3,6) HÜ+AN+ASA tedavisi almakta idi. Olgularımıza uygulanan tedaviler sonrası elde edilen trombosit sayılarındaki düşüşler HÜ+ASA alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,038$) (Tablo-27).

Tablo-27: Tedaviler sonrası elde edilen trombosit değerinde düşüş durumu.

TEDAVİ	TEDAVİ		TOPLAM
	PLT >450.000	SONRASI PLT <450.000	
HÜ+ASA	29 %43,3	47 %56,6	76
An+ASA	20 %29,9	28 %33,3	48
TEKLİ ASA	14 %20,9	5 %6	19
İFN	1 %1,5	0 %0	1
HÜ+An+ASA	3 %4,5	3 %3,6	6
TOPLAM	66 %44	84 %66	150

$p=0,038$ ET: Esansiyel Trombositemi, HÜ: Hidroksiüre, An: Anagrelid, ASA: Asetil salisilik asit, İFN: İnterferon

Olgularımızın tedaviye yanıt değerlendirimi için ELN yanıt kriterlerine uygun olarak; tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıtız şekilde 3 grup oluşturuldu. Tam yanıtta trombosit sayısı $<400.000/\text{mm}^3$, lökosit $<10.000/\text{mm}^3$, semptom yok, dalak boyutu normal olanlar yer aldı. Kısmi yanıt için trombosit sayısı $<600.000/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısında başlangıca göre %50 azalma kabul edildi. Bu kriterlerin hiçbirisini karşılamayanlar yanıtız olarak değerlendirildi. Buna göre 150 ET'li hastamızın 43'ü (%28,6) tam yanıtılı, 68'i (%45,3) kısmi yanıtılı ve 49'u (%32,6) yanıtız olduğu görüldü. Tam ve kısmi yanıtı içeren toplam yanıt oranı %84,6 olarak saptandı (Tablo-28).

Tablo-28: ET'li olgularımızın tedaviye yanıt durumları.

TEDAVİYE YANIT DEĞERLENDİRİMİ		
HASTA SAYISI	150	%
TAM YANIT Trombosit<400.000/mm ³ , ve semptom yok, ve Dalak normal, ve lökosit<10.000/mm ³	43	28,6
KİSMİ YANIT Trombosit≤600.000/mm ³ veya bazale göre %50 oranında azalma	84	56,0
YANITSIZ Kısmi yanıt da dahil hiç yanıt olmaması	23	15,3

ET: Esansiyel Trombositemi

Tedaviye yanıt durumunu JAK2 gen mutasyonu olup olmadığına göre inceledik. JAK2 pozitif olgularımızın 21'inde (%48,8) tam yanıt, 32'inde (%41,7) kısmi yanıt elde edildi. Toplam yanıt (tam+kısmi yanıt) oranı %44 idi. Yanıtsız JAK2 pozitif hasta sayısı 11 (%47,8) idi. JAK2 negatif olgularımızın 22'sinde(%51,2) tam yanıt, 49'unda (%58,3) kısmi yanıt elde edildi. Toplam yanıt oranı %56 idi. Yanıtsız JAK2 negatif hasta sayısı 12 (%52,7) idi. JAK2 gen mutasyonu pozitif ve negatif olgular arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,701) (Tablo-29).

Tablo-29: JAK2 gen mutasyonu olan ve olmayan ET'li olguların tedaviye yanıt durumları.

TEDAVİ YANIT	JAK2 POZİTİF	JAK2 NEGATİF
TAM YANIT	21 (%48,8)	22 (%51,2)
KİSMİ YANIT	35 (%41,7)	49 (%58,3)
TOPLAM YANIT	56 (%44)	71 (%56)
YANITSIZ	11 (%47,8)	12 (%52,7)

p=0,701 ET: Esansiyel Trombositemi, JAK: Janus Kinaz,

ET'li hastalarımızın tedaviye yanıt durumlarını aldıkları tedavi modalitelerine göre karşılaştırdık. HÜ+ASA alan grupta tam yanıt oranı %53,5 (23 olgu), kısmi yanıt oranı %48,8 (41 olgu), yanıtız olanların oranı %47,8 (11 olgu) saptandı. An+ASA tedavisi alan grupta tam yanıt oranı %34,9 (15 olgu), kısmi yanıt %32,1 (27 olgu), yanıtız olanların oranı %30,4 (7 olgu) bulundu. Tekli ASA alan grupta tam yanıt oranı %4,7 (2 olgu), kısmi yanıt %15,5 (13 olgu), yanıtız olanların oranı %17,4 (4 olgu) tespit edildi. İFN alan 1 olgu ise tam yanıtılı olup oran %4,7 idi. HÜ+An+ASA kombinasyon tedavisi alan (HÜ+AN+ASA) 6 olgunun 2'si tam yanıtılı (%4,7), 3'ü kısmi yanıtılı (%3,6), 1'i (%4,3) yanıtız olarak saptandı. Tedavi grupları arasında yanıt oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,578).

Tablo-30: Çeşitli tedavi modalitelerine göre yanıt durumları.

YANIT	TEDAVİ					Toplam
	HÜ+ASA	An+ASA	ASA	İFN	HÜ+An+ASA	
Tam yanıt	23 %53,5	15 %34,9	2 %4,7	1 %2,3	2 %4,7	43 %100
Kısmi yanıt	41 %48,8	27 %32,1	13 %15,5	0 %0	3 %3,6	84 %100
Yanıtız	11 %47,8	7 %30,4	4 %17,4	0 %0	1 %4,3	23 %100
Toplam	75 %50	49 %32,7	19 %12,7	1 %0,7	6 %4,0	150 %100

ET: Esansiyel Trombositemi, **HÜ:** Hidroksiüre, **An:** Anagrelid, **ASA:** Asetil salisilik asit, **İFN:** İnterferon

TARTIŞMA VE SONUÇ

ET genellikle erişkin çağında, kadınlarda görülen ve ortalama tanı yaşı 50-60 olan bir hastalıktır. Hastaların %20'sinde ise 40 yaşın altında görülebilmektedir ve bunlar genellikle 30 yaşın altında genç, kadın hastalardır (159). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak ortalama yaş 55 olup, kadınlarda hastalığın daha fazla oranda olduğu görüldü (K/E: 1,9). ET'li 605 hastanın incelendiği bir araştırmada tanı anındaki ortalama yaş 50, kadın/erkek oranı 1.7 olarak bulunmuştur (160).

Mevcut çalışmalara bakıldığında ET'li hastaların %40 ile %50'sinde splenomegali görülürken (161-163), çalışmamızda ise hastaların %19,5'inde splenomegali izlendi. Daha az oranda splenomegali tespit edilmesinin nedeni, hastaların sadece fizik muayene bulgularının incelenmiş olması ve her hastaya abdominal görüntüleme yapılamaması nedeniyle splenomegalinin sınırdaki olduğu olguların tespit edilememiş olabileceği düşünüldü.

ET'li hastalarda trombosit sayısında devamlı ve açıklanamayan bir artış vardır. Trombosit seviyesi çoğunlukla $450000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde iken bazı vakalarda 1 milyon/ mm^3 'ün üzerine çıkabilir. Kemik iliği biyopsisinde de megakaryositer seri hiperplazisi dikkati çekmektedir (53,164). Passamonti ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada, 605 ET hastasının %28'inde trombosit değeri $1.000.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır (59). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak ortalama trombosit seviyesi $1.061.800/\text{mm}^3$ bulunmuş, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulgularında ise değişik derecelerde megakaryositer seri hiperplazisi gözlenmiştir. MPH'larda LDH yüksekliği gözlenebilmektedir (55). Sagripanti ve arkadaşlarının (165) çalışmasında %51 hastada LDH yüksekliği bulunmuştur. Hastalarımızın %38,4'ünde LDH yüksekliği mevcuttu.

Passamonti ve arkadaşlarının (59) 605 ET hastasının araştırıldığı çalışmasında takip sırasında %11 hastada tromboz geliştiği saptanmıştır. En sık arteriyel tromboemboli (%77) görülmüştür. Tromboembolik olayların %26'sı iskemik inme, %27'si geçici iskemik atak, %18'i akut miyokard

infarktüsü, %14'ü alt ekstremitelerde derin ven trombozu, %9'u abdominal venlerde derin ven trombozu ve %6'sı periferik arteriyel tromboz olarak görülmüştür. Takip sırasında tromboz için kümülatif risk 5 yılda %5, 10 yılda %14 olarak bulunmuş. Bu çalışmada literatür bilgilerine göre daha az oranda tromboembolizm görülmüştür. Bir meta-analizde ET'li hastalarda tromboembolizm %26.4 (%18.9 arteriyel ve %8.3 venöz) oranında olup en sık görülen komplikasyon idi (166). Bizim çalışmamızda tromboembolik olaylar en sık komplikasyon olup hastaların %70'inde mevcuttu. Bunların en çoğu arteriyel olup (%44), koroner arter hastalığı (%25) 1.sıradaydı.

Olgularımızda diğer bir komplikasyon grubu olan kanama 2. sıklıkta idi (%20). Kanamalardan en sık görülen GİS kanaması (3 olgu) 2. sıklıkta burun kanaması (2 olgu) tespit edildi. Brodmann ve arkadaşları (167) MPH'larda en sık görülen komplikasyonun hemorajik olaylar olduğunu rapor etmişlerdir (%67). Bunların arasında PV ve PMF'de en sık görülen komplikasyon iken ET'de ikinci sıklıkta görülen komplikasyonu oluşturmaktaydı. Mukokutanöz (%35), gastrointestinal (%27) ve intraoküler (%4) kanamalar sık bulunmuştur. Başka bir çalışmada (61) MPH'larda ikinci sıklıkta görülen komplikasyon hemorajik olaylar bulunmuştur (%29). En sık epistaksis (%14), mukokutanöz kanamalar (%8) ve gastrointestinal kanamalar (%6) görülmüştür. Kanama görülen hastaların %42'si antikoagülan veya anti-agregan ilaç almaktaydı. Bizim çalışmamızda tüm hastalar antiagregan kullandığı için ayırım yapılamamıştır. Trombosit sayımları 1.000.000/mm³'ün üstündeki değerlerde öncelikle edinsel von Willebrand hastalığına bağlı hemoraji ile ilişkili olduğu bilinmektedir (168, 169). Ancak yapılan bir çalışmada hemorajik komplikasyon gelişen MPH'lı hastalarda ortalama trombosit sayısı 815.000/mm³ olarak saptanmıştır (170).

Yapılan çalışmalarda takip sırasında vasküler komplikasyonlarla ilgili olarak, 60 yaşın üstündeki hastalarda tromboembolik komplikasyonlar için riskin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu saptanmıştır (56,171). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tromboembolizmi olan hastaların %62,8'i ≥60 yaş, %37,1'i <60 yaş idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.003). Yine tromboza katkıda bulunan faktörler logistik regresyon

analizi ile incelendiğinde çalışmamızda yaşın (≥ 60) en önemli faktör olduğu, ancak lökosit sayısı ($>11.000/\text{mm}^3$) ($p=0,459$), trombosit sayısı ($>1.000.000/\text{mm}^3$) ($p=0,171$), hemogloblin düzeyinin ($<12\text{g/dl}$) ($p=0,336$) önemli bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Çok yüksek trombosit sayısının da ($>1.500.000/\text{mm}^3$) tromboembolizme etkisi yoktu ($p=1,00$). Trombozis ve lökositozis arasında ilişki olduğunu gösteren güncel çalışmalar vardır (172,173). Bir çalışmada ET'de tanı anında lökosit değeri $15.000/\text{mm}^3$ ve üstü olan hastalarda tromboembolizm daha sık gözlenmiştir ($p=0.017$) (56). Ancak yapılan farklı çalışmalarda karşıt görüşler bildirilerek lökositozla tromboembolizm arasında bir bağlantı bulunmamıştır (59,174). Trombosit sayısı $1.000.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki trombosit değerleri çok daha sık olarak trombozla ilişkili olduğu bilinmektedir (175). Çeşitli çalışmalarda da $1.000.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki trombosit sayısının ($p=0.04$) tromboz için anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir (59). Ancak trombosit sayısı ile tromboembolik olaylar arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (176).

ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyonu pozitifliği önemli bir yere sahiptir ve tanı için bir kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır. ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyonu sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, 2008 yılında Lieu ve ark.'nın (177) Taiwan'da yaptığı çalışmada %59, 2008 yılında Wong ve ark.'nın (178) Çin'de yaptığı çalışmada %63, 2009 yılında Wong ve ark.'nın (179) Asya'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada %34, 2009 yılında Cho ve ark.'nın (180) yaptığı çalışmada %56,5 ve 2009 yılında Bang ve ark.'nın (181) Kore'deki çalışmalarında %61 oranında JAK2 gen mutasyonu pozitifliği saptanmıştır. ET'li hastaların incelendiği çalışmalardan yapılan meta-analizde 2436 hastanın 1375'inde (%56.5) JAK2 mutasyonu pozitif olduğu görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda da ET'li hastalarda %44 oranında JAK2 gen mutasyonu pozitifliği tespit edilmiş olup, yapılan çalışmalarla benzer oranda bir pozitiflik görülmüştür. İncelenen çalışmalarda cinsiyetler arasında JAK2 gen mutasyonu açısından fark saptanmamış olup (182,183), bizim çalışmamızda da cinsiyet ile mutasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,251$).

Palandri ve ark.'nın (182) çalışmalarında ET'li hastalarda JAK2 gen mutasyonu pozitif olanlarda splenomegalinin anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir. Lieu ve ark.'nın (177) 108 myeloproliferatif hastalığı inceledikleri çalışmalarında, JAK2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda belirgin splenomegali olduğu görülmüştür. Cho (180), Kittur (182) ve Antolioni'nin (185) yaptığı çalışmalarda ise JAK2 ile splenomegali arasında bağlantı gösterilememiştir. Çalışmamızda JAK2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda splenomegalinin fazla oluşu anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeninin ise splenomegali tespit edilen hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

ET'de JAK2 mutasyonu ileri yaş, yüksek hemoglobin seviyesi, artan lökosit sayısı ve düşük trombosit sayısı ile ilişkilendirilmiştir (34,182,185). Campbell ve ark'ı (32) 2005'te ET'nin subtiplerini tanımlamışlar ve JAK2 pozitif olan ET grubunun PV ile fenotipik benzerliklerini tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda yaş ($p=0,058$) ve lökosit sayıları ($p=0,238$) açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ancak hemoglobin seviyesi açısından JAK2 pozitiflerde daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$).

Üçyüzsekseneyedi çalışmanın incelendiği 2436 ET'li hastanın meta-analizinde JAK2 mutasyon varlığı ile tromboembolizm birlikteliğinde istatistiksel olarak hayli anlamlı (%90) bir artış saptanmıştır. Çalışma JAK2'nin tromboembolizm ile ilişkili bir gösterge olduğunu göstermekte ve rasyonel tedavi planında mutasyon durumunun rolünü belirlemeye yönelik gelecek çalışmalara olan gereksinimin altını çizmiştir (166). Son yıllarda birçok araştırmacı JAK2 gen mutasyonu ile komplikasyonlar arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Vannuchi ve ark.'nın (186) çok merkezli retrospektif çalışmalarında 639 ET hastası incelenmiş ve JAK2 V617F gen mutasyonu olan hastalarda total kardiyovasküler olayların anlamlı olarak arttığı görülürken, takip sürecinde arteriyel ve venöz olayların da belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Larsen ve ark.'nın (187) 2008 yılındaki yayınlarında JAK2 gen mutasyonu olan ET'lilerde yüksek prevalansta arteriyel tromboz olduğunu göstermişlerdir. Lusanna ve ark. (188) sistematik gözden

geçirmede JAK2 ile tromboz riskini değerlendirdikleri verilerinde ET'li hastalarda tromboz riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Patriarca ve ark.'nın (189) 2010 yılında 106 ET hastasının retrospektif olarak incelemesi sonucunda JAK2 gen mutasyonu pozitifliğinin tromboz açısından riski artırdığını tespit etmişler ayrıca $1.000.000/\text{mm}^3$ üzeri trombosit değeri olan hastalarda JAK2 gen mutasyonu pozitifliği varlığında kanama açısından da risk teşkil ettiğini göstermişlerdir. Buna karşıt olarak birkaç çalışmada JAK2 mutasyon durumu ve tromboembolizm arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (79,190). Bizim olgularımızda görülen tromboz ve kanama komplikasyonlarıyla JAK2 gen mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$).

ET'li hastalarda $1.500.000/\text{mm}^3$ üzeri trombosit değeri, yaşın 60'ın üzerinde olması ve tromboz veya kanamalı olay geçirmiş olmak yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmektedir (191). Olgularımızda tanı sırasında trombosit değeri $1.000.000/\text{mm}^3$ üzeri olanlarda %53,3'ünde, $1.500.000/\text{mm}^3$ üzeri olan hastaların %29,4'ünde ve 60 yaşın üzerinde olan hastaların %39,6'ında tromboz ve/veya hemoraji komplikasyonu görüldü. Carobbio ve ark.'nın (192) bir başka çalışmasında ise yüksek riskli olarak sınıflandırılan ET hastalarında JAK2 V617F mutasyonu sıklığının arttığı görülmüştür. Benzer bir ilişki, bizim yüksek riskli ET olgularımızda da izlendi ($p=0,009$). Carobbio ve ark.'nın 891 ET'li olgu içeren başka bir çalışmasında (193) arteriyel trombozis için risk faktörlerini ≥ 60 yaş, önceki trombozis öyküsü, kardiyovasküler risk (KVR) faktörlerinin varlığı, lökosit sayısının $>11.000/\text{mm}^3$ olması ve JAK2 V617F mutasyonu varlığı olarak bildirmişlerdir. İlginç olarak $>1.000.000/\text{mm}^3$ yüksek trombosit sayısı azalmış arteriyel trombozis riski ile birlikte bulunmuştur. Bununla birlikte aşırı trombositozis ve major kanama arasında korelasyon saptanmamıştır. Venöz trombozis için sadece erkek cinsiyetin belirleyici olduğu saptanmıştır. Barbui ve ark. (194) IPSET trombozis modeli için de bu risk faktörlerini kullanmışlardır. Yaşın ≥ 60 olması (1 puan), önceki trombozis öyküsü (2 puan), KVR faktörlerinin varlığı (1 puan), lökosit sayısının $>11.000/\text{mm}^3$ olması (1 puan) ve JAK2 V617F mutasyonu varlığı (2 puan) olarak bildirmişlerdir. Buna göre <2 puan düşük

risk, 2 puan orta risk, >2 puan yüksek risk grubu olarak belirlendi. Ancak son çalışmalarda (70) trombohemorajik risk modeli açısından düşük (<60 yaş, önceki trombozis öyküsü olmaması, <1.000.000/mm³ trombosit sayısı) ve yüksek risk (≥60 yaş, trombozis öyküsü olması) olarak 2 risk grubuna ayrılması daha çok benimsenmiştir. Bizim çalışmamızda da olgularımız bu şekilde sınıflandırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada 17 ET hastasının %12'sinde ve 59 PV hastasının %8'inde ilk tanıdan 3-11 yıl sonra başlayan sekonder miyelofibrozis izlenmiştir (167). Bu vakalarda, bazı yazarlar ilk tanıyı sorgulamaktadırlar ve hastalığı yeniden sınıflandırarak PMF olarak sınıflandırmayı tercih etmektedirler (195). Başka bir çalışmada ET teşhisinden sonra 605 hastanın %2,8'sinde ortalama 9 yıllık takipte miyelofibroza ilerleme görülmüştür. ET sonrası miyelofibrozun kümülatif riski zamanla artma göstermiştir (59). ET'li hastaların incelendiği meta-analizde miyelofibrozise ilerleme %3 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada ET'nin sekonder miyelofibrozise veya lösemiye ilerlemesinin JAK2 mutasyonu pozitifliğinden etkilenmediği görülmüştür (166). Tefferi (70) sağkalım için risk faktörlerini, yaşlılık (≥60 yaş), lökositoz (≥11.000/mm³), trombozis (arteriyel veya venöz) olarak belirlemiştir. Benzer biçimde anemi ve aşırı yüksek trombositoz (1.500.000/mm³) birlikteliği lösemik dönüşüm riskini artırmaktadır. Fibrotik progresyon için risk faktörleri ise yaşlılık, anemi ve JAK2 V617F yokluğu olarak ifade edilmiştir. Geriye dönük inceleme yaptığımız çalışmamızda miyelofibrozis ve akut lösemiye dönüşüm belirlenmemiştir. Passamonti ve arkadaşlarının (59) çalışmasında, çalışma süresince 605 ET hastanın %10.6'sının yaşamını yitirdiği gözlenirken ortanca sağkalım süresi 22.3 yıldır. Sağkalım olasılığının 5 yılda %97, 10 yılda %88 ve 15 yılda %79 olarak bulunmuştur. Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizine göre erkek cinsiyet, 60 üzeri yaş, anemi, normalin üst limitinden daha yüksek seviyede LDH seviyesi, en az bir tromboz geçmişi sağkalım için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Passamonti ve arkadaşları (65) yaptıkları başka bir çalışmada, ET'nin kronik bir hastalık olduğunu ve beklenen yaşam süresinin genel popülasyondan farklı olmadığını belirtmişlerdir. Ölümler

lösemi veya miyelofibroza dönüşüm veya trombotik ya da hemorajik komplikasyonlara bağlıdır. Bizim çalışmamızda ölüm olgusuna rastlanmamıştır.

İlk trimester düşükleri gebe hastaların %30-40'ında gözlenir (196). Bizim kadın olgularımızın 5'inde ilk trimester tekrarlayan düşük öyküleri vardı.

Başlangıçta ET düşünülen hastaların doğru ET ve erken/prefibrotik ET den ayırımı çok önemlidir. PMF agresif klinik seyri ve kötü prognozu ile MPH'ların en kötü tipidir. Doğru ET tanısından sonra tedavi stratifikasyonu medikal öykü (yaş, önceki tromboz), klinik değerlendirme (kardiovasküler risk faktörleri, komorbiditeler, sistemik hastalıklar), laboratuvar incelemeleri (lökositozis, aşırı trombositosis, anemi) ve eğer mevcutsa daha fazla sofistik analizlere (CD34 sayımı, JAK2 V617F homozigotluğu ve mutant alel yükü) dayanarak yapılır (197). Risk sınıflamasına göre tedavi belirlenir. Halen kullanılan tedavi yöntemleri ne lösemiye ne de miyelofibroza dönüşümü azaltmaz, sağkalıma da etkisi yoktur. Bu nedenle agresif tedavi gereksizdir. İstenen tedavi hedeflerine ulaşmak için güncel geleneksel tedavi araçları gözlem, düşük doz aspirin, hidroksiüre, anagrelid ve interferon- α 'dır. ET tanılı hastalarda bu tedavi modaliteleri tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (197). Düşük riskli ET'li hastalarda ilk basamak tedavi seçeneği aspirin ve hatta sadece gözlemdir. Aspirin mikrovasküler sorunlardan kaynaklanan şikayetleri giderir ve tromboz riskini azaltır. Eğer aspirinle şikayetler azalmıyorsa veya hastanın risk grubu orta/yükseğe sitoredüktif tedavi önerilir. Sitoredüktif tedavide ilk seçenek hidroksiüre'dir (64,70). Hidroksiüre PV ve ET alt gruplarında en yaygın olarak tercih edilen ilaçtır. Günümüzdeki kanıtlar hidroksiüre kullanımını kanıtlanmış etkinliği nedeniyle sitoredüktif ajan olarak ilk tercih edilmesi gereken ajan olduğunu desteklemektedir (198,199). 'Bergamo' çalışmasında (200) 114 yüksek riskli hasta tedavisiz izlenen ve hidroksiüre alan grup olarak 2'ye ayrılmış; hidroksiüre alan grupta tromboz gelişen hastaların yüzdesi %24'ten %3.6'ya düşmüştür. Bizim çalışmamızda da hidroksiüre en sık kullanılan ilaçtı. Hastaların %50,7'si hidroksiüre almıştı/almaktaydı. Anagrelid %32, IFN- α %0,7 hasta kullanmıştı/kullanmaktaydı. Anti-agregan olarak hastaların hepsi

asetil salisilik asit (aspirin) kullanmıştı/kullanmaktaydı. Aspirinin PV ve ET hastalarında yapılan çalışmalarda trombotik riski azaltmada yararlı olabileceği düşünülmektedir (67,201). Bu nedenle düşük riskli ET hastalarına düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir (202). Günümüzdeki veriler PV ve ET hastalarında hidroksiüre ve aspirinin terapötik değerini desteklemektedir. Randomize çalışmalar anti-agregan tedavi ile kombine olarak hidroksiüre'nin plasebo veya anagrelidde kıyasla ET'de trombotik komplikasyonları azalttığını göstermiştir (64). Anagrelid ile tedavi edilen hastalar arteriyel tromboz veya hemoraji için belirgin biçimde artmış bir risk altında iken venöz tromboz gelişiminde azalmış risk bulunmuştur. Bu çalışmada JAK2 mutasyon analizi, anagrelid tedavisine ilişkin artan arteriyel tromboz riskinin JAK2 pozitif ET hastalarında görüldüğünü ancak JAK2 negatif ET hastalarında görülmediğini ortaya çıkarmıştır (34). Benzer çalışmada JAK2 mutasyonu olan hastaların daha düşük dozlarda hidroksiüre tedavisine daha iyi yanıt verdikleri, trombositozun mutasyon olmayan gruba göre daha iyi kontrol edildiği gösterilmiştir (64). Bizim çalışmamızda JAK2 pozitif grupta daha yüksek tam yanıt elde edildi (p=0.040). Buna göre JAK2 pozitif grupta sitoredüktif tedavinin daha etkili olduğu söylenebilir. Lökositoz, JAK2 mutasyonu ve artan tromboz riski arasındaki üçlü ilişki nedeniyle trombosit spesifik ilaç olan anagrelid hidroksiüre karşısında ikinci derecede kalmıştır (64). Hidroksiüre seçici olmayan bir sitoredüktif ajan olarak, hem trombositleri hem de lökositleri hedef almak suretiyle ET hastalarında tromboz riskini azaltmada oldukça etkili olmaktadır (203). Yüksek riskli hastalarda trombosit sayısını 400.000/mm³'nin altına düşürülmesi hedeflenmektedir. Eğer hidroksiüre semptomları veya trombositozu yeterince kontrol edemiyor veya yan etkileri nedeniyle kullanılamıyorsa anagrelid kullanılabilir (72). Anagrelid, hidroksiüre'nin olası lökomojenik etkisinden dolayı genç hastalarda tercih edilmelidir. ANAHYRET çalışmasında (72) WHO kriterlerine göre tanı alan ET hastalarında anagrelid'in tromboembolik ve kanama olaylarını önlemede hidroksiüre'den aşağı olmadığı bildirilmiştir. Anagrelid alan hastalarda %63,9 ET ilişkili tromboz veya kanama görülmezken hidroksiüre grubunda bu oran %67,4 idi. Olaylar major ve minör olarak ayrıldığında anagrelid grubunda

%3,3 major, %10,6 minör olay görülürken, hidroksiüre grubunda %3,4 major, %8,1 minör olay saptanmıştır. JAK2 pozitif hastalarda trombotik olaylar her iki grup tedavi alan hastalarda eşit olarak tespit edilmiştir. Ayrıca PT1 çalışmasında (64) bildirilen anagrelid alan gruptaki arteriyel olay yüksekliğinin bu çalışmada düşük oranda saptanması özellikle önemlidir. Aynı çalışma bu hastalarda anagrelid'in miyelofibrozis veya akut lösemi progresyonuna neden olmadığı, aspirin yokluğunda kanama komplikasyonlarına neden olmadığı şeklindeki önceden yayınlanan verileri doğrulamaktadır (72). Son veriler anagrelid doz azaltımı yoluyla genellikle yönetilebilir bazı kardiyovasküler yan etkilerine rağmen güvenli bir ilaç olabileceğini gözönünde bulundurmak gerektiğini göstermektedir (72). Bir çalışmada anagrelid alan 154 ET hastası ELN yanıt kriterlerine göre değerlendirilmiş; tam yanıt %56, kısmi yanıt %30,5 yanıtız %13,5 olarak bulunmuştur (204). Bizim çalışmamızda tekli anagrelid alan hasta yoktu. ASA ile birlikte kullanımı söz konusu idi. Tam yanıt oranı %34,9, kısmi yanıt oranı %32,1 yanıtızların oranı %30,4 saptandı. Sadece kısmi yanıt açısından benzerlik vardı. Tam yanıt oranımız düşük, yanıtızların oranı ise yüksekti. Bu durum muhtemelen tedavi modalitelerimizin homojen olmamasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. ANAHYDRET çalışmasında (72) ilaç yan etkilerinin oranı bakımından hidroksiüre ve anagrelid arasında anlamlı fark saptanmamış, hidroksiüre grubunda enfeksiyöz olaylar, lökopeni ve anemi daha yaygınken anagrelid grubunda kardiyak olaylar (hipertansiyon, çarpıntı) daha sık görülmüştür. Çalışmamızda hem hidroksiüre hem de anagrelid alan grupta önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır ve ilacı yan etkisi nedeniyle bırakan hasta olmamıştır. Sadece HÜ+An kombine kullanan grupta derin anemi (Hb: 8g/dl) gözlenmiştir.

Hamile veya doğurganlık çağındaki hastalarda interferon alfa kullanılabilir. Bir meta-analizde İFN tedavisi ile dalak büyüklüğünde %32 oranında azalma, %75-88 hematolojik yanıt oranı elde edilmiştir (75). Bizim de 1 olgumuz gebelik nedeniyle İFN+ASA kullanmaktaydı ve bu olgumuzda tam yanıtı ulaşıldı.

Alkilleiyici ilaçlar (busulfan, klorambusil) ise lösemi yapıcı yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır, çok yaşı ve beklenen ömrü az olan hastalarda kullanılabilir (11,51,74). JAK2 inhibitörleri de ET tedavisinde deneysel amaçlı kullanılmaktadırlar (80,82,195). JAK2 inhibitörleri JAK2 gen mutasyonlu ET olgularında kan sayımlarını kontrol altına almada, splenomegaliyi geriletmede ve hastalıkla ilişkili semptomları iyileştirmede etkili olabilmektedir (80).

Sonuç olarak ET literatür araştırması, klinik çalışmalar, yorumlar, klavuzlar ve uzman görüşleri üzerine özellikle odaklanılarak yapıldı. ET olgularında tanı anında görülen trombozitoz, splenomegali ve kemik iliği bulguları değerlendirilerek; kanama ve tromboz sıklığının arttığı, JAK2 gen mutasyonu pozitifliğinin komplikasyonlarda bir artışa neden olduğu görüldü. Bundan dolayı JAK2 gen mutasyonu pozitif saptanan hastalarda tromboz ve kanama komplikasyonları açısından daha dikkatli olunması ngrld. Diğer çalışmalarla benzer oranda saptanan JAK2 gen mutasyonu pozitifliğinin tanı için önemli bir kriter olabileceği ve trombozis için yeni bir risk faktörü olduğu saptandı. JAK2 inhibitörleri için de uygun hedef olan JAK2 gen mutasyonu ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünüldü. ET hastaları için tedavi kararının en önemli adımıının risk değerlendirmesi olduğu görüldü. Klinik karar verme ET hastasının yaş ve önceki tromboz öyküsünün tespiti ile başlamaktadır. ET'de tedavi hedefleri trombozis ve kanamadan kaçınarak ET ilişkili semptomları tedavi etmek, yaşam kalitesini düzeltmek ve malign transformasyon ve/veya post-ET miyelofibrozis riskini en aza indirmektir. Yüksek riskli hastaların daha yakından izlenmesi ve özellikle komplikasyon görülmemiş yüksek riskli hastalarda komplikasyonlar açısından önlem alınması gerekmektedir. Trombozitoz ve lkositozisi azaltmak (ELN yanıtı) eğer eşlik eden risk faktörlerini (hasta ilişkili; yaş, önceki olaylar, KVR faktörleri, ET ilişkili; JAK2 V617F mutasyonu) iyi kontrol edilmezse vasküler komplikasyonlardan kaçınmak için yeterli olmayabilir (198). ET ve PV için 2009'da kabul edilen ELN yanıt kriterleri bir dizi güncel klinik çalışmada son nokta olarak kabul edildi. Ancak bunların yanıtı yeterince tahmin etmediği veya klinik olarak hastanın yararına olacak gerekli ölçümleri sağlayamadığı görüldü (205). Yeni tedavi ajanları için yapılan klinik çalışmaları

karşılaştırmak ve yorumlamak için yanıt kriterlerinin standardize edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.
3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
4. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(12):1177-84.
5. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2002;117(4):796-808.
6. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):673-83.
7. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-9.
8. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289-301.
9. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24(6):1128-38.
10. Klco JM, Vij R, Kreisel FH, Hassan A, Frater JL. Molecular pathology of myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(4):602-15.
11. Harrison C. Rethinking disease definitions and therapeutic strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:129-34.
12. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 2008;22(5):905-14.
13. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol*. 2002;118(3):786-90.
14. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008;93(11):1645-51.

15. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol.* 1997;34(1):29-39.
16. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(4 Pt 2):417-21.
17. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999;61(1):10-5.
18. Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y, Selinger HA. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2008;83(5):359-62.
19. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol.* 1997;15(4):173-89
20. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8(3):556-62.
21. Randi ML, Putti MC, Scapin M, et al. Pediatric patients with essential thrombocythemia are mostly polyclonal and V617FJAK2 negative. *Blood.* 2006;108(10):3600-2.
22. Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L, et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1048-53.
23. Hoagland HC, Silverstein MN. Primary thrombocythemia in the young patient. *Mayo Clin Proc.* 1978;53(9):578-80.
24. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood.* 1981;58(5):916-9.
25. Jacobsson S, Carneskog J, Ridell B, Wadenvik H, Swolin B, Kutti J. Flow cytometric analysis of megakaryocyte ploidy in chronic myeloproliferative disorders and reactive thrombocytosis. *Eur J Haematol.* 1996;56(5):287-92.
26. Taksin AL, Couedic JP, Dusanter-Fourt I, et al. Autonomous megakaryocyte growth in essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis is not related to a c-mpl mutation or to an autocrine stimulation by Mpl-L. *Blood.* 1999;93(1):125-39.

27. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood*. 1998;92(1):46-52.
28. Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, et al. Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood*. 1997;90(10):4031-8.
29. Mele A, Visani G, Pulsoni A, et al. Risk factors for essential thrombocythemia: A case-control study. Italian Leukemia Study Group. *Cancer*. 1996;77(10):2157-61.
30. Falchetta R, Sacerdote C, Bazzan M, et al. [Occupational and environmental risk factors for essential thrombocythemia: a case-control study]. *G Ital Med Lav Ergon*. 2003;25 Suppl(3):9-12.
31. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA, Samuelsson J, Bjorkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112(6):2199-204.
32. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009;41(4):446-9.
33. Bunn F, Aster JC. Kan Hastalıklarının Patofizyolojisi: Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Miyelodisplastik Sendromlar. Çev.ed. Soysal T, Ören H, Demir M, Haznedaroğlu İ, Özkalemkaş F, Bolaman Z, Sönmez M İstanbul Tıp Kitabevi, 1. Baskı, İstanbul, 2013;20:237.
34. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9501):1945-53.
35. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:621-8.
36. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2452-66.
37. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2991-9.
38. Schaub FX, Looser R, Li S, et al. Clonal analysis of TET2 and JAK2 mutations suggests that TET2 can be a late event in the progression of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;115(10):2003-7.
39. Beer PA, Jones AV, Bench AJ, et al. Clonal diversity in the myeloproliferative neoplasms: independent origins of genetically distinct clones. *Br J Haematol*. 2009;144(6):904-8.
40. Beer PA, Delhommeau F, LeCouedic JP, et al. Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2010;115(14):2891-900.

41. Plo I, Nakatake M, Malivert L, et al. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112(4):1402-12.
42. Zhao R, Follows GA, Beer PA, et al. Inhibition of the Bcl-xL deamidation pathway in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2778-89.
43. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-90.
44. Rocca B, Ciabattini G, Tartaglione R, et al. Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. *Thromb Haemost*. 1995;74(5):1225-30.
45. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2005;33(5):523-30.
46. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2010;85(2):97-100.
47. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood*. 1984;64(5):981-5.
48. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3):352-75.
49. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1211-9.
50. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. www.uptodate.com (last literature review version 19.2:May 2011; This topic last updated: January 21, 2011. 2011 [updated 21 January 2011]).
51. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86(3):292-301.
52. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol*. 1997;34(1):29-39.
53. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol*. 2010;91(2):174-9.
54. Tefferi A. Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia. www.uptodate.com (last literature review version 19.2:May 2011; This topic last updated: March 15, 2011. 2011 [updated 2011]).
55. Tefferi A. Essential thrombocythemia and thrombocytosis. In *Wintrobe's Clinical Hematology 12* (ed. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009;1352-60.

56. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):159-66.
57. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia.* 2007;21(2):270-6.
58. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.* 2005;19(5):243-52.
59. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008;93(11):1645-51.
60. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: the John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leuk Res.* 2012;36(12):1481-9.
61. Radaelli F, Colombi M, Calori R, et al. Analysis of risk factors predicting thrombotic and/or haemorrhagic complications in 306 patients with essential thrombocythemia. *Hematol Oncol.* 2007;25(3):115-20.
62. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2732-6.
63. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica.* 2007;92(1):135-6.
64. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353(1):33-45.
65. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
66. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3179-84.
67. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24.
68. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood.* 2010;116(8):1205-10; quiz 387.
69. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets.* 2006;17(8):528-44.

70. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(3):285-93.
71. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1132-6.
72. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013;121(10):1720-8.
73. Tefferi A. Prognosis and treatment of essential thrombocythemia. www.uptodate.com Last literaturereview version 19.2: May 2011. This topic last updated: May 31, 2011.
74. Beer PA, Green AR. Essential thrombocythemia. In Williams Hematology 8th (ed. Kauhansky K Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J), McGraw- Hill Companies, New York 2010 pp 1237-47.
75. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008;22(11):1990-8.
76. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Pegylated interferon alpha-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5418-24.
77. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood.* 2007;110(2):485-9.
78. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood.* 2008;111(2):666-71.
79. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol.* 2005;131(2):208-13.
80. Santos FP, Verstovsek S. JAK2 inhibitors: what's the true therapeutic potential? *Blood Rev.* 2011;25(2):53-63.
81. Okoli S, Harrison C. Emerging treatments for essential thrombocythemia. *J Blood Med.* 2011;2:151-9.
82. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget.* 2011;2(6):485-90.
83. Toyama K, Karasawa M, Yokohama A, et al. Differences in the JAK2 and MPL mutation status in the cell lineages of the bcr/abl-negative chronic myeloproliferative neoplasm subtypes. *Intern Med.* 2011;50(21):2557-61.
84. Constantinescu SN. A new era for small molecule screening: from new targets, such as JAK2 V617F, to complex cellular screens. *J Cell Mol Med.* 2009;13(2):212-4.

85. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(4):385-93.
86. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-87.
87. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:636-42.
88. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):673-83.
89. Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich SH, Chan G, O'Shea JJ. Therapeutic targeting of Janus kinases. *Immunol Rev.* 2008;223:132-42.
90. Flex E, Petrangeli V, Stella L, et al. Somatically acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med.* 2008;205(4):751-8.
91. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005;434(7037):1144-8.
92. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008;112(6):2190-8.
93. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7(4):387-97.
94. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE, 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol.* 2004;5(12):253.
95. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20059-63.
96. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell.* 1998;93(3):373-83.
97. Karaghiosoff M, Neubauer H, Lassnig C, et al. Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity.* 2000;13(4):549-60.
98. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity.* 2006;25(5):745-55.
99. Nosaka T, van Deursen JM, Tripp RA, et al. Defective lymphoid development in mice lacking Jak3. *Science.* 1995;270(5237):800-2.
100. Thomis DC, Gurniak CB, Tivol E, Sharpe AH, Berg LJ. Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking Jak3. *Science.* 1995;270(5237):794-7.
101. Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994;264(5164):1415-21.

102. Kristensen DM, Kalisz M, Nielsen JH. Cytokine signalling in embryonic stem cells. *APMIS*. 2005;113(11-12):756-72.
103. Leonard WJ, O'Shea JJ. Jaks and STATs: biological implications. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:293-322.
104. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect*. 2005;18(4):243-9.
105. Kralovics R, Teo SS, Li S, et al. Acquisition of the V617F mutation of JAK2 is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2006;108(4):1377-80.
106. Rothlisberger B, Huber A, Bargetzi M, Mendez A, Heizmann M. JAK2 exon 12 mutation in JAK2 V617F-negative polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):586-8.
107. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356(5):459-68.
108. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):e270.
109. Tefferi A. Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(4):576-82.
110. Curtin NJ, Campbell PJ, Green AR. The Philadelphia translocation and pre-existing myeloproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2005;128(5):734-6.
111. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2 V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22(7):1299-307.
112. Renneville A, Quesnel B, Charpentier A, et al. High occurrence of JAK2 V617 mutation in refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Leukemia*. 2006;20(11):2067-70.
113. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2 V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2008;93(1):34-40.
114. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2 V617F allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952-9.
115. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2 V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21(9):1960-3.
116. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 V617F-negative myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;111(3):1686-9.

117. Martinez-Aviles L, Besses C, Alvarez-Larran A, Cervantes F, Hernandez-Boluda JC, Bellosillo B. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera or idiopathic erythrocytosis. *Haematologica*. 2007;92(12):1717-8.
118. Lakey MA, Pardanani A, Hoyer JD, et al. Bone marrow morphologic features in polycythemia vera with JAK2 exon 12 mutations. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(6):942-8.
119. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-9.
120. Teofili L, Giona F, Torti L, et al. Hereditary thrombocytosis caused by MPLSer505Asn is associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2010;95(1):65-70.
121. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;112(3):844-7.
122. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kohlmann A, Kern W, Haferlach T. Mutations of the TET2 and CBL genes: novel molecular markers in myeloid malignancies. *Ann Hematol*. 2010;89(7):643-52.
123. Bernard OA, Delhommeau F, Fontenay M, Vainchenker W. [Mutations in TET2 in myeloid cancers]. *Med Sci (Paris)*. 2009;25(10):785-8.
124. Tefferi A, Levine RL, Lim KH, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia*. 2009;23(5):900-4.
125. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, et al. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. *Leukemia*. 2009;23(7):1343-5.
126. Hussein K, Abdel-Wahab O, Lasho TL, et al. Cytogenetic correlates of TET2 mutations in 199 patients with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2010;85(1):81-3.
127. Lee SW, Cho YS, Na JM, et al. ASXL1 represses retinoic acid receptor-mediated transcription through associating with HP1 and LSD1. *J Biol Chem*. 2010;285(1):18-29.
128. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-6.
129. Hexner EO. JAK2 V617F: implications for thrombosis in myeloproliferative diseases. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):450-4.
130. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*. 2006;91(2):169-75.
131. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, et al. JAK2 V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood*. 2009;113(22):5617-23.

132. Hitoshi Y, Lin N, Payan DG, Markovtsov V. The current status and the future of JAK2 inhibitors for the treatment of myeloproliferative diseases. *Int J Hematol*. 2010;91(2):189-200.
133. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2005;128(5):583-92.
134. Forsyth T, Kearney PC, Kim BG, et al. SAR and in vivo evaluation of 4-aryl-2-aminoalkylpyrimidines as potent and selective Janus kinase 2 (JAK2) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(24):7653-8.
135. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):789-96.
136. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117-27.
137. Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(16):6224-9.
138. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):275-84.
139. Trumpp A, Wiestler OD. Mechanisms of Disease: cancer stem cells--targeting the evil twin. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(6):337-47.
140. Valent P, Deininger M. Clinical perspectives of concepts on neoplastic stem cells and stem cell-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):604-9.
141. Kvinlaug BT, Huntly BJ. Targeting cancer stem cells. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(7):915-27.
142. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011;117(21):4869-77.
143. Lasho TL, Tefferi A, Hood JD, Verstovsek S, Gilliland DG, Pardanani A. TG101348, a JAK2-selective antagonist, inhibits primary hematopoietic cells derived from myeloproliferative disorder patients with JAK2 V617F, MPLW515K or JAK2 exon 12 mutations as well as mutation negative patients. *Leukemia*. 2008;22(9):1790-2.
144. Chen X, Williams WV, Sandor V, Yeleswaram S. Population Pharmacokinetic Analysis of Orally-Administered Ruxolitinib (INCB018424 Phosphate) in Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET MF). *J Clin Pharmacol*. 2013.
145. Wernig G, Kharas MG, Okabe R, et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2 V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell*. 2008;13(4):311-20.

146. Wernig G, Kharas MG, Okabe R, et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2 V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell*. 2008;13(4):311-20.
147. Hexner EO, Serdikoff C, Jan M, et al. Lestaurtinib (CEP701) is a JAK2 inhibitor that suppresses JAK2/STAT5 signaling and the proliferation of primary erythroid cells from patients with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;111(12):5663-71.
148. Shabbir M, Stuart R. Lestaurtinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor: from bench to bedside. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(3):427-36.
149. Sanz M, Burnett A, Lo-Coco F, Lowenberg B. FLT3 inhibition as a targeted therapy for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(6):594-600.
150. Smith BD, Levis M, Beran M, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103(10):3669-76.
151. Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood*. 2010;115(6):1131-6.
152. Iyer R, Evans AE, Qi X, et al. Lestaurtinib enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in murine xenograft models of neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1478-85.
153. Younes A, Romaguera J, Fanale M, et al. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4161-7.
154. Pardanani A, Lasho T, Smith G, Burns CJ, Fantino E, Tefferi A. CYT387, a selective JAK1/JAK2 inhibitor: in vitro assessment of kinase selectivity and preclinical studies using cell lines and primary cells from polycythemia vera patients. *Leukemia*. 2009;23(8):1441-5.
155. Napper A. Drug Discovery and Development of Innovative Therapeutics--IBC's 13th Annual World Congress. Approaches to cancer therapy. *IDrugs*. 2008;11(10):705-9.
156. Shide K, Kameda T, Markovtsov V, et al. R723, a selective JAK2 inhibitor, effectively treats JAK2V617F-induced murine myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2011;117(25):6866-75.
157. Konstantopoulos K, Tassiopoulos S, Aessopos A. Spleen and liver size biometry. *Eur J Pediatr*. 2004;163(1):50; author reply 1.
158. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
159. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.

160. Fruchtman S HR. Essential Thrombocythemia. Forth edition ed. In hoffman R BE, Shattil S (Eds), editor: Elseiver; 2005.
161. Pearson TC. Primary thrombocythaemia: diagnosis and management. *Br J Haematol.* 1991;78(2):145-8.
162. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev.* 2001;15(4):159-66.
163. Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Blood Rev.* 2001;15(3):121-31.
164. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22(1):14-22.
165. Sagripanti A, Ferretti A, Nicolini A, Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed Pharmacother.* 1996;50(8):376-82.
166. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res.* 2009;33(1):67-73.
167. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Skoda RC. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol.* 2000;79(6):312-8.
168. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol.* 2005;130(2):153-65.
169. Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M, De Marco L, Girolami A. Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: a relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol.* 1986;63(1):75-83.
170. Elliott MA, Verstovsek S, Dingli D, et al. Monocytosis is an adverse prognostic factor for survival in younger patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res.* 2007;31(11):1503-9.
171. Besses C, Cervantes F, Pereira A, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia.* 1999;13(2):150-4.
172. Tefferi A. Leukocytosis as a risk factor for thrombosis in myeloproliferative neoplasms-biologically plausible but clinically uncertain. *Am J Hematol.* 2010;85(2):93-4.
173. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood.* 2009;114(4):759-63.
174. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood.* 2007;109(9):4105.
175. Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(5):1175-90, vii.

176. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer*. 1991;67(11):2926-30.
177. Lieu CH, Wu HS, Hon YC, et al. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J*. 2008;38(6):422-6.
178. Wong RS, Cheng CK, Chan NP, et al. JAK2 V617F mutation is associated with increased risk of thrombosis in Chinese patients with essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2008;141(6):902-4.
179. Wong GC, Kam GL, Koay ES. JAK2 mutations in Asian patients with essential thrombocythemia. *Intern Med J*. 2011;41(2):191-6.
180. Cho YU, Chi HS, Lee EH, Jang S, Park CJ, Seo EJ. Comparison of clinicopathologic findings according to JAK2 V617F mutation in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol*. 2009;89(1):39-44.
181. Bang SM, Lee JS, Ahn JY, et al. Vascular events in Korean patients with myeloproliferative neoplasms and their relationship to JAK2 mutation. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):547-51.
182. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer*. 2007;109(11):2279-84.
183. Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK 2V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2006;132(2):244-5.
184. Palandri F, Ottaviani E, Salmi F, et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia: correlation with clinical characteristics, response to therapy and long-term outcome in a cohort of 275 patients. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):247-53.
185. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005;19(10):1847-9.
186. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6.
187. Larsen TS, Pallisgaard N, Moller MB, Hasselbalch HC. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythemia: independence of the V617F allele burden. *Hematology*. 2008;13(2):71-6.
188. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Buller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009;124(4):409-17.
189. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R, et al. Is the absence of JAK2 mutation a risk factor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus*. 2010;8(1):21-7.

190. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Bellosillo B, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*. 2007;21(6):1218-23.
191. Ruggeri M, Finazzi G, Tositto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol*. 1998;103(3):772-7.
192. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;112(8):3135-7.
193. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-9.
194. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
195. Thiele J, Zankovich R, Steinberg T, Kremer B, Fischer R, Diehl V. Primary (essential) thrombocythemia versus initial (hyperplastic) stages of agnogenic myeloid metaplasia with thrombocytosis--a critical evaluation of clinical and histomorphological data. *Acta Haematol*. 1989;81(4):192-202.
196. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2001;66(3):152-9.
197. Haznedaroglu IC. The therapeutic goals of essential thrombocythemia under the clouds of over-treatment and under-treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(11):1431-6.
198. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol*. 2008;83(6):491-7.
199. Levine RL, Heaney M. New advances in the pathogenesis and therapy of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:76-82.
200. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-6.
201. Van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol*. 1997;97(1):179-84.
202. Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2004;89(2):215-32.
203. Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):85-6.

204. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F, et al. Clinical evaluation of the European LeukemiaNet response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Ann Hematol.* 2013;92(6):771-5.
205. Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, et al. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Br J Haematol.* 1999;104(4):730-7.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bana katkıları bulunan, başta tez danıŐmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Vildan Özkocaman olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı BaŐkanı'mız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye, eski Hematoloji Bilim Dalı BaŐkanı emekli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Tunalı'ya, Bilim Dalı'nda diğer saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, Bilim Dalı'mızdan ayrılmadan önce benim ilk çalışma yıllarımda üzerimde çok emeği olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. E. Tülay Özçelik'e ve Anabilim Dalı'mızdaki tüm değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her aşamada bana destek ve yardımcı olan başta eŐim Uzm. Dr. Faruk İrmak'a, çocuklarım Kübranur ve A. Burak İrmak'a, uzakta olsalar da manevi desteği ile hep yanımda olan anneme, babama ve kardeŐlerime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

11.01.1967 Kayseri doğumluyum. İlk, orta, lise ve üniversite eğitimimi Kayseri' de tamamladım. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'den 1989 yılında mezun oldum. Aynı yıl Samsun ili Vezirköprü ilçesi Verem Savaş Dispanseri'ne mecburi hizmet kurası ile atandım. Geçici görevle hem aynı ilçenin sağlık ocağında hem de asli görev yerim olan dispanserde 2 yıl mecburi hizmet yaptım. Kayseri Doğum ve Çocuk Bakımevi'nde 1992-1993 yılları arasında pratisyen doktor olarak çalıştım. Nisan 1993 yılı TUS sınavını kazanarak İstanbul Bezm-i Alem Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi (şimdi üniversite oldu) İç Hastalıkları Bölümü'nde asistan doktor olarak göreve başladım. İç Hastalıkları Uzmanı olmaya 1998 yılında hak kazandım. Bir yıl kadar İstanbul'da, sonrasında 2008 yılına kadar Sivas ilinde çeşitli özel polikliniklerde görev yaptım. Sivas Numune Hastanesi'ne 2008 yılında atamam oldu. Bir yıl kadar burada çalıştıktan sonra Mayıs 2009 tarihinde yapılan Yan Dal Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.'ni kazandım. Yaklaşık 4 yıldır bu bölümde yan dal araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. İngilizce bilmekteyim. Evli ve 2 çocukluyum.