T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

CALR GEN MUTASYONUNUN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDEKİ SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Gökhan Sami Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

CALR GEN MUTASYONUNUN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDEKİ SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Gökhan Sami Aydın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fehmi Hindilerden

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Meral MERT, Prof Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Müge BİLGE, Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA, Doç. Dr. İlkay ÇAKIR, Doç. Dr. Arzu ÖZDEMİR, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Mesut YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN ve Dr. Öğr. Üyesi Emine GÜLTÜRK'e,

Tez çalışma sürecimin her aşamasında ve tüm asistanlık sürecinde destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN'e, tezime bilgi ve birikimi ile yardımcı olan İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nden Doç. Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN'e ve Uzm. Dr. Tarık Onur TİRYAKİ'ye, hastanemiz Hematoloji Kliniği'nden Uzm.Dr. Elif AKSOY'a ve hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nden Uzm. Dr. Özge Nuran AKAY'a,

Uzmanlık eğitimimde klinik tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Hülya ÇETİN ÇİĞDEM, Uzm. Dr. Sema KOYUNCU, Uzm. Dr. Aslıhan BAYIR, Uzm. Dr. Ceren GÜMÜŞEL, Uzm. Dr. Eren ARSLAN DAVULCU, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Mevlüt KIYAK, Uzm. Dr. Mustafa Erhan ALTUNÖZ, Uzm. Dr. Umut KASAPOĞLU, Uzm. Dr. Mehmet DİKEÇ, Uzm. Dr. Sezin TURAN, Uzm. Dr. Muhammet Emin KUTU, Uzm. Dr. Gülçin ŞAHİNGÖZ ERDAL ve tüm uzmanlarıma,

Asistanlık sürecim boyunca bana her zaman yardımcı olan hem çok iyi bir dost hem de çok iyi bir hekim olan canım eşkıdemim Dr. Barış USLU'ya ve çok sevdiğim çalışma arkadaşlarım Dr. Eda KÜÇÜK, Dr. Büşra YOLCU, Dr. Fatih Burak UYANIK, Dr. Edanur ARSOY, Dr. Berkay AÇAR, Dr. Serdil AKIN, Dr. Zuhal ÇALIŞKAN ve Dr. Ömer AYOĞLU'na,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, desteklerini asla esirgemeyen canım ailem Zehra AYDIN, Ayhan AYDIN ve Özlem Işıl AYDIN'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Gökhan Sami AYDIN

İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR vii
TABLO LİSTESİ xi
ŞEKİL LİSTESİ xiv
ÖZET xixix
ABSTRACT xxi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER 2
2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ 3
2.2.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.2.2. Epidemiyoloji 3
2.2.3. Etyoloji 3
2.2.4. Patogenez 3
2.2.5. Klinik Özellikler 8
2.2.5.1. Semptom ve Bulgular 8
2.2.5.2. Genel Sağkalım, Lösemik ve Fibrotik Dönüşüm 9
2.2.5.3. Tromboz ve Kanama 10
2.2.6. Laboratuvar Bulguları 12
2.2.6.1. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler 14
2.2.6.2. Plazma Hormon Düzeyleri 14
2.2.6.3. Genetik Testler 14
2.2.6.4. Kemik İliği İncelemesi 15
2.2.7.Ayırıcı Tanılar 15
2.2.7.1. Reaktif Trombositoz 15
2.2.7.2. Ailesel Trombositoz 16
2.2.7.3. Polisitemi Vera 16
2.2.7.4. Primer Miyelofibrozis 16
2.2.7.5. Kronik Miyeloid Lösemi 17
2.2.7.6. Miyelodisplazi 17
2.2.8. Tedavi 17
2.2.8.1. Özel Durumlar 25

2.2.8.1.1. Gebelik ve Konsepsiyon 25
2.2.8.1.2. Cerrahi 25
2.2.9. Prognoz ve Seyir 26
2.3. CALR MUTASYONLARI 27
3.MATERYAL VE METOD 33
3.1. HASTA SEÇİMİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ 33
3.2. ETİK KURUL ONAYI 34
3.3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.3.1. Kullanılan Yöntemler 34
3.3.1.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu 34
3.3.1.1.1. DNA İzolasyonu 34
3.3.1.1.2. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalite Tayini 35
3.3.1.2. CALR Geninin 9. Eksonunda Mutasyon Analizleri 35
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 37
4.BULGULAR 38
4.1. TÜM OLGULARLA İLGİLİ GENEL İSTATİSTİK BİLGİLERİ 38
4.2. JAK2V617F+, CALR+ VE TRİPLE NEGATİF ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI 46
4.3. CALR+ VE CALR- ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI 68
4.4. CALR TİP 1, TİP 2 VE DİĞER TİP + ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI 80
4.5. TROMBOZ VE KANAMA GÖRÜLEN/GÖRÜLMEYEN GRUPLARIN ANALİZİ…. 88
4.6. SAĞKALIM VERİLERİ 101
4.6.1. Kümülatif Sağkalım Verileri 101
4.6.2. Trombozsuz Sağkalım Verileri 104
4.6.3. Lösemisiz Sağkalım Verileri 107
4.6.4. Miyelofibrozsuz Sağkalım Verileri 110
5.TARTIŞMA 113
6.SONUÇ 125
7.KAYNAKLAR 126
8.ÖZGEÇMİŞ 133
9.EKLER 134
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU 134

KISALTMALAR

AML : Akut miyeloid lösemi

ANAHYDRET : Anagrelide vs. Hydroxyurea — Efficacy and Tolerability Study in Patients with Essential Thrombocythemia

ASA : Asetilsalisilik asit, aspirin

ASXL1 : Additional Sex Combs-Like 1

Bcl-X_L : B-cell lymphoma extra large

bp : Base pair

Ca^{2+} : Kalsiyum

CALR : Calreticulin

CRP : C reaktif protein

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı Heparin

DNMT 3A : DNA metil transferaz 3A

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DVT : Derin ven trombozu

ELN : European LeukemiaNet

EPO : Eritropoetin

EPOR : EPO reseptörü

ER : Endoplazmik retikulum

ERK : Extracellular signal regulated kinase

ET : Esansiyel trombositemi

FERM : Erythrocyte band 4.1, Ezrin, Radixin, Moesin

G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor

GA : Güven aralğı

GATA : GATA-bağlayıcı faktör

GİS : Gastrointestinal sistem

GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony stimulating factor

GRB : Growh hormon receptor binding protein

GS : Genel sağkalım

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

HR : Hazard ratio

HÜ : Hidroksiüre

IDH 1/2 : İzositrat dehidrogenaz ½

IPSET-t : International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia

IWG-MRT : International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

JAK2 : Janus tirozin kinaz ailesi tip 2

JH1 : JAK2 geninin kinaz domaini

JH2 : JAK2 geninin psödokinaz domaini

KAH : Koroner arter hastalığı

KDEL : Lizin-aspartat-glutamat-lösin dizisi

KML : Kronik miyeloid lösemi

KV : Kardiyovasküler

LDH : Laktat dehidrogenaz

LFS : Leukemia free survival

LNK : Lenfosit adaptör protein

MCV : Mean corpuscular volüme

MDS : Miyelodisplastik sendrom

MDS/MPN-RS-T : Miyelodisplastik sendrom/ Miyeloproliferatif neoplazm-Ring Sideroblast-Trombositoz

MEK1 : Mitogen-activated protein kinase kinase 1

MFS : Myelofibrosis free survival

MIPSS-ET : Mutation enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia

MPL : Trombopoetin reseptör geni

MPN : Miyeloproliferatif neoplazi

MPN-SAF TSS : Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NOAK : Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NF : Nükleer faktör

Ort : Ortalama

OS : Ortalama sağkalım

Örn. : Örneğin

P : Fosfat

PAH : Periferik arter hastalığı

PE : Pulmoner emboli

Peg-IFN : Pegile interferon

PET-MF : Post-esansiyel trombositemik miyelofibrozis

PI3K : Phosphoinositide 3-kinases

PIP2 : Phosphatidylinositol bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol trisphosphate

PMF : Primer miyelofibrozis

PV : Polisitemia vera

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RAS : Renin–angiotensin sistemi

RT-PZR : Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RUNX1 : RUNT related transcription factor 1

SF3B1 : Splicing factor 3b subunit 1

SH2 : Src homoloji 2

SH2B3 : Src homoloji 2 adaptör protein B3

SM : Splenomegali

SOCS : Supressor of cytokine signaling

SRSF2 : Serine and arginine rich splicing factor 2

SS : Standart sapma

STAT5 : Signal transducer and activator of transcription 5

SVO : Serebrovasküler olay

TET2 : Ten eleven translocation oncogene family member 2

TFS : Thrombosis free survival

THPO : Trombopoietin geni

TP53 : Tümör protein p53

TPO : Trombopoetin

U2AF1 : U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1

vWF : Von Willebrand faktörü

vWS : Von Willebrand sendromu

YND : Yeni nesil dizileme

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MPN'lerin 2016 DSÖ sınıflandırma şeması 2

Tablo 2: MIPSS-ET modeli ve medyan GS verileri 9

Tablo 3: PET-MF IWG-MRT Kriterleri 10

Tablo 4: ET hastalarında IPSET-t kriterleri 11

Tablo 5: ET hastalarında revize IPSET-t kriterleri 11

Tablo 6: Trombositoz nedenleri 13

Tablo 7: DSÖ 2016 ET tanı kriterleri 14

Tablo 8: ET hastalarında ELN tedavi kılavuzu 19

Tablo 9: ET hastalarında ELN tedavi kılavuzu 20

Tablo 10: ET'de anagrelid ve HÜ tedavilerini kıyaslayan 'ANAHYDRET' ve 'PT-1' randomize kontrollü çalışmaları 22

Tablo 11: ELN ve IWG-MRT konsensusu ile ET tedavi yanıt kriterleri 24

Tablo 12:ET komplikasyonlarında risk faktörleri 27

Tablo 13: ET'de CALR ve JAK2 V617F mutasyon klinik özelliklerinin karşılaştırması 32

Tablo 14: ET'de CALR mutasyon tiplerinin klinik özelliklerinin karşılaştırılması 32

Tablo 15: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı 38

Tablo 16: KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz görülme zamanı ve tromboz grup özelliklerinin dağılımı 40

Tablo 17: Tanı öncesi ve sonrası arter, ven tromboz yerlerinin dağılımı 42

Tablo 18: Hastaların kanama bölgelerinin dağılımı 43

Tablo 19: Malignite görülme zamanı dağılımı 44

Tablo 20: Tanı öncesi ve sonrası malignite özelliklerinin dağılımı 44

Tablo 21: Kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların dağılımı 46

Tablo 22: Mutasyon gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı 53

Tablo 23: Mutasyon gruplarına göre KV risk faktör, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özelliklerinin dağılımı 57

Tablo 24: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hastalarda mutasyon gruplarına göre tromboz özelliklerinin dağılımı 61

Tablo 25: Tanı yaşı 60 yaş üstü hastalarda mutasyon gruplarına göre tromboz özelliklerinin dağılımı 63

Tablo 26: Mutasyonlara göre kanama komplikasyonu karşılaştırılması 64

Tablo 27: Mutasyon gruplarına göre malignite ve miyelofibrotik dönüşüm özelliklerinin dağılımı 65

Tablo 28: Mutasyon gruplarına göre kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların incelenmesi 68

Tablo 29: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 72

Tablo 30: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının KV risk faktör, revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özellikleri açısından karşılaştırılması 75

Tablo 31: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının kanama komplikasyonu açısından karşılaştırılması 77

Tablo 32: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının malignite özellikleri ve miyelofibroz açısından karşılaştırılması 78

Tablo 33: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının kullandıkları sitoredüktif , antiagregan ve antikoagülan ilaçların karşılaştırılması 79

Tablo 34: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 82

Tablo 35: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özellikleri açısından karşılaştırılması 84

Tablo 36: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların kanama komplikasyonu açısından karşılaştırılması 85

Tablo 37: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların malignite ve miyelofibrotik dönüşüm özellikleri açısından karşılaştırılması 86

Tablo 38: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçlarının karşılaştırılması 87

Tablo 39: KV risk faktör durumuna göre revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özelliklerinin dağılımı 91

Tablo 40: Revize IPSET-t risk skoru gruplarına göre tanı sonrası geçirilen tromboz özellikleri açısından incelenmesi 93

Tablo 41: Tanı lökosit sayısına göre tromboz özelliklerinin incelenmesi 95

Tablo 42: Tanı trombosit sayısı gruplarına göre tromboz özelliklerinin incelenmesi .. 97

Tablo 43: Hastaların takibinde trombotik olayları öngören risk faktörlerinin çok değişkenli analizi[1] 98

Tablo 44: KV risk faktör durumuna göre kanama komplikasyonunun incelenmesi 99

Tablo 45: Revize IPSET-t risk düzeyi skoruna göre kanama komplikasyonunun incelenmesi 99

Tablo 46: Tanı lökosit sayısına göre kanama komplikasyonunun incelenmesi 100

Tablo 47: Tanı trombosit düzeyine göre kanama komplikasyonunun incelenmesi ... 100

Tablo 48: OS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması 101

Tablo 49: TFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması 104

Tablo 50: LFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması 107

Tablo 51: MFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması 110

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Miyeloid neoplazmlarda somatik mutasyonların sıklığı ve dağılımı 4

Şekil 2**:** MPN'de JAK2 V617F sinyal mekanizması 5

Şekil 3: MPL ve eksonlarının gösterimi. 7

Şekil 4: Açıklanamayan ve sebat eden trombositoz algoritması 12

Şekil 5: CALR protein yapısı 28

Şekil 6: CALR geni tip 1 ve tip 2 mutasyonunda CALR proteinin yapısı 29

Şekil 7: CALR mutasyonu saptanmayan (Doğal tip) bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği 36

Şekil 8: CALR Tip 1 mutasyonu saptanan bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği 36

Şekil 9: CALR Tip 2 mutasyonu saptanan bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği 37

Şekil 10: Tanı öncesi ve sonrası tromboz gruplarının dağılımı 41

Şekil 11: Tanı öncesi ve sonrası malignite özelliklerinin dağılımı 44

Şekil 12: Kullanılan sitoredüktif tedavi ilaçlarının dağılımı 45

Şekil 13: Kullanılan antiagregan ve antikoagülan ilaçların dağılımı 45

Şekil 14: Mutasyon gruplarına göre cinsiyet sıklığı dağılımı 47

Şekil 15: Mutasyon gruplarına göre güncel yaş dağılımı 47

Şekil 16: Mutasyon gruplarına göre güncel yaş gruplarının dağılımı 48

Şekil 17: Mutasyon gruplarına göre tanı lökosit sayısı dağılımı 48

Şekil 18: Mutasyon gruplarına göre tanı Hb düzeylerinin dağılımı 49

Şekil 19: Mutasyon gruplarına göre tanı Hct düzeylerinin dağılımı 49

Şekil 20: Mutasyon gruplarına göre tanı trombosit sayısı dağılımı 50

Şekil 21: Mutasyon gruplarına göre tanı trombosit sayısı gruplarının dağılımı 50

Şekil 22: Mutasyon gruplarına göre tanı LDH düzeylerinin dağılımı 51

Şekil 23: Mutasyon gruplarına göre tanı LDH düzey gruplarının dağılımı 51

Şekil 24: Mutasyon gruplarına göre dalak boyutlarının dağılımı 52

Şekil 25: Mutasyon gruplarına göre dalak boyut gruplarının dağılımı 52

Şekil 26: Mutasyon gruplarına göre KV risk faktör durumunun dağılımı 54

Şekil 27: Mutasyon gruplarına göre tromboz görülme sıklığının dağılımı 55

Şekil 28: Mutasyon gruplarına göre tromboz görülme zamanlarının dağılımı 55

Şekil 29: Mutasyon gruplarına göre tanıdan önceki tromboz bölgelerinin dağılımı.... 56

Şekil 30: Mutasyon gruplarına göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu görülme sıklığının dağılımı 56

Şekil 31: Mutasyon gruplarına göre herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı 56

Şekil 32: Mutasyon gruplarına göre tanı öncesi arter trombozu eşlik edip etmediği fark etmeksizin ven trombozu görülme sıklığının dağılımı 57

Şekil 33: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tromboz sıklığının dağılımı 59

Şekil 34: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tromboz görülme zamanının dağılımı 60

Şekil 35: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tanı öncesi tromboz görülme yerlerinin dağılımı 60

Şekil 36: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda tanıdan önce venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter tromboz sıklığının dağılımı 60

Şekil 37: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre arter trombozu eşlik etsin/etmesin venöz tromboz sıklığının dağılımı 61

Şekil 38: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı 61

Şekil 39: Mutasyon gruplarına göre malignite görülme sıklığı dağılımı 65

Şekil 40: Mutasyon gruplarına göre sitoredüktif tedavi kullanım oranlarının dağılımı66

Şekil 41: Mutasyon gruplarına göre sitoredüktif tedavi basamak sayılarının dağılımı 67

Şekil 42: Mutasyon gruplarına göre HÜ kullanım sıklığının dağılımı 67

Şekil 43: Mutasyon gruplarına göre interferon bazlı tedavi kullanım sıklığının dağılımı 67

Şekil 44: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının cinsiyet sıklığı dağılımı 69

Şekil 45: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı lökosit sayısı düzeylerinin dağılımı 69

Şekil 46: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı Hb düzeylerinin dağılımı 70

Şekil 47: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı Hct düzeylerinin dağılımı 70

Şekil 48: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı trombosit sayısı dağılımı 71

Şekil 49: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı trombosit sayısı gruplarının dağılımı 71

Şekil 50: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı LDH düzeylerinin dağılımı 72

Şekil 51: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tromboz sıklığının dağılımı 74

Şekil 52: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tromboz görülme zamanının dağılımı 74

Şekil 53: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tanı öncesi tromboz bölgelerinin dağılımı 74

Şekil 54: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter tromboz sıklığının dağılımı 75

Şekil 55: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı 75

Şekil 56: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında malignite sıklığının karşılaştırılması. 77

Şekil 57: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında sitoredüktif tedavi basamak sayısının dağılımı 79

Şekil 58: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında interferon bazlı tedavi sıklığının dağılımı 79

Şekil 59: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların güncel yaşlarının dağılımı 81

Şekil 60: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların tanı yaşlarının dağılımı 81

Şekil 61: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların tanı LDH düzeylerinin dağılımı 82

Şekil 62: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların interferon bazlı tedavi kullanım sıklığının dağılımı 87

Şekil 63: KV risk faktör durumuna göre revize IPSET-t risk düzeyinin dağılımı 89

Şekil 64: KV risk faktörü durumuna göre tromboz görülme sıklığının dağılımı 89

Şekil 65: KV risk faktörü durumuna göre tromboz görülme zamanının dağılımı 90

Şekil 66: KV risk faktörü durumuna göre tanı öncesi tromboz görülme yerlerinin dağılımı 90

Şekil 67: KV risk faktörü durumuna göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu sıklığı dağılımı 90

Şekil 68: KV risk faktörü durumuna göre herhangi bir zamanda görülen arter trombozu sıklığının dağılımı 91

Şekil 69: Tanı lökosit sayısı gruplarına göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu görülme sıklığının dağılımı 94

Şekil 70: Tanı lökosit sayısı gruplarına göre herhangi bir zamanda arter trombozu görülme sıklığının dağılımı 94

Şekil 71: Tanı trombosit sayısı grubuna göre tromboz sıklığı dağılımı 96

Şekil 72: Tüm hastaların OS grafiği 102

Şekil 73: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların OS grafiği 102

Şekil 74: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının OS grafiği 103

Şekil 75: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların OS grafiği 103

Şekil 76: Tüm hastaların TFS grafiği 105

Şekil 77: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların TFS grafiği 105

Şekil 78: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının TFS grafiği 106

Şekil 79: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların TFS grafiği 106

Şekil 80: Tüm hastaların LFS grafiği 108

Şekil 81: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların LFS grafiği 108

Şekil 82: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının LFS grafiği 109

Şekil 83: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların LFS grafiği 109

Şekil 84: Tüm hastaların MFS grafiği 111

Şekil 85: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların MFS grafiği 111

Şekil 86: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının MFS grafiği 112

Şekil 87: CALR geni tip 1,tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların MFS grafiği 112

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), başlıca polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozisden (PMF) oluşan bir veya daha fazla miyeloid serinin anormal proliferasyonu ile karakterize hematopoetik sistemin klonal bir grup hastalığıdır. ET, trombositlerin aşırı üretimi ve sıklıkla eşlik eden trombotik veya hemorajik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. ET'de %50-60 oranında janus tirozin kinaz ailesi tip 2 (JAK2) gen mutasyonu, yaklaşık %20 oranında calreticulin (CALR) gen mutasyonu bulunmaktadır. CALR gen mutasyonu; daha düşük kadın cinsiyet sıklığı, daha genç yaş, düşük lökosit sayıları, düşük hemoglobin (Hb), düşük hematokrit (Hct) değeri, yüksek trombosit sayısı, daha yüksek tanı laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi ve daha az tromboz gelişimi ile ilişkilidir. Çalışmamızda ET tanılı hastaların demografik özellikleri yanında, Türk popülasyonunda CALR gen mutasyonunun yaş, cinsiyet, kan sayımı parametreleri, dalak boyutu, komplikasyon gelişimi (tromboz/kanama), malignite gelişimi ve miyelofibrotik dönüşüm, prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 1995-2022 yılları arasında 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alınarak ET tanısı konulmuş, 18 yaşından büyük, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden (n=225) ve İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden (n=169) takipli olan 394 hasta dahil edildi. Sürekli veriler üç grup karşılaştırmasında; One way ANOVA testi kullanıldı, post-hoc analizler Dunn testi ile incelendi. Sürekli verilerin bağımsız iki grup karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için multinominal cox regresyon test kullanıldı. Hastaların ortalama sağkalım (OS), trombozsuz sağkalım (TFS), lösemisiz sağkalım (LFS) ve miyelofibrozsuz sağkalım (MFS) süreleri Kaplan Meier testi ile incelendi.

Bulgular: Hastaların %63,2'si (n=249) kadın, %36,8'i (n=145) erkektir. Tanı yaş ortalaması 51,5 ± 16,6'dır. Ortalama takip süresi 96,62±65,7 aydır. CALR+ hastalarda kadın cinsiyet sıklığı düşük (p=0,001), tanı lökosit sayısı düşük (p=0,029), tanı Hb ve Hct düşük (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001), tanı trombosit sayı ortalaması ve >1 000 000/ µL olma sıklığı yüksek (sırasıyla p<0,001 ve p=0,001), tanı LDH yüksek (p=0,016) saptanmıştır. Tromboz açısından incelendiğinde 60 yaş ve altı grupta CALR+ hastalarda total tromboz ve tanı öncesi tromboz düşük (sırasıyla p=0,003 ve p=0,011) izlenmiş olup 60 yaş üstü grupta anlamlı fark

saptanmamıştır. Tromboz açısından yapılan çok değişkenli analizde CALR mutasyonunun koruyucu etkisi anlamını yitirmiş olmakla birlikte kadın cinsiyetin tanı sonrası total tromboz ve arter trombozu açısından koruyucudur [sırasıyla p=0,039 Hazard Ratio (HR):0,39 ve p=0,013 HR:0,27]. Kanama komplikasyonu açısından mutasyon grupları arasında fark yoktur. CALR+ hastalarda CALR mutasyonu bulunmayan hastalara göre malignite sıklığı yüksek izlenmiştir (p=0,043). Sitoredüktif ilaç açısından CALR+ hastaların üç basamak ilaç alma sıklığı ve interferon bazlı tedavi alma sıklığı yüksektir (sırasıyla p=0,021 ve p<0,001). CALR+ alt tip analizinde tip 2 mutasyonda diğer tip mutasyona göre tanı yaş ortalaması düşük, tip 1 mutasyonda tip 2'ye göre tanı LDH düzeyi yüksek, tip 1 ve tip 2 mutasyonda diğer tip mutasyona göre interferon bazlı tedavi sıklığı yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,023 ve p=0,037 ve p=0,043). Sağkalım analizlerinde mutasyon grupları arasında OS ve TFS benzer bulunmuştur. CALR+ mutasyon varlığı daha düşük LFS ile ilişkili izlenmiştir (p=0,011). CALR tip 2 mutasyonu taşıyan hastalarda tip 1 ve diğer tipe göre MFS'nin daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0,006).

Sonuç: CALR mutasyonu daha düşük kadın cinsiyet sıklığı, daha düşük tanı lökosit-Hb ve Hct, daha yüksek trombosit sayısı, daha yüksek tanı LDH düzeyi ile ilişkilidir. CALR mutasyon varlığı tromboz açısından multivariate analizde koruyucu etkisini yitirmiştir. CALR mutasyon varlığı OS ve TFS açısından diğer mutasyonlara kıyasla benzer sonuç verirken, LFS daha düşük bulunmuştur. CALR tip 2 mutasyon varlığının tip 1 ve diğer tipe göre daha iyi MFS gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızla Türk popülasyonunda ET'de CALR mutasyonunun sıklık ve klinik önemi ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: CALR gen mutasyonu, Esansiyel Trombositemi, Prognostik Önem, Sıklık

ABSTRACT

Aim: Chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are a clonal group of diseases of the hematopoietic system characterized by abnormal proliferation of one or more myeloid lineages, consisting mainly of polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). ET is characterized by overproduction of platelets and often accompanied by thrombotic or hemorrhagic symptoms. In ET, 50-60% have janus tyrosine kinase family type 2 (JAK2) gene mutation and approximately 20% have calreticulin (CALR) gene mutation. CALR gene mutation is associated with lower female sex prevalence, younger age, , lower leukocyte counts, lower hemoglobin (Hb), lower hematocrit (Hct) value, higher platelet count, higher diagnostic lactate dehydrogenase (LDH) level and less thrombosis development. In our study, we aimed to reveal the effects of CALR gene mutation on age, gender, blood count parameters, spleen size, development of complications (thrombosis/bleeding), development of malignancy and myelofibrotic transformation, and prognosis in the Turkish population as well as demographic characteristics of patients with ET.

Materials and Methods: In our study, 394 patients older than 18 years of age, who were diagnosed with ET based on 2016 World Health Organization criteria between 1995 and 2022, and who were followed up at the Hematology Clinic of Health Sciences University of Istanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (n=225) and the Outpatient Clinic of the Department of Internal Medicine and Hematology Division of Istanbul Medical Faculty (n=169) were included. One way ANOVA test was used for three group comparisons of continuous data, and post-hoc analyses were analyzed with Dunn's test. In two independent group comparisons of continuous data, Mann Whitney U test was used for data that did not show normal distribution. Chi-square test and Fisher exact test were used to compare categorical data. Multinominal cox regression test was used for multivariate analysis. Overall survival (OS), thrombosis-free (TFS), leukemia-free (LFS) and myelofibrosis-free (MFS) survival times were analyzed by Kaplan-Meier test.

Results: Of the patients, 63.2% (n=249) were female and 36.8% (n=145) were male. The mean age at diagnosis was 51.5±16.6 years. The mean follow-up period was 96.62±65.7 months. In CALR+ patients, the frequency of female gender was low (p=0.001), the frequency of diagnostic leukocyte count was low (p=0.029), the frequency of diagnostic Hb and Hct was low (p<0.001 and p<0.001, respectively), the frequency of diagnostic mean platelet count and >1 000 000/ μL was high (p<0.001 and p=0.001, respectively), and the

frequency of diagnostic LDH was high (p=0.016). In terms of thrombosis, total thrombosis and pre-diagnostic thrombosis were low in CALR+ patients in the age group 60 years and younger (p=0.003 and p=0.011, respectively), while no significant difference was found in the age group older than 60 years. In the multivariate analysis in terms of thrombosis, the protective effect of CALR mutation lost its significance, but female gender was protective in terms of total thrombosis and arterial thrombosis after diagnosis [p=0.039 Hazard ratio (HR):0.39 and p=0.013 HR:0.27, respectively]. There was no difference between mutation groups in terms of bleeding complications. The frequency of malignancy was higher in CALR+ patients compared to patients without CALR mutation (p=0.043). In terms of cytoreductive medication, CALR+ patients had a higher frequency of taking three-line medication and interferon-based therapy (p=0.021 and p<0.001, respectively). In the CALR+ subtype analysis, the mean age at diagnosis was lower in type 2 mutation compared to the other type mutation, the LDH level at diagnosis was higher in type 1 mutation compared to type 2, and the frequency of interferon-based treatment was higher in type 1 and type 2 mutation compared to the other type mutation (p=0.023 and p=0.037 and p=0.043, respectively). In survival analysis, OS and TFS were similar between mutation groups. The presence of CALR+ mutation was associated with lower LFS (p=0.011). Patients with CALR type 2 mutation had better MFS compared to type 1 and other types (p=0.006).

Conclusion: CALR mutation is associated with lower female sex prevalence, lower diagnostic leukocyte-Hb and Hct, higher platelet count, and higher diagnostic LDH level. The presence of CALR mutation lost its protective effect in multivariate analysis in terms of thrombosis. The presence of CALR mutation gave similar results in terms of OS and TFS compared to other mutations, while LFS was found to be lower. The presence of CALR type 2 mutation showed better MFS compared to type 1 and other types. Our study demonstrated the frequency and clinical significance of CALR mutation in ET in the Turkish population.

Keywords: CALR gene mutation, Essential thrombocythemia, Prognostic significance, Frequency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik MPN'ler, başlıca PV, ET ve PMF'den oluşan bir veya daha fazla miyeloid serinin anormal proliferasyonu ile karakterize hematopoetik sistemin klonal bir grup hastalığıdır. ET, trombositlerin aşırı üretimi ve sıklıkla eşlik eden trombotik veya hemorajik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. ET'de %50-60 oranında JAK2 gen mutasyonu, yaklaşık %20 oranında CALR gen mutasyonu bulunur. CALR gen mutasyonu; daha düşük kadın cinsiyet sıklığı, daha genç yaş, düşük lökosit sayıları, düşük Hb ve Hct değeri, yüksek trombosit sayısı, daha yüksek tanı LDH düzeyi ve daha az tromboz gelişimi ile ilişkilidir (1,2).

Çalışmamızda iki merkezden takipli ET tanılı hastaların demografik özellikleri, tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri, mutasyon bilgileri, dalak boyutu, kanama ve tromboz gelişimi ve bölgesi, kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus), sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan tedavileri, malignite (hematolojik/solid) gelişimi, uzun takip süreci içinde lösemi ve miyelofibroza dönüşümü, OS/TFS/LFS/MFS süreleri incelendi.

Büyük bir popülasyonla [Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden (n=225) ve İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden (n=169) takipli olan 394 hasta] yapılan çalışmamızda ET tanılı hastaların demografik özellikleriyle; Türk popülasyonunda CALR gen mutasyonunun yaş, cinsiyet, kan sayımı parametreleri, dalak boyutu, komplikasyon gelişimi (tromboz/kanama), malignite gelişimi ve miyelofibrotik dönüşüm, prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymayı hedefledik. Literatürdeki çalışmalara kıyaslandığında hasta sayısının fazla olması ve uzun takip süresi ile literatüre önemli bir katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

MPN'ler tipik olarak hipersellüler kemik iliği, olgunlaşma sürecinin ileri dönemindeki hücre serilerinde aşırı üretim ve organ boyutunda artışın görüldüğü klonal hematolojik hastalıklardır. Diğer ortak özellikler hematopoezde artış ve farklı derecelerde kemik iliği fibrozis varlığıdır.

Revize edilmiş 2016 DSÖ sınıflandırmasında MPN grubunda PV, ET ve PMF dahil olmak üzere yedi hastalık bulunmaktadır (3) (Tablo 1). "BCR-ABL1 negatif MPN" terimi, bu bozuklukları sınıflandırırken MPN grubuna dahil olan ve BCR-ABL1 füzyon onkogeni ile moleküler olarak tanımlanan kronik miyeloid lösemiden (KML) ayırmada kullanılmaktadır. PV, ET ve PMF son derece farklılaşmış hücrelerin aşırı üretimi ve blastik evre MPN olarak da adlandırılan akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme potansiyeli bulunan kronik miyeloid kök hücre hastalıklarıdır. Bu neoplaziler ortak özelliklere sahip olmakla beraber her biri kendine özgü doğal seyir göstermesini sağlayan heterojen moleküler, biyolojik ve klinik özellikler taşır.

Tablo 1: MPN'lerin 2016 DSÖ sınıflandırma şeması

*Kronik Miyeloid Lösemi
*Kronik Nötrofilik Lösemi
*Polisitemi Vera
*Primer Miyelofibrozis
- Prefibrotik / Erken evre miyelofibrozis
- Aşikâr primer miyelofibrozis
*Esansiyel Trombositemi
*Kronik Eozinofilik Lösemi, başka şekilde sınıflandırılmamış
*Miyeloproliferatif hastalık, sınıflandırılamayan

2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

ET, DSÖ tarafından miyeloproliferatif hastalık olarak sınıflandırılan yedi neoplaziden biridir. ET, trombositoz ile seyreden hemorajik ve trombotik komplikasyonlarla ilişkili klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. 1934 yılında spesifik bir hastalık, 1981 yılında ise klonal bir hastalık olarak tanınmıştır. ET özellikle PV ve PMF olmak üzere diğer MPN'lerle klinik ve patolojik benzerlikler içermektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

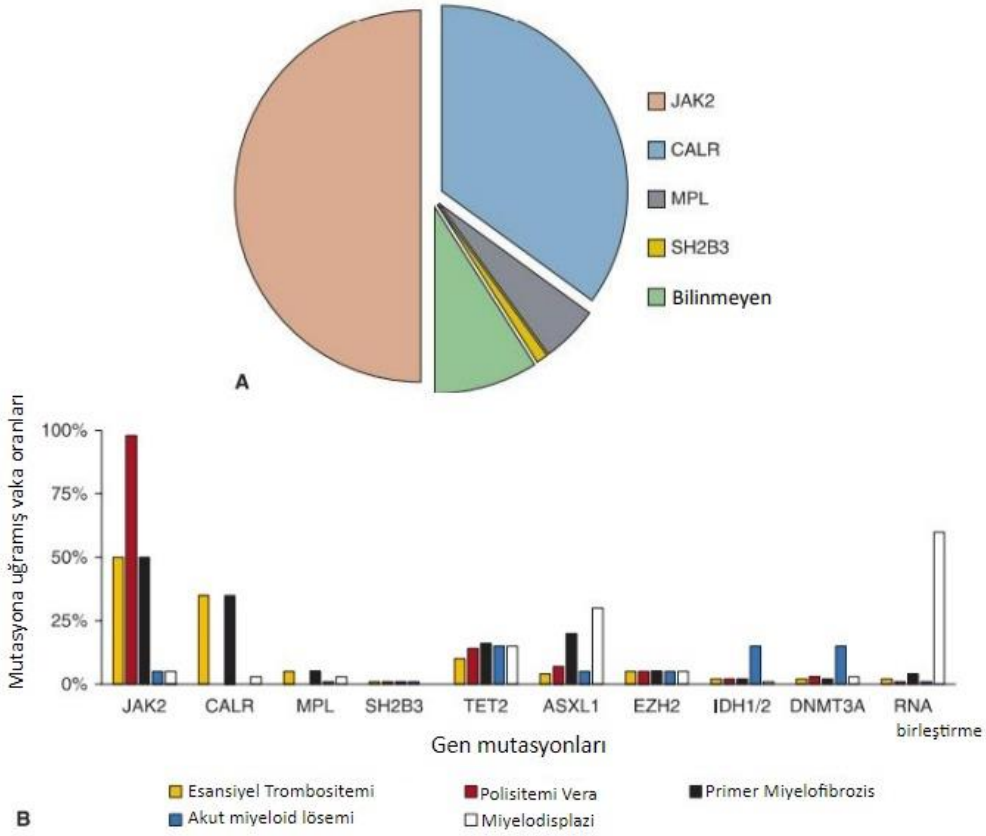
ET'nin yıllık insidansı yaklaşık 2/100.000 olup kadınlarda biraz daha yaygın görülmektedir (4,5). ET, en sık 50-70 yaş arasında görülen büyük ölçüde ileri yaş hastalığı olmasına rağmen hastalar herhangi bir yaşta ET tanısı alabilir. ET'nin çocuklukta ortaya çıkması nadirdir ancak iyi tanınmaktadır.

2.2.3. Etyoloji

Her ne kadar hastalığın genetiği giderek daha iyi anlaşılsa ve radyasyona maruziyet gibi çevresel faktörlerin diğer MPN'lerin oluşumundaki rolü ortaya konmuş olsa da bu bozukluğun kesin etyolojisi hakkında çok az bilgi vardır (6). Hem arşiv verileri hem de aile çalışmaları ET dahil MPN'lerin ortaya çıkmasında ailesel bir eğilim olduğunu desteklemektedir (7,8). Bu yatkınlık kısmen JAK2 genini içeren spesifik bir haplotipin kalıtımıyla ilişkilendirilmektedir (9). Bununla birlikte ET ve diğer MPN'lerin gelişiminde genetik yatkınlık aydınlatılmayı beklemektedir.

2.2.4. Patogenez

ET'nin karakteristik özelliği JAK2 geni veya trombopoetin reseptör geni (MPL) gibi trombopoetin (TPO) sinyal yolunun bileşenlerini hedef alan somatik mutasyonların sonucu vakaların yaklaşık %90'ında görülen aşırı sitokin sinyal artışıdır. JAK2 ve MPL mutasyonu bulunmayan hastaların çoğunda CALR geninde mutasyon mevcuttur. CALR geninde tanımlanmış elliden fazla farklı mutasyon var olup hepsi genin son ekzonunda saptanır ve bir endoplazmik retikulum (ER) retansiyon sinyali içeren bir bölge olan proteinin C-terminalini kesmek için hareket eder. ET hastalarının yaklaşık %10'u üç yaygın mutasyondan birini taşımamakta olup bu hastaların küçük bir kısmı transkripsiyonel düzenleme yolaklarıyla veya epigenetik değişiklikler ilişkili genlerle ilgili mutasyonlar barındırır (Şekil 1).



Şekil 1: Miyeloid neoplazmlarda somatik mutasyonların sıklığı ve dağılımı

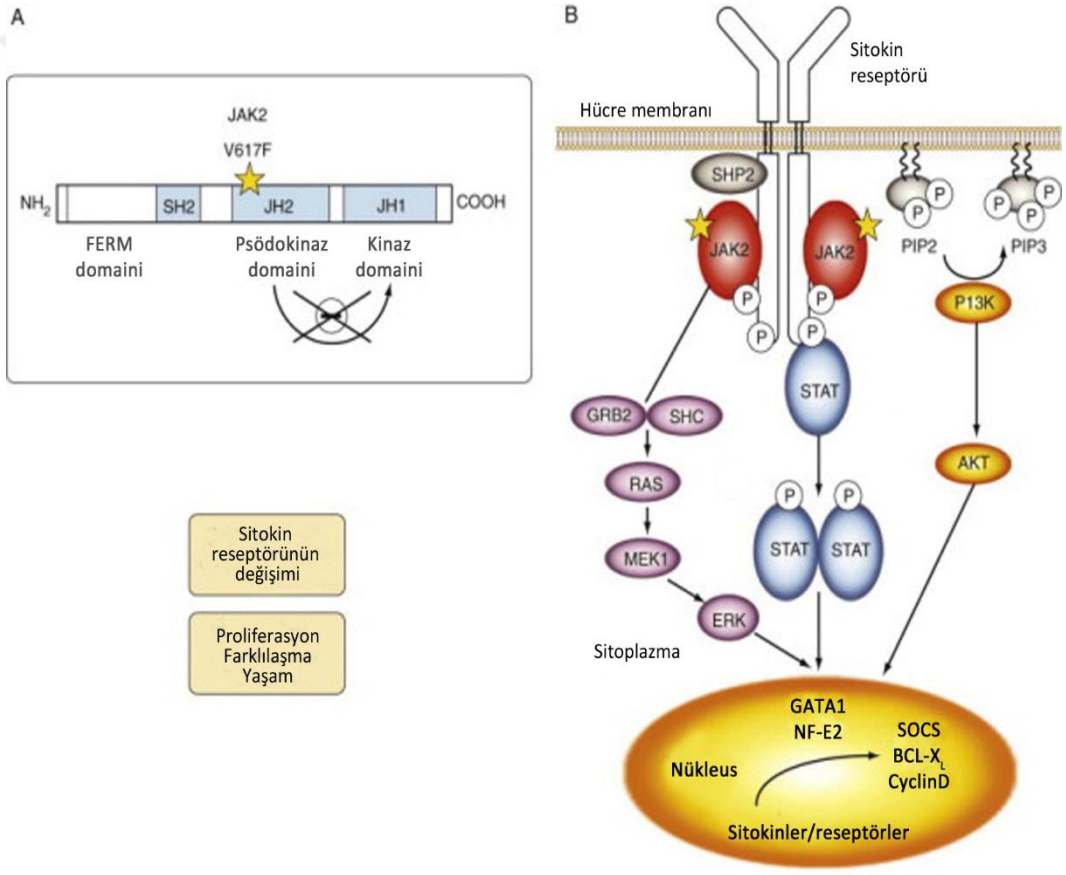
A. ET'li hastalarında görülen somatik mutasyonların sıklığı

B. ET, ilgili MPN'ler ve diğer miyeloid malignitelerdeki mutasyon sıklık karşılaştırılması

SH2B3: Src homoloji 2 adaptör protein B3, **TET2:** Ten Eleven Translocation oncogene family member 2, **ASXL1:** Additional Sex Combs-Like 1, **EZH2:** Enhancer of Zeste Homolog 2, **IDH1/2:** İzositrat dehidrogenaz 1/2, **DNMT 3A:** DNA metil transferaz 3A

ET'li hastalarının yaklaşık %50'sinde JAK2 V617F mutasyonu mevcuttur. Sitoplazmik tirozin kinaz özelliğindeki JAK2, TPO reseptörünün sinyal verebilmesi için gerekli kompleksi oluşturmaktadır. JAK2, eritropoietin (EPO), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ve interferon-gama reseptörleri tarafından sinyal verilmesine katkıda bulunur (10). Sitokin bağlanması JAK2-reseptör kompleksinde konformasyonel değişiklik yaparak JAK2 kinaz aktivitasyonuna ve JAK2 kinazın etkilediği reaksiyonların güçlenmesine neden olur. JAK2

V617F mutasyonu otoinhibitör psödokinaz (JH2) alanı içindeki kritik bir kalıntıyı değiştirerek JAK2 bazal kinaz ve çıkış yönündeki sinyal aktivitesinin artmasına neden olur (Şekil 2). Mutant JAK2 ekspresyonunun hücresel sonuçları arasında proliferasyonda artış, sitokin aşırı duyarlılığı, sitokinden bağımsız farklılaşma ve apoptozun baskılanması yer alır. JAK2'nin eritropoezdeki ana rolü şiddetli anemi nedeniyle gebelik sırasında ölen JAK2 gen ifadesi durdurulmuş fare ile gösterilmiştir (10). JAK2 V617F alelini ifade eden deney farelerinde insan MPN'lerinin özelliklerinin tekrarlandığı gösterilmiştir (11). Sitokin sinyalizasyonundaki rollerine ek olarak JAK2'nin çekirdeğe translokasyon yaptığı ve burada histon proteinlerinin doğrudan modifikasyonu yoluyla gen transkripsiyonunun bir aracısı olarak hareket ettiği gösterilmiştir (12).



Şekil 2: MPN'de JAK2 V617F sinyal mekanizması (Doç Dr İpek Yönal Hindilerden'in izniyle yayınlanmıştır.)

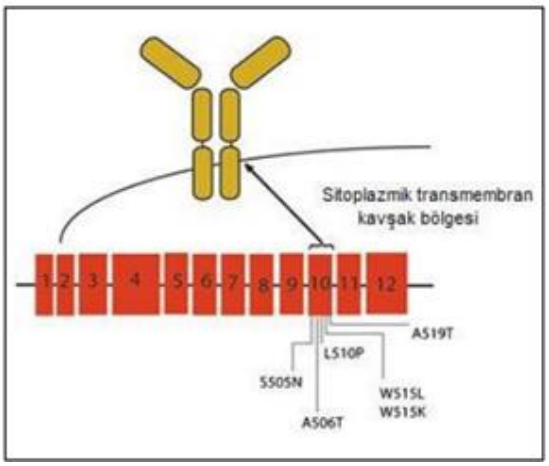
A. JAK2 V617F yapısı: mutasyon JH2 bölgesinde yerleşmiştir. Mutasyon, düzenleyici bölgenin otoinhibisyonunu bozarak JAK2 geni kinaz domainine (JH1) karşılık gelen tirozin kinazı aktifler. **B.** Homodimerik sitokin reseptörü varlığında [örneğin (örn.) EPO reseptörü

(EPOR)], transfosforilat reseptörünün intrasellüler bölümüne bağlı JAK2 V617F proteinleri, tirozin kalıntılarının fosforillenmesini sağlar. Takiben signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5), phosphoinositide 3-kinases (PI3K) ve renin–angiotensin sistemi (RAS) sinyal yolakları aktiflenerek hücre döngüsü, proliferasyonu ve apoptoz ilişkili faktörlerin transkripsiyonu regüle olur.

Bcl-X_L: B-cell lymphoma extra large; **ERK:** Extracellular signal regulated kinase ;**FERM**: Erythrocyte band 4.1, Ezrin, Radixin, Moesin; **GATA:** GATA-bağlayıcı faktör; **GRB:** Growh hormon receptor binding protein; **MEK1:** Mitogen-activated protein kinase kinase 1; **NF:** Nükleer faktör; **P:** Fosfat; **PIP2:** Phosphatidylinositol bisphosphate ; **PIP3:** Phosphatidylinositol trisphosphate; **SH2:** Src homoloji 2; **SOCS:** Supressor of cytokine signaling

Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonunun (PZR) kullanımıyla granülositlerde JAK2 V617F mutasyonunun yük durumuna göre hastalar düşük allel yüklü (<%50) ve yüksek allel yüklü (>%50) olarak iki gruba ayrılmıştır. JAK2 V617F homozigot mutasyonunu yüksek allel yükü taşıyan hastalar PV'de %70 oranda bulunmakla beraber ET olgularında daha az sıklıkta izlenmektedir. Düşük allel yükü saptananlar dahil tüm PV hastalarında JAK2 V617F mutasyonu homozigot bulunur. ET hastalarında ise hematopoetik hücrelerde JAK2 V617F homozigotluğu nadiren izlenir. JAK2 V617F mutasyonu, ET'de sadece trombositlerde nadiren bulunur. ET'li hastalarda granülosit ve trombosit yanında eritroblastlarda da bu mutasyon görülebilir. JAK2 V617F mutant allelleri için tek nükleotid polimorfizmi genotiplemesi ile yapılan bir araştırmada en az iki JAK2 V617F mutasyonun varlığı gösterilmiştir (13). Bu araştırmada ET'nin kökeninde birbirinden bağımsız multipl anormal klonların varlığı saptanmaktadır (13). ET'de her iki alleldeki JAK2 V617F mutasyonlarının sıklığı %5-10'dur.

MPL mutasyonları ET'de %0-6 oranında görülmektedir (14). MPL'de beşten fazla türde mutasyon (W515L, W515K, S505N, W515R, W515A) bulunmuştur (15). Bulunan MPL mutasyonları 10. ekzonda yer almaktadır ve en sık MPL W515L ile MPL W515K görülür (16) (Şekil 3). Bu mutasyonlar reseptörün sitoplazmik-transmembran bileşkesiyle ilişkilidir, juxtamembran (MPLW515) veya transmembran (MPLS505N) bölgelerindeki kalıntıların değişmesi sonucu reseptör kompleksi aktive olur (17).



Şekil 3: MPL ve eksonlarının gösterimi.

W515K mutasyonu bulunan olguların %50'sinde ve W515L mutasyonu bulunan olguların %17'sinde mutant allel yükü %50'den fazla izlenmektedir. MPL mutasyonları nedeniyle hücre serilerinde sitokinden bağımsız çoğalma ve TPO'ya duyarlılık artışı izlenir. Sonuç olarak JAK-STAT sinyal yolağı aktif durumda olur. MPLW515L mutasyonunun splenomegali (SM), lökositoz, belirgin trombositoz, ekstramedüller hematopoez ve miyelofibrozla ilişkili miyeloproliferasyonu uyardığı saptanmıştır (18). JAK kinaz inhibitörü, MPLW515L-transforme hücrelerin çoğalmasını baskılamaktadır. MPL mutasyonu granülositlerde görülmektedir ve hematopoetik olmayan DNA'da gösterilmemiştir. Bu bilgiler, MPLW515L mutasyonunun klonal hematopoetik hücrelerde bulunan somatik bir mutasyon olduğunu belirtmektedir. Ayrıca MPLW515L allelinin normal bireylerde görülmemesi sık bir nükleotid polimorfizmi olmadığını göstermektedir. Bu veriler, bir grup JAK2 V617F negatif MPN'de MPLW515L'nin patojenik bir mutasyon olduğunu desteklemektedir (18). ET'de MPL mutant alleli bulunan olguların %50'sinden fazlasında JAK2 V617F mutasyonu da bulunmaktadır.

Yapılan araştırmalarda ET'de MPL mutasyonunun daha ileri yaş, düşük Hb düzeyleri, artmış trombosit sayısı ve mikrovasküler belirtilerle ilişkili olduğu saptanmıştır (19,20). W515K mutasyonunun daha yüksek trombosit sayısı ile ilişkili olduğu, W515L mutasyonunun daha düşük Hb düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19). W515K mutasyonu taşıyan hastaların kemik iliği biyopsi incelemesinde eritroid öncülleri yerine öncelikli olarak megakaryositlerin sayısında artış gösterilmiştir (19). MPL mutasyonunun mikrovasküler

bozukluklara bağlı vazomotor semptomlarla belirgin derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (20). MPL+ hastalarda, JAK2 ve MPL- hastalara göre arteryel tromboz anlamlı yüksek izlenmiştir (19). MPL mutasyonlarının venöz trombozla, kanamayla, daha fazla miyelofibrotik dönüşümle veya daha iyi sağkalım ile arasında ilişki izlenmemiştir (20).

JAK2 veya MPL mutasyonu olmayan ET hastalarının çoğunluğu somatik bir mutasyon barındırır. CALR gen mutasyonları ET ve PMF hastalarının %15-35'inde görülmekte olup PV'de görülmemektedir. CALR, kalsiyum (Ca^{2+}) depolama ve protein şaperon aktivitesine sahip önemli bir ER proteinidir (21). CALR mutasyonu taşıyan hastalarda genellikle JAK2 veya MPL'de mutasyon olmamasına rağmen mutant CALR proteininin TPO reseptörüne bağlanmasının bir sonucu olarak sinyal yolu aktivasyonu görülür (22).

PV ve PMF'te de olduğu gibi ET tanılı nadir hasta grubunda, JAK/STAT sinyallemesinin önemli bir negatif düzenleyicisi olan lenfosit adaptör protein (LNK) kodlayan SH2B3'te işlev kaybı mutasyonları bulunur.

Gen transkripsiyonunun kontrolünde rol oynayan yolları hedef alan mutasyonlar, ET'li hastaların yanı sıra PV, PMF ve diğer MPN'leri olan hastaların önemli bir kısmında bulunur. JAK2, MPL veya CALR mutasyonları ile bulunabilen bu mutasyonlar, DNA metilasyonu (TET2, IDH1/2, DNMT3A), histon modifikasyonu (EZH2) veya RNA splicing (Splicing factor 3b subunit 1-SF3B1) ile ilgili genleri hedef alır (23). Bu tür mutasyonlar, sürücü mutasyonun (JAK2, MPL, CALR) klonal edinilmesinden önce veya sonra ortaya çıkabilir, ancak klonal geçiş veya hücresel davranıştaki kesin rolleri henüz net değildir.

2.2.5. Klinik Özellikler

2.2.5.1. Semptom ve Bulgular

Hastaların bir kısmı trombotik veya hemorajik komplikasyonlarla başvursa da ET tanısı genellikle tesadüfi saptanan trombosit sayısının yüksekliğiyle konur. Özellikle gastrointestinal sistem (GİS) veya menstrüel kan kaybıyla ilişkili reaktif trombositoz nedenlerini dışlamak için ayrıntılı klinik öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. ET hastalarının yaklaşık %10'unda tanıda hafif derece SM vardır ancak önemli dalak büyümesi PMF veya KML gibi başka bir MPN olasılığını artırabilir.

2.2.5.2. Genel Sağkalım, Lösemik ve Fibrotik Dönüşüm

ET'li hastalarda yapılan geniş bir uluslararası çalışmada 10 yıllık sağkalım %89, lösemik dönüşüm %0,7 ve fibrozis ilerleme oranı %0,8 saptanmıştır (24).

ET'li hastalar arasında sağkalımın en önemli belirleyicisi yaştır. Yapılan bir araştırmada 60 yaş altında medyan sağkalım yaklaşık 33 yıldır (25).

MPN'lerle ilgili geleneksel sürücü mutasyonların ötesinde prognostik değerlendirmede önemli olabilecek patojenik genetik anomaliler tanımlanmıştır (3,26). Yeni nesil dizileme (YND) yapılan ET tanılı 502 hastayı içeren ortak çalışmada hastaların yaklaşık %15'inin serine and arginine rich splicing factor 2 (SRSF2), U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1 (U2AF1), SF3B1 veya tümör protein p53'te (TP53) bir veya daha fazla sürücü olmayan mutasyon barındırdığı saptanmıştır (26). SRSF2 ve SF3B1'de, SF3B1 ve U2AF1'de veya TP53'te mutasyon olan hastalarda sırasıyla genel sağkalım (GS), MFS ve LFS oranları bu mutasyon paternlerine sahip olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (26). Bu moleküler öngörücüler ve klinik değişkenler (>60 yaş ve erkek cinsiyet) ET'li hastalarda sağkalım için yeni bir prognostik modelde birleştirilmiştir: Mutation enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia (MIPSS-ET) (27). Bu mutasyonların ve modelin öngörücü rolünün doğrulanması gerekmektedir. MIPSS-ET modeli ve modele göre medyan GS verileri tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: MIPSS-ET modeli ve medyan GS verileri

	Kriterler	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
MIPSS-ET	Yaş >60 (4 puan) Erkek cinsiyet (1 puan) Lökosit sayısı ≥ 11.000 / μL (1 puan) Advers mutasyon- SRSF2,SF3B1, U2AF1,TP53 (2 puan)	0-1 puan Medyan GS:34,4 yıl	2-5 puan Medyan GS:14,1 yıl	≥6 puan Medyan GS:7,9 yıl

Post-ET miyelofibroz (PET-MF) açısından "International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment" (IWG-MRT) tarafından tanımlanan kriterler Tablo-3'te belirtilmiştir (28).

Tablo 3: PET-MF IWG-MRT Kriterleri

PET-MF IWG-MRT KRİTERLERİ	
Gerekli Kriterler	1)DSÖ kriterlerine göre daha önce ET tanısının bulunması 2) Kemik iliği fibrozisi derece 2-3 (0-3 ölçeğinde) veya derece 3-4 (0-4 ölçeğinde) olması
Ek Kriterler (İki adet gereklidir)	1)Anemi[1] ve Hb'de başlangıçtan itibaren ≥ 2 g/dl azalma 2)Periferik yaymada lökoeritroblastoz görülmesi 3) Palpe edilebilir SM'de ≥ 5 cm artış veya yeni palpe edilebilen SM 4)Referans düzeyine göre artmış LDH düzeyi 5) ≥1 adet konstitüsyonel semptom gelişmesi: 6 ay içerisinde> %10 kilo kaybı, gece terlemesi, açıklanamayan ateş (>37,5°C)

[1] Yaşa, cinsiyete göre ve yüksek rakımda yaşam dikkate alındığında referans aralığının altında

2.2.5.3. Tromboz ve Kanama

Trombotik komplikasyonlar ET'de başlıca morbidite ve mortalite sebebidir. 2018'de yayımlanan prospektif bir çalışmada 27 aylık takip sonunda tedavisiz yüksek riskli hastalarda kümülatif tromboz insidansı %24 bulunmuştur (29). ET'nin en dikkat çeken koagülasyon komplikasyonları olan arter trombozları merkezi sinir sistemi (MSS) [örn. Serebrovasküler olay (SVO)] ve kardiyovasküler (KV) sistemi [örn. koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH)] etkilemekle birlikte venöz trombozlar da sık görülür (29). Eritromelalji küçük kan damarlarının tıkanmasının neden olduğu farklı bir klinikopatolojik sendrom olup el veya ayak parmaklarında ağrı ve yanma hissi olabilir, bazen ciltte beneklenme veya renk değişikliği eşlik eder. Venöz tromboz olayları çoğunlukla derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) şeklinde görülür. Hepatik, portal veya mezenterik venler gibi olağandışı bölgelerin trombozu eşlik edebilir ve klinik olarak aşikâr ET başlangıcından önce saptanabilir. Bir çalışmada hepatik ven trombozu ve normal kan sayımı ile başvuran tüm hastaların yarısında JAK2 V617F mutasyonu pozitif sonuçlanmış ve bunların dörtte birinde daha sonra klinik olarak aşikâr bir MPN en yaygın olarak da ET gelişmiştir (30).

Trombotik komplikasyonlar için en güçlü öngörücü faktörler 60 yaşından büyük olmak veya daha önce tromboz geçirmiş olmaktır. Tanı anındaki trombosit ve lökosit sayısı trombotik riskin zayıf öngörücüleridir ancak bazı raporlar lökosit sayısı ile pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (31). Bir meta-analiz, JAK2 V617F mutasyonunun hem arteriyel hem de venöz tromboz için bir risk faktörü olarak tespit edildiğini teyit etmiştir (32). Belirlenen diğer risk faktörleri arasında KV hastalığa yatkınlık veya artmış kemik iliği

fibrozisi yer almaktadır (33). ET'yi tetikleyen mutasyon türü de trombotik komplikasyon oranını öngörmektedir, RUNT related transcription factor 1 (RUNX1) / EZH2 /ASXL1 mutasyonlarının olması herhangi bir zamanda arteriyel tromboz açısından daha düşük risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (34). JAK2 V617F veya MPL ile karşılaştırıldığında, CALR mutasyonunun varlığı daha az tromboz riski veya hastalık progresyonu ile ilişkilidir (35). CALR+ ET hastalarında arteryel tromboz riskinin daha az görülmesi mutasyona sahip hastaların daha genç yaşta olmasına ve CALR mutantlarda daha sık görülen ekstrem trombositoza bağlı olabileceği düşünülmüştür (34). ET'de tromboz riski belirlenmesinde International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia (IPSET-t) (Tablo 4) ve revize edilmiş IPSET-t (Tablo 5) kullanılmaktadır (36,37).

Tablo 4: ET hastalarında IPSET-t kriterleri

	Kriterler	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
IPSET-t	JAK2 V617F mutasyonu (2 puan) Tromboz öyküsü (2 puan) Yaş>60 (1 puan) KV risk faktörleri (1 puan)	0-1 puan Tromboz Oranı: %1,03/yıl	2 puan Tromboz Oranı: %2,35/yıl	≥3 puan Tromboz Oranı: %3,56/yıl

Tablo 5: ET hastalarında revize IPSET-t kriterleri

Revize edilmiş IPSET-t				
	Çok Düşük Risk	Düşük Risk [1]	Orta Düzey Risk [1,2]	Yüksek Risk
Hasta Özellikleri	Yaş ≤ 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu yok	Yaş ≤ 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu mevcut	Yaş> 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu yok	Yaş>60 JAK2 V617F mutasyonu mevcut veya Daha önceden tromboz öyküsü var
Tromboz Oranı	KV risk faktörü Yok: %0,44/yıl Var: %1,05/yıl	KV risk faktörü Yok: %1,59/yıl Var: %2,57/yıl	KV risk faktörü Yok: %1,44/yıl Var: %1,64/yıl	KV risk faktörü Yok: %2,36/yıl Var: %4,17/yıl

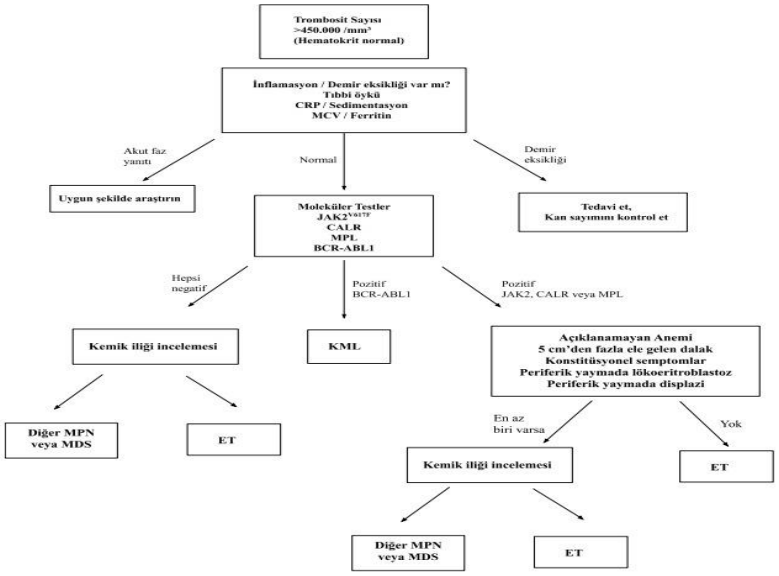
[1] Tromboz riski, tromboz öyküsü temelinde tahmin edilir: JAK2 V617F mutasyonu, 60 yaş üstü ve KV risk faktörleri.

[2] Çok düşük risk altındaki hastalar ile düşük risk altındaki hastalar arasında (TFS için p<0.001) tromboz riski açısından anlamlı fark vardır. Düşük risk taşıyanlar ile orta risk taşıyanlar arasındaki tromboz riski farkı anlamlı değildir. Orta risk altındaki hastalar ile yüksek risk altındaki hastalar arasında da (TFS için p = 0.008) tromboz riskinde anlamlı bir fark vardır (38).

Ciddi kanama trombozdan daha az sıklıkta görülür. Esas olarak burun, ağız içi mukozayı ve GİS'i etkiler ancak MSS kanaması meydana gelebilir (39). ET hastaları genellikle anormal trombosit agregasyonu veya büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerlerinin kaybı (aşırı trombositozlu edinilmiş von Willebrand sendromu-vWS) dahil olmak üzere in vitro koagülasyon araştırmalarında çeşitli anormallikler gösterir ancak bu bulguların klinik kanama ataklarıyla ilişkisi belirsizdir. Prospektif bir araştırmada, tanı sırasında artmış kemik iliği fibrozisi bulunan olgularda ve takip sırasında belirgin şekilde artmış trombosit (örn. edinilmiş vWS) veya lökosit sayısı bulunanlarda majör kanama sıklığının arttığı saptanmıştır (31).

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Açıklanamayan ve en az üç ay arayla yapılan iki testte sebat eden yüksek trombosit sayısı genellikle daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu anlamına gelir (Şekil 4).



Şekil 4: Açıklanamayan ve sebat eden trombositoz algoritması

CRP: C reaktif protein, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **MCV:** Mean corpuscular volume

ET tanısı için hem reaktif durumların hem de izole bir trombositoz ile ortaya çıkabilen diğer miyeloproliferatif veya miyelodisplastik bozuklukların olmadığının kanıtlanması gerekmektedir (Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 6: Trombositoz nedenleri

A) Klonal Trombositoz

1)Esansiyel trombositemi

2)Polisitemi vera

3)Primer miyelofibrozis

4)Kronik miyeloid lösemi

5) Ring sideroblastlar ve trombositoz ile refrakter anemi

6) 5q delesyonu sendromu

B) Reaktif (Sekonder) Trombositoz

1)Geçici Trombositoz

-Akut kan kaybı

-Trombositopeni iyileşme dönemi

-Akut enfeksiyon /inflamasyon

-Egzersiz yanıtı

-İlaç yanıtı (vinkristin, epinefrin, all trans retinoik asit)

2)Devamlı Trombositoz

-Demir eksikliği

-Splenektomi / Konjenital olarak dalak yokluğu

-Malignite

-Kronik enfeksiyon / inflamasyon

-Hemolitik anemi

C)Ailesel Trombositoz

D)Yalancı Trombositoz

1)Kriyoglobulinemi

2)Akut lösemide sitoplazmik parçalanma

3)Eritrositte parçalanma

4)Bakteriyemi

Tablo 7: DSÖ 2016 ET tanı kriterleri (40)

Majör Kriterler 1.Trombosit sayısının sürekli olarak ≥ 450.000/μL olması 2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minör artış (derece 1) olabilir. 3.PV, PMF, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması 4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı **Minör Kriter** 1. Klonal bir marker varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması **Tanı için 4 majör kriterin olması veya 3 majör kriterle minör kriterin birlikteliği gerekir.**

2.2.6.1.Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

Yüksek trombosit sayısı her zaman mevcuttur, hafif düzeyde artış olabilir (≥450.000/ μL) veya ≥1.000.000/ μL değerlere yükselebilir**.** Bu nedenle, trombositozun düzeyi hastadan hastaya belirgin şekilde farklıdır. Nötrofil sayısı az ya da hafif yükselmiş olabilir ancak genellikle 20.000/ μL'nin üzerinde değildir. Hb düzeyi normal veya hafif azalmış olabilir. Eğer gizli kanama mevcutsa Hb düzeyi daha da düşebilir ve eritrositlerde demir eksikliği belirtileri de eşlik edebilir. Periferik yaymada genellikle zayıf boyanan büyük trombositler görülür ve gözyaşı damlası hücreleri (dakriyositler), çekirdekli eritroid seri hücreleri veya dolaşımdaki olgunlaşmamış granülosit öncüleri gibi PMF özelliklerinin olmadığını belirlemek için yararlıdır.

2.2.6.2. Plazma Hormon Düzeyleri

TPO düzeyleri ET'de normaldir veya hafifçe yükselir, tanısal faydası yoktur. ET hastalarında, serumun laboratuvarda çalışılması sırasında trombositlerin ve lökositlerin in vitro aktivasyonunun bir sonucu olarak serum potasyum seviyesinde yalancı bir artış gösterebilir; bu fenomen biyokimyasal analiz için bir plazma örneği kullanılarak önlenebilir.

2.2.6.3. Genetik Testler

Genetik mutasyonlar için moleküler testler, trombosit düzeyinde açıklanamayan ve sebat eden yüksekliği olan hastalar için tercih edilen bir araştırma haline gelmiştir. Makul bir yaklaşım, tüm hastaların JAK2 V617F mutasyonu açısından taranması ve ardından negatif

vakalarda CALR ve nadir MPL mutasyonlarının taranmasıdır. Uygun teknikler arasında JAK2 V617F için alele özgü veya real time PZR (RT-PZR), MPL için pirosekanslama veya yüksek çözünürlüklü melt curve analizi ve CALR ekson 9 için parça uzunluğu analizi yer alır. İlik sitogenetik analizinin yokluğunda, KML'yi dışlamak için BCR-ABL1 füzyon geni için moleküler test de yapılmalıdır. Rutin klinik uygulamada ek mutasyonlar (örn. TET2) için taramanın yararı belirsizdir.

2.2.6.4. Kemik İliği İncelemesi

Kemik iliği aspirasyonu ve trefin biyopsisi somatik mutasyon saptanmayan şüpheli ET vakalarında önerilmektedir. Kemik iliği incelemesi atipik klinik veya laboratuvar özellikleri (örn. SM, açıklanamayan anemi veya periferik yayma incelemesinde anormallikler görülmesi) gösteren vakalarda veya klinik bir çalışma bağlamında da yararlı olabilir. ET'de kemik iliği aspiratında genellikle büyük, hiperlobüle megakaryositler görülür. Kemik iliğinde demir boyaması demir eksikliğini veya ring sideroblastların varlığını dışlamada yardımcı olabilir. ET ilişklili kemik iliği biyopsisi tipik bulguları megakaryosit sıklığında artış, megakaryosit kümelenmesi ve belirgin retikülin fibrozis yokluğunda nükleer hiperlobülasyon saptanmasıdır. Hücresellik genellikle normaldir veya hafifçe artmıştır ancak örnek olarak MPL'de mutasyon bulunanların bir kısmında olduğu gibi, hiposelüler izlenebilir.

Somatik mutasyon saptanmayan ET şüpheli vakalarda öncelikle t(9;22) (KML) veya 5q kromozom delesyonları gibi diğer miyeloid bozukluklarla ilişkili lezyonları dışlamak için G-bantlama veya florosekans in situ hibridizasyon yoluyla kromozomal analiz yararlı olabilir. Esas olarak 20q veya 13q kromozom delesyonları, 8. ve 9. kromozomların ek kopyalarını içeren diğer karyotipik anormallikler ET hastalarının yaklaşık %5'inde bulunur ve klonal hematopoezin varlığına işaret eder.

2.2.7. Ayırıcı Tanılar

2.2.7.1. Reaktif Trombositoz

İnterlökin-6 gibi sitokinler tarafından başlatılan ve doğrudan hepatik TPO üretiminin indüksiyonu ile yönlendirilen trombosit seviyesindeki sekonder artış bir dizi enfeksiyöz, enflamatuar ve malign hastalıkla ilişkilidir. Ayrıca splenektomi, aktif kanama ve demir eksikliği de reaktif trombositozun yaygın nedenlerindendir.

Hastaneye başvuran seçilmemiş hastaların raporlarında trombosit sayısındaki artış vakaların %80'inden fazlasında reaktif nedenlere bağlanmış olmakla beraber trombositozun derecesi klonal ve reaktif patogenez arasında ayrım yapılmasına izin vermemiştir (41).

2.2.7.2. Ailesel Trombositoz

Ailesel trombositoz, TPO geni (THPO), MPL veya diğer bilinmeyen genlerdeki mutasyonların neden olduğu nadir bir hastalıktır. THPO'nun 5'- translasyon geçirmemiş bölgesindeki veya bağlantı yerinde verici/alıcı bölgelerindeki değişiklikler TPO'nun artmış translasyonu ve üretimine neden olarak trombositoza neden olur. Bu aleller otozomal dominant olarak kalıtılır ve klonal MPN'lerde görülmemiştir (42). Japon ve İtalyan soylarında baskın olarak kalıtılan aktive edici bir MPL aleli (MPL S505N) bildirilmiştir (43). Bu alelin klonal MPN hastalarında somatik mutasyon olarak da bildirilmiştir (12). Nadiren heterozigot bireylerde hafif trombositoz görülmesine rağmen, MPL'nin otozomal resesif, aktive edici mutasyonuna (MPL P106L) sahip birkaç Arap kökenli aile tanımlanmıştır (44). Birkaç farklı kalıtsal JAK2 alelleri otozomal geçişli ailelerde bildirilmiştir (JAK2R564Q, JAK2V617D, JAK2R867Q ve JAK2S755R/R938Q dahil) (45). Ara sıra trombotik veya kanama atakları ile komplikasyon görülse de ailesel trombositozun klinik fenotipi istisnalar olsa da nispeten hafiftir. Ailesel vakaların bir bölümünde altta yatan genetik bozukluk halen aydınlatılmayı beklemektedir.

2.2.7.3 Polisitemi Vera

PV sıklıkla trombositoz ile ilişkilidir ve demir eksikliği varlığında ET'yi taklit ederek normal Hb seviyesi ile ortaya çıkabilir ancak bu durumda MCV genellikle azalır. Çoğu hastada demir eksikliğinin düzeltilmesiyle aşikâr PV kliniği ortaya çıkar ve bazılarında uniparental disomi türevi klon ortaya çıkar ve homozigot JAK2 V617F saptanabilir bu da PV tanısını kesin hale getirir. Bu ayrımı yapmak için Hct gibi sürekli değişkenlerin kullanılmasında doğal sınırlamalar vardır çünkü ortalama değerlere sahip hasta grubu kaçınılmaz olarak her iki bozukluğu da içerecektir. Bu iki durumun en iyi şekilde nasıl ayırt edileceğine yönelik tartışmalar devam etmektedir.

2.2.7.4 Primer Miyelofibrozis

PMF izole trombositoz ile ortaya çıkabilir. Diğer bulgular SM, dolaşımda dakriyositler, çekirdekli eritrositler, öncül miyeloid hücreler (örn. miyelositler) ve kemik iliği fibrozudur. ET hastalarının %15 ila %20'sini oluşturup tanı sırasında PMF'yi gösteren başka özelliklerin yokluğunda prefibrotik PMF olarak tanımlanan ve farklı ilik morfolojisi taşıyan grup halen tartışma konusudur. Bu tür hastalarda daha yüksek miyelofibrotik dönüşüm, tromboz ve kanama oranları olmasına rağmen, genel sağkalımları ET'li diğer hastalardan farklı değildir (33). İkinci bir tartışma alanı kemik ilik biyopsi bulgularının ET ve prefibrotik

PMF'yi, PMF'nin erken evrelerinden ayırt edebileceğiyle ilgili olup bu ayrımın tekrarlanabilirliği ve klinik faydası belirsizdir (46).

2.2.7.5 Kronik Miyeloid Lösemi

KML'li hastalar nadiren izole trombositoz ile başvururlar. Bu tür hastalar genellikle kadındır, SM yoktur veya minimaldir ve lökosit sayısı normal veya aşırı yüksektir, genellikle bazofili veya dolaşımdaki miyeloid progenitörler yoktur (47). Bununla birlikte, kemik iliği çalışmaları genellikle bilgilendiricidir ve ET'de gözlenen büyük hiperlobüle formları değil, KML için tipik olan küçük hipolobüle megakaryositleri gösterir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML'nin prognozu üzerindeki önemli etkisi göz önüne alındığında, bu olağandışı tablonun gözden kaçırılmaması önemlidir. Bu nedenle, ilgili bir somatik mutasyon için negatif olan şüpheli ET vakalarında BCR-ABL1 füzyon geni için moleküler kan analizi önerilir. Kemik iliği aspirasyonu, biyopsi ve G-bantlama sitogenetik analizi belirli bir vakada yararlı olabilir.

2.2.7.6 Miyelodisplazi

Trombositoz ve anemi birlikteliği 5q kromozomunun izole delesyonu ile ilişkili MDS'de (5q-minus sendromu) görülebilir. Genellikle sayıları artmış olsa da megakaryositler ET'nin tipik büyük hiperlobüle formlarının aksine genellikle küçük ve hipolobüle yapıdadır. Yüksek trombosit sayısı aynı zamanda ring sideroblastlar ve trombositoz (MDS/MPN-RS-T) ile refrakter aneminin bir özelliği olup trombotik komplikasyonlarla ilişkili olabilir. MDS/MPN-RS-T hastalarının yaklaşık yarısında JAK2 V617F mutasyonu veya nadiren MPL mutasyonu bulunur.

2.2.8.Tedavi

Genel nüfusa göre daha yüksek ölüm riskine sahip olmalarına rağmen ET'li hastalar, özellikle de morfolojik olarak doğrulanmış hastalığı olanlar hastalığı olmayan kişilere göre sadece biraz daha düşük ve genellikle diğer MPN'li hastalara göre daha iyi yaşam beklentisine sahiptir (24). Kontrollü çalışmalarda DSÖ tarafından tanımlanan ET kriterlerine uygun olarak önerilen ilaç tedavisinin sağkalımı artırmadığı, lösemi gelişimini veya fibrozis ilerlemesini önlemediği gösterilmiştir ancak bahsedilen çalışmalar bu sonlanım noktalarındaki farklılıkları tespit edecek güçte tasarlanmamış çalışmalardır (31,48,49).

ET'li hastalarda başlıca tedavi hedefi vasküler olayların önlenmesidir ve tedavi kararları revize edilmiş IPSET-t modeline uygun olarak risk sınıflandırması ile yönlendirilir (Tablo V).

KV risk faktörlerinin yokluğunda çok düşük riskli hastalık sadece gözlemle yönetilebilir. Daha yüksek risk düzeyine sahip hastalar için düşük doz aspirin (ASA) (günde 81 mg) özellikle JAK2 V617F mutasyonu olanlarda antitrombotik tedavinin temel taşıdır. Randomize çalışmalardan elde edilen veriler eksik olsa da PV hastalarını içeren kontrollü bir çalışmadan ve retrospektif çalışmalardan elde edilen verilerden yola çıkılarak bu sonuca ulaşılmıştır (50,51). Venöz tromboemboli açısından antikoagülanlar kullanılmaktadır.

Bazı uzmanlar trombosit sayısı ≥1 milyon / μL olan hastalarda edinilmiş vWS için rutin olarak test yapmakta ve vWF aktivitesi <%30 veya kanama öyküsü varsa ASA tercih etmemektedirler. Günde bir kez düşük doz ASA tedavisinin ET'de hızlanan trombosit döngüsü nedeniyle trombositteki tromboksan A2 sentezinin yeterli (24 saatlik) baskılanmasını sağlamadığı ve günde iki kez ASA kullanılmasının etkili baskılama sağladığı gösterilmiştir (52). Bu nedenle etkinlik ve güvenlik konusunda bilgi veren kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler henüz yeterli olmasa da bazı hastalara (örn. yüksek riskli hastalığı ve daha önce arteriyel trombozu olanlara) günde iki kez ASA önerilmektedir. JAK2 V617F taşıyıcısı olmayan veya 60 yaşından büyük hastalar için tromboz öyküsü olanlarda (yani orta riskli hastalığı olanlarda) günde bir kez ASA tedavisi önerilmektedir, asemptomatik hastalarda genellikle ek tedavi endike değildir. Yüksek riskli hastalığı olanlarda (vasküler olay öyküsü veya yaşlı hastada JAK2 V617F varlığı), hidroksiüre (HÜ) ve günde bir kez ASA kombinasyonu standart olup tromboz riskini azaltmada önemli olduğunu gösteren kontrollü çalışmaya dayanılarak önerilmektedir (53). Avrupa Lösemi Ağı (European LeukemiaNet: ELN) ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) tarafından ET'deki tedavi yaklaşımları sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9'da belirtilmektedir (54,55).

Tablo 8: ET hastalarında ELN tedavi kılavuzu

Avrupa Lösemi Ağı (ELN)			
	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Hasta Özellikleri[1]	0-1 puan	2 puan	≥3 puan
Tromboz Oranı	%1,03 /yıl	%2,35 /yıl	%3,56/yıl
KV Risk Faktörü Yönetimi	Mikrovasküler semptomlar için düşük doz ASA [2]	Mikrovasküler semptomlar için düşük doz ASA [2]	Mikrovasküler semptomlar için düşük doz ASA [2]
Tedavi			
1.Basamak	Başlangıç tedavisinde sitoredüktif tedavi tavsiye edilmez [3]	Başlangıç tedavisinde sitoredüktif tedavi tavsiye edilmez [3]	İlk basamak tedavi HÜ veya İnterferon alfa-2a
2.Basamak	–	–	Sitoredüktif tedavi ile interferon alfa-2a ya da anagrelid

[1] ELN, 2012 yılında yayınlanan ve Tablo IV'te belirtilen orijinal IPSET-t skoruna göre hastaları gruplandırmıştır.

[2] ASA, trombosit sayısı ≥1 milyon / μL olan, edinilmiş vWS ya da kanaması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bir retrospektif çalışma, ASA tedavisinin tromboz riskini azaltmayabileceğini, bunun yerine düşük riskli CALR mutasyonlu ET'li hastalarda kanama riskini artırabileceğini göstermiştir (56). Başka bir retrospektif çalışmadan elde edilen veriler, "çok düşük riskli" hastalığı olan ET'li hastalarda (≤60 yaşında olan, tromboz öyküsü olmayan ve JAK2 V617F mutasyonuna sahip olmayan) ve KV risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda ASA kullanımının tromboz sıklığında azalmaya neden olmadığını göstermektedir (50). ET'li hastalarda günde iki kez düşük doz ASA kullanımına ilişkin uzman önerileri, KV risk faktörlerine sahip tromboz açısından düşük riskli hastaları, tromboz açısından orta riskli hastaları ve tekrar tromboz riski yüksek olan arteriyel trombozlu hastaları içerir.

[3] Tedaviye başlamak için potansiyel endikasyonlar arasında yeni tromboz gelişimi, edinilmiş vWS veya hastalıkla ilişkili majör kanama, aşırı trombositoz (trombosit sayısı ≥1 milyon / μL) veya aşırı lökositoz (lökosit sayısı> 15.000/ μL), SM, ASA tedavisine yanıt vermeyen vazomotor semptomlar veya diğer kontrolsüz, hastalıkla ilgili semptomlar (örn. kaşıntı ve gece terlemeleri) yer alır.

Tablo 9: ET hastalarında ELN tedavi kılavuzu

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN)				
	Çok Düşük Risk	Düşük Risk [5]	Orta Düzey Risk [5,6]	Yüksek Risk
Hasta Özellikleri [1]	Yaş ≤ 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu yok	Yaş ≤ 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu mevcut	Yaş> 60 Tromboz öyküsü yok JAK2 V617F mutasyonu yok	Yaş>60 JAK2 V617F mutasyonu mevcut veya Tromboz öyküsü var
Tromboz Oranı	KV risk faktörü Yok: %0,44/yıl Var: %1,05/yıl	KV risk faktörü Yok: %1,59/yıl Var: %2,57/yıl	KV risk faktörü Yok: %1,44/yıl Var: %1,64/yıl	KV risk faktörü Yok:%2,36/yıl Var:%4,17/yıl
KV risk faktörü yönetimi	Vasküler semptomlar için 81-100 mg/gün ASA [2]	Vasküler semptomlar için 81-100 mg/gün ASA [2]	Vasküler semptomlar için 81-100 mg/gün ASA [2]	Vasküler semptomlar için 81-100 mg/gün ASA [2]
Tedavi	Başlangıç tedavisi olarak sitoredüktif tedavi tavsiye edilmez [3]	Başlangıç tedavisi olarak sitoredüktif tedavi tavsiye edilmez [3]	Başlangıç tedavisi olarak sitoredüktif tedavi tavsiye edilmez [3]	Birinci basamakta -HÜ veya -İnterferon alfa-2a veya -Anagrelid İkinci basamakta HÜ, İnterferon alfa-2a[4] / anagrelid / klinik araştırmaya yönlendirme

[1] NCCN kılavuzu, 2015'te yayınlanan Tablo V'te belirtilen revize edilmiş IPSET-t sınıflamasına göre hastaları gruplandırmıştır.

[2] ASA, trombosit seviyesi ≥1 milyon / μL olan, edinilmiş vWS ya da kanaması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bir retrospektif çalışma, ASA tedavisinin tromboz riskini azaltmayabileceğini aksine düşük riskli CALR mutasyonlu ET'li hastalarda kanama riskini artırabileceğini göstermiştir (56). Başka bir retrospektif çalışmadan elde edilen veriler, "çok düşük riskli" hastalığı olan ET'li hastalarda (≤60 yaşında olan, tromboz öyküsü olmayan ve JAK2 V617F mutasyonuna sahip olmayan) ve KV risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda ASA kullanımının tromboz sıklığında azalmaya neden olmadığını göstermektedir (50). ET'li hastalarda günde iki kez düşük doz ASA kullanımına ilişkin uzman önerileri, KV risk faktörlerine sahip tromboz açısından düşük

riskli hastaları, tromboz açısından orta riskli hastaları ve tekrar tromboz riski yüksek olan arteriyel trombozlu hastaları içerir**.**

[3] Tedaviye başlamak için potansiyel endikasyonlar arasında yeni tromboz gelişimi, edinilmiş vWS veya hastalıkla ilişkili majör kanama, aşırı trombositoz (trombosit düzeyi ≥1 milyon / μL) veya aşırı lökositoz (lökosit sayısı>15.000/ μL), SM, ASA tedavisine yanıt vermeyen vazomotor semptomlar veya diğer kontrolsüz, hastalıkla ilgili semptomlar (örneğin kaşıntı ve gece terlemeleri) yer alır.

[4] İnterferon α-2b, peginterferon α-2a veya peginterferon α-2b (peg-IFN), daha genç hastalarda (≤60 yaş) veya tedaviye ihtiyacı olan veya HÜ kullanmayı tercih etmeyen tedaviye ihtiyacı olan gebe hastalarda düşünülebilir.

[5] Tromboz riski, tromboz öyküsü temelinde tahmin edilir; JAK2 V617F mutasyonu, 60 yaş üstü ve KV faktörleri.

[6] Çok düşük risk altındaki hastalar ile düşük risk altındaki hastalar arasında (TFS için $p<0.001$) tromboz riski açısından anlamlı fark vardır. Düşük risk taşıyanlar ile orta risk taşıyanlar arasındaki tromboz riski farkı anlamlı değildir. Orta risk altındaki hastalar ile yüksek risk altındaki hastalar arasında da (TFS için $p = 0.008$) tromboz riskinde anlamlı bir fark vardır (38).

Yüksek riskli ET'li hastalarda tedavi seçimini yönlendirmek için kontrollü çalışmalardan elde edilen sınırlı veri mevcuttur. HÜ bu endikasyon için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamış olmasına rağmen uygulama kolaylığı, etkinlik ve yan etkiler açısından iyi profili ve düşük tedavi direnci insidansı nedeniyle ET'li hastalar için en sık reçete edilen birinci basamak ilaçtır (54,55). Medyan takibi 27 ay olan kontrollü bir çalışmada yüksek riskli hastalığı olan ve HÜ ile tedavi edilen hastalarda miyelosupresif tedavi almayanlara kıyasla önemli ölçüde daha az trombotik olay olduğunu gösterilmiştir (%3,6 vs. %24; p=0,003) (53). HÜ komplikasyonları arasında geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması ve bukkal mukoza veya bacağın alt bölgesinde ülserasyon yer almaktadır. HÜ kullanımının olası istisnaları arasında gonadal toksisite ve mutajenite ile ilgili endişeler nedeniyle genç hastalar (<40 yaş), özellikle de doğurganlık çağındaki kadınlar yer almaktadır. HÜ ayrıca teratojenik ve embriyotoksik etkilere sahiptir (57), bu nedenle gebelik sırasında kullanım için güvenli kabul edilmez. Gözlemsel çalışmalar MPN'li hastalarda HÜ kullanımının lösemik dönüşüm riskini arttığını göstermemiştir (58). Buna karşın; radyoaktif fosfor, alkilleyiciler (örn. klorambusil) veya pipobroman ile tedavi özellikle ardışık tedaviler alan hastalar arasında önemli ölçüde daha yüksek lösemik risk ile ilişkilendirilmiştir (58). HÜ tipik olarak günde iki kez 500 mg olarak başlanır ve doz trombosit sayısını normal aralıkta tutacak şekilde ayarlanır.

Seçici olarak trombosit sayısını azaltan anagrelid, ET için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır, ancak vasküler olaylar açısından yüksek risk altında olan ET'li hastaları içeren kontrollü çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar ve özellikle yaşlı hastalarda KV toksisite potansiyeli nedeniyle nadiren kullanılmaktadır (48,59). Hastaların üçte biri çoğu çarpıntı, sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği ve baş ağrısı gibi vazodilatör ve pozitif inotropik etkilerinden kaynaklanan yan etkiler nedeniyle anagrelidi tolere edememektedir. "ANAHYDRET" (Anagrelide vs. Hydroxyurea — Efficacy and Tolerability Study in Patients with Essential Thrombocythemia) çalışması anagrelidin vasküler olayları önlemede HÜ'ye göre daha düşük etkinlikte olmadığını göstermiştir (48). "PT-1" randomize çalışması yüksek riskli ET hastalarında anagrelid ve aspirin tedavisinin HÜ ve aspirine göre daha az etkili olduğunu göstermiştir (59). Bu çalışmada, anagrelid ile tedavi edilen hastalarda trombosit eşdeğer kontrolüne rağmen, venöz tromboz oranları azalmış olsa da (p =0.006) olaysız sağkalımda azalma (p=0.03), daha yüksek arteriyel tromboz oranları (p =0.004), majör hemoraji (p=0.008) ve miyelofibrozise ilerleme (p=0.01) görülmüştür (59). ANAHYDRET'te çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, takip süresi ve kaydedilen birincil sonlanım noktaları nispeten küçüktür ve bu nedenle bu çalışma PT-1 çalışmasında gözlemlenen farklılıkları görmek için yeterli güce sahip değildir (Tablo 10). Ayrıca, eşdeğerlilik çalışmaları gerçekleştirmenin etik temeli sorgulanabilir.

Tablo 10: ET'de anagrelid ve HÜ tedavilerini kıyaslayan 'ANAHYDRET' ve 'PT-1' randomize kontrollü çalışmaları

	ANAHYDRET çalışması	**PT-1 çalışması**
Tanı	2001 DSÖ kriterleri* Tek merkezde değerlendirilen histolojik çalışma	PV çalışma grubu kriterleri Tedavi eden hekimlerin koyduğu tanılar
Hastalar	Yüksek risk, Tedavi naif	Yüksek risk, Tedavi edilmiş / edilmemiş
Ortalama yaş: (Anagrelid/ HÜ)	58/56	61/62
Ortalama hasta sayısı: (Anagrelid/ HÜ)	132/131	405/404
Takip süresi	730 hasta /yıl	2653 hasta /yıl
Arteryel tromboz	15	54
Venöz tromboz	8	17

Hemoraji	7	30
Miyelofibroza dönüşüm	3	21

*Hastaların %82,2'si DSÖ 2001 kriterlerini karşılamaktadır.

HÜ tedavisinin yan etkilerinin kabul edilemez olduğu hastalarda seçenekler (anagrelid dışında) Peg-IFN veya busulfanı içerir. Peg-IFN avantajları arasında genotoksik ve lökomojenik etkilerin olmaması, yüksek tam hematolojik yanıt oranları ve tam moleküler yanıtı olan hastaların küçük bir bölümünde antiklonal aktivitesinin olmasıdır (60). Bununla birlikte uzun süreli takipte ilaca bağlı toksisite, lösemik ve fibrotik dönüşüm veya yanıt kaybı nedeniyle yıllık %5 ila 16'lık bir kesilme oranı göstermiştir (60). Peg-IFN kullanıldığı bir faz 3 çalışma yürüten araştırmacılar, yüksek riskli ET veya PV hastalarında peg-IFN ile HÜ karşılaştırdığında tedavi alan iki grupta tam hematolojik yanıt oranlarında anlamlı bir fark bildirmemiştir (61). Subkutan Peg-IFN genellikle haftada bir kez 45 μg dozunda başlatılır ve yan etkilere bağlı olarak kademeli olarak 180 μg'a yükseltilir.

Busulfan tedavisi aynı zamanda yüksek hematolojik yanıt oranları ile ilişkilidir, lösemi riskinin arttığına dair bir endişe retrospektif çalışmada desteklenmemiştir (62). Oral busulfan günde 4 mg olarak başlanır ve trombosit 400.000 ila 600.000/ μL arasındaki seviyelere düştüğünde tedavi kesilir, trombosit sayısı yükseldiğinde tedaviye daha düşük bir dozda (örneğin günde 2 mg) devam edilir.

Yapılan bir çalışmada, ruksolitinib (bir JAK1 ve JAK2 inhibitörü), HÜ tedavisine yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen yüksek riskli ET'li hastalarda mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası tam yanıt oranı olarak kabul edilmiştir. Her iki gruptaki hastalar benzer yanıt oranlarına sahiptir (49).

ET hastalarında tedavi yanıtı için ELN ile IWG-MRT birlikte kriterler oluşturmuştur (Tablo 11) (63).

Tablo 11: ELN ve IWG-MRT konsensusu ile ET tedavi yanıt kriterleri

ET TEDAVİ YANIT KRİTERLERİ (ELN VE IWG-MRT KONSENSUSU) [1]		
TAM YANIT (A+B+C+D)	A	Palpe edilen hepatosplenomegali, semptomlarda iyileşme[2] de dahil olmak üzere hastalıkla ilgili belirtilerin kalıcı[3] remisyon
	B	Periferik kan sayımında kalıcı[3] remisyon (Üç kriter de olmalı); -Lökosit sayısı <10.000/ μL -Trombosit sayısı ≤400.000/ μL -Lökoeritroblastosis yokluğu
	C	Hastalık progresyon belirtilerinin olmaması ve herhangi bir hemorajik / trombotik olay yokluğu,
	D	Kemik iliği histolojik remisyonu (İki kriter de olmalı); -Megakaryosit hiperplazisinin ortadan kalkması -Grade 1'den fazla retikülin fibrozis olmaması
KISMİ YANIT (A+B+C+D)	A	Palpe edilen hepatosplenomegali, semptomlarda iyileşme[2] de dahil olmak üzere hastalıkla ilgili belirtilerin kalıcı[3] çözümü
	B	Kalıcı[3] periferik kan sayımında remisyon (Üç kriter de olmalı); -Lökosit sayısı <10.000/ μL -Trombosit sayısı ≤400.000/ μL -Lökoeritroblastosis yokluğu
	C	Hastalık progresyon belirtilerinin olmaması ve herhangi bir hemorajik / trombotik olay yokluğu,
	D	Kemik iliği histolojik remisyonu olmadan, megakaryosit hiperplazisinin devamlılığı
YANITSIZLIK		Kısmi yanıt kriterlerinin yokluğu
İLERLEYİCİ HASTALIK		PV, PET MF, MDS ya da akut lösemiye dönüşüm[4]

Tam ya da kısmi yanıt olarak belirlenmesinde moleküler yanıt gerekli değildir. Moleküler yanıt değerlendirmesi için periferik kan granülositleri analizi yapılması gerekmektedir. Tam yanıt, önceden var olan bir anomalinin eradikasyonu olarak tanımlanır. Kısmi yanıt bazal olarak en az %20 mutant allel yükü içeren hastalar için geçerlidir. Kısmi yanıt, allel yükünde ≥ %50 azalma olarak tanımlanır.

[1] NCCN, bu yanıt kriterlerinin esas olarak klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirildiğini ve klinik yararın IWG-MRT ve ELN yanıt kriterlerinin eşiğine ulaşmayabileceğini kabul eder (55).

[2] "Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score" (MPN-SAF TSS) soruları yorgunluk, konsantrasyon, erken doyma, hareketsizlik, gece terlemesi, kaşıntı, kemik ağrısı, karın bölgesi şikayetleri, kilo kaybı ve ateş üzerine odaklanmaktadır. MPN-SAF TSS'de ≥10 puanlık düşüş tabloda semptomlarda iyileşme kriteri olarak tanımlanmıştır.

[3] En az 12 hafta sürecek.

[4] PV tanısı için bkz. DSÖ kriterleri; PET-MF tanısı için bkz. Tablo 3, IWG-MRT kriterleri; MDS ve akut lösemi tanısı için bkz. DSÖ kriterleri.

2.2.8.1. Özel Durumlar

2.2.8.1.1. Gebelik ve Konsepsiyon

ET hastalarında gebeliklerin %50'si kadarında ilk trimester fetüs kaybı meydana geldiği gibi intrauterin büyüme geriliği, ölü doğum ve preeklampsi gibi diğer komplikasyonlar da daha sık görülür. Bu tür komplikasyonlar gebe kalmadan önceki trombosit düzeyinden bağımsız olarak ortaya çıkar ancak JAK2 V617F-pozitif hastalığı olanlarda daha belirgin olabilir. ASA veya sitoredüktif ajanların kullanımının gebelik sonuçlarını iyileştirip iyileştiremeyeceği belirsizdir ve çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir (64). Bununla birlikte, ET'si olmayan preeklampsili hastaların bir meta-analizi, gebelikte ASA kullanımının hem anne hem de fetüs için güvenli olduğunu ve bu nedenle tüm gebe ET hastaları için kullanımının düşünülmesinin makul olduğunu göstermiştir (65). HÜ gebelik sırasında genellikle anne veya fetüs için olumsuz etkileri olmaksızın kullanılmış olsa da çeşitli insan dışı memelilerde teratojeniktir (57) ve mümkünse kaçınılmalıdır. Anagrelid, fetal gelişim üzerinde bilinmeyen etkilerle plasentayı geçebilir ve bundan da kaçınılmalıdır. İnterferon-alfa teratojenik değildir (66) ve gebelik sırasında sitoredüktif tedavinin gerekli olması halinde yüksek riskli hastalığı olan hastalar için tercih edilen ajandır. ET hastalarında çalışmalar eksik olmasına rağmen tromboprofilaksi gebelik sırasında güvenli görünmektedir [örn. düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile] (67). Tromboz veya gebelik kaybı öyküsü olan hastalar için tromboprofilaksi düşünülebilir; daha önce trombozu olanlarda, tedavi doğum sonrası 6 hafta boyunca devam edilmelidir. Hamile ET hastaları ideal olarak düzenli fetal izlemin yapılabildiği; kadın hastalıkları ve doğum, hematoloji ve anestezi bölümleri arasında iyi bir iletişimin olduğu bir merkezde yönetilmelidir. Gebelik sırasında trombosit sayısı sıklıkla düşmesine rağmen gebelik hastalığın doğal seyrini etkilemiyor gibi görünmektedir. Hayvan çalışmalarında HÜ, spermatogenezde azalma ve spermatogonyada genetik hasar ile ilişkilendirilmiştir (57). Sitoredüktif tedavi gerektiren erkek hastalara bu nedenle çocuk planlıyorsa önce interferon-alfa tedavisini düşünmelidir.

2.2.8.1.2.Cerrahi

Cerrahi operasyon geçiren ET hastalarında trombotik ve hemorajik komplikasyonlar artmış gibi görünse de bu risklerin spesifik terapötik müdahalelerle iyileştirilip iyileştirilemeyeceği belirsizdir. Genel olarak antitrombosit ajanlar büyük cerrahi riskinden veya kritik bölgelere cerrahi müdahaleden yedi gün önce kesilmekte ve operasyon sonrası hemostazın sağlandığından emin olunduğunda yeniden başlanmaktadır. Ameliyat sonrası tromboprofilaksi yerel protokollere göre uygulanmalıdır. Sitoredüktif tedavi alan hastalar için kan sayımının kontrolü ameliyat öncesinde optimize edilmeli ve tedavideki kesintiler minimumda tutulmalıdır. Tedavi almayan hastalar için bireylerin trombotik risk profili, trombositoz derecesi ve ameliyatın niteliği dikkate alınarak duruma göre geçici sitoredüktif tedavi düşünülebilir.

ET hastalarında insidental (örneğin travmatik) veya elektif splenektomi genellikle trombosit seviyesinde artışa ve ayrıca trombotik ve hemorajik komplikasyonlarda artışa neden olur, bu nedenle mümkünse kaçınılmalıdır. Ameliyat sonrası dönemde tromboprofilaksi ve günlük kan sayımları takibinin yapılması önerilmektedir.

2.2.9.Prognoz ve Seyir

ET'de uzun süreli sağkalım ile ilgili kaliteli prospektif veri eksikliği vardır. Kanser kayıtlarından ve retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler genel sağkalımın kontrol popülasyona kıyasla az miktarda azaldığını göstermektedir (68). Bu mortalite artışı tromboz ve PMF veya AML'ye dönüşüm gibi hastalık komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, trombozu önlemek için daha agresif müdahale ve lökomojenik ajanların kullanımının azaltılması dahil olmak üzere yönetim paradigmaları son 10-20 yılda önemli ölçüde değişmiştir. Son yıllarda hasta sonuçlarında gözlenen iyileşmelerle ilişkili olabilecek bu değişiklikler bazı uzun vadeli takip çalışmalarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Trombotik komplikasyonlar için bir dizi öngörücü faktör tanımlanmıştır (Tablo 12), bunlardan en iyi belirlenmiş olanları 60 yaş üstü olması veya daha önce tromboz öyküsüdür. ET'de genel sağkalımın azalmasıyla bağımsız olarak ilişkili faktörler arasında daha önce tromboz öyküsü veya daha ilerlemiş hastalığın bir belirteci olarak anemi ve lökositoz yer almaktadır. Artmış tromboz riski ile ilişkili ek faktörler arasında aterosklerotik hastalıklara yatkınlık (diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara kullanımı), CALR mutasyonu ile karşılaştırıldığında hastada JAK2 V617F veya MPL mutasyonu olması, tanı anında artmış kemik iliği fibrozisi bulunmaktadır. Günümüzde, ET hastalarında 60 yaşın

üzerinde olmak veya daha önce tromboz geçirmiş olmak genellikle sitoredüktif tedaviyi zorunlu kılmaktadır.

Trombotik komplikasyonların aksine, PMF veya akut lösemiye ilerlemeyi öngören çok az tanımlanabilir faktör vardır. Her iki komplikasyonun görülme sıklığı da hastalık süresi ile giderek artmaktadır. Tedavi seçimi de bir rol oynamaktadır; anagrelid, HÜ'ye kıyasla miyelofibrotik dönüşüm riskini artırdığı ve genotoksik ajanlar, özellikle HÜ ile ardışık olarak kullanıldığında lösemi riskini artırdığı gösterilmiştir (59). Tanı sırasındaki kemik iliği fibrozisi, prospektif bir çalışmada artmış PMF riski ile ilişkilendirilmiştir ancak farklı somatik mutasyonların varlığı da dahil olmak üzere diğer belirteçler, miyelofibrotik veya lösemik dönüşüm ile tutarlı bir ilişki gösterememiştir (35).

Tablo 12:ET komplikasyonlarında risk faktörleri

Tromboz	**Hemoraji**	**Miyelofibrotik Dönüşüm**	**Akut Miyeloid Lösemi**
>60 yaş Tromboz öyküsü KV risk[1] Lökositoz[2] Kemik iliği fibrozisi[3] JAK2 V617F mutasyonu[4]	Kemik iliği fibrozisi[3] Trombositoz[2] Lökositoz[2]	Hastalık süresi Anagrelid tedavisi[5] Kemik iliği fibrozisi[3]	Hastalık süresi Genotoksik tedavi Birden fazla sitoredüktif ajan kullanımı

[1]Diyabet, Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı

[2]Takip süresi boyunca

[3]Tanı sırasında

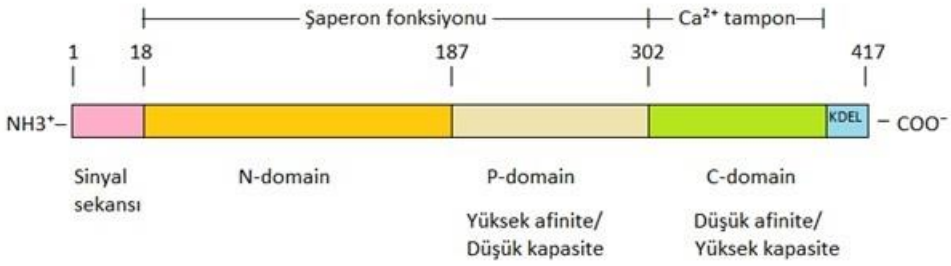
[4]Venöz ve arteriyel tromboz

[5]HÜ ile karşılaştırıldığında

2.3. CALR MUTASYONLARI

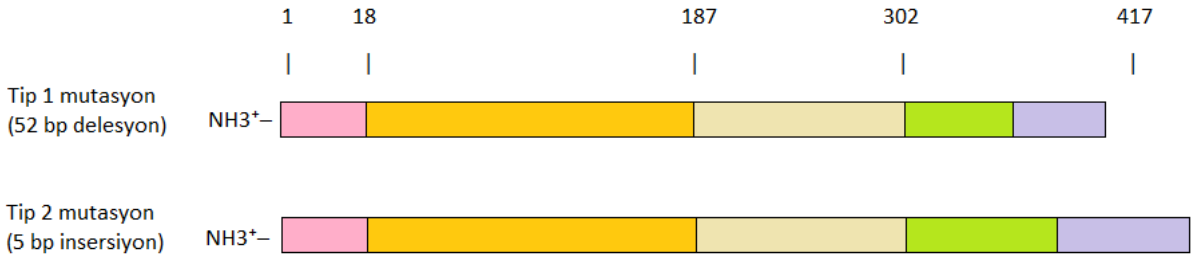
CALR geni 4.2 kb uzunluğunda olup 19. kromozomda 19p13.2'de lokalize 9 ekzondan oluşur. CALR, 46 kDa moleküler ağırlığında bir ER şaperon proteinidir ve türler arasında yüksek oranda korunan 417 amino asitten oluşur ve ağırlıklı olarak ER lümeninde lokalize olur. CALR bir sinyal molekülü değildir. Kalsiyum homeostazisi ile glikoprotein kalite kontrolü de dahil olmak üzere birçok fonksiyona hizmet eder ve farklı hücresel bölmelerde yer alır. CALR üç alana sahiptir: N terminal lektin alanı (N-domain), prolin

bakımından zengin alan (P-domain) ve asidik karboksil alanı (C-domain). N-domain ER sinyal peptit dizisini içerir ve proteinin şaperon işlevleri için gereklidir. Ayrıca α-integrin ile etkileşimde rol oynar ve DNA bağlanma alanı benzeri bir steroid reseptör içerir. Merkezi konumdaki prolin bakımından zengin alan (P-domain), yüksek afiniteli, düşük kapasiteli Ca^{2+} bağlama bölgesi aracılığıyla Ca^{2+} 'ya bağlanır. Buna ek olarak, proteinin şaperon aktivitesinden kısmen sorumlu olan bir lektin bağlayıcı bölgeye sahiptir. Düşük afiniteli, yüksek kapasiteli bir Ca^{2+} bağlama bölgesine sahip olan yüksek asidik C-domain, proteinin Ca^{2+} tamponlama işlevlerinde rol oynar. C-domain terminalini CALR proteininin Golgi'den geri alınması için bir ER geri alma sinyali olarak hizmet eden lizin-aspartat-glutamat-lösin (KDEL) dizisi izler (Şekil 5) (69).



Şekil 5: CALR protein yapısı

2013 yılında yapılan 2 farklı çalışmada ET ve PMF'de JAK2 ve MPL dışında CALR gen mutasyonlarının da hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (70,71). CALR'nin elliden fazla mutant varyantı rapor edilmiştir. CALR mutasyonları, ekson 9 içinde baz eklenme ya da silinme sonucunda +1 çerçeve kaymasına neden olur. En yaygın iki CALR mutasyonu 52 baz çiftlik (base pair: bp) bir delesyon (L367fs*46, c.1092_1143del) ve bir 5-bp ekleme (K385fs*47, c.1154_1155insTTGTC) mutasyonu olup sırasıyla tip 1 ve tip 2 mutasyonlar olarak adlandırılır (Şekil 6). Bu mutasyonlar CALR-mutant hastaların sırasıyla %53 ve %32'sinde bulunur. Diğer CALR mutasyonları daha az sıklıkta görülür (70,71). CALR proteininin C-terminusundaki negatif yüklü amino asitlerin çoğu tip 1 mutasyonda kaybolur. C-terminalindeki negatif yüklü amino asitlerin yaklaşık yarısı tip 2 mutasyonda kaybolur. Diğer tüm CALR mutasyonları yabanıl tip sekansta korunan amino asitlerin uzunluğuna bağlı olarak tip 1 benzeri veya tip 2 benzeri olarak kategorize edilebilir. CALR mutasyonlarının hastalığa özgü olmaları ve sürücü mutasyon olarak rol oynamaları nedeniyle DSÖ sınıflandırmasında ET ve PMF için majör kriter olarak kabul edilen mutasyon listesine eklenmiştir.



Mutant CALR proteinlerinde KDEL motifi yoktur ve mutant-spesifik aminoasit dizisi (lavanta rengi ile belirtilen kısım) içerir.

Şekil 6: CALR geni tip 1 ve tip 2 mutasyonunda CALR proteinin yapısı

İlk deneyler, CALR'deki tüm mutasyonların JAK2 sinyalizasyon kaskadının yapısal aktivasyonu yoluyla çalıştığını göstermiştir (70,71). Onkojenik etkiler üzerine bugüne kadar yapılan araştırmaların çoğu CALR mutasyonlarının sitokine bağımlı hücresel sistemlerde MPL sinyalizasyonuna odaklanmıştır. Tersine mutant CALR, EPOR ile eksprese edildiğinde sitokin indükleyemez. Mutant CALR'nin EPOR aktivasyonundaki eksikliği muhtemelen CALR mutasyonlarının PV hastalarında neden görülmediğini açıklamaktadır (72). Mutant CALR G-CSF reseptörü ile etkileşmez ancak JAK2 V617F ayrıca G-CSF reseptörü ile etkileşime girer ve muhtemelen JAK2 V617F-mutant ET hastalarının neden CALR mutant ET hastalarından daha yüksek granülosit sayıları gösterdiğini açıklar (73).

Yabanıl ve mutant tip CALR proteinlerinin N ve P bölgeleri ortak olduğundan MPL'ye bağlanmalarındaki fark mutant CALR proteinlerine özgü C bölgesi ilişkilidir. Yapılan çalışmada mutant CALR proteinlerinin MPL'ye N bölgesi aracılı bağlandığını göstermiş olup bu bağlanmanın sağlanması için C bölgesinde mutasyon olması gereklidir (74). JAK2 yolağının aktivasyonu için MPL'nin homodimerizasyonu şarttır. Mutant CALR proteinleri mutant spesifik bölgesi yardımıyla homodimerizasyonu sağlarken yabanıl tip CALR proteinleri bunu yapamaz. MPL aktivasyonu sonucunda JAK2 sinyal yolu aktive olur (75).

JAK2 sinyal kaskadının aktivasyonu, CALR'nin etkilerini yönlendiren birincil mekanizma olarak kabul edilmekle birlikte diğer potansiyel mekanizmalar da araştırılmıştır. CALR ve JAK2 mutasyonlarının JAK-STAT sinyalizasyonunu aktive etmek için yetenekleri bir dereceye kadar örtüşmektedir, ancak mutant CALR odaklı onkogeneze ek mekanizmalar da katkıda bulunabilir.

CALR mutasyonları negatif yüklü amino asitler yerine pozitif yüklü kalıntılar gelmesine sebep olarak Ca^{2+}-bağlayıcı yapılarda bir dizi değişikliğe neden olur. Bu durum, CALR'nin Ca^{2+} iyonlarını ER lümeni içinde uygun şekilde tutma kabiliyetini bozarak Ca^{2+} sinyal yollarını etkileyebilir, böylelikle hücre proliferasyonu ve megakaryosit fonksiyonu etkilenir (76). CALR çerçeve kayması mutasyonlarının bir başka sonucu tipik olarak ER geri alımından sorumlu olan C-terminali KDEL dizisinin kaybıdır ve yabanıl tip CALR'ye kıyasla ER Golgi ara ve Golgi bölmelerine kaymaya neden olur. Mutant CALR böylece ektopik etkiler üretebilir. Mutant CALR proteinlerinin, megakaryosit farklılaşmasında yer aldığı bilinen bir transkripsiyon faktörü olan Friend Leukemia Integration-1'i kontrol ettiği gösterilmiştir; bu kontrol MPL aktivitesini artırarak megakaryosit hematopoezi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (77).

CALR mutasyonlarının tespiti için Sanger sekanslama ve fragman analizi kullanılmakta olup fragman analizi duyarlılık ve verimlilik açısından en pratiktir. Yüksek çözünürlüklü melt curve analizi ve RT-PZR dahil olmak üzere başka alternatif yöntemler de önerilmiştir ancak bu teknikler yalnızca en sık görülen iki mutasyon için doğrulanmıştır ve fragman analizine göre sadece ılımlı duyarlılık iyileştirmesi sağlar. Her ne kadar YND eş zamanlı diğer mutasyonları da tespit edebildiğinden cazip görünse de CALR mutasyonları gibi kısa ekleme ve delesyon mutasyonlarının tespiti ve teknik hataların ayrımında yetersiz kalır.

Mutasyonlara göre klinik özellikleri incelendiğinde CALR mutasyonu, JAK2 V617F mutasyonuna göre daha genç yaşta görülmektedir ve erkeklerde görülme oranı daha yüksektir (78). CALR+ hastaların JAK2 V617F+ hastalara göre Hb ve lökosit düzeyleri daha düşük, trombosit sayısı daha yüksektir (78). CALR+ hastalarında JAK2 V617F+ hastalara göre anemi, tromboz, SM ve lökositoz görülme riski daha düşüktür (2,79). Tip 2 CALR mutasyona sahip ET hastaları, tip 1 CALR mutasyona sahip olanlara göre daha yüksek trombosit sayısına sahiptir (1).

MPN hastalarında tromboz özellikle PV ve ET için ana morbidite ve mortalite nedenidir. CALR hastalarında tromboz insidansı başlangıçta JAK2 V617F'de bildirilenin yarısından daha az olduğu ve TFS'nin daha iyi olduğu bildirilmiştir (70). Buna ek olarak CALR-mutant ET hastalarında MPL-mutant ET hastalarına göre daha iyi TFS bildirilmiş olup CALR-mutant ve üçlü-negatif ET hastaları için tromboz açısından fark bildirilmemiştir (25). Geniş bir hasta grubunda yapılan çok değişkenli bir analizde 1150 ET hastasında tromboz

insidansı ve tek başına mutasyonlarla ilişki saptanmamış olup CALR ve JAK2 V617F mutasyonlu kişiler arasında tromboz insidansındaki farklılıklar yaş ve önceki tromboz öyküsünde farklılıklarla ilişkilendirilmiştir (80). Bu veri başka küçük bir kohortta da teyit edilmiş olup CALR mutasyonlarının tromboz riski üzerindeki etkisi altmış yaş altı hastalarla sınırlandırılmıştır (81). Tip I ve II CALR mutasyonları arasındaki tromboz risk farkı 1027 hasta ile gerçekleştirilen büyük ortak bir araştırmada istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (1). ET hastalarında tromboz ilişkili farklı lökosit ve trombosit aktivasyon belirteçleri karşılaştırıldığında CALR mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (82).

Yayınlanan bir çalışmanın verilerine göre CALR mutasyonlu ET hastalarda JAK2 V617F mutasyonlu ET hastalarına göre miyelofibroz transformasyonu anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (71). Tip I CALR mutasyonlu ET hastalarında JAK2 V617F mutasyonlu hastalara göre miyelofibroz transformasyonu insidansında artış saptanmışken, tip II mutasyonlu CALR hastaları ve JAK2 V617F mutasyonlu hastalar arasında miyelofibrotik dönüşüm insidansında herhangi bir farklılık bulunmamıştır (83). Benzer şekilde PET-MF ilişkili bir çalışmada tip II CALR mutasyon pozitif olgularda Tip I CALR mutasyon pozitif ve JAK2 V617F mutasyon pozitif olanlara göre miyelofibroz transformasyon süresi anlamlı daha uzun saptanmıştır (84). Bunun sonucunda tip I mutasyonlar PET-MF'de daha fazla görülürken, ET'de en yaygın iki CALR mutasyonunun dağılımı dengeli olmuştur (84).

CALR mutasyonlu ET'li hastalarında JAK2 V617F mutasyonlu hastalara göre lösemik dönüşüm sıklığı belirgin düşük saptanmıştır ancak yaş faktörü de göz önüne alındığında fark istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir (78). 2017'de yapılan bir retrospektif çalışmada CALR mutasyonlu ET hastalarında JAK2 V617F mutasyonlu ET hastalarına göre daha düşük lösemik dönüşüm insidansı saptanmıştır olup çok değişkenli analizde lösemik riskin miyelofibrotik dönüşümden anlamlı etkilenmediği saptanmıştır (85).

CALR-mutant, JAK2 V617F-mutant, MPL-mutant ve üçlü negatif hastalar arasında benzer OS gösteren çalışmalar olmakla birlikte (86,87) CALR-mutant grupta OS yüksek ve JAK2V617F-mutant grupta daha kısa OS gösteren çalışmalar da mevcuttur (24,79). ET'de, CALR tip I benzeri ve tip II benzeri hastalar arasında OS açısından fark saptanmamıştır (86). CALR-mutant hastaları JAK2 V617F-mutant hastalarla kan sayımı özellikler, tromboz, miyelofibrozis ve löseminin ilerlemesi ve sağkalım gibi klinik veri ve sonuçların özellikleri açısından Tablo 13'te karşılaştırmıştır.

Tablo 13: ET'de CALR ve JAK2 V617F mutasyon klinik özelliklerinin karşılaştırması

ET'de CALR ile JAK2 V617F mutasyonlarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması		
Mutasyon	CALR	JAK2 V617F
Cinsiyet ve hasta yaşı	Erkek ağırlıklı, daha genç yaş	Kadın ağırlıklı, daha ileri yaş
Kan sayımı	Daha düşük Hb seviyesi Daha düşük lökosit sayısı Daha yüksek trombosit sayısı	Daha yüksek Hb seviyesi Daha yüksek lökosit sayısı Daha düşük trombosit sayısı
Komplikasyon	Daha az SM, anemi ve lökositoz	Daha sık SM, anemi ve lökositoz
Tromboz	Daha düşük risk	Daha yüksek risk
MF dönüşümü	Daha yüksek risk	Daha düşük risk
AML'ye dönüşüm	Düşük-orta risk	Orta-yüksek risk
OS	Benzer /Daha iyi	Benzer /Daha kötü

Tip I ve II CALR mutasyonları arasın klinik özellik karşılaştırması tablo 14'te belirtilmektedir, ancak bu farklılığın biyolojik temeli belirsizliğini korumaktadır.

Tablo 14: ET'de CALR mutasyon tiplerinin klinik özelliklerinin karşılaştırılması

ET'de CALR mutasyon tiplerinin klinik özelliklerinin karşılaştırılması		
CALR mutasyon tipi	Tip 1	Tip 2 (ET'de daha sık)
Cinsiyet ve hasta yaşı	Benzer	Benzer
Kan sayımı	Düşük trombosit sayısı	Yüksek trombosit sayısı
Tromboz	Benzer	Benzer
Miyelofibrotik dönüşüm	Daha yüksek risk	Daha düşük risk (JAK2 V617F mutasyonu ile karşılaştırıldığında benzer risk)
OS	Benzer	Benzer

3. MATERYAL VE METOT

3.1. HASTA SEÇİMİ, VERİLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ

Çalışmamıza 1995-2022 yılları arasında 2016 DSÖ kriterleri esas alınarak ET tanısı konulmuş, 18 yaşından büyük, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nden (n=225) ve İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinden (n=169) takipli olan 394 hasta dahil edildi. Retrospektif tasarımdaki bu tanımlayıcı çalışmada, ET tanılı olguların hasta dosyaları ve dijital tıbbi kayıtlarından demografik özellikleri; tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri; JAK2 V617F, CALR, MPL mutasyon bilgileri; dalak boyutu; kanama gelişimi ve bölgesi; tanı öncesi ve tanı sonrası tromboz bilgileri, takip sırasında gelişen trombozun tarihi, arter/ven tromboz gelişimi ile arter/ven tromboz bölgesi; kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus); sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan tedavileri; tanı öncesi ve tanı sonrası malignite (hematolojik /solid) bilgileri; uzun takip süreci içinde lösemi ve miyelofibroz dönüşümü ve tarihi takip süresi ve ölüm veri seti olarak düzenlendi.

CALR'de 52 bp'lik bir delesyon (L367fs*46, c.1092_1143del) saptandıysa tip 1, 5-bp ekleme (K385fs*47, c.1154_1155insTTGTC) saptandıysa tip 2, saptanan mutasyon bu iki mutasyonun dışındaysa diğer tip olarak sınıflandırıldı. CALR mutasyonu taşımayan tüm hastalar CALR- olarak gruplandırıldı. JAK2V617F, CALR ve MPL mutasyonu içermeyen hastalar triple negatif ET olarak tanımlandı. Lökosit sayısı sağkalımda kullanılan ve tablo-2'de belirtilen MIPSS-ET modeline göre (27) ve literatürdeki çalışmalara benzer şekilde (1,88) <11.000/ μL ve ≥11.000/ μL olarak gruplandırıldı. Trombosit sayısı ≥1.000.000/μL düzeyinin ekstrem trombositoz olarak tanımlanması ve bu düzeyde edinilmiş vWS nedenli kanama riskinde artış nedeniyle (33) hastaların tanı trombosit düzeyi <1.000.000/μL ve ≥1.000.000/μL olarak gruplandırıldı. Hastaların LDH düzeyleri çalışmamızdaki merkezlerin LDH seviyeleri referans değerlerine göre ≤ 250 U/L ve >250 U/L olarak gruplandırıldı. Dalak boyutu <130 mm ise normal boyut, 130-159 mm arasında ise hafif SM, ≥160 mm ise masif SM olarak sınıflandırıldı. KV risk faktörleri sigara kullanımı veya diabetes mellitus/ hipertansiyon/ dislipidemi tanılarının herhangi birinin varlığına göre belirlendi. Hastaların revize IPSET-t risk düzeyi; yaş (60 yaş ve altı, 60 yaş üstü), JAK2V617F mutasyonunun olup olmaması ve tromboz öyküsünün olup olmamasına göre tablo-V'teki sınıflandırmaya göre belirlendi (37). PET-MF gelişimi tablo-3'te belirtilen IWG-MRT kriterlerine göre (28) ve

lösemi gelişimi DSÖ kriterlerine göre belirlendi. İnterferon ve pegile interferon tedavisi, interferon bazlı tedavi olarak belirlendi. Elde edilen verilere istatistiki analiz uygulandı.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 01.08.2022 tarih ve 2022-15-07 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

3.3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.3.1. Kullanılan Yöntemler

3.3.1.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Hastadan alınan periferik kan örneğinden kit protokolünde belirtilen şekilde genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche Diagnostic, Mannheim, Almanya; Exgene™ Blood SV, GeneAll, Seul, Kore).

3.3.1.1.1. DNA İzolasyonu

1-Mikrosantrifüj tüpüne 200 µL kan, 200 µL Binding buffer ve 40 µL Proteinaz K konularak karıştırıldı ve 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.

2- Tüpe 100 µL isopropanol alkol eklendi ve kısa bir vorteks uygulandı.

3- Atık tüplerinin içine filtreli tüpler yerleştirildi.

4- Her bir örnek filtreli tüplere alındı.

5- 8000 g'de 1dk santrifüj edildi.

6- Atık tüpleri boşaltıldı.

4- 500 µL inhibitör removal buffer eklendi.

5- 8000g de 1dk santrifüj edildi.

6- Atık tüpleri boşaltıldı.

7- 500 µL wash buffer eklendi.

8- 8000g de 1dk santrifüj edildi.

9- Basamak 7 ve 8 birkez daha tekrar edildi.

10- 2 dk maksimum devirde santrifüj edildi.

11- Atık tüpleri boşaltıldı.

12- Filtreli tüpler 1,5ml lik steril, kapaklı, Dnase/RNase içermeyen mikrosantrifüj tüplerine konuldu.

13- 100 µL Elution Buffer eklendi.

14- 1 dk oda ısısında inkübe edildi.

15- 8000g de 1 dk santrifüj edildi.

16- Filtreler atıldı.

3.3.1.1.2. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyon tayini Nanodrop 2000c spektrofotometre ile gerçekleştirildi (Thermo Scientific, USA). Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. Elde edilen DNA örnekleri PZR çalışması yapılana kadar +4˚C'de saklandı.

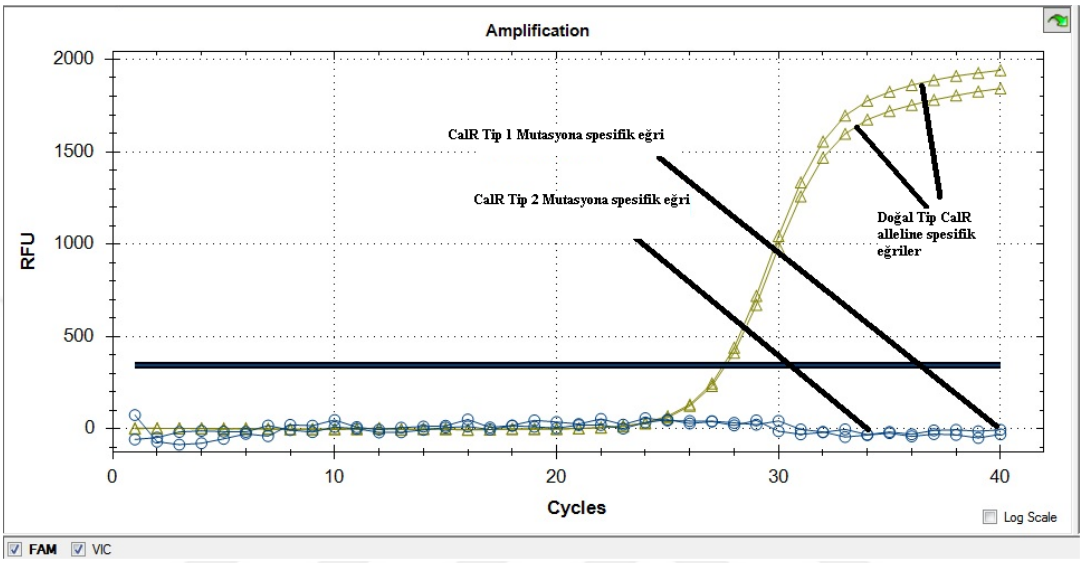
3.3.1.2. CALR Geninin 9. Ekzonunda Mutasyon Analizleri

CALR geninin ekzon 9 bölgesinde en fazla görülen tip 1 (c.1092_1143del) ve tip 2 (c.1154_1155insTTGTC) mutasyonlar ile nadir görülen mutasyonlar dahil olmak üzere toplam 36 mutasyonun kalitatif olarak saptanabildiği, ticari bir kit (geneMAP™ CALR Mutation Screening Kit) kullanıldı. Taqman probları içeren kit, allel spesifik RT-PZR yöntemiyle çalışıyordu. Tip 1 ve tip 2 dışındaki nadir mutasyonlar RT-PZR clamping yöntemi ile CALR mutasyonları taranmıştır. Bu tarama mutasyonun tipini ortaya koyamamakta ancak sıklığı %2'nin altında olan 34 mutasyondan birinin varlığını saptayabilmektedir (c.1095_1140del, c.1102_1135del, c.1091_1142del, c.1094_1139del, c.1102_1153del, c.1104_1137del, c.1140del, c.1154delinsTGTGTC, [c.1092G>C;1095_1140del], c.1098_1131del, c.1100_1134delinsA, c.1101_1134del, [c.1102_1135del;1145C>G], c.1102_1137delinsCA, [c.1104_1137del;1148A>T], c.1104_1155del, c.1110_1140del, c.1118_1136del, c.1118_1145delinsCGTTTA, c.1120_1123del, c.1120_1131delinsTGCGT, c.1120_1138de, c.1122_1141delinsA, c.1122del, c.1123_1125delinsTGTTT, c.1131_1152del, c.1135_1152delinsCCTCCTCTTTGTCT, c.1137_1154delinsCCATCCTTGTC, [c.1151A>G;1154_1155insTTGTC], c.1153_1154delinsTGTC, c.1154_1155insATGTC, c.1154_delinsCTTGTC, c.1154delinsTTTGTC, c.1155_1156insTGTCG) (70,71).

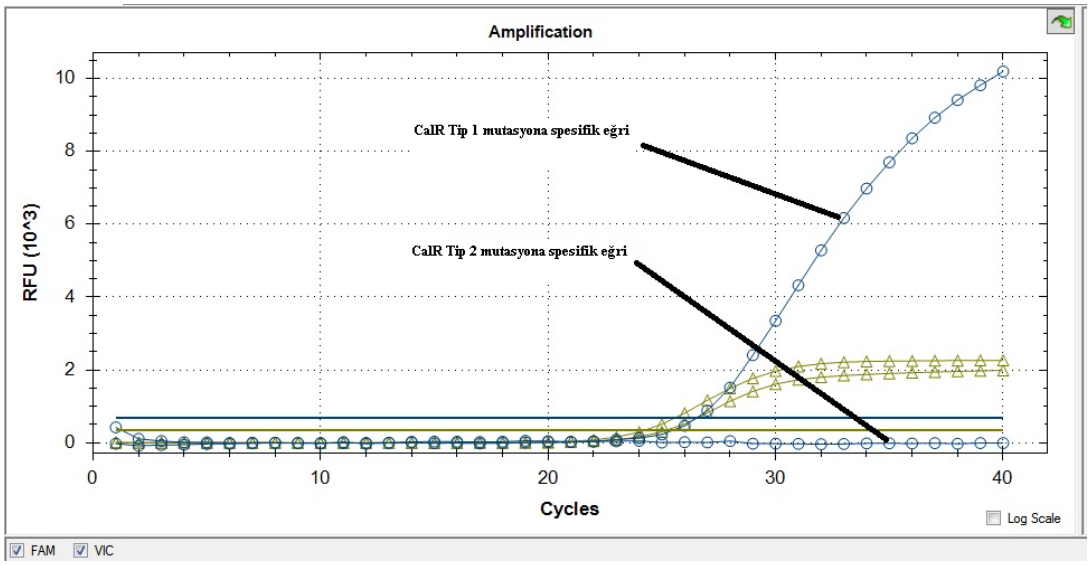
CALR geninin 9. ekzonundaki mutasyonların analizi için gerekli RT-PZR koşulları 95°C'de ilk denatürasyonun ardından her biri 95°C'de 15 sn ve 59°C'de 40 sn olmak üzere 40 amplifikasyon döngüsünden oluşuyordu. Toplam 20 µL olan reaksiyon karışımı için 10 µL

2X PZR master miksi, 5 µL primer prob miksi, 50 ng/µL olacak şekilde DNA ve dH_2O eklenmiştir. Çalışma 96 plateli LightCycler 480II RT-PZR cihazında (Roche Diagnostics) gerçekleştirilmiştir.

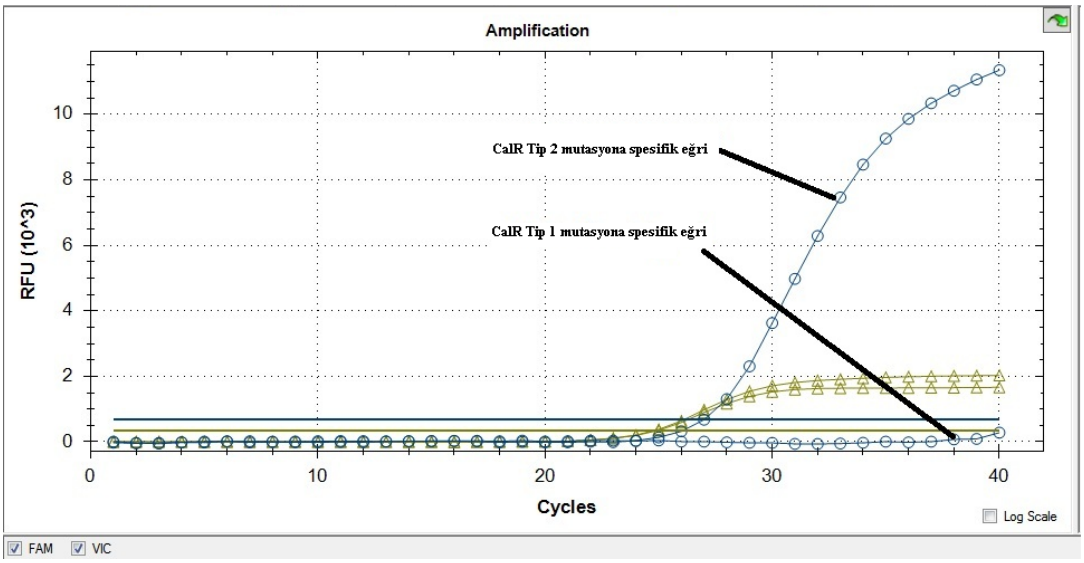
CALR mutasyonu bulunmayan, tip 1 ve tip 2 mutasyonu içeren örneklerin RT-PZR amplifikasyon eğrileri şekil 7-9'da gösterilmiştir.



Şekil 7: CALR mutasyonu saptanmayan (Doğal tip) bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği



Şekil 8: CALR Tip 1 mutasyonu saptanan bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği



Şekil 9: CALR Tip 2 mutasyonu saptanan bir örneğe ait RT-PZR amplifikasyon eğrisi grafiği

3.4. İSTATİSTİK

Verilerin analizi SPSS 21 paket programı ve Microsoft Excel programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normalliği Kolmogrov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde n (%) ile gösterildi. Sürekli veriler üç grup karşılaştırmasında; One way ANOVA testi kullanıldı, post-hoc analizler Dunn testi ile incelendi. Sürekli verilerin bağımsız iki grup karşılaştırılmasında normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. MPL+ grubun sayıca az olması ve karşılaştırmaya uygun olmaması nedenli istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için multinominal cox regresyon test kullanıldı. Hastaların OS, TFS, LFS, MFS süreleri Kaplan Meier testi ile incelendi. Bu süreler üzerine etkili mutasyonların karşılaştırılması Log rank testi ile yapıldı. Tüm testler çift yönlüydü ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TÜM OLGULARLA İLGİLİ GENEL İSTATİSTİK BİLGİLERİ

Çalışmaya 394 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %63,2'si (n=249) kadın, %36,8'i (n=145) erkektir. Güncel yaş ortalaması 59,3 ± 16,4'tür. Hastaların %50'sinin güncel yaşı (n=197) 60 yaş ve altında, %50'sinin güncel yaşı (n=197) 60 yaşın üstündedir. Hastaların tanı yaşları ortalaması 51,5±16,6'dır. Hastaların %66,5'inin tanı yaşı (n=262) 60 yaş ve altında, %33,5'inin tanı yaşı (n=132) 60 yaşın üstündedir. Hastaların ortalama takip süresi 96,62±65,7 aydır.

Hastaların tanı anındaki hemogram özellikleri incelendiğinde; lökosit sayısı ortalaması 10,5± 4,1 ($.10^3$ /μL)'dir. Hastaların %63,5'inin (n=250) lökosit sayısı 11 000/ μL'nin altındayken, %36,5'inin (n=144) 11 000 /μL ve üstündedir. Hastaların Hb ortalaması 13,4 ± 1,7 g/dL; Hct ortalaması % 40,8 ± 5,1; trombosit sayısı ortalaması 904,7± 357,6 ($.10^3$ / μL)'dir. Hastaların %70,6'sının (n=278) trombosit sayısı 1 000 000/μL'nin altındayken, %29,4'ü (n=116) 1 000 000/μL ve üstündedir.

Tanı sırasındaki LDH düzey ortalaması 307,5 ±169,6 U/L'dir. Hastaların %50'sinde (n=197) LDH düzeyi 250 U/L ve altı, %50'si (n=197) 250 U/L ve üstündedir.

Hastaların dalak boyutu ortalaması 130,1 ± 26,9 mm'dir. %72,3'ünde (n=285) SM yokken, %16,8'inde (n=66) hafif SM, %10,9'unda (n=43) masif SM mevcuttur.

Hastaların %70,6'sında (n=278) JAK2V617F mutasyonu pozitiftir, %18,3'ünde (n=72) CALR mutasyonu pozitiftir. Hastaların %9,4'ünde (n=37) CALR Tip 1, %6,1'inde (n=24) CALR Tip 2, %2,8'inde (n=11) CALR'nin diğer tip mutasyonları pozitiftir. Hastaların %0,8'inde (n=3) MPL mutasyonu pozitiftir, %10,4'ü (n=41) ise triple negatiftir.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	n (%)	Ortalama ± standart sapma (Ort ± SS)
Cinsiyet		
Kadın	249 (63,2)	
Erkek	145 (36,8)	
Güncel yaş		59,3 ± 16,4

≤60	197 (50)	
>60	197 (50)	
Tanı yaşı		51,5 ± 16,6
≤60	262 (66,5)	
>60	132 (33,5)	
Tanı lökosit sayısı (.10^3/μL)		10,5 ± 4,1
<11 000 /μL	250 (63,5)	
≥ 11 000 /μL	144 (36,5)	
Tanı Hb (g/dL)		13,4 ± 1,7
Tanı Hct (%)		40,8 ± 5,1
Tanı trombosit sayısı (.10^3/μL)		904,7 ± 357,6
<1 000 000 /μL	278 (70,6)	
≥ 1 000 000 /μL	116 (29,4)	
Tanı LDH (U/L)		307,5 ±169,6
≤ 250 (Normal)	197 (50)	
>250 (Yüksek)	197 (50)	
Dalak boyutu (mm)		130,1 ± 26,9
SM yok (<130)	285 (72,3)	
Hafif SM (130-159)	66 (16,8)	
Masif SM (≥160)	43 (10,9)	
JAK2V617F +	278 (70,6)	
MPL +	3 (0,8)	
CALR +	72 (18,3)	
CALR Tip 1	37 (9,4)	
CALR Tip 2	24 (6,1)	
CALR Diğer Tip	11 (2,8)	
Triple negatif	41 (10,4)	

Hastaların %65,2'sinde (n=257) KV risk faktörü vardır. Revize IPSET-t risk düzey skorları incelendiğinde; %19'unun (n=75) çok düşük, %35,5'inin (n=140) düşük, %5,8'inin (n=23) orta, %39,6'sının (n=156) yüksek riske sahip olduğu görülmüştür.

Hastaların %32,5'inde (n=128) tromboz saptanmıştır. Hastaların %21,6'sı (n=85) tanıdan önce, %8,9'u (n=35) tanıdan sonra, %2'si (n=8) ise tanıdan önce ve sonra tromboz görülmüştür. Hastaların %24,4'ünde (n=96) arter trombozu, %12,2'sinde (n=48) ven trombozu gelişmiştir.

Hastaların KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz görülme zamanı ve tromboz bölgelerinin dağılımı Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz görülme zamanı ve tromboz grup özelliklerinin dağılımı

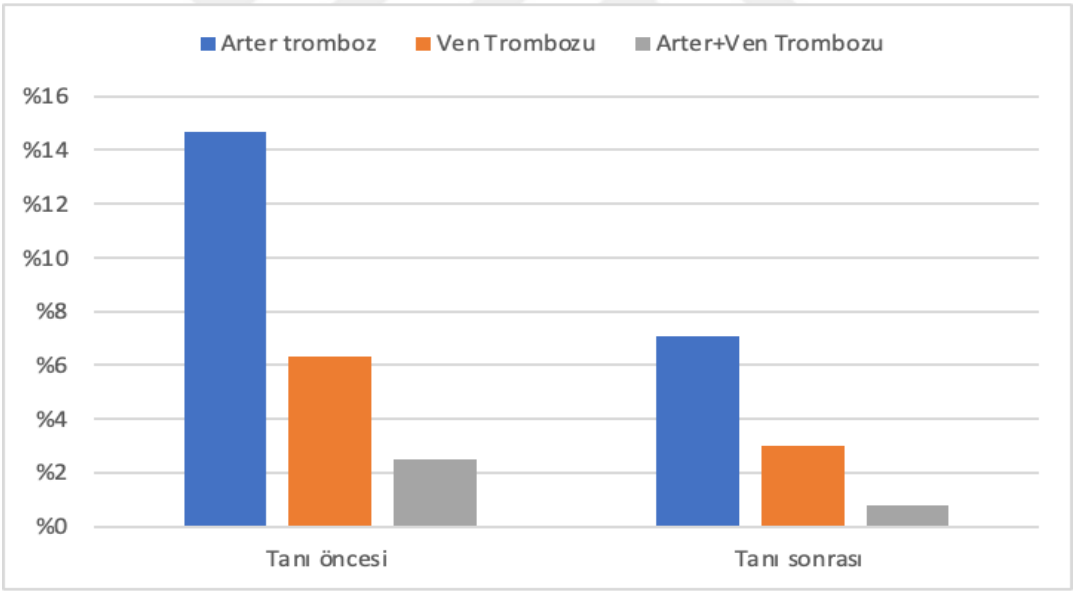
	n (%)
KV risk faktörü olan	257 (65,2)
Revize IPSET-t risk düzey skoru	
Çok düşük	75 (19)
Düşük	140 (35,5)
Orta	23 (5,8)
Yüksek	156 (39,6)
Tromboz	128 (32,5)
Tanıdan önce	85 (21,6)
Tanıdan sonra	35 (8,9)
Önce+sonra	8 (2)
Arter trombozu	96 (24,4)
Ven trombozu	48 (12,2)

Hastaların tromboz özellikleri incelendiğinde; tanı öncesinde %14,7'si (n=58) arter trombozu, %6,3'ü (n=25) ven trombozu, %2,5'i (n=10) hem arter hem ven trombozu geçirmiştir. Tanı sonrasında ise %7,1'i (n=28) arter trombozu, %3'ü (n=12) ven trombozu, %0,8'i (n=3) arter ve ven trombozu geçirmiştir (Şekil 10).

Tanı öncesi geçirilen arter trombozları incelendiğinde hastaların %6,1'i (n=24) KAH, %6,6'sı (n=26) SVO, %2'si (n=8) KAH+SVO, %1,3'ü (n=5) PAH, %0,8'i (n=3) batın içi tromboz, %0,3'ü (n=1) KAH+PAH, %0,3'ü (n=1) SVO+PAH geçirmiştir. Tanı sonrası ise hastaların %4,3'ü (n=16) KAH, %2,5'i (n=10) SVO, %0,3'ü (n=1) KAH + SVO, %0,3'ü (n=1) batın içi tromboz, %0,3'ü (n=1) KAH+PAH, %0,3'ü (n=1) KAH + batın içi tromboz, %0,3'ü (n=1) SVO + batın içi tromboz geçirmiştir.

Tanı öncesi geçirilen ven trombozları incelendiğinde; %4,1'i (n=16) batın içi tromboz, %2,5'i (n=10) DVT, %1,5'i (n=6) serebral venöz tromboz, %0,5'i (n=2) PE, %0,3'ü (n=1) DVT +PE geçirmiştir. Tanı sonrası ise hastaların %1'i (n=4) batın içi tromboz, %1'i (n=4) DVT, %0,8'i (n=3) serebral venöz tromboz, %0,3'ü (n=1) PE, %0,3'ü (n=1) DVT+PE, %0,3'ü (n=1) DVT+ PE + batın içi tromboz, %0,3'ü (n=1) DVT+ serebral venöz tromboz geçirmiştir.

Tanı öncesi ve sonrası arter, ven tromboz yerlerinin dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.



Şekil 10: Tanı öncesi ve sonrası tromboz gruplarının dağılımı

Tablo 17: Tanı öncesi ve sonrası arter, ven tromboz yerlerinin dağılımı

	Tanı öncesi n (%)	Tanı sonrası n (%)
Arter trombozu	58 (14,7)	28 (7,1)
Ven trombozu	25 (6,3)	12 (3)
Arter + Ven trombozu	10 (2,5)	3 (0,8)
Arter tromboz yeri		
KAH	24 (6,1)	16 (4,3)
SVO	26 (6,6)	10 (2,5)
KAH + SVO	8 (2)	1 (0,3)
PAH	5 (1,3)	-
Batın içi tromboz	3 (0,8)	1 (0,3)
KAH + PAH	1 (0,3)	1 (0,3)
SVO + PAH	1 (0,3)	-
KAH + batın içi tromboz	-	1 (0,3)
SVO + batın içi tromboz	-	1 (0,3)
Ven tromboz yeri		
Batın içi tromboz	16 (4,1)	4 (1)
DVT	10 (2,5)	4 (1)
Serebral venöz tromboz	6 (1,5)	3 (0,8)
PE	2 (0,5)	1 (0,3)
DVT + PE	1 (0,3)	1 (0,3)
DVT + PE + batın içi tromboz	-	1 (0,3)
DVT+ serebral venöz tromboz	-	1 (0,3)

Altı olguda birden fazla bölgede olmak üzere hastaların %20,6'sında (n=81) kanama komplikasyonu gelişmiştir. %8,4'ü (n=33) mukozal kanama, %7,6'sı (n=30) GİS kanama, %3'ü (n=12) cilt altı kanama, %1,5'inin (n=6) intrakraniyal kanama, %1'i (n=4) göz içi kanama, %0,5'inin (n=2) ise diğer bölgelerden (hemoptizi, hematüri) kanama geçirdiği görülmüştür (Tablo 18).

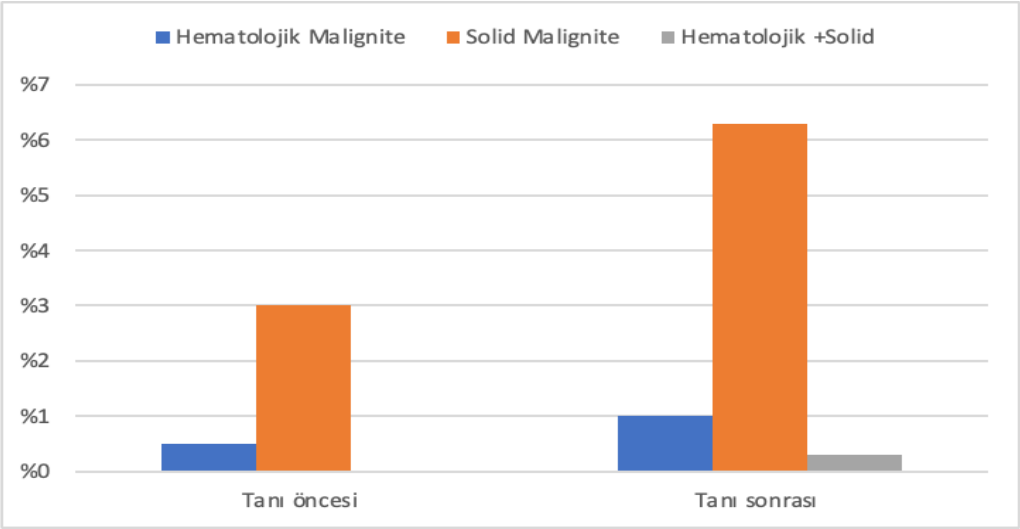
Tablo 18: Hastaların kanama bölgelerinin dağılımı

	n (%)
Kanama	81 (20,6)
Mukozal kanama	33 (8,4)
GİS kanama	30 (7,6)
Cilt altı kanama	12 (3)
İntrakraniyal kanama	6 (1,5)
Göz içi kanama	4 (1)
Diğer (hemoptizi, hematüri)	2 (0,5)

Ortalama takip süresi 96,62±65,7 ay olan hastaların %4,8'inde (n=19) miyelofibrotik dönüşüm izlenmiştir.

Hastaların %10,2'sinde (n=40) malignite mevcuttur. Hastaların %2,5'inde (n=10) tanıdan önce, %6,6'sında (n=26) tanıdan sonra, %1'inde (n=4) hem tanıdan önce hem de tanıdan sonra malignite mevcuttur (Tablo 19). Tanıdan önce hastaların %0,5'inde (n=2) hematolojik, %3'ünde (n=12) solid malignite vardır. Tanıdan sonra ise %1'inde (n=4) hematolojik, %6,3'ünde (n=25) solid, %0,3'ünde (n=1) hem hematolojik hem solid malignite vardır (Şekil 11).

Tanıdan önce malignite gelişen grupta (n=14), hematolojik malignite gelişen iki olgunun her ikisinde de lenfoid malignite saptanmış; solid malignite gelişen on iki olgunun on birinde karsinom, birinde sarkom saptanmıştır. Tanı sonrası malignite gelişen grupta (n=30), hematolojik malignite gelişen beş olgunun birinde lenfoid, üçünde miyeloid, birinde plazma hücre diskrazisi izlenmiş; solid malignite gelişen yirmi altı olgunun on yedisinde karsinom, altısında cilt kanseri ve üçünde nöroendokrin malignite izlenmiştir (Tablo 20).



Şekil 11: Tanı öncesi ve sonrası malignite özelliklerinin dağılımı

Tablo 19: Malignite görülme zamanı dağılımı

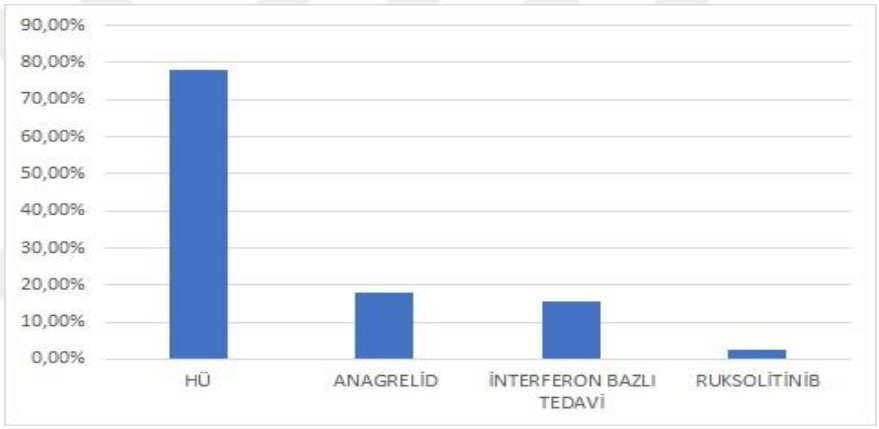
	n (%)
Malignite	40 (10,2)
Tanıdan önce	10 (2,5)
Tanıdan sonra	26 (6,6)
Tanıdan önce + sonra	4 (1)

Tablo 20: Tanı öncesi ve sonrası malignite özelliklerinin dağılımı

	Tanı öncesi n (%)	Tanı sonrası n (%)
Hematolojik Malignite	2 (0,5)	4 (1)
Solid Malignite	12 (3)	25 (6,3)
Hematolojik +Solid	-	1 (0,3)
Hematolojik Malignite		
Lenfoid	2 (0,5)	1 (0,3)
Myeloid	-	3 (0,8)
Plazma hücre diskrazisi	-	1 (0,3)
Solid Malignite		
Karsinom	11 (2,7)	17 (4,3)
Sarkom	1 (0,3)	-

Cilt Kanseri	-	6 (1,5)
Nöroendokrin	-	3 (0,8)

Hastaların %85'i (n=335) sitoredüktif tedavi almıştır. %61,4'ü (n=242) bir basamak, %18,5'i (n=73) iki basamak, %4,8'i (n=19) üç basamak, %0,3'ü (n=1) dört basamak sitoredüktif tedavi almıştır. Sitoredüktif tedavide %77,9'u (n=307) HÜ, %17,8'i (n=70) anagrelid, %15,7'si (n=62) interferon bazlı tedavi, %2,5'i (n=10) ruksolitinib almıştır (Şekil 12). Antiagregan ve antikoagülan tedavide hastaların %93,4'ü (n=368) ASA, %7,6'sı (n=30) klopidogrel, %11,9'u (n=47) DMAH, %9,9'u (n=39) varfarin, %7,4'ü (n=24) Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan (NOAK) kullanmaktadır (Şekil 13). Kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların dağılımı Tablo 21'de verilmiştir.



Şekil 12: Kullanılan sitoredüktif tedavi ilaçlarının dağılımı



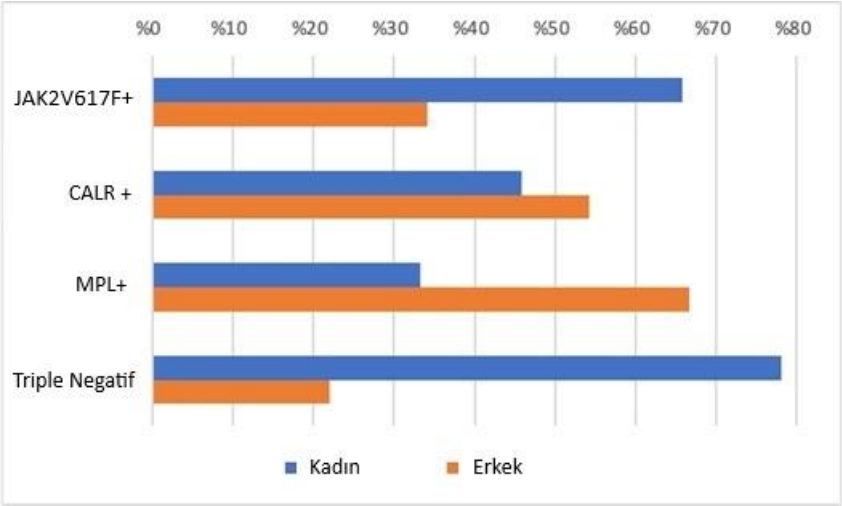
Şekil 13: Kullanılan antiagregan ve antikoagülan ilaçların dağılımı

Tablo 21: Kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların dağılımı

	n (%)	Ort ± SS
Sitoredüktif tedavi		
Yok	59 (15)	
Var	335 (85)	1,1 ± 0,7
1 basamak	242 (61,4)	
2 basamak	73 (18,5)	
3 basamak	19 (4,8)	
4 basamak	1 (0,3)	
HÜ	307 (77,9)	
Anagrelid	70 (17,8)	
İnterferon bazlı tedavi	62 (15,7)	
Ruksolitinib	10 (2,5)	
Antiagregan ve antikoagülan tedavi		
ASA	368 (93,4)	
Klopidogrel	30 (7,6)	
DMAH	47 (11,9)	
Varfarin	39 (9,9)	
NOAK	29 (7,4)	

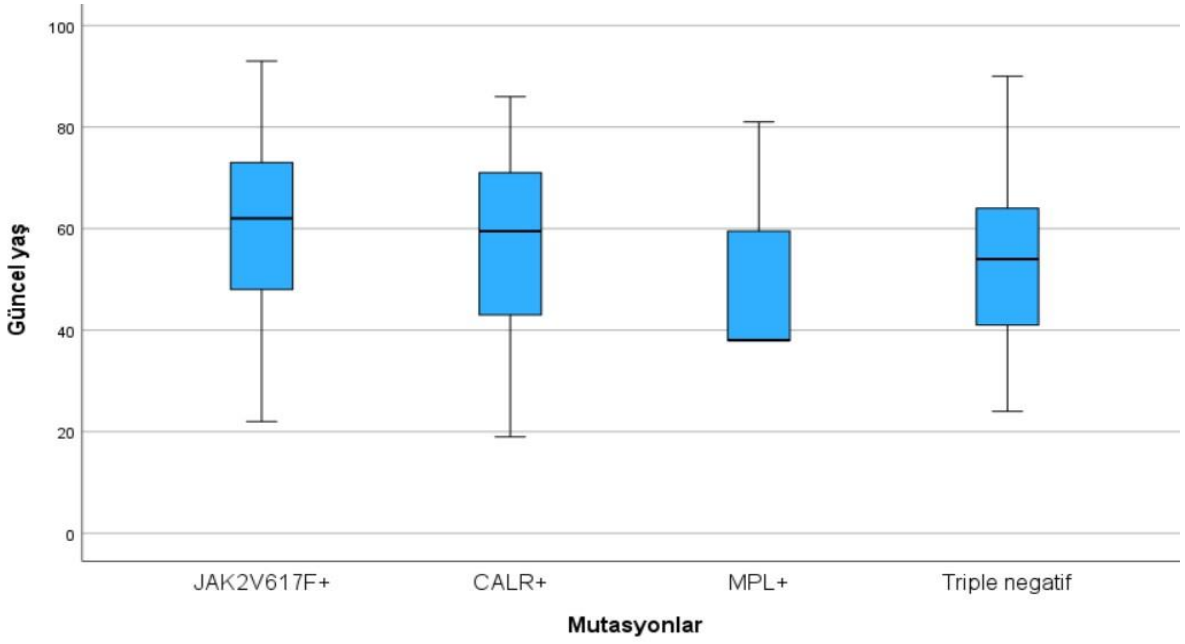
4.2. JAK2V617F+, CALR+ VE TRİPLE NEGATİF ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Cinsiyet sıklığı değerlendirildiğinde, CALR+ hasta grubunda JAK2V617F + ve triple negatif hasta grubuna göre kadın cinsiyet sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır [sırasıyla %45,8 (n=33) ve %65,8 (n=183) ve %78 (n=32); **p=0,001**] (Şekil 14).

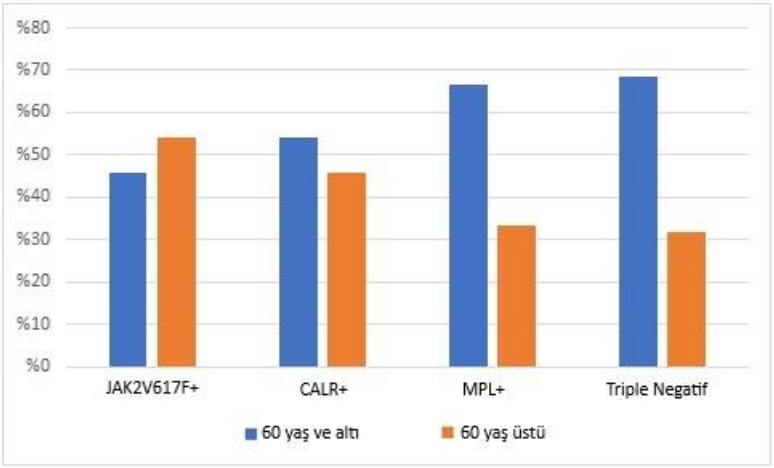


Şekil 14: Mutasyon gruplarına göre cinsiyet sıklığı dağılımı

Demografik özellikleri karşılaştırıldığında hastaların güncel yaş ortalaması ve güncel 60 yaş üstü hasta sıklığı JAK2V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla 60,7 ± 16,2 ve 53.3 ± 16 **p=0,016**; sırasıyla %54 (n=150) ve %31,7 (n=13) **p=0,021**] (Şekil 15 ve 16). Diğer gruplar arasında güncel yaş ortalaması yönünden anlamlı fark izlenmemiştir. JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında tanı yaşı ve tanı yaşı grupları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

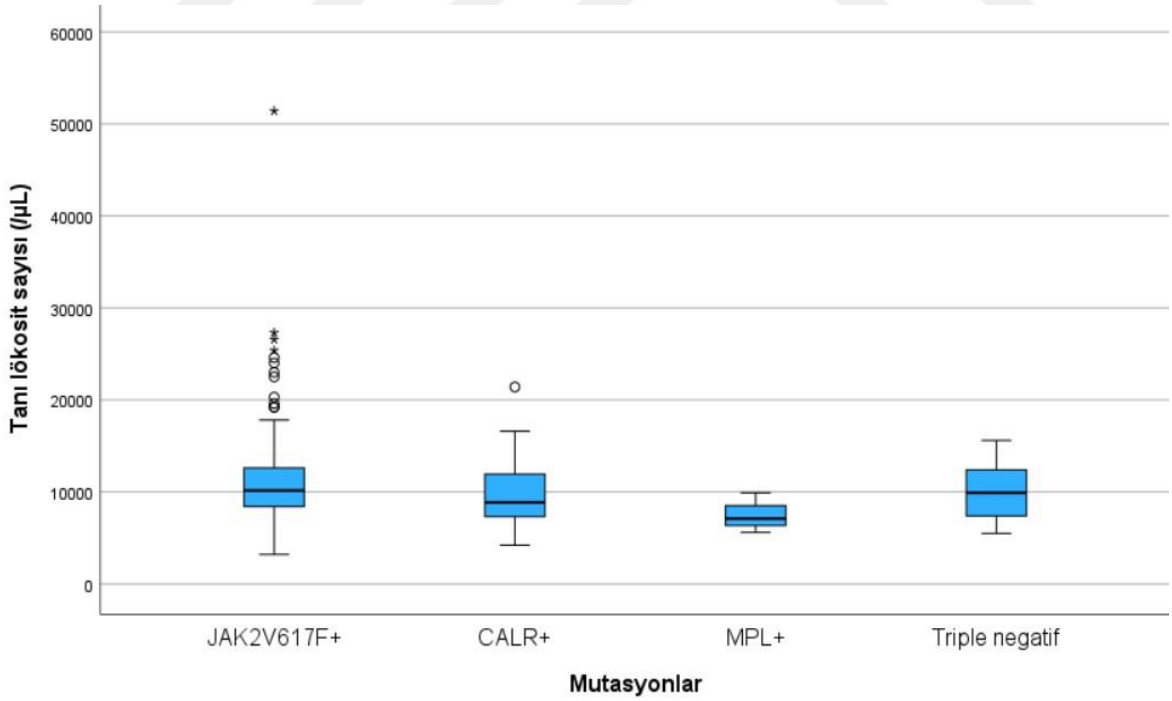


Şekil 15: Mutasyon gruplarına göre güncel yaş dağılımı



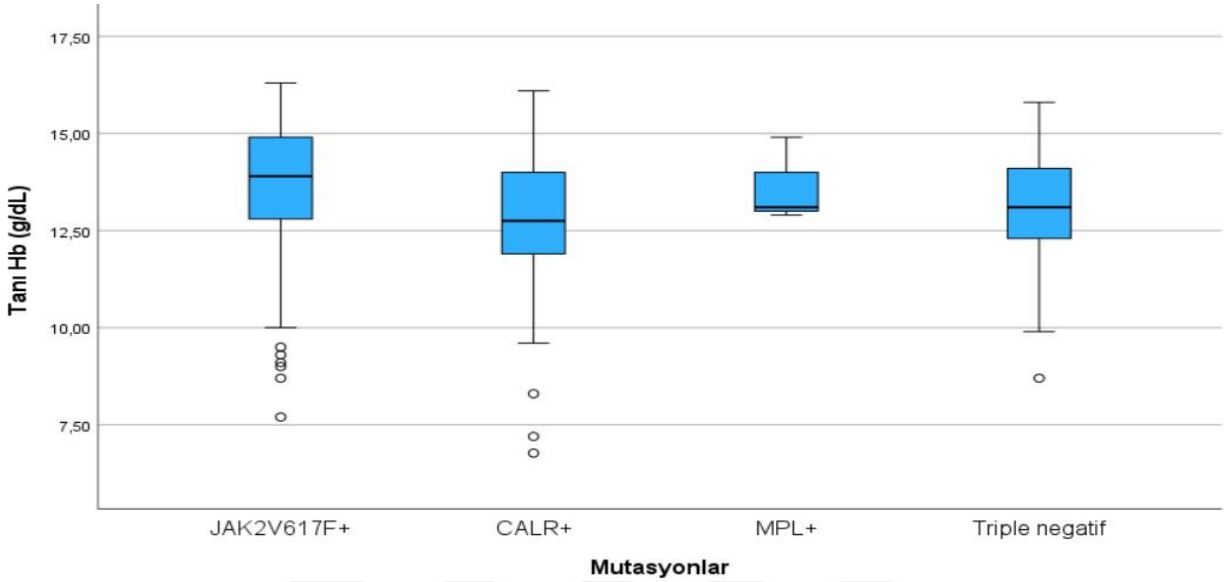
Şekil 16: Mutasyon gruplarına göre güncel yaş gruplarının dağılımı

CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı lökosit sayısı ortalaması anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla 9,6 ± 3,1 ve 10,9± 4,5 ($.10^3/\mu L$); **p=0,029**] (Şekil 17). Diğer gruplar arasında tanı lökosit sayısı ortalaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında tanı lökosit sayısı grupları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.

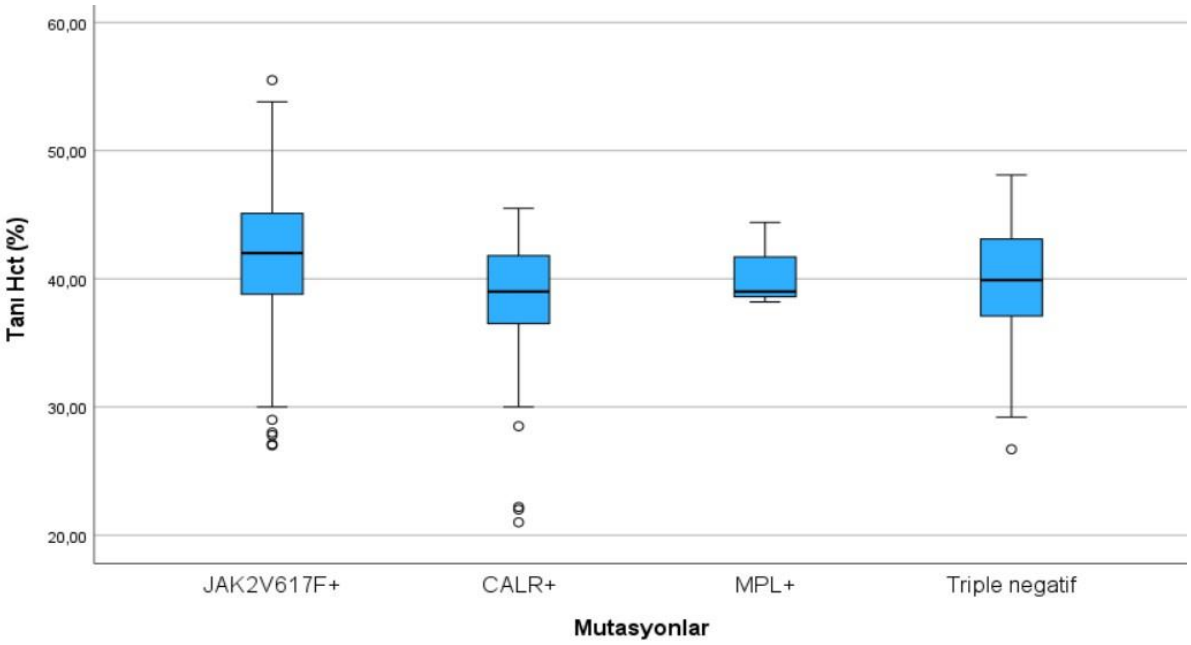


Şekil 17: Mutasyon gruplarına göre tanı lökosit sayısı dağılımı

CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı Hb ve Hct düzeyleri ortalaması anlamlı düşük saptanmıştır [sırasıyla 12,7±1,8 ve 13,1± 1,6 ve 13,7±1,6 (g/dL) **p<0,001**; sırasıyla %38,1±5,1 ve %39,7±4,8 ve %41,7±4,9 **p<0,001**) (Şekil 18 ve 19).

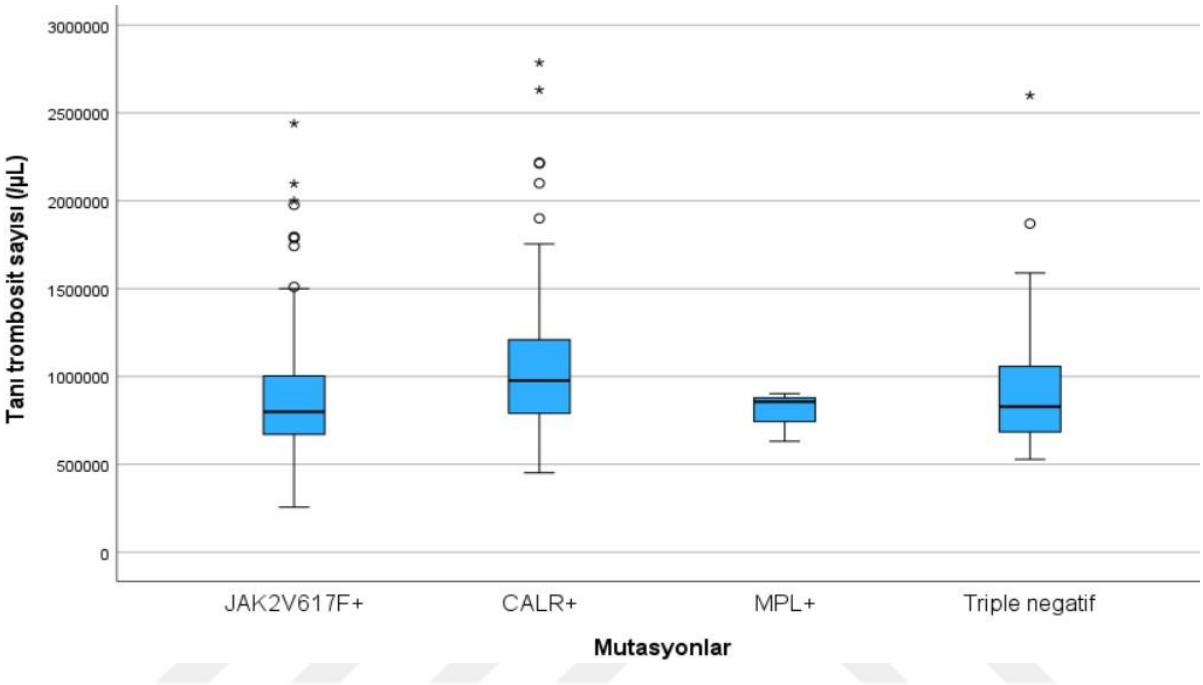


Şekil 18: Mutasyon gruplarına göre tanı Hb düzeylerinin dağılımı

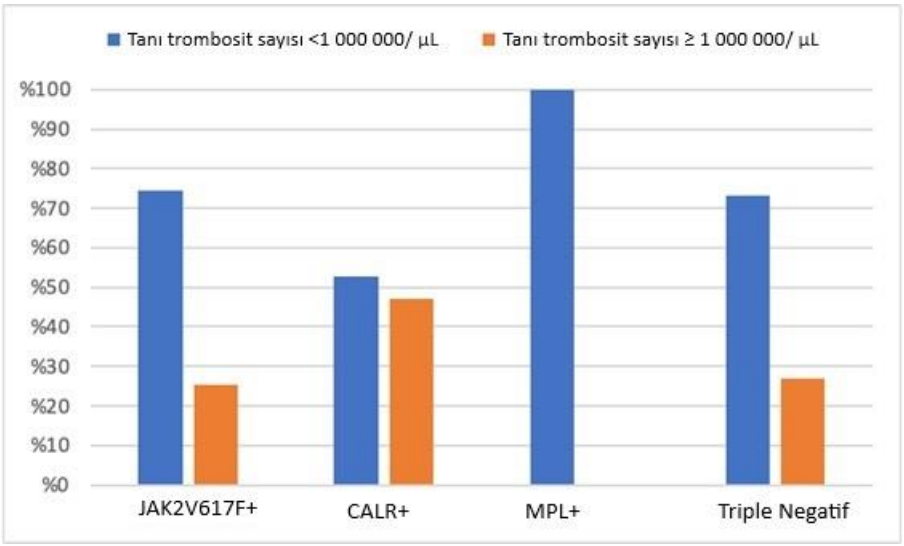


Şekil 19: Mutasyon gruplarına göre tanı Hct düzeylerinin dağılımı

CALR+ hasta grubunda JAK2V617F + hasta grubuna göre tanı trombosit sayısı ortalaması ve ve trombosit sayısının ≥ 1 000 000/μL olma oranı anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla 1078,5 ±468,3 ve 858,1 ± 306,4 (.10^3/ μL) **p<0,001**; sırasıyla %47,2 (n=34) ve %25,5 (n=71) **p=0,001**] (Şekil 20 ve 21). Diğer gruplar arasında tanı trombosit sayısı ve trombosit sayısı grupları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.



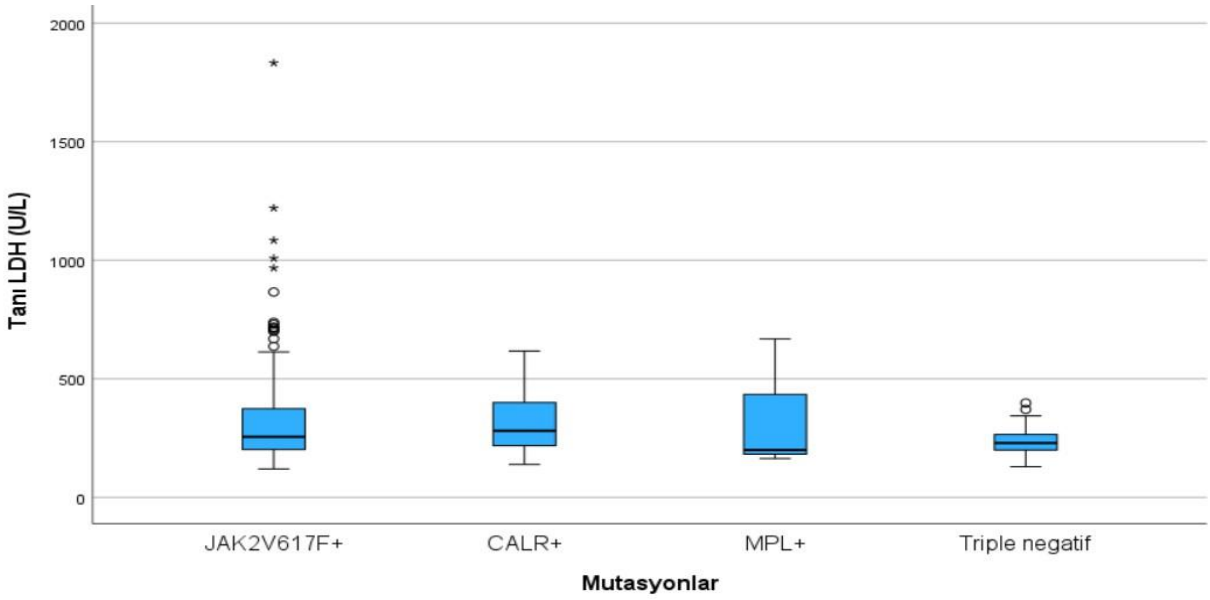
Şekil 20: Mutasyon gruplarına göre tanı trombosit sayısı dağılımı



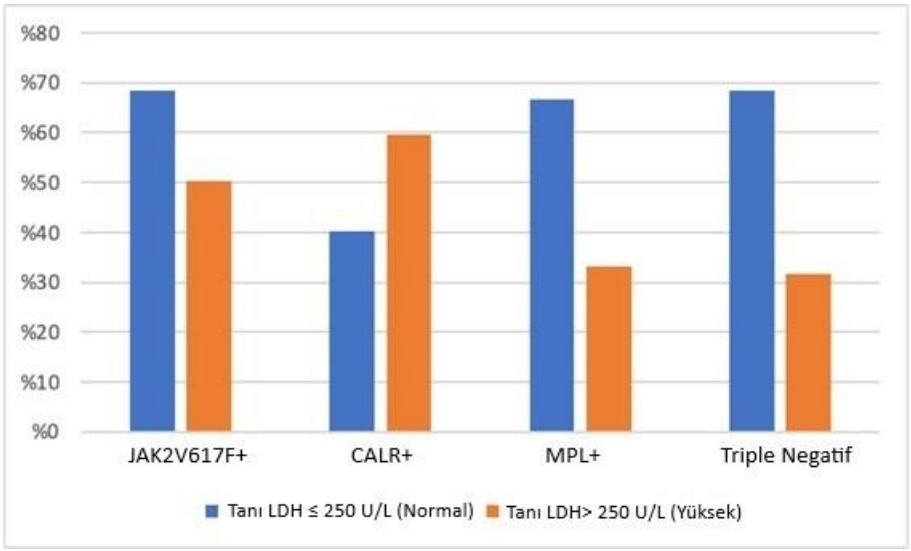
Şekil 21: Mutasyon gruplarına göre tanı trombosit sayısı gruplarının dağılımı

CALR+ ve JAK2V617F+ hasta gruplarında triple negatif hasta grubuna tanı LDH değerinin ortalaması anlamlı olarak yüksektir [sırasıyla 321,5±128,9 ve 314,6±185,7 ve 232,1±61,2 (U/L); **p=0,010**] (Şekil 22).

Tanıda LDH düzeyi >250 U/L olma sıklığı açısından CALR+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna kıyasla anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla %59,7 (n=43) ve %31,7 (n=13) **p=0,016**] (Şekil 23). Diğer hasta grupları arasında tanı LDH düzey grupları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

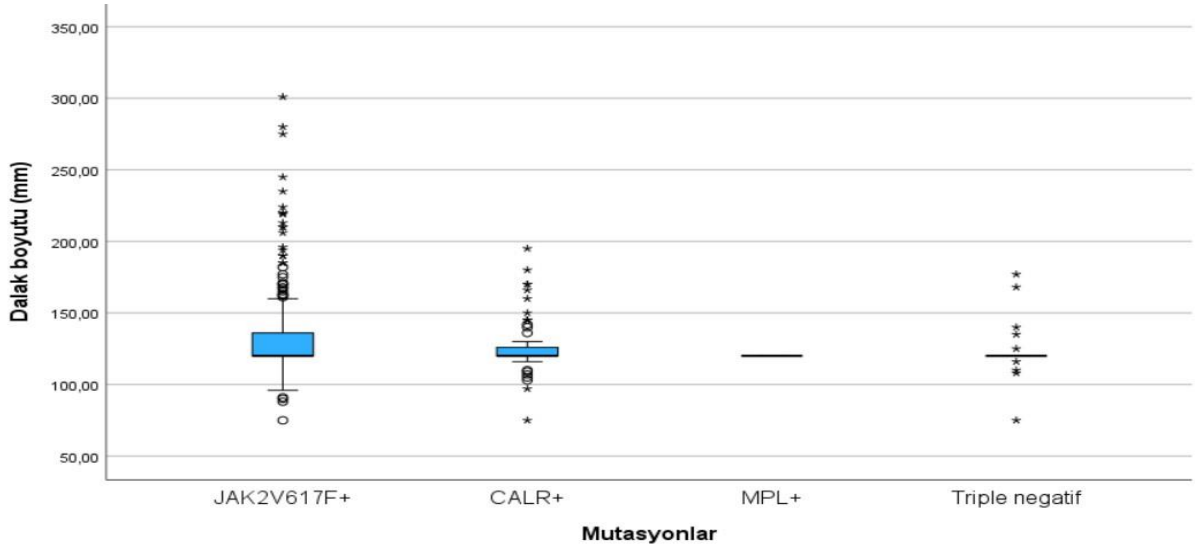


Şekil 22: Mutasyon gruplarına göre tanı LDH düzeylerinin dağılımı

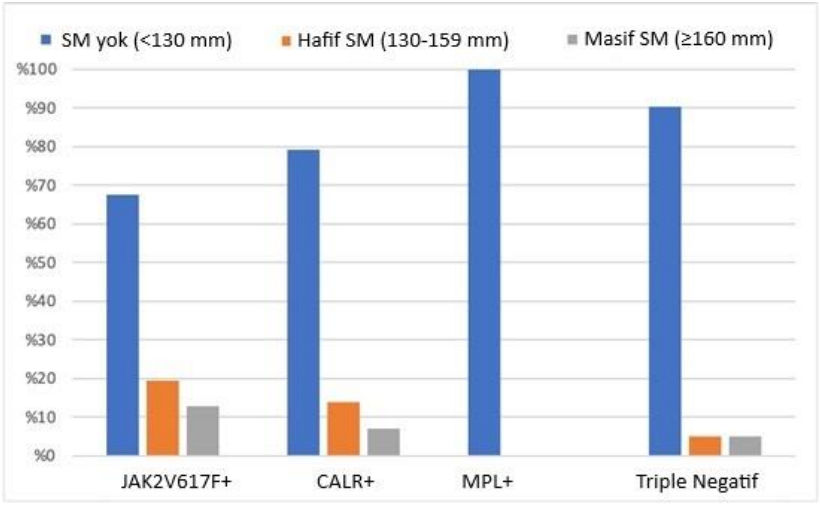


Şekil 23: Mutasyon gruplarına göre tanı LDH düzey gruplarının dağılımı

JAK2 V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre dalak boyutu anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 132,6±29,8 mm ve 121,8±14,5 mm **p=0.016**) (Şekil 24). Dalak boyut grubu açısından incelendiğinde JAK2V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre SM görülmeme sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır [sırasıyla %67,6 (n=188) ve %90,2 (n=37); **p=0,021**] (Şekil 25). Diğer gruplar arasında dalak boyutu ve boyut grubu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 24: Mutasyon gruplarına göre dalak boyutlarının dağılımı



Şekil 25: Mutasyon gruplarına göre dalak boyut gruplarının dağılımı

Mutasyon gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 22'de verilmiştir.

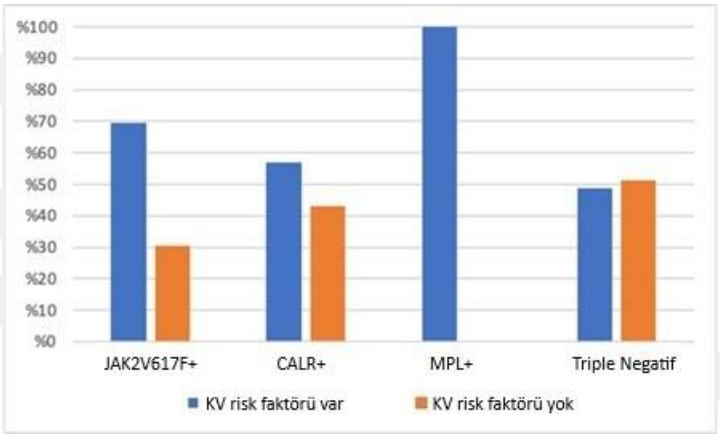
Tablo 22: Mutasyon gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	JAK2V617F+ (278)	CALR+ (72)	MPL+ (3)	Triple Negatif (41)	p*
Cinsiyet					
Kadın	183 (65,8) [a]	33 (45,8) [b]	1 (33,3)	32 (78) [a]	**0,001[1]**
Erkek	95 (34,2) [a]	39 (54,2) [b]	2 (66,7)	9 (22) [a]	
Güncel yaş	60,7±16,2 [a]	57,7±16,8 [a,b]	52,3±24,8	53,3±16[b]	**0,016[2]**
≤60	128 (46) [a]	39 (54,2) [a,b]	2 (66,7)	28 (68,3) [b]	**0,021[1]**
>60	150 (54) [a]	33 (45,8) [a,b]	1 (33,3)	13 (31,7) [b]	
Tanı yaşı	52,5±16,6	49,9±16,5	49,3±24	47,6±16,1	0,142[2]
≤60	178 (64)	50 (69,4)	2 (66,7)	32 (78)	0,174[1]
>60	100 (36)	22 (30,6)	1 (33,3)	9 (22)	
Tanı lökosit sayısı ($.10^3/\mu L$)	10,9±4,5 [a]	9,6±3,1 [b]	7,5±2,2	9,9±2,9 [a,b]	**0,029[2]**
<11 000 /µL	173 (62,2)	49 (68,1)	3 (100)	25 (61)	0,628[1]
≥ 11 000 /µL	105 (37,8)	23 (31,9)	-	16 (39)	
Tanı Hb (g/dL)	13,7±1,6 [a]	12,7±1,8 [b]	13,6±1,1	13,1±1,6 [b]	**<0,001[2]**
Tanı Hct (%)	41,7±4,9 [a]	38,1±5,1[b]	40,5±3,4	39,7±4,8 [b]	**<0,001[2]**
Tanı trombosit sayısı ($.10^3/\mu L$)	858,1 ± 306,4 [a]	1078,5 ±468,3 [b]	796,3±145	922,9±381,8 [a,b]	**<0,001[2]**
<1 000 000 /µL	207 (74,5) [a]	38 (52,8) [b]	3 (100)	30 (73,2) [a,b]	**0,001[1]**
≥ 1 000 000 /µL	71 (25,5) [a]	34 (47,2) [b]	-	11 (26,8) [a,b]	
Tanı LDH (U/L)	314,6±185,7 [a]	321,5±128,9 [a]	344±281,2	232,1±61,2 [b]	**0,010[2]**
≤ 250 (Normal)	138 (49,6) [a,b]	29 (40,3) [a]	2 (66,7)	28 (68,3) [b]	**0,016[1]**
>250 (Yüksek)	140 (50,4) [a,b]	43 (59,7) [a]	1 (33,3)	13 (31,7) [b]	
Dalak boyutu (mm)	132,6±29,8 [a]	125,7±18,2 [a,b]	120	121,8±14,5[b]	**0,016[2]**
SM yok (<130)	188 (67,6) [a]	57 (79,2) [a,b]	3 (100)	37 (90,2) [b]	**0,021[1]**
Hafif SM (130-159)	54 (19,4) [a]	10 (13,9) [a]	-	2 (4,9) [a]	

Masif SM (≥160)	36 (12,9) [a]	5 (6,9) [a]	-	2 (4,9) [a]	

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ve Ort± SS ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]One way ANOVA test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

KV risk faktörü açısından karşılaştırıldığında JAK2V617F+ grupta KV risk faktörü bulunanların oranı triple negatif hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %69,4 (n=193) ve %48,8 (n=20); **p=0,010**] (Şekil 26). Diğer gruplar arasında KV risk faktörü açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Revize IPSET-t risk düzeyi kıyaslandığında CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.



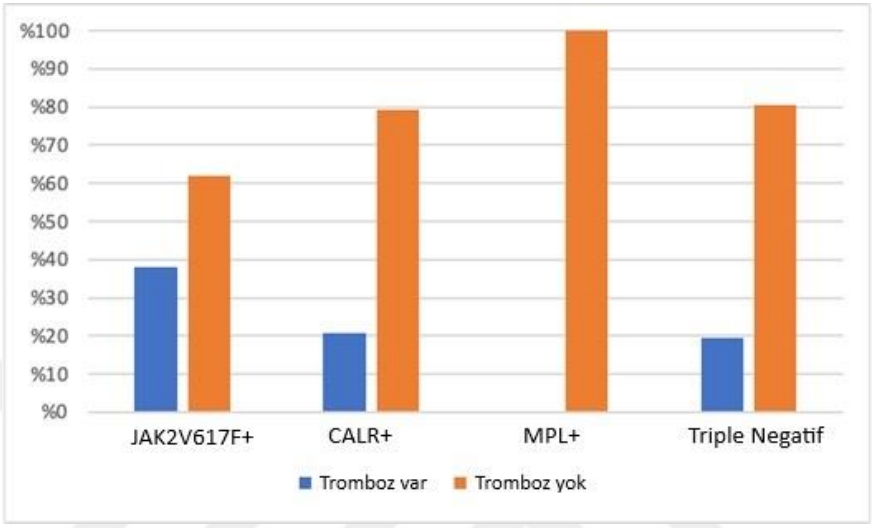
Şekil 26: Mutasyon gruplarına göre KV risk faktör durumunun dağılımı

CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tromboz görülme oranı, tanıdan önce tromboz görülme oranı, tanı öncesi izole arter trombozu görülme oranı, tanı öncesi venöz tromboz eşlik edip etmediği fark etmeksizin arter trombozu görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla %20,8 (n=15) ve %37,8 (n=105) **p=0,004**; sırasıyla %8,3 (n=6) ve %26,3 (n=73) **p=0,005**; sırasıyla %4,2 (n=3) ve %18 (n=50) **p=0,008**; sırasıyla %5,6 (n=4) ve %21,2 (n=59) **p=0,005**] (Şekil 27–30).

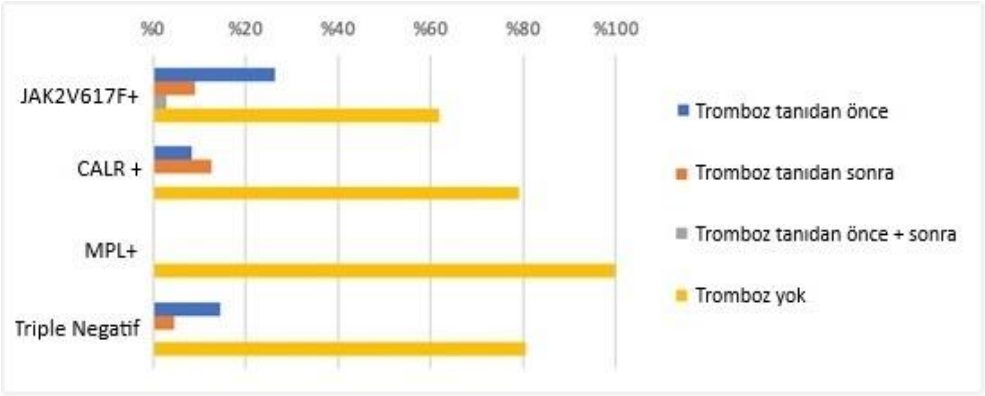
CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre herhangi bir zamanda venöz tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla %5,6 (n=4) ve %2,4 (n=1) ve %15,5 (n=43); **p=0,009**] (Şekil 31). CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı öncesi arter trombozu eşlik edip etmediği fark

etmeksizin ven trombozu görülme oranı düşük olma eğilimindedir [sırasıyla %4,2 (n=3) ve %2,4 (n=1) ve %11,2 (n=31); p=0,055] (Şekil 32).

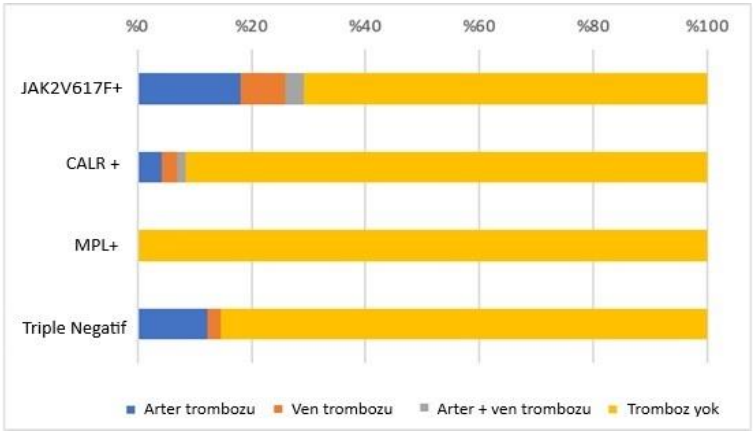
JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında diğer tromboz özellikleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.



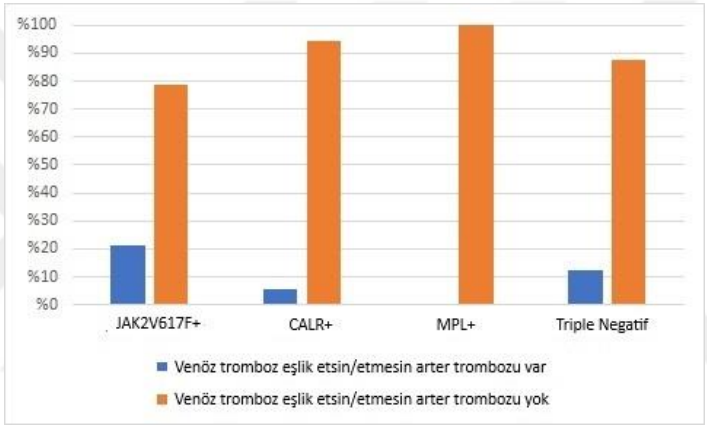
Şekil 27: Mutasyon gruplarına göre tromboz görülme sıklığının dağılımı



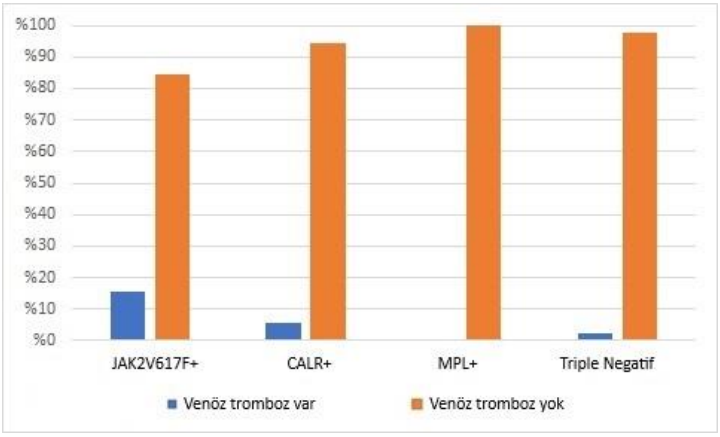
Şekil 28: Mutasyon gruplarına göre tromboz görülme zamanlarının dağılımı



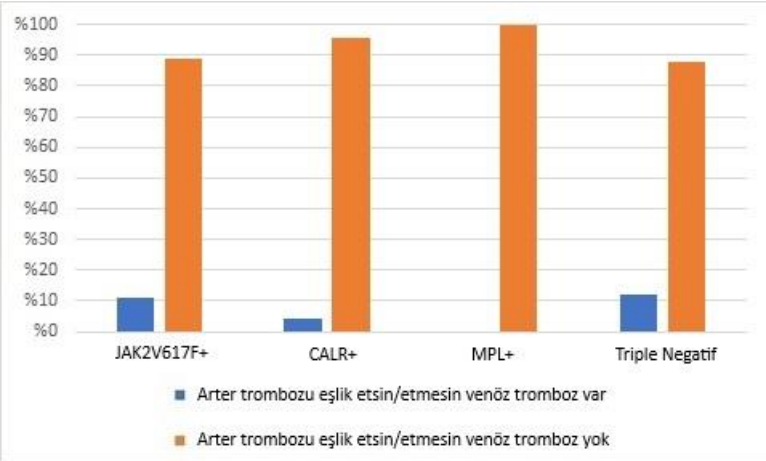
Şekil 29: Mutasyon gruplarına göre tanıdan önceki tromboz bölgelerinin dağılımı



Şekil 30: Mutasyon gruplarına göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu görülme sıklığının dağılımı



Şekil 31: Mutasyon gruplarına göre herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı



Şekil 32: Mutasyon gruplarına göre tanı öncesi arter trombozu eşlik edip etmediği fark etmeksizin ven trombozu görülme sıklığının dağılımı

Mutasyon gruplarına göre KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özelliklerinin dağılımı Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: Mutasyon gruplarına göre KV risk faktör, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özelliklerinin dağılımı

	JAK2V617F+ (278)	CALR+ (72)	MPL+ (3)	Triple Negatif (41)	p*	p#
KV risk faktörü olan	193 (69,4)[a]	41 (56,9) [a,b]	3 (100)	20 (48,8) [b]	**0,010**[1]	
Revize IPSET-t risk düzeyi					-	0,968[2]
Çok düşük	-	46 (63,9)	1 (33,3)	28 (68,3)		
Düşük	136 (48,9)	2 (2,8)	1 (33,3)	1 (2,4)		
Orta	-	16 (22,2)	1 (33,3)	6 (14,6)		
Yüksek	142 (51,1)	8 (11,1)	-	6 (14,6)		
Tromboz	105 (37,8) [a]	15 (20,8) [b]	0 (0)	8 (19,5) [a,b]	**0,004**[1]	
Tanıdan önce	73 (26,3) [a]	6 (8,3) [b]	-	6 (14,6) [a,b]	**0,005**[2]	
Tanıdan sonra	24 (8,6) [a]	9 (12,5) [a]	-	2 (4,9) [a]		
Önce+sonra	8 (2,9) [a]	- [a]	-	- [a]		
Tanı öncesi						
Arter trombozu	50 (18) [a]	3 (4,2) [b]	-	5 (12,2) [a,b]	**0,008**[2]	

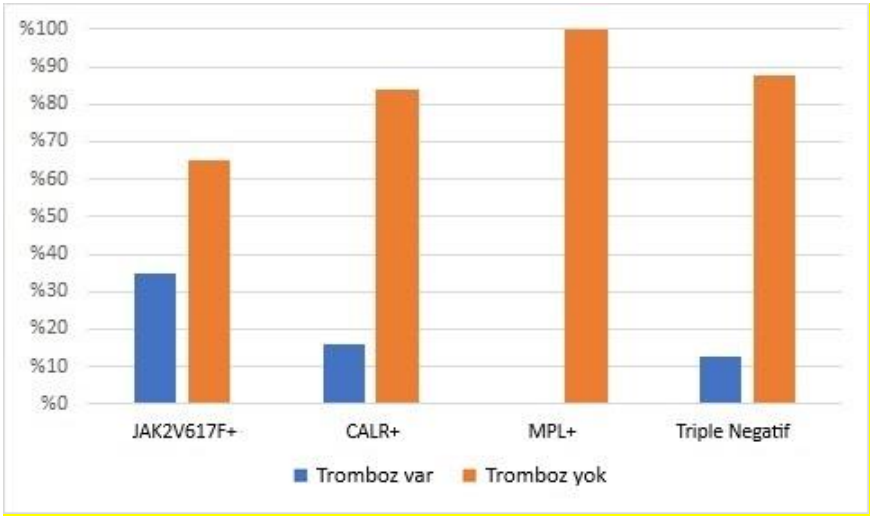
Ven trombozu	22 (7,9) [a]	2 (2,8) [a]	-	1 (2,4) [a]		
Arter+Ven	9 (3,2) [a]	1 (1,4) [a]	-	- [a]		
Tanı öncesi arter trombozu						
Var	59 (21,2)[a]	4 (5,6)[b]	-	5 (12,2) [a,b]	**0,005**[1]	
Yok	219 (78,8)	68 (94,4)	3 (100)	36 (87,8)		
Tanı öncesi ven trombozu						
Var	31 (11,2)	3 (4,2)	-	1 (2,4)	0,055[1]	
Yok	247 (88,8)	69 (95,8)	3 (100)	41 (97,6)		
Tanı sonrası						
Arter trombozu	18 (6,5)	8 (11,1)	-	2 (4,9)	0,597[2]	
Ven trombozu	11 (4)	1 (1,4)	-	-		
Arter+Ven	3 (1,1)	-	-	-		
Tanı sonrası arter trombozu						
Var	21 (7,6)	8 (11,1)	-	2 (4,9)	0,455[1]	
Yok	257 (92,4)	64 (88,9)	3 (100)	39 (95,1)		
Tanı sonrası ven trombozu						
Var	14 (5,1)	1 (1,4)	-	-	0,229[2]	
Yok	264 (94,9)	71 (98,6)	3 (100)	41 (100)		
Herhangi bir zamanda arter trombozu						
Var	77 (27,7)	12 (16,7)	-	7(17,1)	0,077[1]	
Yok	201 (72,3)	60 (83,3)	3 (100)	34 (82,9)		
Herhangi bir zamanda ven trombozu						
Var	43 (15,5) [a]	4 (5,6) [b]	-	1 (2,4) [b]	**0,009**[1]	
Yok	235 (84,5)	68 (94,4)	3 (100)	40 (97,6)		

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. [#]Sadece CALR+ ve triple negatif grup karşılaştırılmıştır. n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

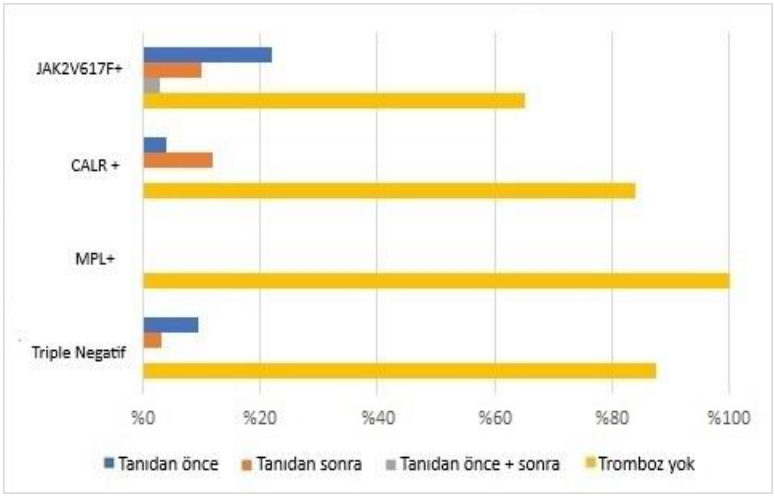
Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda yapılan alt analizde CALR+ ve triple negatif hasta gruplarında JAK2V617F+ hasta grubuna göre tromboz görülme oranı ve herhangi bir zamanda venöz tromboz görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır [sırasıyla %16 (n=8) ve %12,5 (n=4) ve %34,8 (n=62) **p=0,003**; sırasıyla %6 (n=3) ve %3,1 (n=1)) ve %20,8 (n=37) **p=0,004**] (Şekil 33 ve 38).

Tanı yaşı 60 yaş ve altı hastalarda CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanıdan önce tromboz, tanıdan önce izole arter ve tanıdan önce izole venöz tromboz görülme oranı, tanıdan önce arter trombozu eşlik edip etmediğine bakılmaksızın venöz tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla %4 (n=2) ve %21,9 (n=39) **p=0,011**; sırasıyla %0 (n=0) ve %9 (n=16) ile %2 (n=1) ve %11,8 (n=21) **p=0,020**; sırasıyla %4 (n=2) ve %15,7 (n=28) **p=0,020**] (Şekil 34, 35 ve 37). CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanıdan önce ven trombozu eşlik edip etmediğine bakılmaksızın arter tromboz görülme oranı düşük olma eğilimindedir [sırasıyla %2 (n=1) ve %12,9 (n=23) p=0,057] (Şekil 36).

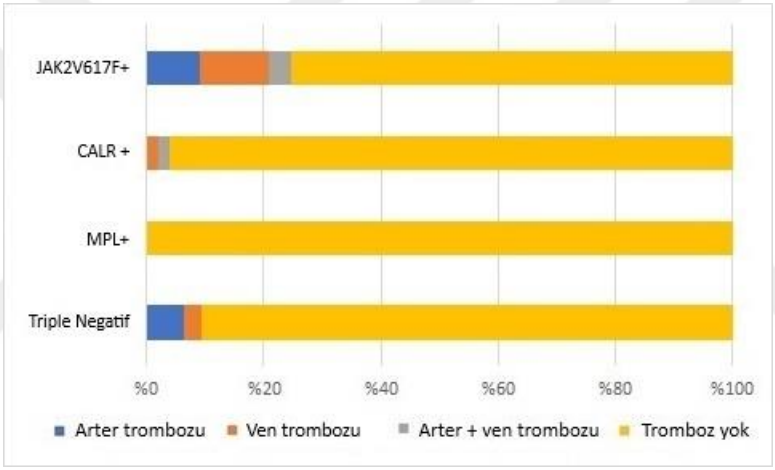
Tanı yaşı 60 yaş ve altı hastalarda JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında diğer tromboz özellikleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.



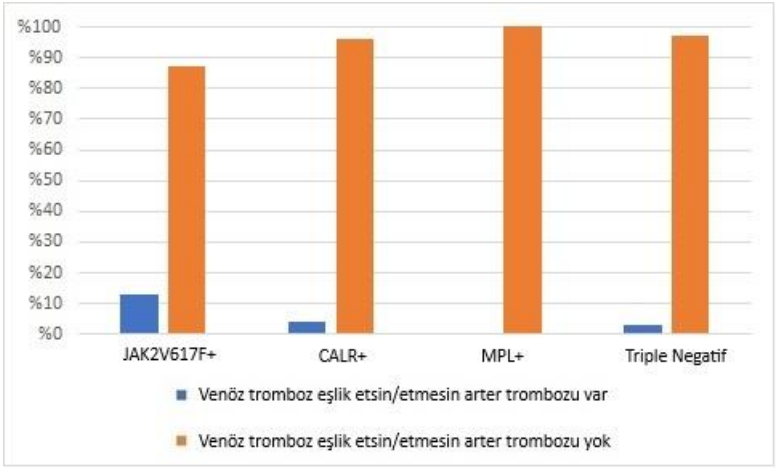
Şekil 33: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tromboz sıklığının dağılımı



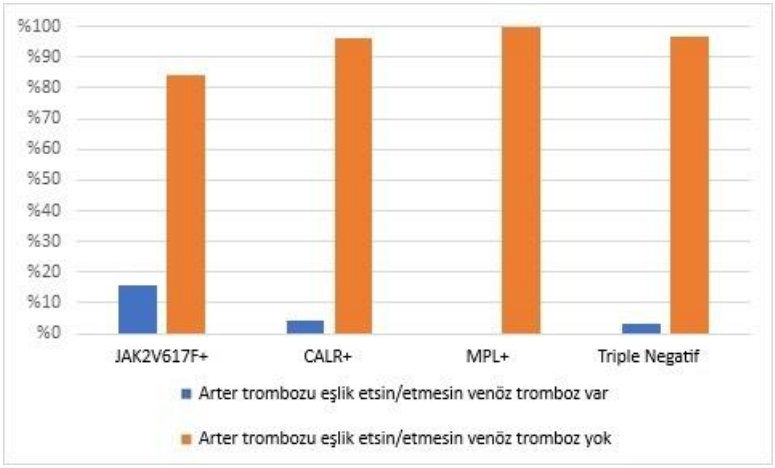
Şekil 34: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tromboz görülme zamanının dağılımı



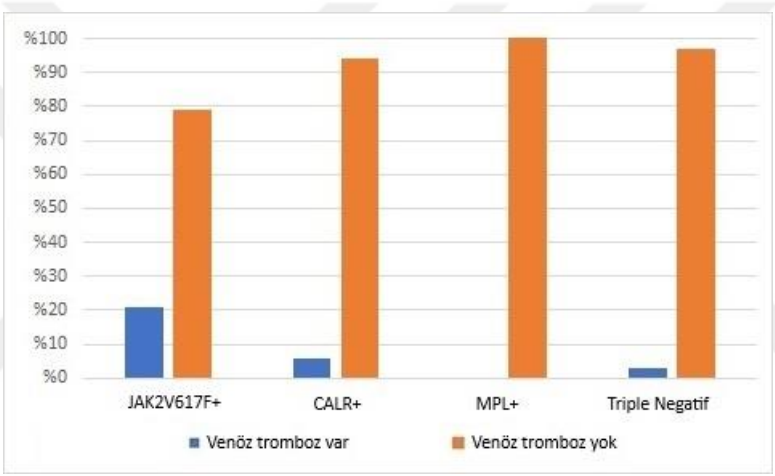
Şekil 35: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre tanı öncesi tromboz görülme yerlerinin dağılımı



Şekil 36: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda tanıdan önce venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter tromboz sıklığının dağılımı



Şekil 37: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda mutasyon gruplarına göre arter trombozu eşlik etsin/etmesin venöz tromboz sıklığının dağılımı



Şekil 38: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı

Tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda tromboz özelliklerinin dağılımı tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24: Tanı yaşı 60 yaş ve altı hastalarda mutasyon gruplarına göre tromboz özelliklerinin dağılımı

	JAK2V617F+ (178)	CALR+ (50)	MPL+ (2)	Triple Negatif (32)	p*
Tromboz	62 (34,8) [a]	8(16) [b]	0 (0)	4 (12,5) [b]	**0,003**[1]
Tanıdan önce	39 (21,9) [a]	2 (4) [b]	-	3 (9,4) [a,b]	**0,011**[2]
Tanıdan sonra	18 (10,1) [a]	6 (12) [a]	-	1 (3,1) [a]	

Önce+sonra	5 (2,8) [a]	- [a]	-	- [a]	
Tanı öncesi					
Arter trombozu	16 (9) [a]	- [b]	-	2 (6,3) [a,b]	**0,020**[2]
Ven trombozu	21 (11,8) [a]	1 (2) [b]	-	1 (3,1) [a,b]	
Arter+Ven	7 (3,9) [a]	1 (2) [a]	-	- [a]	
Tanı öncesi arter trombozu					
Var	23 (12,9)	1 (2)	-	2 (6,3)	0,057[1]
Yok	155 (87,1)	49 (98)	2 (100)	30 (93,7)	
Tanı öncesi ven trombozu					
Var	28 (15,7) [a]	2 (4) [b]	-	1 (3,1) [a,b]	**0,020**[1]
Yok	150 (84,3)	48 (96)	2 (100)	31 (96,9)	
Tanı sonrası					
Arter trombozu	12 (6,7)	5 (10)	-	1(3,1)	0,774[2]
Ven trombozu	8 (4,5)	1 (2)	-	-	
Arter+Ven	3 (1,7)	-	-	-	
Tanı sonrası arter trombozu					
Var	15 (8,4)	5 (10)	-	1 (3,1)	0,641[1]
Yok	163 (91,6)	45 (90)	2 (100)	31 (96,9)	
Tanı sonrası ven trombozu					
Var	11 (6,2)	1 (2)	-	-	0,301[2]
Yok	167 (93,8)	49 (98)	2 (100)	32 (100)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu					
Var	36 (20,2)	6 (12)	-	3 (9,4)	0,178[1]
Yok	142 (79,8)	44 (88)	2 (100)	29 (90,6)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu					
Var	37 (20,8) [a]	3 (6) [b]	-	1 (3,1) [b]	**0,004**[1]
Yok	141 (79,2)	47 (94)	2 (100)	31 (96,9)	

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ile gösterilmiştir.[1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

Tanı yaşı 60 yaş üstü hastaları içeren alt grup analizinde, JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif grupları arasında tromboz yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25: Tanı yaşı 60 yaş üstü hastalarda mutasyon gruplarına göre tromboz özelliklerinin dağılımı

	JAK2V617F+ (100)	CALR+ (22)	MPL+ (1)	Triple Negatif (9)	p*
Tromboz	43(43)	7(31,8)	0(0)	4 (44,4)	0,615[1]
Tanıdan önce	34 (34)	4(18,2)	-	3(33,3)	0,540[2]
Tanıdan sonra	6 (6)	3 (13,6)	-	1 (11,1)	
Önce+sonra	3 (3)	-	-	-	
Tanı öncesi					
Arter trombozu	34 (34)	3 (13,6)	-	3(33,3)	0,320[2]
Ven trombozu	1 (1)	1 (4,6)	-	-	
Arter+Ven	2 (2)	-	-	-	
Tanı öncesi arter trombozu					
Var	36 (36)	3(13,6)	-	3(33,3)	0,126[1]
Yok	64 (64)	19 (86,4)	1 (100)	6 (66,7)	
Tanı öncesi ven trombozu					
Var	3 (3)	1 (4,6)	-	-	0,665[2]
Yok	97 (97)	21 (95,4)	-	9 (100)	
Tanı sonrası					
Arter trombozu	6(6)	3 (13,6)	-	1(11,1)	0,568[2]
Ven trombozu	3(3)	-	-	-	
Arter+Ven	-	-	-	-	
Tanı sonrası arter trombozu					
Var	6 (6)	3 (13,6)	-	1 (11,1)	0,258[2]
Yok	94 (94)	19 (86,4)	1 (100)	8 (88,9)	
Tanı sonrası ven trombozu					

Var	3(3)	-	-	-	1,00[2]
Yok	97(97)	22 (100)	1 (100)	9 (100)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu					
Var	41 (41)	6 (27,3)	-	4(44,4)	0,460[1]
Yok	59 (59)	16 (72,7)	1 (100)	5 (55,6)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu					
Var	6 (6)	1 (4,6)	-	-	1,00[2]
Yok	94 (94)	21 (95,4)	1 (100)	9(100)	

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında kanama komplikasyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo XXVI).

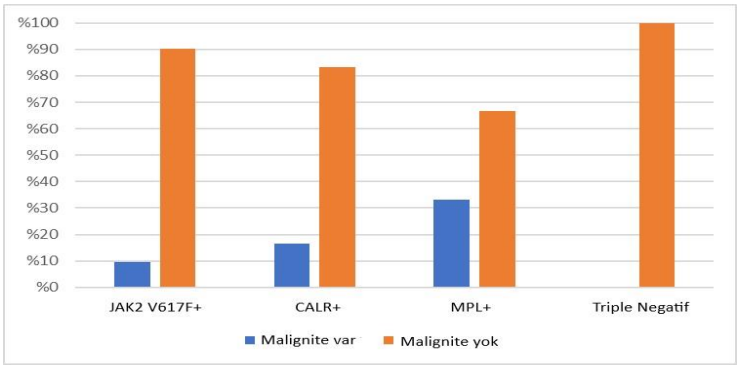
Tablo 26: Mutasyonlara göre kanama komplikasyonu karşılaştırılması

	JAK2V617F+ (278)	CALR+ (72)	MPL+ (3)	Triple Negatif (41)	p*
Kanama	57 (20,5)	17 (23,6)	-	7 (17,1)	0,702[1]
GİS	22 (7,9)	7 (9,7)	-	1 (2,4)	
Mukozal	20 (7,2)	8 (11,1)	-	5 (12,2)	
Cilt altı	9 (3,2)	2 (2,8)	-	1 (2,4)	
İntrakraniyal	3 (1,1)	1 (1,4)	-	-	
Göz içi	4 (1,4)	-	-	-	
Diğer	2 (0,7)	-	-	-	

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki-kare test.*

CALR+ ve JAK2V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre malignite sıklığı açısından anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %16,6 (n=12) ve %9,7 (n=27) ve %0 (n=0); **p=0,010**] (Şekil 39). Diğer mutasyon grupları arasında malignite görülme sıklığı

açısından anlamlı fark saptanmamıştır. JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif mutasyon grupları arasında hasta grupları arasında tanı öncesi ve sonrası malignite özellikleri, miyelofibrotik dönüşüm açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 39: Mutasyon gruplarına göre malignite görülme sıklığı dağılımı

Mutasyon gruplarına göre malignite özellikleri ve miyelofibrotik dönüşüm özelliklerinin dağılımı tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27: Mutasyon gruplarına göre malignite ve miyelofibrotik dönüşüm özelliklerinin dağılımı

	JAK2V617F+ (278)	CALR+ (72)	MPL+ (3)	Triple Negatif (41)	p*
Malignite	27 (9,7)[a]	12 (16,6)[a]	1(33,3)	-[b]	**0,010[1]**
Tanıdan önce	6 (2,2)	4 (5,5)	-	-	0,149[1]
Tanıdan sonra	18 (6,4)	7 (9,7)	1 (33,3)	-	
Önce + sonra	3 (1,1)	1 (1,4)	-	-	
Tanı öncesi malignite					
Hematolojik	1 (0,4)	1 (1,4)	-	-	0,301[1]
Solid	8 (2,9)	4 (5,5)	-	-	
Hematolojik +Solid	-		-	-	
Tanı sonrası malignite					
Hematolojik	2 (0,7)	2 (2,8)	-	-	0,149[1]
Solid	19 (6,8)	6 (8,3)	-	-	
Hematolojik +Solid	-		1 (33,3)	-	

Miyelofibrotik dönüşüm	15(5,3)	4 (5,5)	-	-	0,441[1]
**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*					

CALR+ ve JAK2V617F + hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre sitoredüktif tedavi alma sıklığı anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla %87,5 (n=63) ve %86,7 (n=241) ve %70,7 (n=29) **p=0,023**] (Şekil 40).

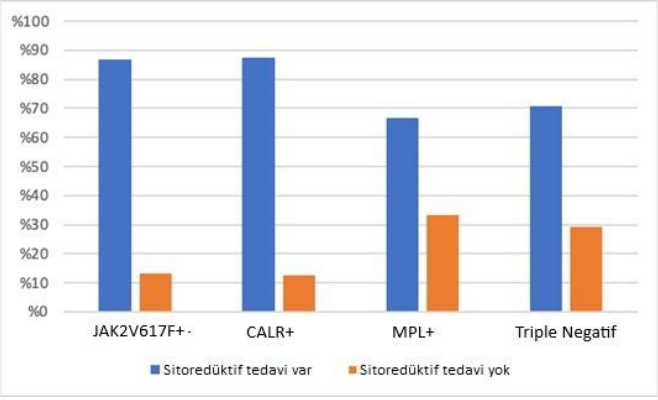
CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre bir basamak sitoredüktif tedavi sıklığı anlamlı düşük; CALR + hasta grubunda JAK2V617F + hasta grubuna göre üç basamak sitoredüktif tedavi sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %52,8 (n=38) ve %48,8 (n=20) ve %65,8 (n=183); %11,1 (n=8) ve %3,6 (n=10) **p=0,021**] (Şekil 41).

JAK2V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre HÜ kullanım sıklığı anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla %80,6 (n=224) ve %63,4 (n=26) **p=0,045**] (Şekil 42).

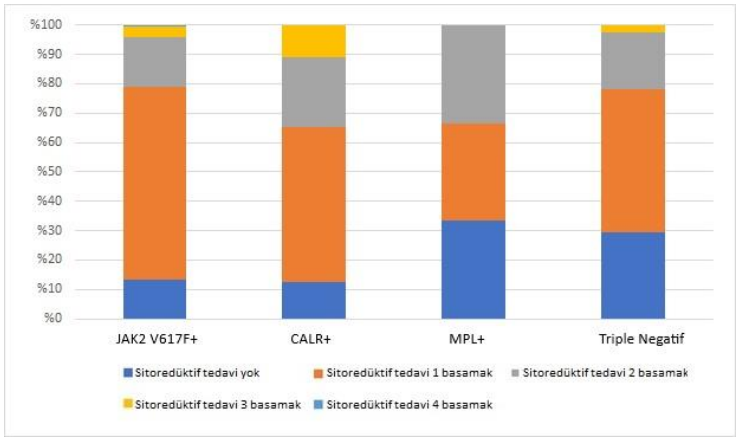
CALR+ hasta grubunda JAK2V617F + ve triple negatif hasta grubuna göre interferon bazlı tedavi alma sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %30,6 (n=22) ve %12,6 (n=35) ve %9,8 (n=4) **p<0,001**] (Şekil 43).

Diğer gruplar arasında basamak sayıları, HÜ kullanımı ve interferon bazlı tedavi kullanımı oranları yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

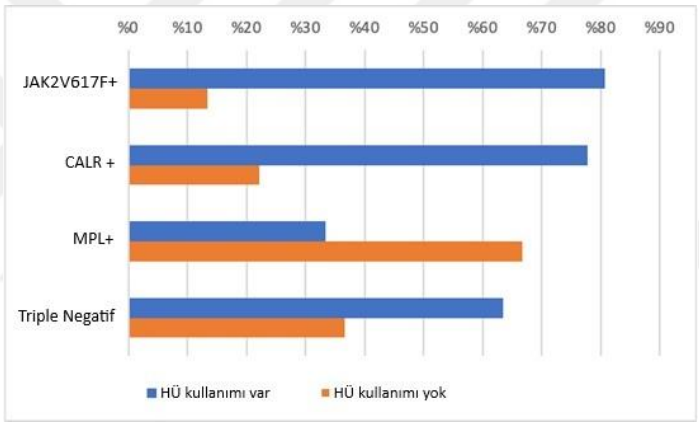
JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında anagrelid ve ruksolitinib kullanımı; ASA, klopidogrel, DMAH, varfarin ve NOAK kullanım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.



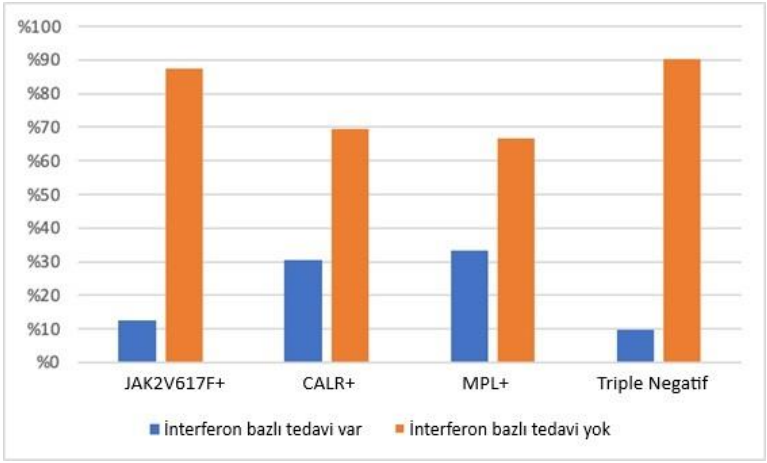
Şekil 40: Mutasyon gruplarına göre sitoredüktif tedavi kullanım oranlarının dağılımı



Şekil 41: Mutasyon gruplarına göre sitoredüktif tedavi basamak sayılarının dağılımı



Şekil 42: Mutasyon gruplarına göre HÜ kullanım sıklığının dağılımı



Şekil 43: Mutasyon gruplarına göre interferon bazlı tedavi kullanım sıklığının dağılımı

Mutasyon gruplarına göre kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların incelenmesi Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28: Mutasyon gruplarına göre kullanılan sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların incelenmesi

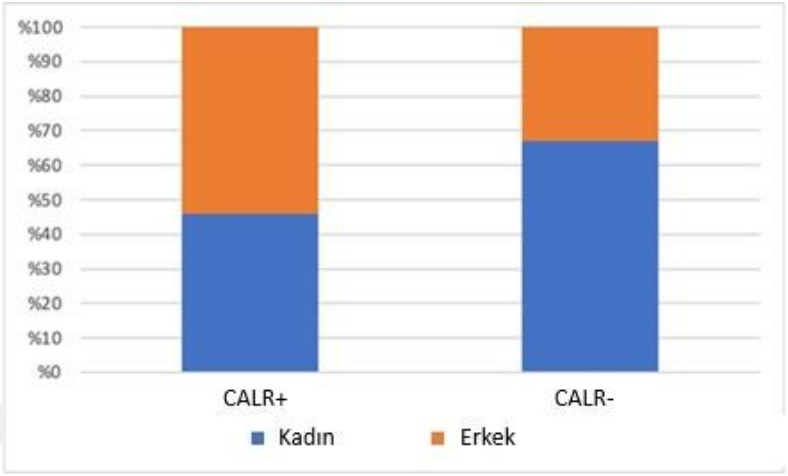
	JAK2V617F+ (278)	CALR+ (72)	MPL+ (3)	Triple Negatif (41)	p*
Sitoredüktif tedavi					
Yok	37 (13,3)[a]	9 (12,5)[a]	1 (33,3)	12 (29,3)[b]	
Var	241 (86,7)[a]	63 (87,5)[a]	2 (66,7)	29 (70,7)[b]	**0,023**[1]
1 basamak	183 (65,8)[a]	38 (52,8)[b]	1 (33,3)	20 (48,8)[b]	**0,021**[2]
2 basamak	47 (16,9)[a]	17 (23,6)[a]	1 (33,3)	8 (19,5)[a]	
3 basamak	10 (3,6)[a]	8 (11,1)[b]	-	1 (2,4)[a,b]	
4 basamak	1 (0,4)[a]	-[a]	-	-[a]	
HÜ	224 (80,6)[a]	56 (77,8)[a,b]	1 (33,3)	26 (63,4)[b]	**0,045**[1]
Anagrelid	42 (15,1)	18 (25)	1 (33,3)	9 (22)	0,109[1]
İnterferon Bazlı Tedavi	35 (12,6)[a]	22 (30,6)[b]	1 (33,3)	4 (9,8)[a]	**<0,001**[1]
Ruksolitinib	10 (3,6)	-	-	-	0,197[2]
Antiagregan ve antikoagülan tedavi					
ASA	257 (92,4)	67 (93,1)	3 (100)	41 (100)	0,182[2]
Klopidogrel	24 (8,6)	2 (2,8)	-	4 (9,8)	0,218[1]
DMAH	39 (14)	5 (6,9)	-	3 (7,3)	0,159[1]
Varfarin	33 (11,9)	5 (6,9)	-	1 (2,4)	0,109[1]
NOAK	21 (7,6)	7 (9,7)	-	1 (2,4)	0,360[1]

**MPL+ grubu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test,[2]Fisher exact test, Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

4.3. CALR+ VE CALR- ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

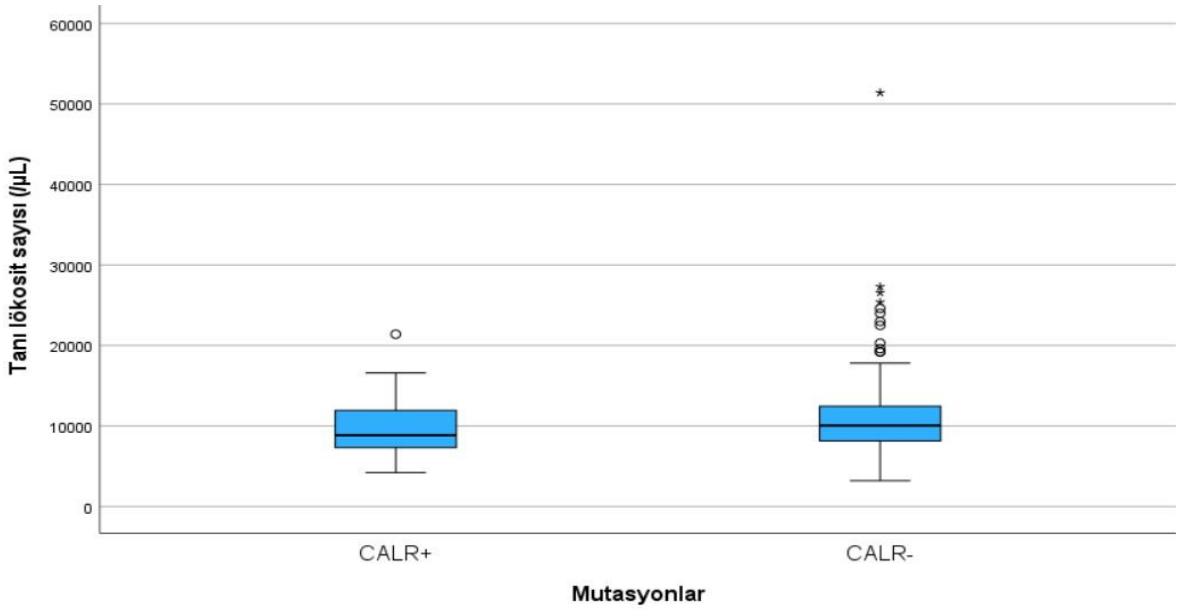
CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre kadın cinsiyet sıklığı anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla %45,8 (n=33) ve %67,1 (n=216) **p=0,001**] (Şekil 44).

CALR+ ve CALR- hasta grubu arasında güncel yaş, güncel yaş grupları, tanı yaşı ve tanı yaşı grupları açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.



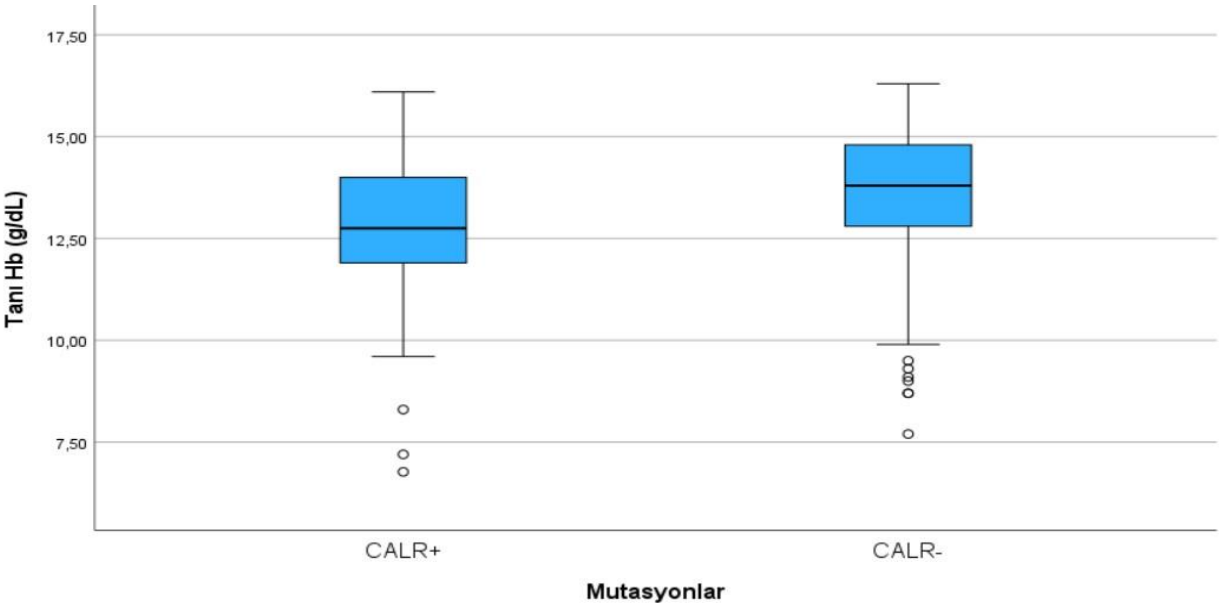
Şekil 44: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının cinsiyet sıklığı dağılımı

CALR+ hasta grubunun tanı lökosit sayısı ortalaması CALR- hasta grubundan anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla 9,6±3,1 ve10,7±4,3 ($.10^3/\mu L$) **p=0,024**] (Şekil 45). Tanı lökosit sayısı grupları açısından ise anlamlı fark izlenmemiştir.

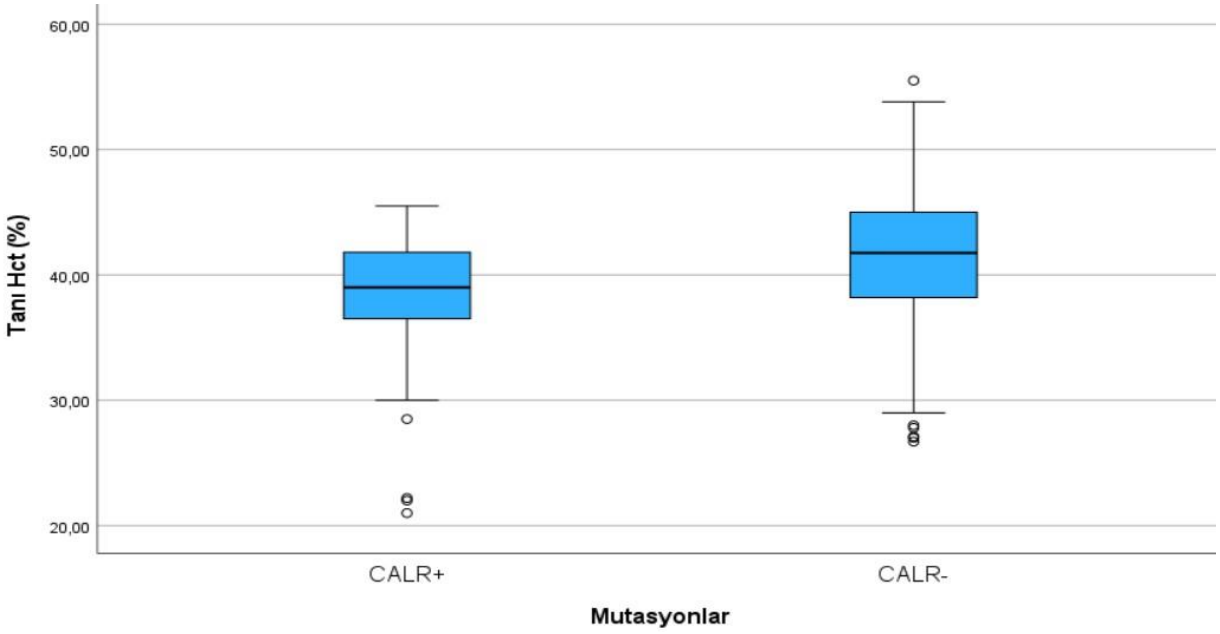


Şekil 45: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı lökosit sayısı düzeylerinin dağılımı

CALR+ hasta grubunun tanı Hb ve Hct düzeyi ortalaması CALR- hasta grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla 12,7±1,8 ve 13,6±1,6 (g/dL) **p<0,001**; sırasıyla %38,1±5,1 ve %41,4±4,9 **p<0,001**] (Şekil 46 ve 47).

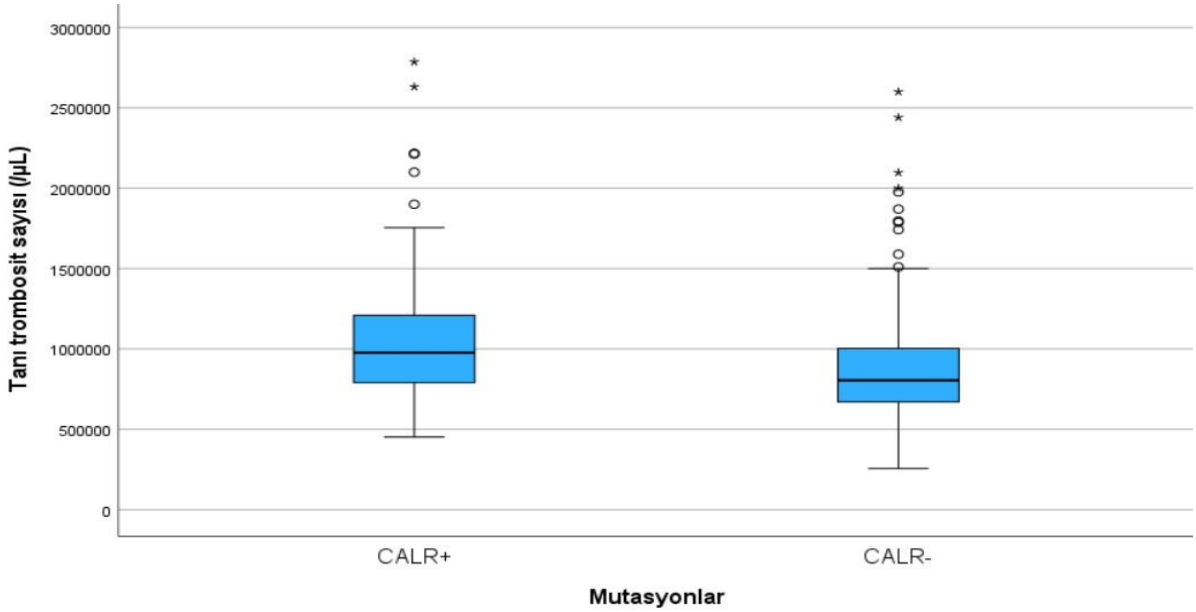


Şekil 46: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı Hb düzeylerinin dağılımı

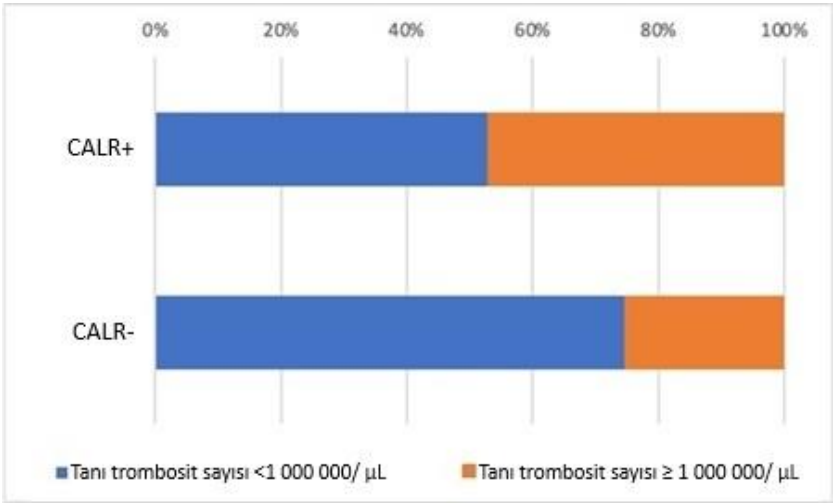


Şekil 47: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı Hct düzeylerinin dağılımı

CALR+ hasta grubunun tanı trombosit sayısı ortalaması ve trombosit sayısının ≥ 1 000 000/µL olma sıklığı CALR- hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla 1078,5 ±468,3 ve 865,8±315,9 (.10^3/µL) **p<0,001**; sırasıyla %47,2 (n=34) ve %25,5 (n=82) **p<0,001**] (Şekil 48 ve 49).

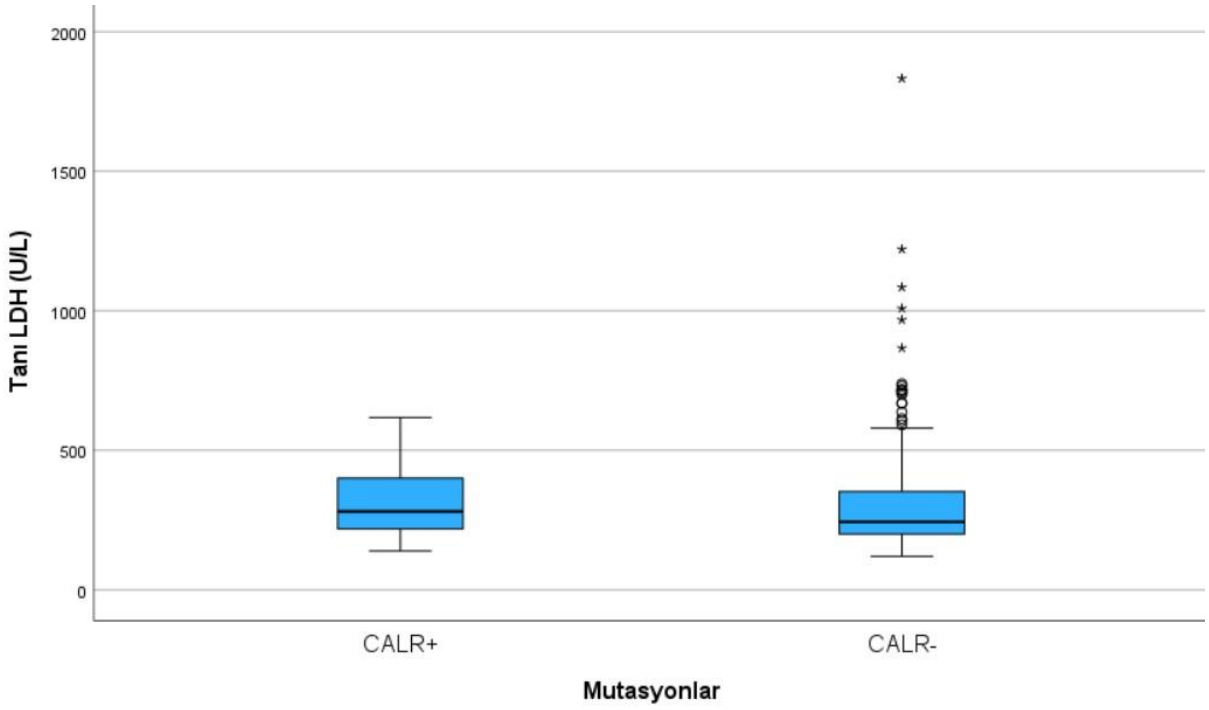


Şekil 48: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı trombosit sayısı dağılımı



Şekil 49: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı trombosit sayısı gruplarının dağılımı

CALR+ hasta grubunun tanı LDH düzey ortalaması CALR- hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir (sırasıyla 321,5±128,9 U/L ve 304,4±177,5 U/L **p=0,037**) (Şekil 50). CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında tanı LDH düzey grubu açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.



Şekil 50: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının tanı LDH düzeylerinin dağılımı

CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında dalak boyutu ve dalak boyut grubu açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

CALR+ ve CALR- hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo XXIX'da verilmiştir.

Tablo 29: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

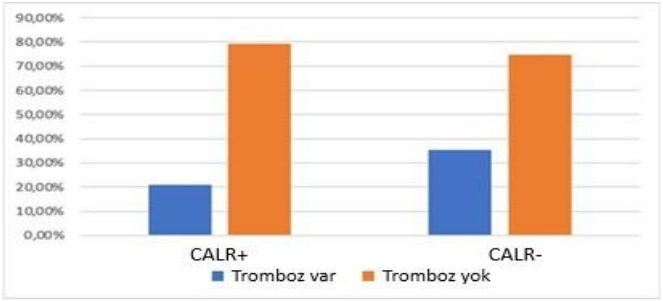
	CALR+ (72)	CALR- (322)	p
Cinsiyet			
Kadın	33 (45,8)	216 (67,1)	**0,001**[1]
Erkek	39 (54,2)	106 (32,9)	
Güncel yaş	57,7±16,8	59,7±16,4	0,490[2]

≤60	39 (54,2)	158 (49,1)	0,434[1]
>60	33 (45,8)	164 (50,9)	
Tanı yaşı	49,9±16,5	51,8±16,6	0,505[2]
≤60	50 (69,4)	212 (65,8)	0,558[1]
>60	22 (30,6)	110 (34,2)	
Tanı lökosit sayısı (.10^3/μL)	9,6±3,1	10,7±4,3	**0,024[2]**
<11 000/μL	49 (68,1)	201 (62,4)	0,370[1]
≥ 11 000/μL	23 (31,9)	121 (37,6)	
Tanı Hb (g/dL)	12,7±1,8	13,6±1,6	**<0,001[2]**
Tanı Hct (%)	38,1±5,1	41,4±4,9	**<0,001[2]**
Tanı trombosit sayısı (.10^3/μL)	1078,5 ±468,3	865,8±315,9	**<0,001[2]**
<1 000 000/μL	38 (52,8)	240 (74,5)	**<0,001[1]**
≥ 1 000 000/μL	34 (47,2)	82 (25,5)	
Tanı LDH (U/L)	321,5±128,9	304,4±177,5	**0,037[2]**
≤ 250 (Normal)	29 (40,3)	168 (52,2)	0,068[1]
>250 (Yüksek)	43 (59,7)	154 (47,8)	
Dalak boyutu (mm)	125,7±18,2	131,1±28,4	0,421[2]
SM yok (<130)	57 (79,2)	228 (70,8)	0,321[1]
Hafif SM (130-159)	10 (13,9)	56 (17,4)	
Masif SM (≥160)	5 (6,9)	38 (11,8)	
n (%) ve Ort ± SS ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Mann Whitney U test.			

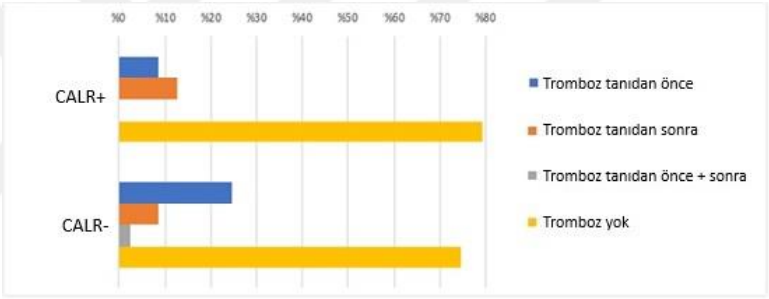
CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında KV risk faktörü açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre tromboz görülme sıklığı, tanıdan önce tromboz sıklığı, tanı öncesi izole arter trombozu oranı, tanı öncesi venöz tromboz eşlik edip etmediğine bakılmaksızın arter trombozu görülme oranı, herhangi bir zamanda görülen venöz tromboz sıklığı anlamlı derecede düşük saptanmıştır [sırasıyla %20,8 (n=15) ve %35,1 (n=113) **p=0,020**; sırasıyla %8,3 (n=6) ve %24,5 (n=79) **p=0,007**; sırasıyla %4,2 (n=3) ve

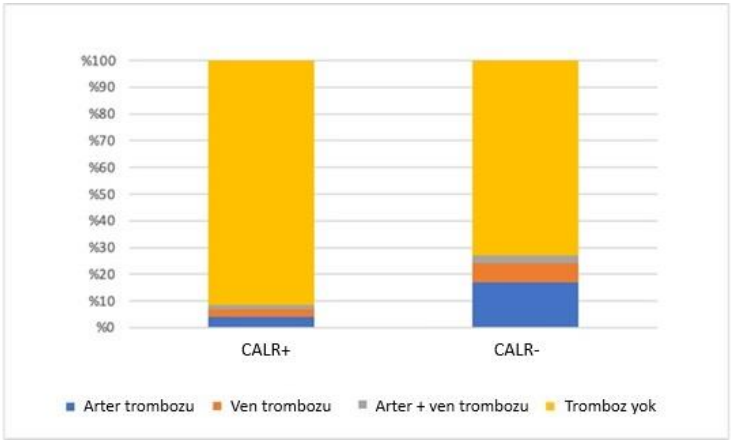
%17,1 (n=55) **p=0,005**; sırasıyla %5,6 (n=4) ve %19,9 (n=64); **p=0,004**; sırasıyla %5,6 (n=4) ve %13,7 (n=44) **p=0,037**] (Şekil 51 – 55). CALR+ ve CALR- hasta grubunda diğer tromboz özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



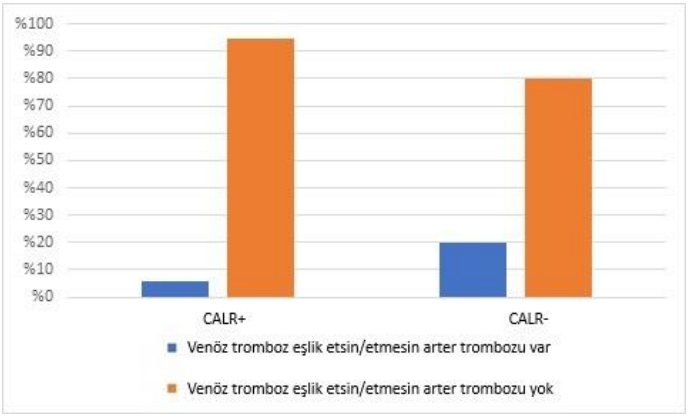
Şekil 51: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tromboz sıklığının dağılımı



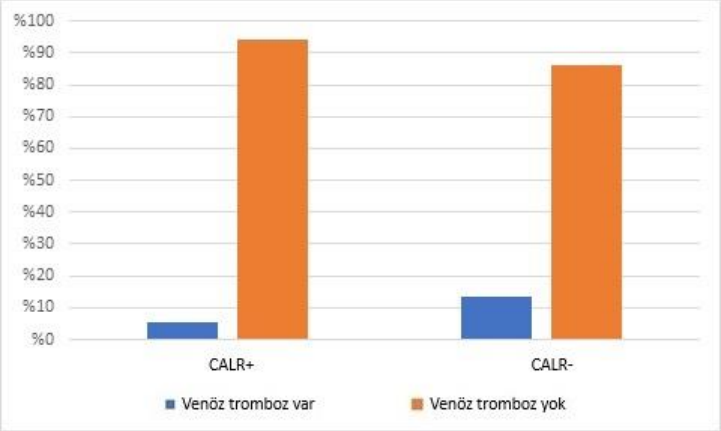
Şekil 52: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tromboz görülme zamanının dağılımı



Şekil 53: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tanı öncesi tromboz bölgelerinin dağılımı



Şekil 54: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter tromboz sıklığının dağılımı



Şekil 55: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığının dağılımı

CALR+ ve CALR- hasta gruplarının KV risk, revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının KV risk faktör, revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özellikleri açısından karşılaştırılması

	CALR+ (72)	CALR- (322)	p
KV risk faktörü olan	41 (56,9)	216 (67,1)	0,103[1]
Tromboz	15 (20,8)	113 (35,1)	**0,020**[1]
Tanıdan önce	6 (8,3)[a]	79 (24,5)[b]	**0,007**[2]
Tanıdan sonra	9 (12,5)[a]	26 (8,4)[a]	

Önce+sonra	-[a]	8 (2,5)[a]	
Tanı öncesi			
Arter trombozu	3 (4,2)[a]	55 (17,1)[b]	**0,005**[2]
Ven trombozu	2 (2,8)[a]	23 (7,1)[a]	
Arter+Ven	1 (1,4)[a]	9 (2,8)[a]	
Tanı öncesi arter trombozu			
Var	4 (5,6)	64 (19,9)	**0,004**[1]
Yok	68 (94,4)	258 (80,1)	
Tanı öncesi ven trombozu			
Var	3 (4,2)	32 (9,9)	0,120[1]
Yok	69 (95,8)	290 (90,1)	
Tanı sonrası			
Arter trombozu	8 (11,1)	20 (6,2)	0,403[2]
Ven trombozu	1 (1,4)	11 (3,4)	
Arter+Ven	-	3 (0,9)	
Tanı sonrası arter trombozu			
Var	8 (11,1)	23 (7,1)	0,258[1]
Yok	64 (88,9)	299 (92,9)	
Tanı sonrası ven trombozu			
Var	1 (1,4)	14 (4,3)	0,324[2]
Yok	71 (98,6)	308 (95,7)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu			
Var	12 (16,7)	84 (26,1)	0,092[1]
Yok	60 (83,3)	238 (73,9)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu			
Var	4 (5,6)	44 (13,7)	**0,037**[1]
Yok	68 (94,4)	278 (86,3)	

n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

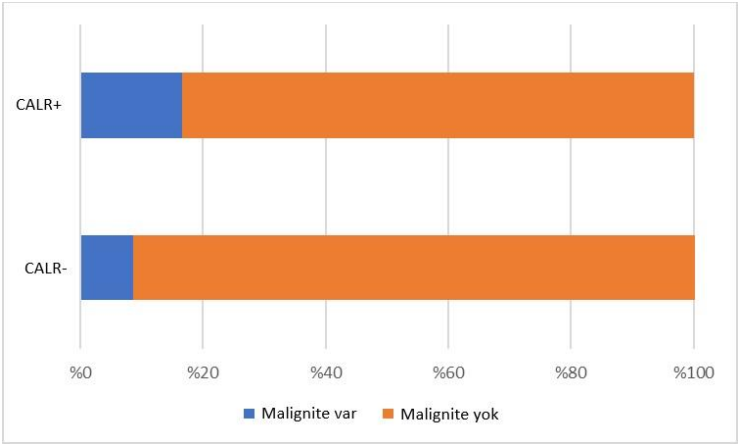
CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında kanama komplikasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 31).

Tablo 31: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının kanama komplikasyonu açısından karşılaştırılması

	CALR+ (72)	CALR- (322)	p
Kanama	17 (23,6)	64 (19,9)	0,478[1]
Mukozal kanama	8 (11,1)	25 (7,8)	
GİS kanama	7 (9,7)	23 (7,1)	
Cilt altı kanama	2 (2,8)	10 (3,1)	
İntrakraniyal	1 (1,4)	3 (0,9)	
Göz içi kanama	-	4 (1,2)	
Diğer	-	2 (0,6)	

n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki-kare test

CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre malignite sıklığı anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla %16,6 (n=12) ve %8,7 (n=28); **p=0,043**] (Şekil 56). CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında tanı öncesi ve sonrası malignite özellikleri, miyelofibrotik dönüşüm açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür.



Şekil 56: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında malignite sıklığının karşılaştırılması

CALR+ ve CALR- hasta gruplarının malignite özellikleri ve miyelofibroz açısından karşılaştırılması Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının malignite özellikleri ve miyelofibroz açısından karşılaştırılması

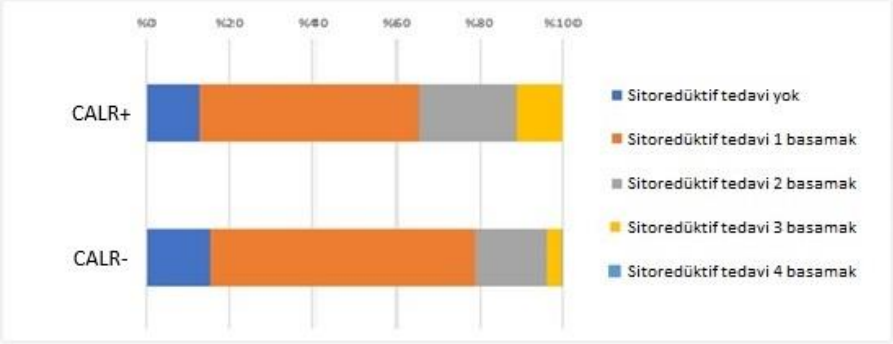
	CALR+ (72)	CALR- (322)	p
Malignite	12 (16,6)	28 (8,7)	**0,043**[1]
Tanıdan önce	4 (5,5)	6 (1,8)	0,103[2]
Tanıdan sonra	7 (9,7)	19 (6)	
Önce+sonra	1 (1,4)	3 (0,9)	
Tanı öncesi malignite			
Hematolojik	1 (1,4)	1 (0,3)	0,139[2]
Solid	4 (5,5)	8 (2,4)	
Hematolojik +Solid	-	-	
Tanı sonrası malignite			
Hematolojik	2 (2,8)	2 (0,6)	0,268[2]
Solid	6 (8,3)	19 (6)	
Hematolojik +Solid	-	1 (0,3)	
Miyelofibrotik dönüşüm	4 (5,6)	15 (4,7)	0,761[2]

n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki-kare test, [2]Fisher exact test.

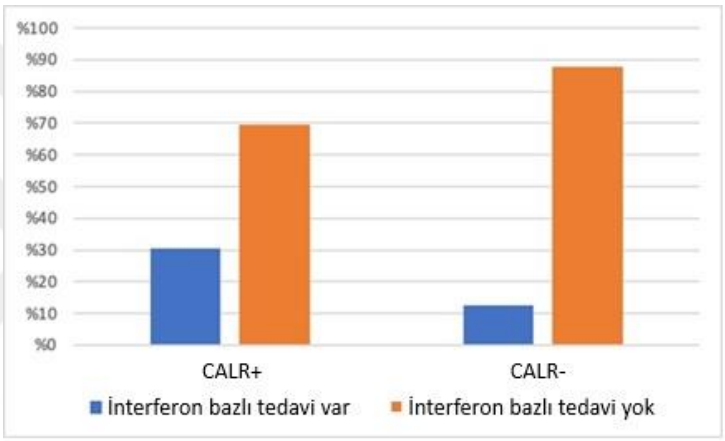
CALR+ ve CALR- hasta grupları arasında sitoredüktif tedavi kullanım sıklığında fark gözlenmezken, sitoredüktif tedaviyi üç basamak alma oranı CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %11,1 (n=8) ve %3,4 (n=11); **p=0,043**] (Şekil 57).

CALR+ hasta grubunun interferon bazlı tedavi kullanma oranı CALR- hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [sırasıyla %30,6 (n=22) ve %12,4 (n=40); **p<0,001**] (Şekil 58).

CALR+ ve CALR- hasta gruplarının HÜ, anagrelid, ruksolitinib, ASA, klopidogrel, DMAH, varfarin ve NOAK kullanım oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir.



Şekil 57: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında sitoredüktif tedavi basamak sayısının dağılımı



Şekil 58: CALR+ ve CALR- hasta gruplarında interferon bazlı tedavi sıklığının dağılımı

CALR+ ve CALR- hasta gruplarının kullandıkları sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçların karşılaştırılması Tablo 33'te verilmiştir.

Tablo 33: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının kullandıkları sitoredüktif , antiagregan ve antikoagülan ilaçların karşılaştırılması

	CALR+ (72)	CALR- (322)	p
Sitoredüktif tedavi			
Yok	9 (12,5)	50 (15,5)	
Var	63 (87,5)	272 (84,5)	0,515[1]
1 basamak	38 (52,8)[a]	204 (63,4)[a]	

2 basamak	17 (23,6)[a]	56 (17,4)[a]	
3 basamak	8 (11,1)[a]	11 (3,4)[b]	**0,043[2]**
4 basamak	-[a]	1 (0,3)[a]	
HÜ	56 (77,8)	251 (78)	0,975[1]
Anagrelid	18 (25)	52 (16,1)	0,076[1]
İnterferon bazlı tedavi	22 (30,6)	40 (12,4)	**<0,001[1]**
Ruksolitinib	-	10 (3,1)	0,219[2]
Antiagregan ve antikoagülan tedavi			
ASA	67 (93,1)	301 (93,5)	0,798[2]
Klopidogrel	2 (2,8)	28 (8,7)	0,087[1]
DMAH	5 (6,9)	42 (13)	0,149[1]
Varfarin	5 (6,9)	34 (10,6)	0,353[1]
NOAK	7 (9,7)	22 (6,8)	0,396[1]

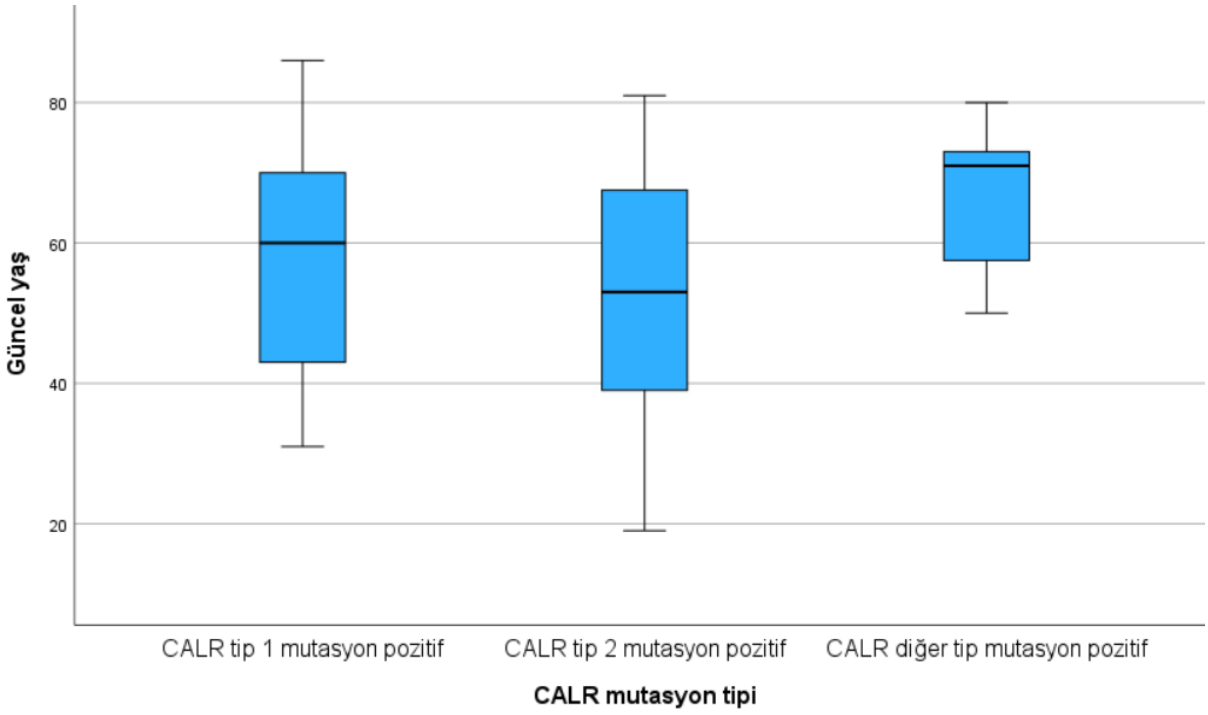
n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test,[2]Fisher exact test.

4.4. CALR TİP 1, TİP 2 VE DİĞER TİP+ ET OLGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

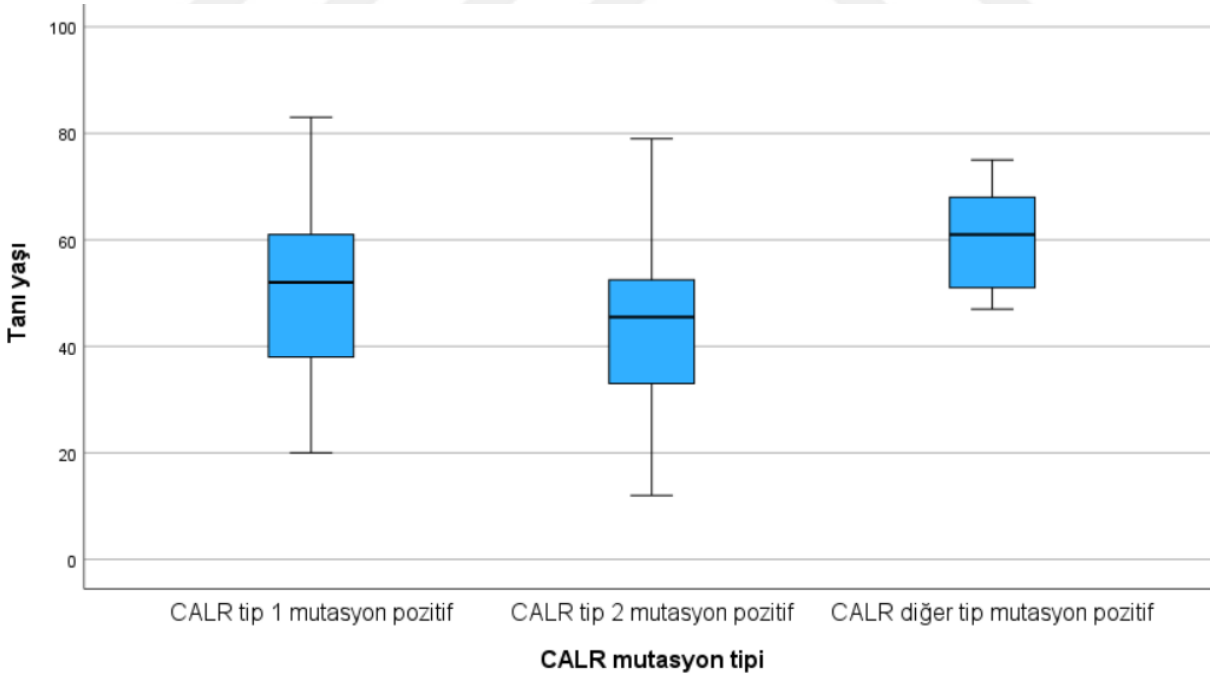
Hastaların %9,4'ünde (n=37) CALR Tip 1, %6,1'inde (n=24) CALR Tip 2, %2,8'inde (n=11) CALR'nin diğer tip mutasyonları pozitif saptanmıştır. CALR geni tip 2 mutasyonu taşıyan hasta grubunda diğer tip CALR geni mutasyonu taşıyanlara göre güncel yaş ortalaması ve tanı yaş ortalaması anlamlı düşük izlenmiştir (sırasıyla 51,7±18,9 ve 66,5±10,3 **p=0,040**; sırasıyla 44,2±17,7 ve 60,1±9,5 **p=0,023**) (Şekil 59 ve 60).

CALR tip 1 hasta grubunun tanı LDH düzeyi ortalaması, CALR+ tip 2 hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 340,1±128,9 U/L ve 318±134,3 U/L; **p=0,037**) (Şekil 61).

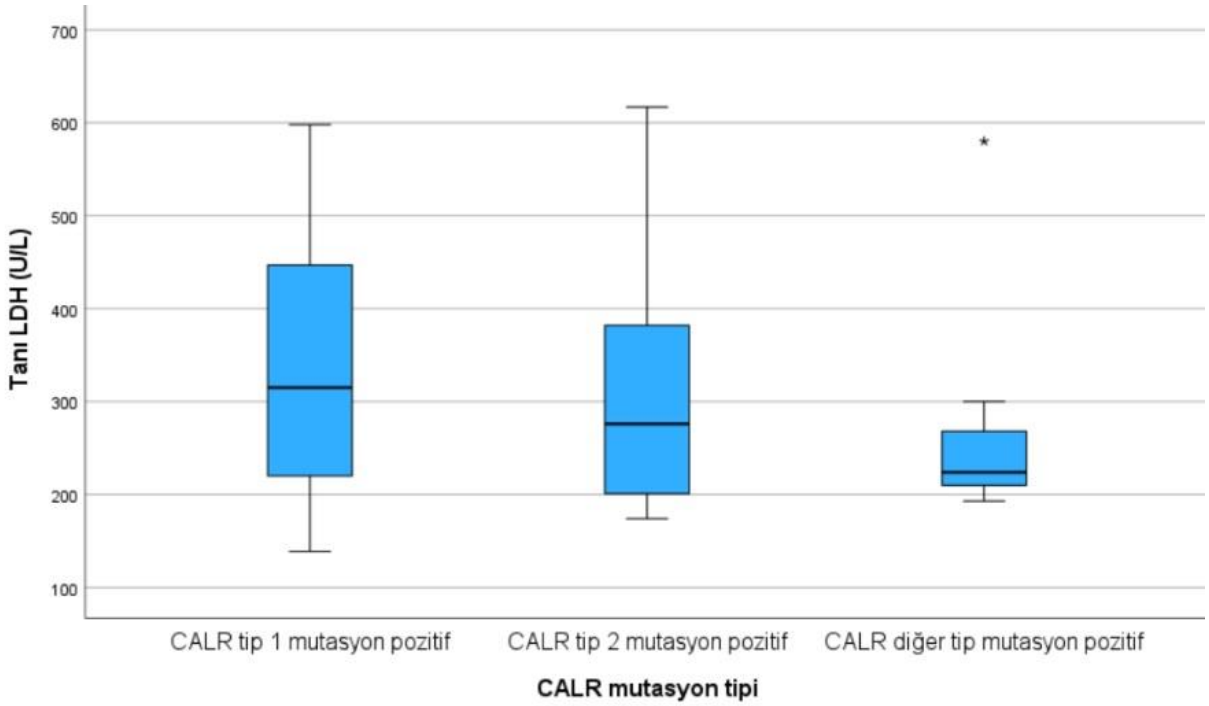
CALR tip 1 ve tip 2 mutasyonu taşıyan hasta grupları arasında güncel yaş ortalaması ve tanı yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hasta grupları arasında tanı LDH düzey ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 59: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların güncel yaşlarının dağılımı



Şekil 60: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların tanı yaşlarının dağılımı



Şekil 61: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların tanı LDH düzeylerinin dağılımı

CALR geni tip 1, tip 2 mutasyonlarını taşıyan hasta grupları arasında ve tip 1, tip2, diğer tip mutasyonu taşıyan hasta grupları arasında cinsiyet, güncel yaş grupları, tanı yaş grupları, tanı lökosit sayısı ortalaması ve grubu, tanı Hb ve tanı Hct ortalaması, tanı trombosit sayısı ortalaması ve grubu, tanı LDH grup dağılım oranları, dalak boyut ortalaması ve grupları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 34'te verilmiştir.

Tablo 34: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	CALR Tip 1 (37)	CALR Tip 2 (24)	CALR diğer tip (11)	p¶	p^
Cinsiyet					
Kadın	16 (43,2)	11 (45,8)	6 (54,5)	0,842[1]	0,804[1]
Erkek	21 (56,8)	13 (54,2)	5 (45,5)		
Güncel yaş	59,1±15,9 [a,b]	51,7±18,9 [a]	66,5±10,3 [b]	0,152[2]	**0,040**[3]
≤60	19 (51,4)	16 (66,7)	4 (36,4)	0,557[1]	0,219[1]

>60	18 (48,6)	8 (33,3)	7 (63,6)		
Tanı yaşı	50,6±16[a,b]	44,2±17,7[a]	60,1±9,5[b]	0,128[2]	**0,026[3]**
≤60	26 (70,3)	19 (79,2)	5 (45,5)	0,440[1]	0,131[1]
>60	11 (29,7)	5 (20,8)	6 (54,5)		
Tanı lökosit sayısı ($.10^3/\mu L$)	10,1±3,2	9,5±3	8,2±2,9	0,506[2]	0,145[3]
<11 000 /µL	26 (70,3)	15 (62,5)	8 (72,7)	0,528[1]	0,765[1]
≥ 11 000 /µL	11 (29,7)	9 (37,5)	3 (27,3)		
Tanı Hb (g/dL)	12,8±1,6	12,3±2,1	12,9±2	0,525[2]	0,527[3]
Tanı Hct (%)	38,8±4,1	36,8±5,9	38,7±6,4	0,167[2]	0,279[3]
Tanı trombosit sayısı ($.10^3/\mu L$)	1051,8±307,8	1192,8±568,7	918,7±640,1	0,535[2]	0,246[3]
<1 000 000 /µL	18 (48,6)	11 (45,8)	9 (81,8)	0,830[1]	0,109[1]
≥ 1 000 000 /µL	19 (51,4)	13 (54,2)	2 (18,2)		
Tanı LDH (U/L)	340,1±128,9[c]	318±134,3[d]	266,6±109,4	**0,037[2]**	0,251[3]
≤ 250 (Normal)	13 (35,1)	10 (41,7)	6 (54,5)	0,607[1]	0,507[1]
>250 (Yüksek)	24 (64,9)	14 (58,3)	5 (45,5)		
Dalak boyutu (mm)	127,8±19,5	121±14,7	128,7±20	0,345[2]	0,298[3]
SM yok (<130)	29 (78,4)	20 (83,3)	8 (72,7)	1,00[4]	0,900[4]
Hafif SM (130-159)	5 (13,5)	3 (12,5)	2 (18,2)		
Masif SM (≥160)	3 (8,1)	1 (4,2)	1 (9,1)		

¶ Sadece CALR tip 1 ve tip 2 mutasyon karşılaştırılmıştır. ^ CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyon karşılaştırılmıştır. n (%) ve Ort ± SS ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Mann Whitney U test, [3]One way ANOVA test, [4]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

CALR geni tip 1, tip 2 mutasyonlarını taşıyan hasta grupları arasında ve CALR tip 1, tip 2, diğer tip mutasyonu taşıyan hastalar arasında KV risk faktörü varlığı, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 35).

Tablo 35: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların KV risk faktörü, revize IPSET-t risk düzeyi, tromboz özellikleri açısından karşılaştırılması

	CALR Tip 1 (37)	CALR Tip 2 (24)	CALR diğer tip (11)	p¶	p^
KV risk faktörü bulunan	19 (51,4)	14 (58,3)	8 (72,7)	0,593[1]	0,447[1]
Revize IPSET-t risk düzeyi				0,765[2]	0,597[2]
Çok düşük	23 (62,2)	18 (75)	5 (45,5)		
Düşük	2 (5,4)	-	-		
Orta	8 (21,6)	4 (16,7)	4 (36,4)		
Yüksek	4 (10,8)	2 (8,3)	2 (18,2)		
Tromboz	5 (13,3)	6 (25)	4(36,4)	0,315[2]	0,216[1]
Tanıdan önce	3 (8,1)	2 (8,3)	1 (9,1)	0,361[2]	0,263[2]
Tanıdan sonra	2 (5,4)	4 (16,7)	3 (27,3)		
Önce+sonra	-	-	-		
Tanı öncesi					
Arter trombozu	2 (5,4)	-	1 (9,1)	0,191[2]	0,315[2]
Ven trombozu	-	2 (8,3)	-		
Arter+Ven	1 (2,7)	-	-		
Tanı öncesi arter trombozu					
Var	3 (8,1)	-	1 (9,1)	0,272[2]	0,360[2]
Yok	34 (95,9)	24(100)	10 (90,9)		
Tanı öncesi ven trombozu					
Var	1 (2,7)	2 (8,3)	-	0,556[2]	0,732[2]
Yok	36 (97,3)	22 (91,7)	11 (100)		
Tanı sonrası					
Arter trombozu	2 (5,4)	3 (12,5)	3 (27,3)	0,231[2]	0,104[2]
Ven trombozu	-	1 (4,2)	-		
Arter+Ven	-	-	-		
Tanı sonrası arter trombozu					

Var	2 (5,4)	3 (12,5)	3(27,3)	0,373[2]	0,091[2]
Yok	35 (94,6)	21 (87,5)	8(72,7)		
Tanı sonrası ven trombozu					
Var	-	1 (4,2)	-	0,393[2]	0,486[2]
Yok	37 (100)	23 (95,8)	11(100)		
Herhangi bir zamanda arter trombozu					
Var	5 (13,5)	3 (12,5)	4(36,4)	1,00[2]	0,193[2]
Yok	32 (86,5)	21 (87,5)	7(63,6)		
Herhangi bir zamanda ven trombozu					
Var	1 (2,7)	3 (12,5)	-	0,290[2]	0,277[2]
Yok	36 (97,3)	21(87,5)	11(100)		

¶ Sadece CALR tip 1 ve tip 2 mutasyon karşılaştırılmıştır. ^ CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyon karşılaştırılmıştır. n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test

CALR geni tip 1, tip 2 mutasyonlarını taşıyan hasta grupları arasında ve tip 1, tip 2, diğer tip mutasyonu taşıyan hasta grupları arasında kanama komplikasyonu açısından arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 36).

Tablo 36: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların kanama komplikasyonu açısından karşılaştırılması

	CALR Tip 1 (37)	CALR Tip 2 (24)	CALR diğer tip (11)	p¶	p^
Kanama	7 (18,9)	6 (25)	4 (36,4)	0,571[1]	0,480[1]
Mukozal kanama	1 (2,7)	5 (20,8)	2 (18,2)		
GİS kanama	5 (13,5)	2 (8,4)	-		
Cilt altı kanama	2 (5,4)	-	-		
İntrakraniyal	1 (2,7)	-	2 (18,2)		
Göz içi kanama, diğer	-	-	-		

¶ *Sadece CALR tip 1 ve tip 2 mutasyon karşılaştırılmıştır. ^ CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyon karşılaştırılmıştır. n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki-kare test.*

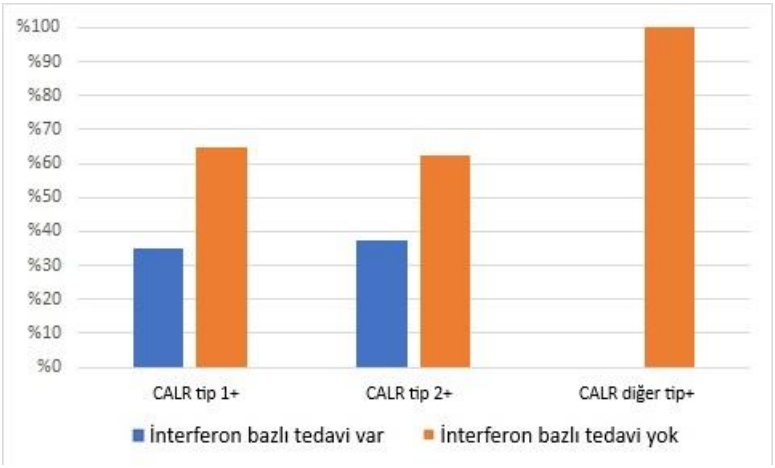
CALR geni tip 1, tip 2 mutasyonlarını taşıyan hasta grupları arasında ve tip 1, tip 2, diğer tip mutasyonu taşıyan hastalar arasında malignite ve miyelofibrotik dönüşüm özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 37).

Tablo 37: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların malignite ve miyelofibrotik dönüşüm özellikleri açısından karşılaştırılması

	CALR Tip 1 (37)	CALR Tip 2 (24)	CALR diğer tip (11)	p¶	p^
Malignite	4 (10,8)	5 (20,8)	3 (27,3)	1,00[1]	0,323[1]
Tanıdan önce	2 (5,4)	2 (8,3)	-	0,542[1]	0,263[1]
Tanıdan sonra	2 (5,4)	2 (8,3)	3 (27,3)		
Önce+sonra	-	1 (4,2)	-		
Tanı öncesi malignite				0,714[1]	0,453[1]
Hematolojik	1 (2,7)	-	-		
Solid	1 (2,7)	3 (12,5)	-		
Hematolojik +Solid	-	-	-		
Tanı sonrası malignite				1,00[1]	0,148[1]
Hematolojik	-	1 (4,2)	1 (9,1)		
Solid	2 (5,4)	2 (8,3)	2 (18,2)		
Hematolojik +Solid	-	-	-		
Miyelofibrotik dönüşüm	2 (5,4)	-	2 (18,2)	0,515[1]	0,092[1]

¶ *Sadece CALR tip 1 ve tip 2 mutasyon karşılaştırılmıştır. ^ CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyon karşılaştırılmıştır. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Fisher exact test.*

CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların ilaçları karşılaştırıldığında tip 1 ve tip 2 mutasyon grubunda diğer tip mutasyon grubuna göre interferon bazlı tedavi sıklığı anlamlı yüksek izlenmiştir [sırasıyla %35,1 (n=13) ve %37,5 (n=9) ve %0 (n=0); **p=0.043**] (Şekil 62).



Şekil 62: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların interferon bazlı tedavi kullanım sıklığının dağılımı

CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastalar arasında interferon bazlı tedavi kullanım sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

CALR geni tip 1, tip 2 mutasyonu taşıyan hastalar arasında ve tip 1, tip 2, diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların arasında sitoredüktif ilaç kullanım sıklığı ve sayısı, HÜ, anagrelid; ASA, klopidogrel, DMAH, varfarin ve NOAK kullanım sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. CALR geni tip 1 ve tip 2 ve diğer mutasyonu taşıyan hastaların sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçlarının karşılaştırılması Tablo 38'de verilmiştir.

Tablo 38: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonu taşıyan hastaların sitoredüktif, antiagregan ve antikoagülan ilaçlarının karşılaştırılması

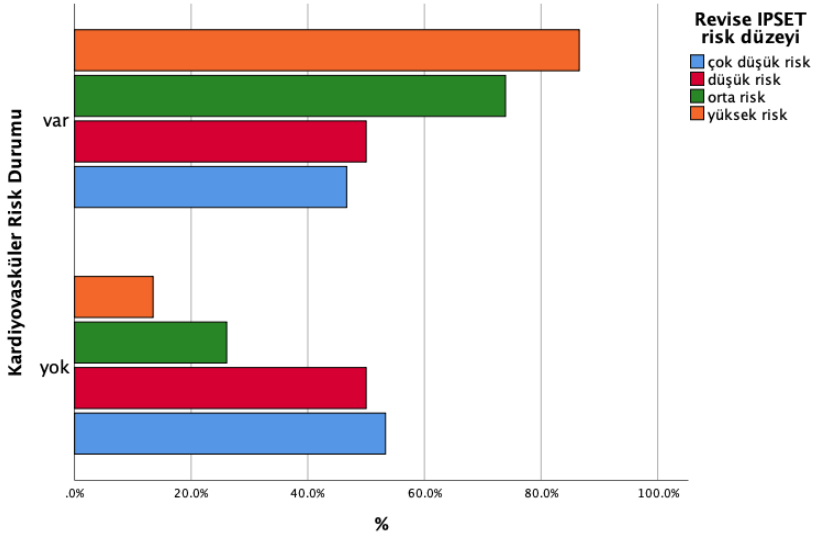
	CALR Tip 1 (37)	CALR Tip 2 (24)	CALR diğer tip (11)	p¶	p^
Sitoredüktif tedavi					
Yok	5 (13,5)	3 (12,5)	1 (9,1)		
Var	32 (86,5)	21(87,5)	10 (90,9)	0,740[1]	1,00[2]
1 basamak	17 (45,9)	12 (50)	9 (81,8)	0,921[2]	0,558[2]
2 basamak	9 (24,3)	7 (29,2)	1 (9,1)		
3 basamak	6 (16,2)	2 (8,3)	-		
4 basamak	-	-	-		

HÜ	28 (75,7)	18 (75)	10 (90,9)	0,952[1]	0,522[1]
Anagrelid	12 (32,4)	5 (20,8)	1 (9,1)	0,324[1]	0,247[1]
İnterferon Bazlı Tedavi	13 (35,1)[a]	9 (37,5)[a]	-[b]	0,851[1]	**0,043[2]**
Ruksolitinib	-	-	-		
Antiagregan ve antikoagülan tedavi					
ASA	35 (94,6)	21 (87,5)	11 (100)	0,373[2]	0,442[2]
Klopidogrel	-	1 (4,2)	1 (9,1)	0,393[2]	0,125[2]
DMAH	2 (5,4)	3 (12,5)	-	0,373[2]	0,442[2]
Varfarin	3 (8,1)	2 (8,3)	-	1,00[2]	1,00[2]
NOAK	4 (10,8)	1 (4,2)	2 (18,2)	0,640[2]	0,416[2]

¶ *Sadece CALR tip 1 ve tip 2 mutasyon karşılaştırılmıştır. ^ CALR tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyon karşılaştırılmıştır. n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.*

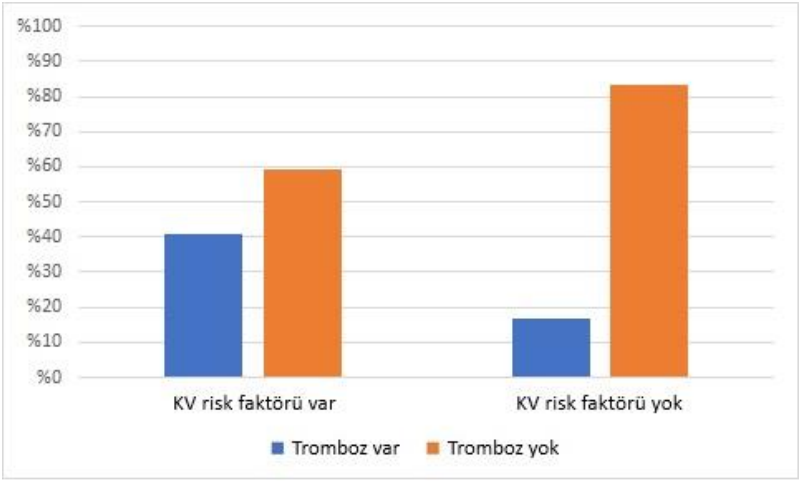
4.5. TROMBOZ VE KANAMA GÖRÜLEN VE GÖRÜLMEYEN GRUPLARIN ANALİZİ

KV risk faktör durumu revize IPSET-t risk skoru ile karşılaştırıldığında, KV risk faktörü bulunmayan grupta çok düşük ve düşük revize IPSET-t risk skorunun daha sık izlendiği , KV risk faktörü bulunan grupta yüksek revize IPSET-t risk düzeyinin daha çok bulunduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı izlenmiştir [sırasıyla çok düşük revize IPSET-t skor grubunda %13,6 (n=35) ve %29,2 (n=40); düşük revize IPSET-t skor grubunda %27,2 (n=70) ve %51,1 (n=70); yüksek revize IPSET-t skor grubunda %52,5 (n=135) ve %15,3 (n=21); **p<0,001**] (Şekil 63).

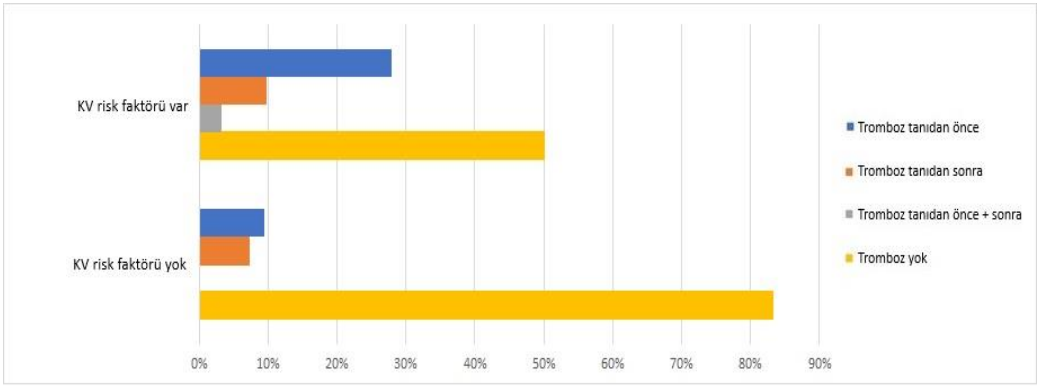


Şekil 63: KV risk faktör durumuna göre revize IPSET-t risk düzeyinin dağılımı

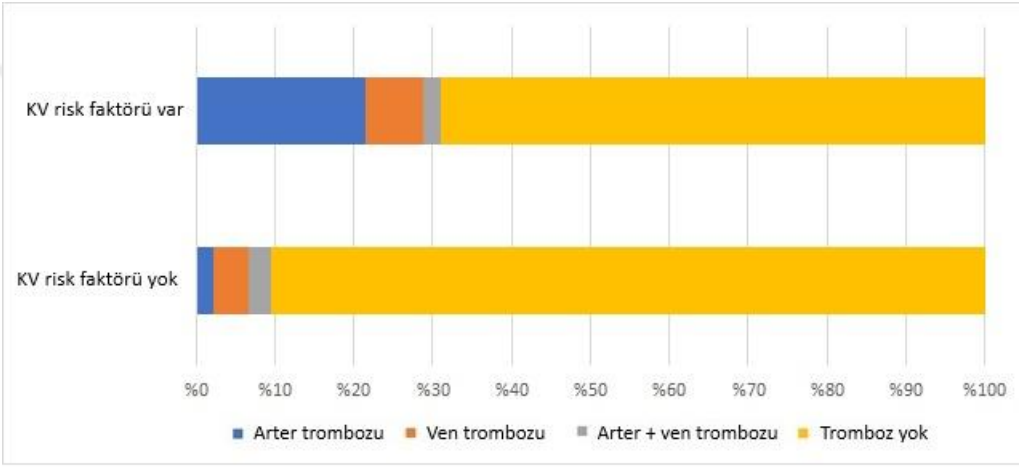
KV risk faktörü olan hasta grubunda KV risk faktörü bulunmayan hasta grubuna göre total tromboz görülme sıklığı, tanıdan önce ve tanı öncesi + sonrası tromboz görülme sıklığı, tanı öncesi izole arter trombozu görülme oranı, tanı öncesi venöz tromboz eşlik edip etmediğine bakılmaksızın arter trombozu görülme oranı, herhangi bir zamanda görülen arter trombozu oranı anlamlı yüksek saptanmıştır [sırasıyla %40,9 (n=105) ve %16,8 (n=23) **p<0,001**; sırasıyla %28 (n=72) ve %9,5 (n=13) ile %3,2 (n=8) ve %0 (n=0) **p<0,001**; sırasıyla %21,4 (n=55) ve %2,2 (n=3) **p<0,001**; sırasıyla %23,7 (n=61) ve %5,1 (n=7) **p<0,001**; sırasıyla %31,9 (n=82) ve %10,2 (n=14) **p<0,001**] (Şekil 64-68). KV risk faktörü bulunan ve bulunmayan grup arasında diğer tromboz özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



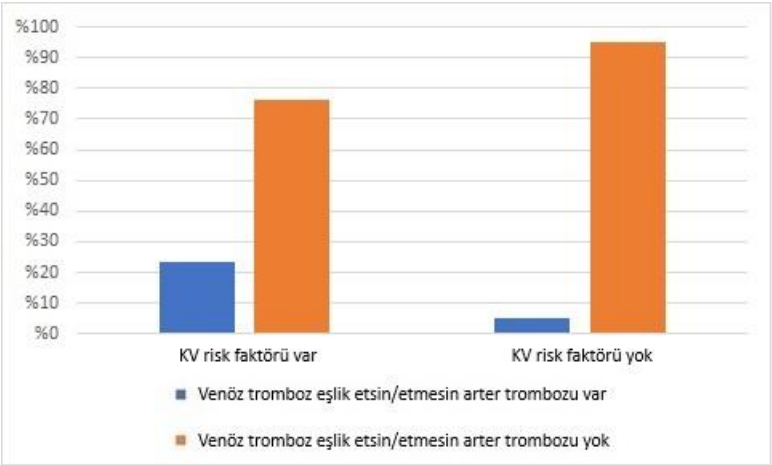
Şekil 64: KV risk faktörü durumuna göre tromboz görülme sıklığının dağılımı



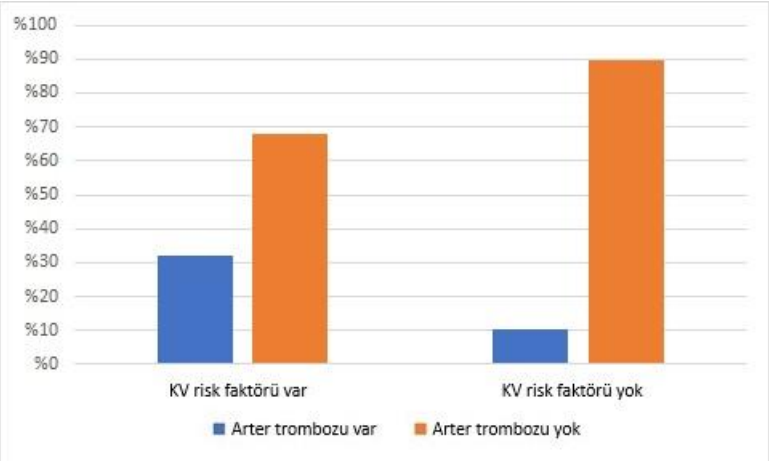
Şekil 65: KV risk faktörü durumuna göre tromboz görülme zamanının dağılımı



Şekil 66: KV risk faktörü durumuna göre tanı öncesi tromboz görülme yerlerinin dağılımı



Şekil 67: KV risk faktörü durumuna göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu sıklığı dağılımı



Şekil 68: KV risk faktörü durumuna göre herhangi bir zamanda görülen arter trombozu sıklığının dağılımı

KV risk faktörü durumuna göre revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özellikleri tablo 39'da incelenmiştir.

Tablo 39: KV risk faktör durumuna göre revize IPSET-t risk düzeyi ve tromboz özelliklerinin dağılımı

	KV risk faktörü var (257)	KV risk faktörü yok (137)	p
Revize IPSET-t risk düzeyi			
Çok düşük	35 (13,6)[a]	40 (29,2) [b]	
Düşük	70 (27,2)[a]	70 (51,1) [b]	**<0,001[1]**
Orta	17 (6,6)[a]	6 (4,4) [a]	
Yüksek	135 (52,5)[a]	21 (15,3) [b]	
Tromboz	105 (40,9)[a]	23 (16,8)[b]	**<0,001[1]**
Tanıdan önce	72 (28) [a]	13 (9,5)[b]	**<0,001[2]**
Tanıdan sonra	25(9,7) [a]	10 (7,3)[a]	
Önce+sonra	8 (3,2)[a]	-[b]	
Tanı öncesi			
Arter tromboz	55 (21,4) [a]	3 (2,2) [b]	**<0,001[2]**
Ven Trombozu	19 (7,4)[a]	6 (4,4)[a]	
Arter+Ven	6 (2,3) [a]	4 (2,9)[a]	

Tanı öncesi arter trombozu			
Var	61 (23,7)	7 (5,1)	**<0,001[1]**
Yok	196 (76,3)	130 (94,9)	
Tanı öncesi ven trombozu			
Var	25 (9,7)	10 (7,3)	0,420[1]
Yok	232 (90,3)	127 (92,7)	
Tanı sonrası			
Arter trombozu	22 (8,6)	6 (4,4)	0,369[2]
Ven trombozu	9 (3,5)	3 (2,2)	
Arter+Ven	2 (0,8)	1 (0,7)	
Tanı sonrası arter trombozu			
Var	24 (9,3)	7 (5,1)	0,138[1]
Yok	233 (90,7)	130 (94,9)	
Tanı sonrası ven trombozu			
Var	11 (4,3)	4 (2,9)	0,502[1]
Yok	246 (95,7)	133 (97,1)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu			
Var	82 (31,9)	14 (10,2)	**<0,001[1]**
Yok	175 (68,1)	123 (89,8)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu			
Var	34 (13,2)	14 (10,2)	0,384[1]
Yok	223 (86,8)	123 (89,8)	

n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test. Farklı harfler post hoc analizde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

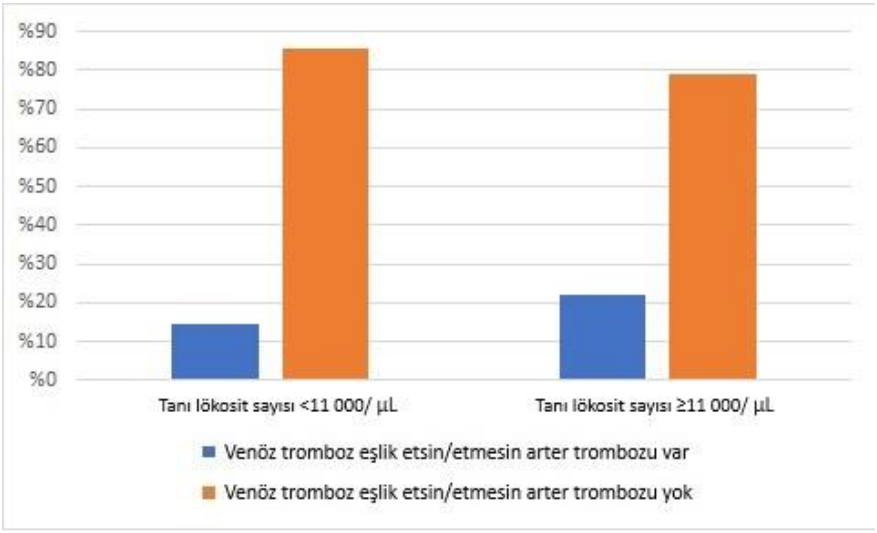
Revize IPSET-t risk düzeyi skorları ile tanı sonrası geçirilen tromboz özellikleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 40).

Tablo 40: Revize IPSET-t risk skoru gruplarına göre tanı sonrası geçirilen tromboz özellikleri açısından incelenmesi

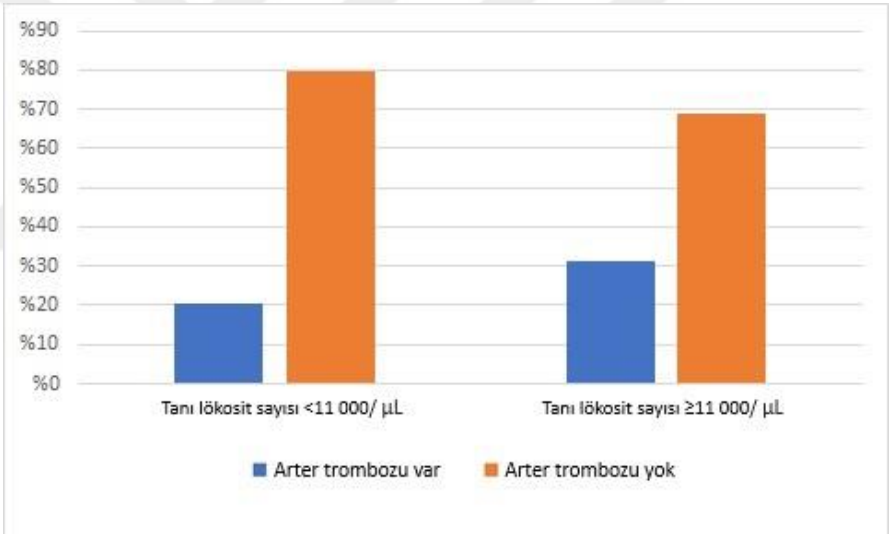
	Revize IPSET-t risk düzeyi skoru (n)				p
	Çok düşük (75)	Düşük (140)	Orta (23)	Yüksek (156)	
Tanı sonrası					
Arter trombozu	6 (8)	9 (6,4)	4 (17,4)	9 (5,8)	0,343[1]
Ven trombozu	1 (1,3)	6 (4,3)	-	5 (3,2)	
Arter+Ven	-	3 (2,1)	-	-	
Tanı sonrası arter trombozu					
Var	6 (8)	12 (8,6)	4 (17,4)	9 (5,8)	0,270[2]
Yok	69 (92)	128 (91,4)	19 (82,6)	147 (94,2)	
Tanı sonrası ven trombozu					
Var	1 (1,3)	9 (6,4)	-	5 (3,2)	0,268[1]
Yok	74 (98,7)	131 (93,6)	23 (100)	151 (96,8)	

n(%) ile gösterilmiştir. [1]Fisher exact test, [2]Ki kare test.

Tanı lökosit sayısı <11 000/μL olan hasta grubunda tanı lökosit sayısı ≥ 11 000 / μL olan hasta grubuna göre tanıdan önce venöz tromboz eşlik edip etmediği fark etmeksizin arter trombozu görülme ve herhangi bir zamanda arter trombozu görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir [sırasıyla %14,4 (n=36) ve %22,2 (n=32) **p=0,048**; sırasıyla %20,4 (n=51) ve %31,3 (n=45) **p=0,016**] (Şekil 69 ve 70). Her iki grup arasında diğer tromboz özellikleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 69: Tanı lökosit sayısı gruplarına göre tanı öncesi venöz tromboz eşlik etsin/etmesin arter trombozu görülme sıklığının dağılımı



Şekil 70: Tanı lökosit sayısı gruplarına göre herhangi bir zamanda arter trombozu görülme sıklığının dağılımı

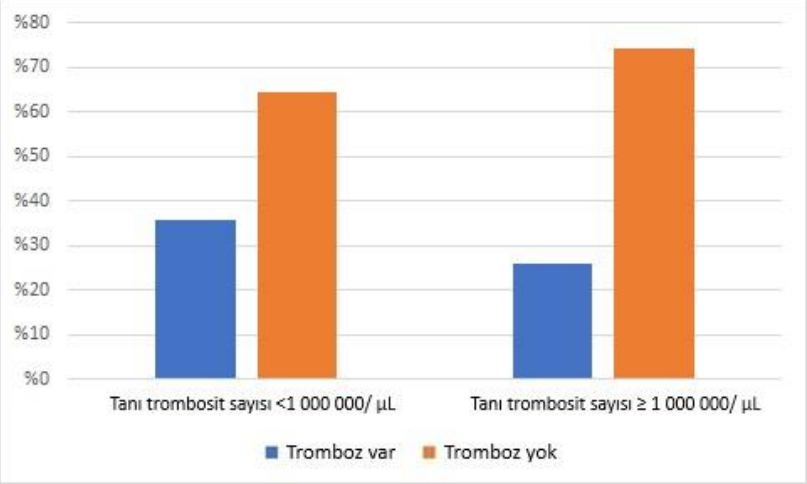
Tanı lökosit sayısı gruplarına göre tromboz özellikleri Tablo 41'de incelenmiştir.

Tablo 41: Tanı lökosit sayısına göre tromboz özelliklerinin incelenmesi

	Tanı lökosit sayısı (n)		p
	<11 000/µL (250)	≥ 11 000/µL (144)	
Tromboz	75 (30)	53 (36,8)	0,165[1]
Tanıdan önce	49 (19,6)	36 (25)	0,404[1]
Tanıdan sonra	20 (8)	15 (10,4)	
Önce+sonra	6 (2,4)	2 (1,4)	
Tanı öncesi			
Arter trombozu	29 (11,6)	29 (20,1)	0,084[1]
Ven trombozu	19 (7,6)	6 (4,2)	
Arter+Ven	7 (2,8)	3 (2,1)	
Tanı öncesi arter trombozu			
Var	36 (14,4)	32 (22,2)	**0,048[1]**
Yok	214 (85,6)	112 (78,8)	
Tanı öncesi ven trombozu			
Var	26 (10,4)	9 (6,3)	0,163[1]
Yok	224 (89,6)	135 (93,7)	
Tanı sonrası			
Arter trombozu	16 (6,4)	12 (8,3)	0,493[2]
Ven trombozu	9 (3,6)	3 (2,1)	
Arter+Ven	1 (0,4)	2 (1,4)	
Tanı sonrası arter trombozu			
Var	17 (6,8)	14 (9,7)	0,300[1]
Yok	233 (93,2)	130 (90,3)	
Tanı sonrası ven trombozu			
Var	10 (4)	5 (3,5)	0,792[1]
Yok	240 (96)	139 (96,5)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu			

Var	51 (20,4)	45 (31,3)	**0,016[1]**
Yok	199 (79,6)	99 (68,7)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu			
Var	34 (13,6)	14 (9,7)	0,257[1]
Yok	216 (86,4)	130 (90,3)	
n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test			

Tanı trombosit sayısı <1 000 000/ µL olan hasta grubunun trombosit sayısı ≥ 1 000 000/µL olan gruba göre tromboz sıklığı yüksek olma eğilimindedir [sırasıyla %35,6 (n=99) ve %25,9 (n=30) p=0,06] (Şekil 71). Her iki grup arasında diğer tromboz özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 71: Tanı trombosit sayısı grubuna göre tromboz sıklığı dağılımı

Tanı trombosit sayısı gruplarına göre tromboz özellikleri Tablo 42'de incelenmiştir.

Tablo 42: Tanı trombosit sayısı gruplarına göre tromboz özelliklerinin incelenmesi

	Tanı trombosit sayısı (n)		p
	<1 000 000/µL (278)	≥ 1 000 000/µL (116)	
Tromboz	99 (35,6)	30 (25,9)	0,060[1]
Tanıdan önce	67 (24,1)	18 (15,5)	0,253[1]
Tanıdan sonra	26 (9,4)	10 (8,6)	
Önce+sonra	6 (2,2)	2 (1,7)	
Tanı öncesi			
Arter tromboz	44 (15,8)	14 (12,1)	0,208[1]
Ven Trombozu	20 (7,2)	5 (4,3)	
Arter+Ven	9 (3,2)	1 (0,9)	
Tanı öncesi arter trombozu			
Var	53 (19,1)	15 (12,9)	0,142[1]
Yok	225 (80,9)	101 (87,1)	
Tanı öncesi ven trombozu			
Var	29 (10,4)	6 (5,2)	0,094[1]
Yok	249 (89,6)	110 (94,8)	
Tanı sonrası			
Arter tromboz	20 (7,2)	8 (6,9)	0,843[2]
Ven Trombozu	10 (3,6)	2 (1,7)	
Arter+Ven	2 (0,7)	1 (0,9)	
Tanı sonrası arter trombozu			
Var	22 (7,9)	9 (7,8)	0,958[1]
Yok	256 (92,1)	107 (92,2)	
Tanı sonrası ven trombozu			
Var	12 (4,3)	3 (2,6)	0,568[2]
Yok	266 (95,7)	113 (97,4)	
Herhangi bir zamanda arter trombozu			

Var	73 (26,3)	23 (19,8)	0,175[1]
Yok	205 (73,7)	93 (80,2)	
Herhangi bir zamanda ven trombozu			
Var	39 (14)	9 (7,8)	0,083[1]
Yok	239 (86)	107 (92,2)	
n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test, [2]Fisher exact test.			

Çok değişkenli analizde tanı sonrası tüm tromboz ve tanı sonrasında arter trombozunda arter trombozunda kadın cinsiyetin (sırasıyla; p=0,039 HR:0,39 ve p=0,013 HR:0,27) koruyucu olduğu saptanmıştır. CALR+ olgularındaki trombozdan koruyucu etkisi anlamını yitirmiştir. Tanı yaşı<60 olması, tanı trombosit sayısı <1 000 000/µL, tanı lökosit sayısı<11 000/µL, KV risk faktörü ve JAK2V617F+ mutasyonunun tromboz üzerinde koruyucu etkisinin bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 43). CALR+ ve JAK2V617F+ hastalarda tanı sonrası venöz tromboz gelişen hasta sayısı az olması nedeni ile istatistiki değerlendirme anlamlı olmadığı için analiz dışı bırakılmıştır.

Tablo 43: Hastaların takibinde trombotik olayları öngören risk faktörlerinin çok değişkenli analizi[1]

	Tanı sonrası tüm tromboz		**Tanı sonrası arter trombozu**		**Tanı sonrası venöz tromboz**	
Tanıdaki parametreler	**HR (%95 GA)**	**p**	**HR (%95 GA)**	**p**	**HR (%95 GA)**	**P**
Kadın cinsiyet	0,39 (0,20-0,79)	**0,006**	0,27 (0,11-0,60)	**0,013**	0,45 (0,14-1,48)	0,194
Tanı yaşı< 60	1,58 (0,75-3,32)	0,228	1,03 (0,44-2,37)	0,942	1,58 (0,41-6,11)	0,505
Tanı trombosit sayısı <1 000 000 /µL	1,22 (0,56-2,71)	0,610	1,34 (0,52-3,44)	0,534	1,61 (0,32-8,04)	0,560
Tanı lökosit sayısı <11 000 /µL	0,87 (0,43-1,74)	0,702	0,76 (0,31-1,77)	0,535	1,60 (0,40-6,34)	0,501
KV risk faktörü	0,54 (0,24-1,19)	0,128	0,52 (0,19-1,41)	0,201	1,64 (0,47-5,61)	0,431
CALR mutasyonu	2,16 (0,49-9,60)	0,361	1,72 (0,33-9,05)	0,517	******	******
JAK2V617F mutasyonu	2,13(0,42-10,86)	0,308	1,18 (0,25-5,45)	0,826	******	******

[1] Multinominal Cox regresyon test GA:Güven aralığı

KV risk faktörleri ile kanama komplikasyonu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 44).

Tablo 44: KV risk faktör durumuna göre kanama komplikasyonunun incelenmesi

	KV risk faktörü var (257)	KV risk faktörü yok (137)	p
Kanama	51 (19,8)	30 (21,9)	0,631[1]
Mukozal kanama	13 (5,1)	20 (14,6)	
GİS kanama	13 (5,1)	17 (12,4)	
Cilt altı kanama	4 (1,6)	7 (5,1)	
İntrakraniyal	2 (0,8)	4 (2,9)	
Göz içi kanama	-	4 (2,9)	
Diğer	-	2 (1,5)	

n (%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test

Revize IPSET-t risk düzeyi skorları ile kanama komplikasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 45).

Tablo 45: Revize IPSET-t risk düzeyi skoruna göre kanama komplikasyonunun incelenmesi

	Revize IPSET-t risk düzeyi skoru (n)				p
	Çok düşük (75)	Düşük (140)	Orta (23)	Yüksek (156)	
Kanama	20 (26,7)	31 (22,1)	1 (4,3)	29 (18,6)	0,112[1]
Mukozal kanama	11 (14,7)	14 (10)	-	8 (5,1)	
GİS kanama	8 (10,7)	10 (7,1)	-	12 (7,6)	
Cilt altı kanama	2 (2,7)	6 (4,3)	-	4 (2,6)	
İntrakraniyal	1 (1,3)	-	1 (4,3)	4 (2,6)	
Göz içi kanama	-	1 (0,7)	-	3 (2)	
Diğer	-	1 (0,7)	-	1 (0,6)	

n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test.

Tanı lökosit sayısı <11 000/μL olan hasta grubu ile tanı lökosit sayısı ≥ 11 000/ μL olan hasta grubu arasında kanama komplikasyonu açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 46).

Tablo 46: Tanı lökosit sayısına göre kanama komplikasyonunun incelenmesi

	Tanı lökosit sayısı (n)		p
	<11 000/ μL (250)	≥ 11 000/ μL (144)	
Kanama	53 (21,2)	28 (19,4)	0,678[1]
Mukozal kanama	21 (8,4)	12 (8,3)	
GİS kanama	22 (8,8)	8 (5,6)	
Cilt altı kanama	7 (2,8)	5 (3,5)	
İntrakraniyal	6 (2,4)	-	
Göz içi kanama	1 (0,4)	3 (2,1)	
Diğer	1 (0,4)	1 (0,7)	

n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test.

Tanı trombosit sayısı <1 000 000/μL olan hasta grubu ile trombosit sayısı ≥ 1 000 000/μL olan hasta grubu arasında kanama komplikasyonu açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo XLVII).

Tablo 47: Tanı trombosit düzeyine göre kanama komplikasyonunun incelenmesi

	Tanı trombosit sayısı (n)		p
	<1 000 000/μL (278)	≥ 1 000 000/μL (116)	
Kanama	57 (20,5)	24(20,6)	0,967[1]
Mukozal kanama	25 (8,9)	2 (1,7)	
GİS kanama	22 (7,9)	8 (6,8)	
Cilt altı kanama	10 (3,5)	8 (6,8)	
İntrakraniyal	4 (1,4)	2 (1,7)	
Göz içi kanama	1(0,3)	3 (2,5)	
Diğer	1(0,3)	1 (0,8)	

n(%) ile gösterilmiştir. [1]Ki kare test.

4.6. SAĞKALIM VERİLERİ

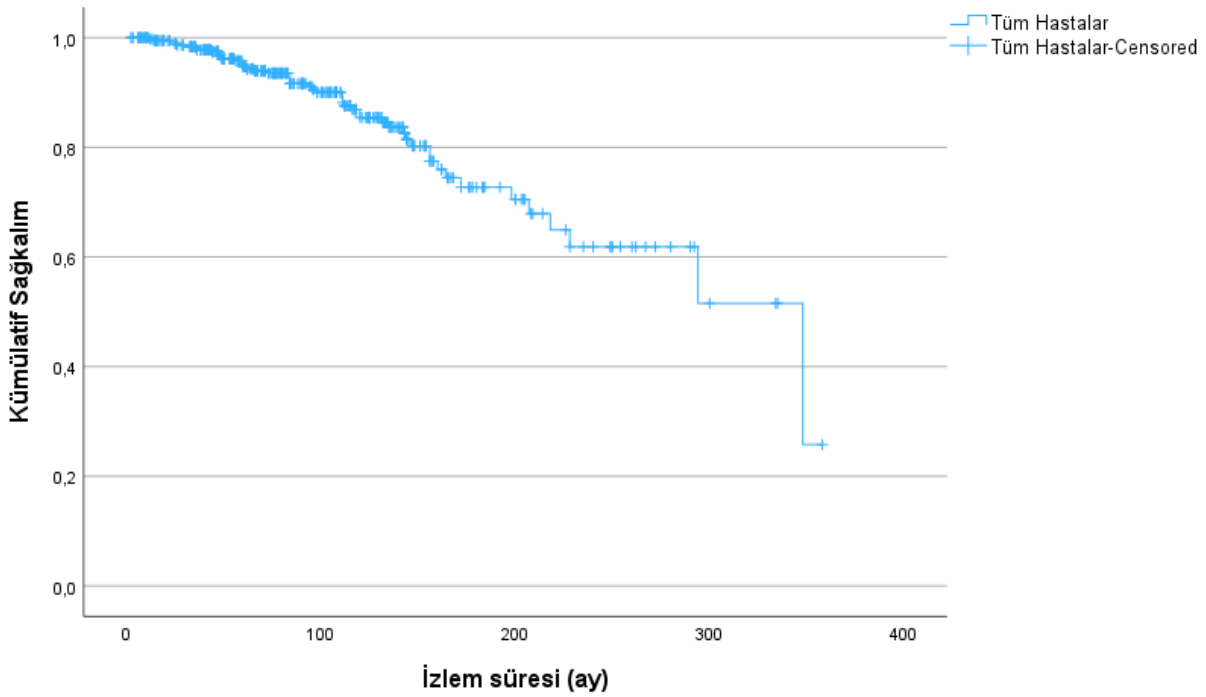
4.6.1. Kümülatif Sağkalım Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların OS süresi 266 aydır (%95 GA: 242-289 ay) (Şekil 72). Mutasyon gruplarına göre OS karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastalarının; CALR+ ve CALR mutasyonunu taşımayan olguların; CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların OS süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Medyan OS süresine ulaşılamamıştır. OS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması Tablo 48'de ve Şekil 73-75'te verilmiştir.

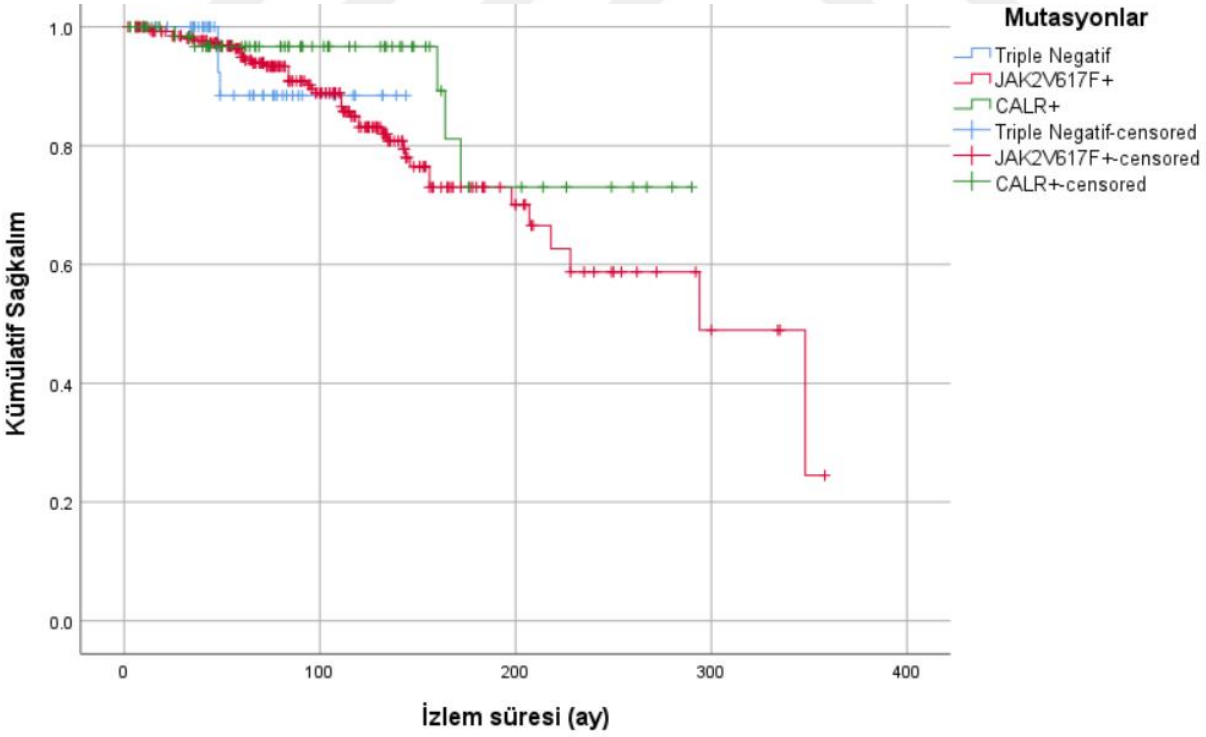
Tablo 48: OS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması

	OS (ay)			p[1]
	Vaka	Olay	Ortalama (%95 GA)	
Tüm Hastalar	94	50	266 (242-289)	
JAK2V617F+	278	42	260 (234-286)	
CALR+	72	5	251 (221-282)	0,486
MPL+	3	0	-	
Triple Negatif	41	3	132 (121-144)	
CALR+	72	5	251 (221-282)	0,126
CALR-	322	45	260 (234-286)	
CALR Tip 1 +	37	2	257 (227-287)	0,277
CALR Tip 2 +	24	1	276 (251-302)	
CALR Diğer Tip +	11	2	168 (160-176)	

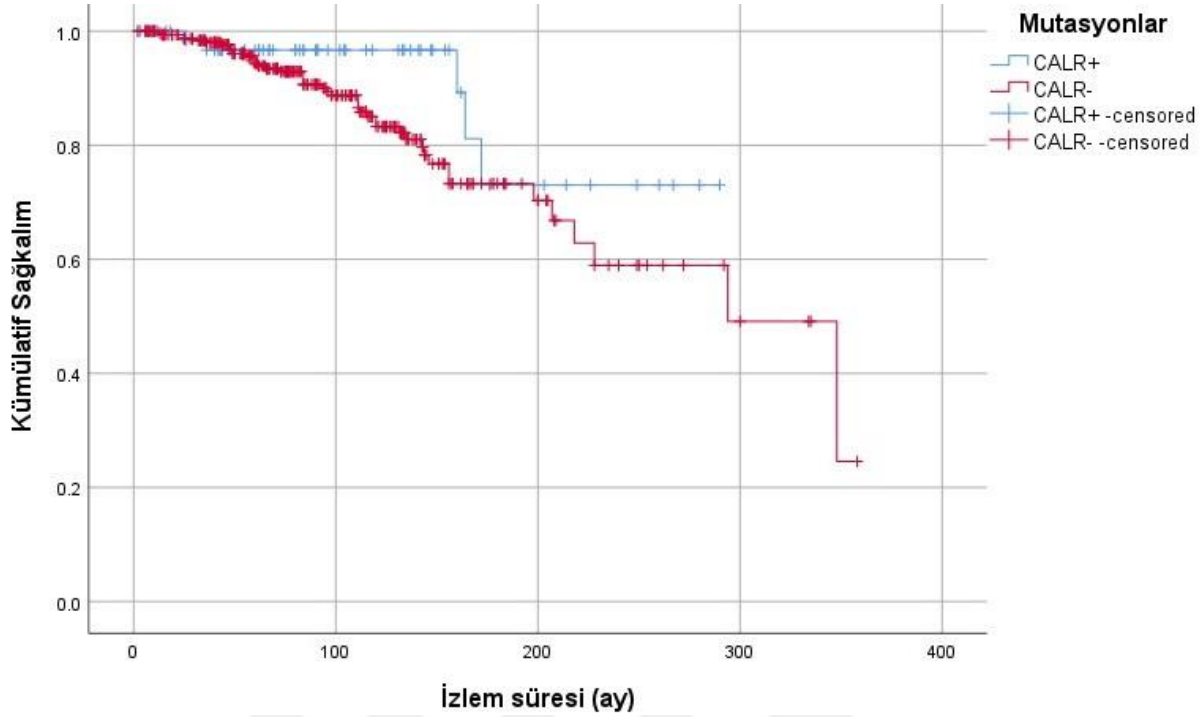
[1]Log rank test



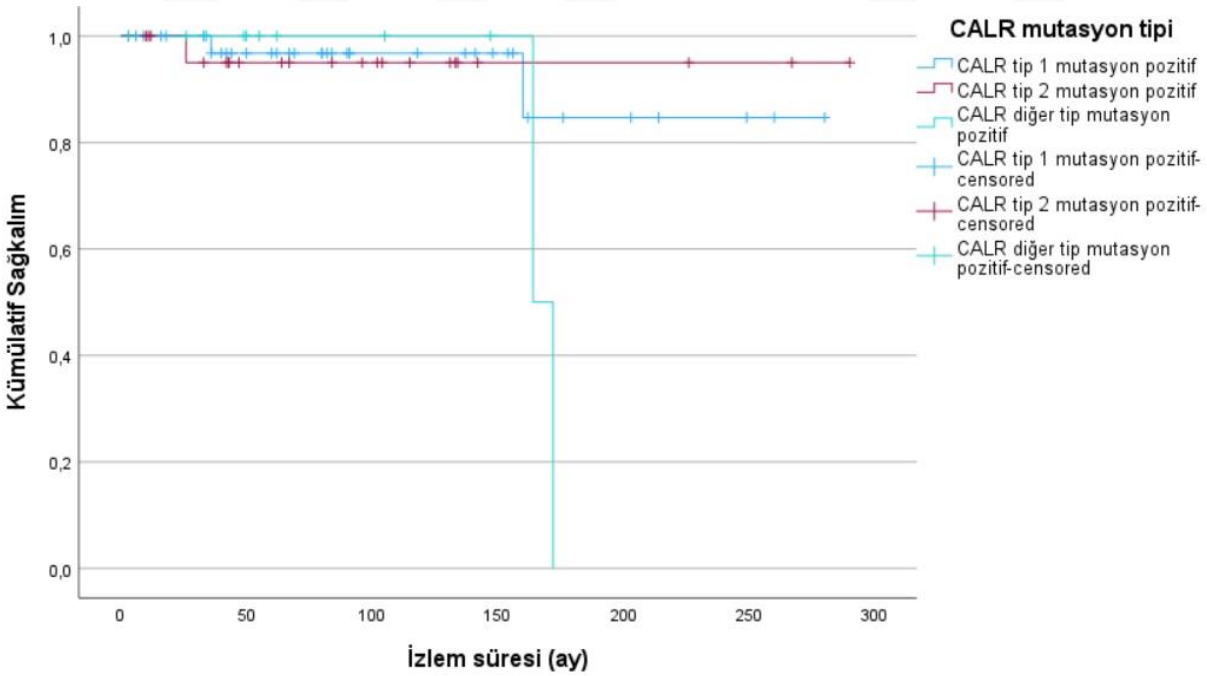
Şekil 72: Tüm hastaların OS grafiği (OS:266 ay, %95 GA:242-289 ay)



Şekil 73: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların OS grafiği (sırasıyla OS: 132 ay %95 GA:121-144 ay, OS: 260 ay %95 GA:234-286 ay, OS:251 ay %95 GA:221-282 ay; p=0,486)



Şekil 74: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının OS grafiği (sırasıyla OS:251 ay %95 GA:221-282 ay, OS:260 ay, %95 GA:234-286 ay; p=0,126)



Şekil 75: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların OS grafiği (sırasıyla OS:257 ay, %95 GA:227-287 ay, OS:276 ay %95 GA:251-302 ay, OS:168 ay, %95 GA:160-176 ay; p=0,277)

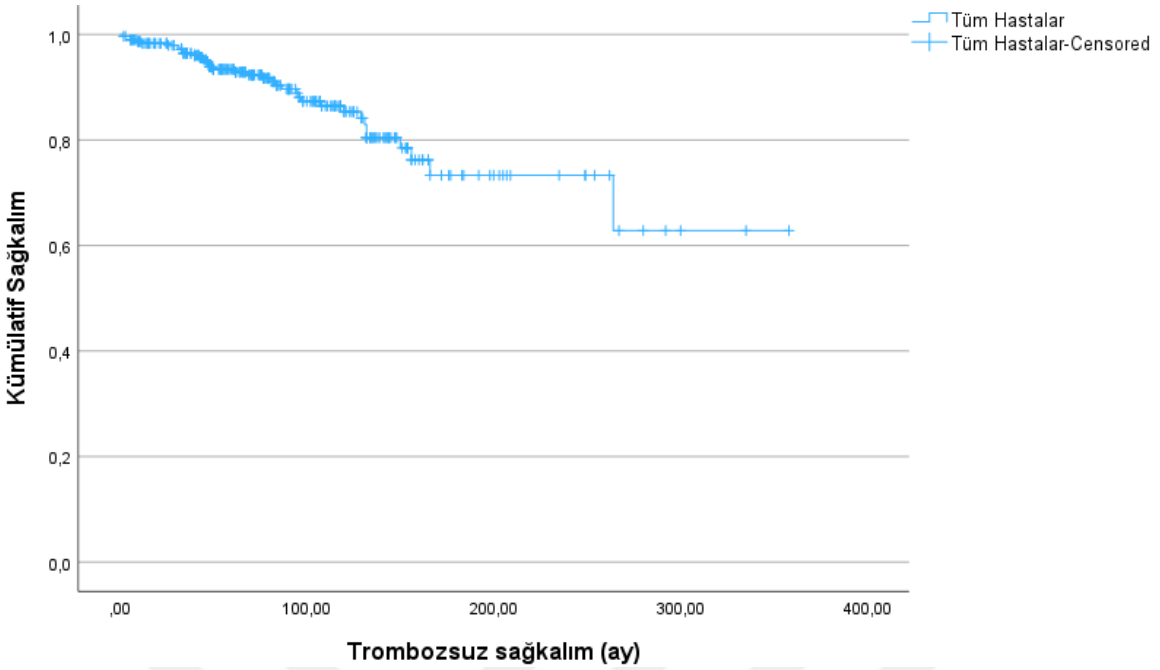
4.6.2. Trombozsuz Sağkalım Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların TFS ortalama süresi 279 aydır (%95 GA:251-307 ay) (Şekil 76). Mutasyon gruplarına göre TFS zamanları karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastaların; CALR+ ve CALR mutasyonunu taşımayan olguların; CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların TFS süreleri arasında fark saptanmamıştır. Medyan TFS süresine ulaşılamamıştır. TFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması tablo 49'da ve şekil 77-79'da verilmiştir.

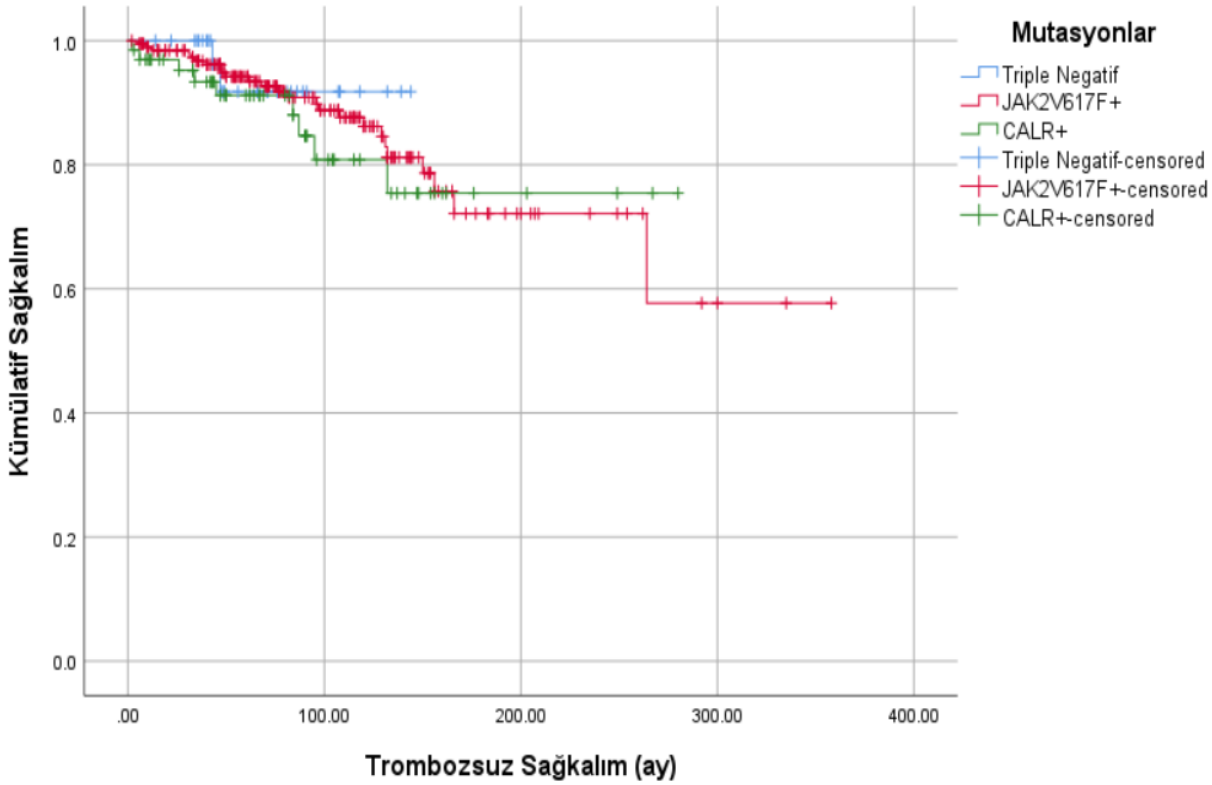
Tablo 49: TFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması

	TFS (ay)			p[1]
	Vaka	Olay	Ortalama (%95 GA)	
Tüm Hastalar	301	36	279 (251-307)	
JAK2V617F+	197	25	274 (240-309)	
CALR+	66	9	229 (199-259)	0,860
MPL+	3	0	-	
Triple Negatif	35	2	135 (125-146)	
CALR+	66	9	229 (199-259)	0,514
CALR-	235	27	276 (251-307)	
CALR Tip 1 +	34	2	260 (233-286)	0,091
CALR Tip 2 +	22	4	203 (215-270)	
CALR Diğer Tip +	10	3	116 (86-146)	

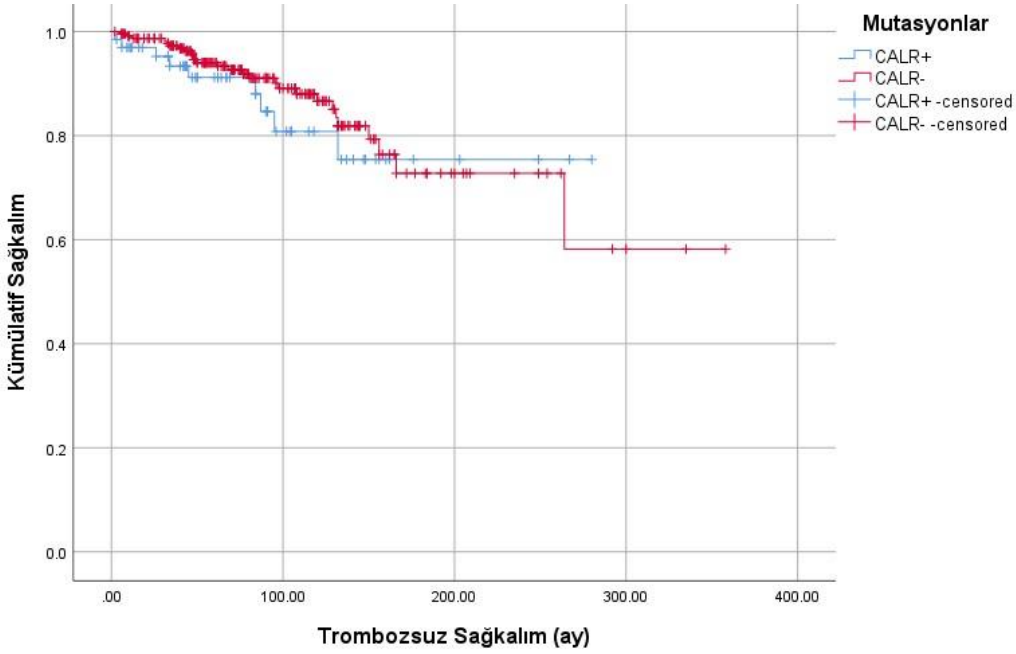
[1]Log rank test



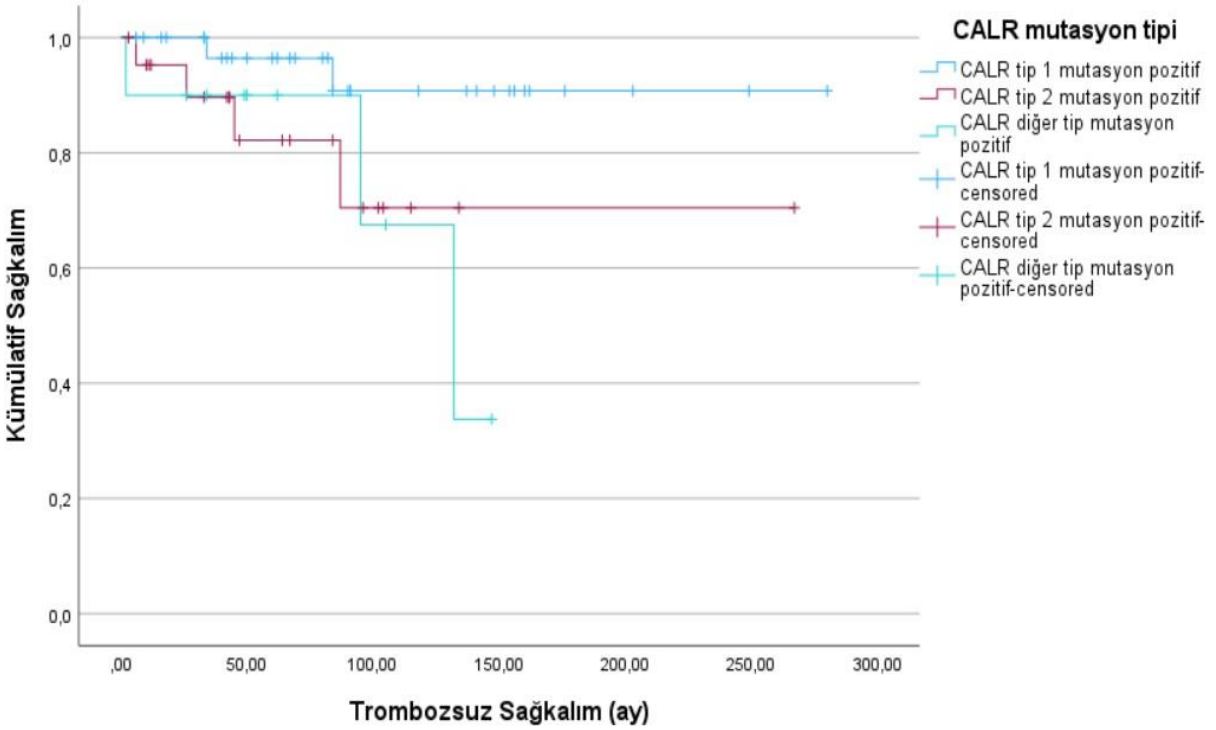
Şekil 76: Tüm hastaların TFS grafiği (TFS:279 ay, %95 GA:251-307 ay)



Şekil 77: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların TFS grafiği (sırasıyla TFS:135 ay %95 GA:125-146 ay, TFS:274 ay %95 GA:240-309 ay, TFS:229 ay %95 GA:199-259 ay; p=0,860)



Şekil 78: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının TFS grafiği (sırasıyla TFS:229 ay %95 GA:199-259 ay, TFS:276 ay %95 GA:251-307 ay; p=0,514)



Şekil 79: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların TFS grafiği (sırasıyla TFS:260 ay %95 GA:233-286 ay, TFS:203 ay %95 GA:215-270 ay, sırasıyla TFS:116 ay %95GA:86-146 ay; p=0,091)

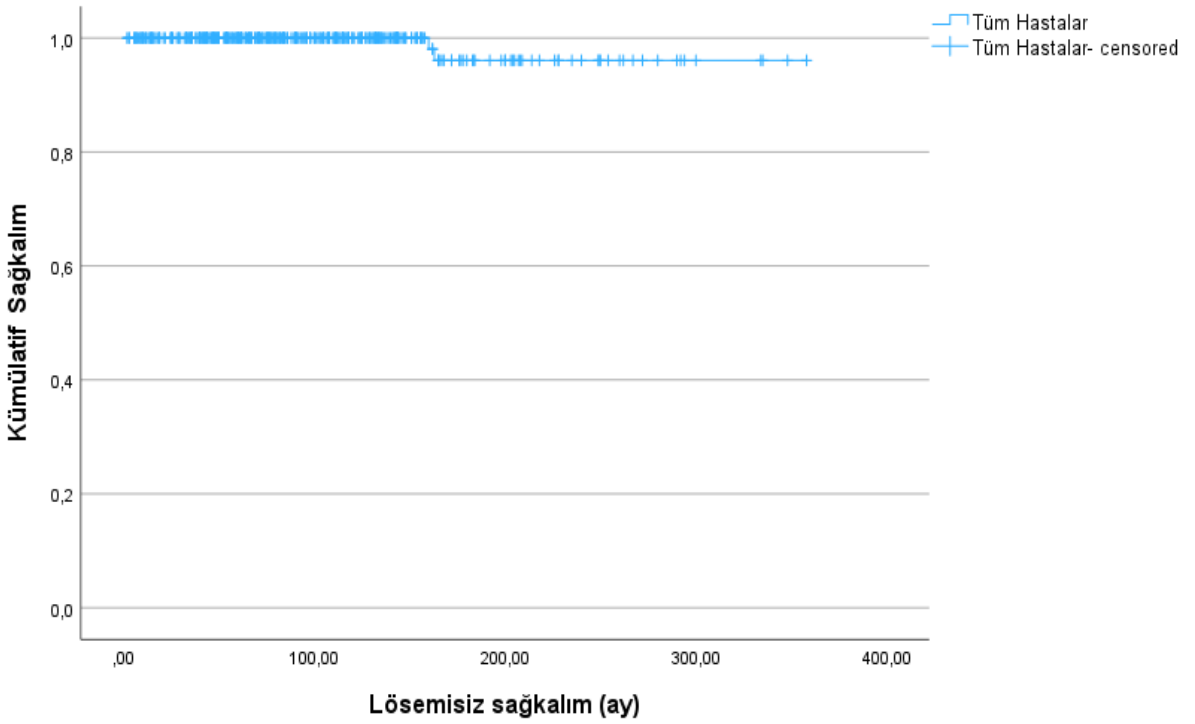
4.6.3. Lösemisiz Sağkalım Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların LFS ortalama süresi 350 aydır (%95 GA: 339-360 ay) (Şekil 80). CALR+ hastaların ortalama LFS süresi 269 (243-295) ayken, CALR- hastalarda lösemiye dönüşüm görülmemiştir. CALR+ hastaların LFS süresi, CALR- hastalara göre düşük saptanmıştır (**p=0,011**). CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların LFS süreleri arasında farklılık saptanmamıştır. Medyan LFS süresine ulaşılamamıştır. LFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması tablo 50'de ve şekil 81-83'te verilmiştir.

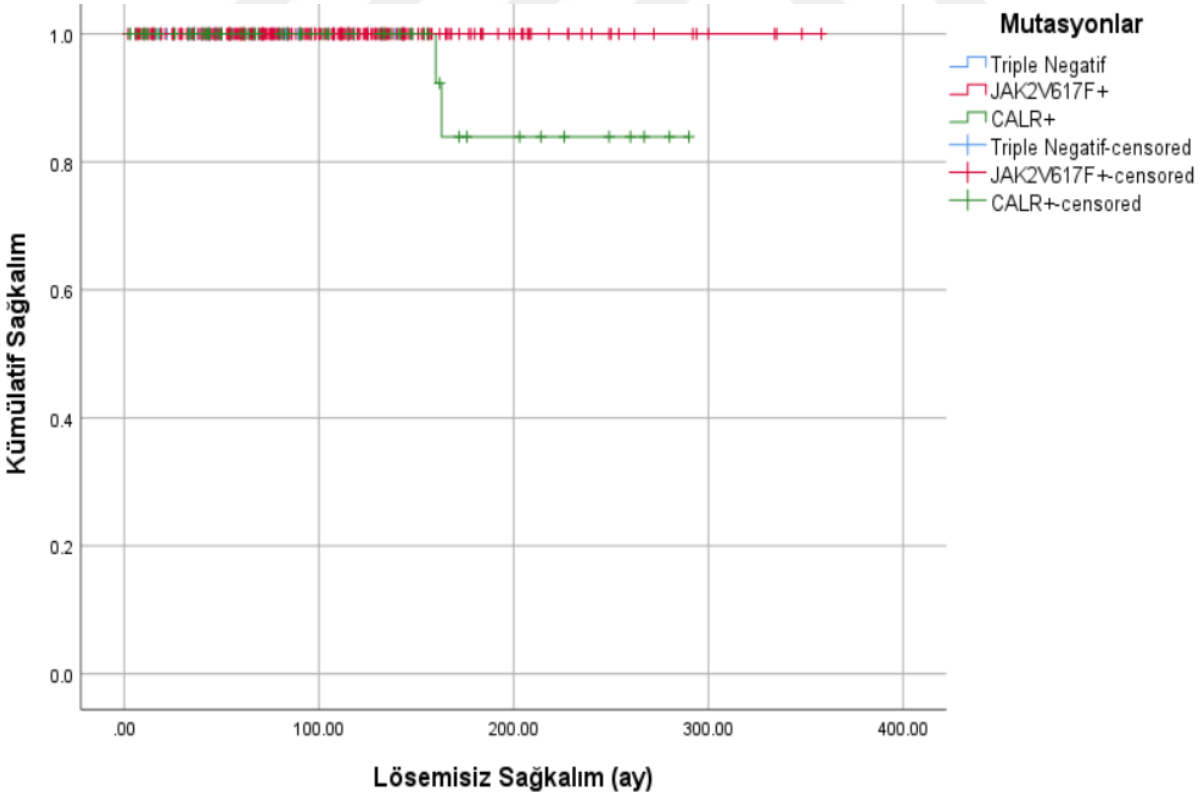
Tablo 50: LFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması

	LFS (ay)			p[1]
	Vaka	Olay	Ortalama (%95 GA)	
Tüm Hastalar	394	2	350 (339-360)	
JAK2V617F+	278	0		
CALR+	72	2	269 (243-295)	-
MPL+	3	0		
Triple Negatif	41	0		
CALR+	72	2	269 (243-295)	**0,011**
CALR-	322	0	-	
CALR Tip 1 +	37	1	265 (237-292)	0,398
CALR Tip 2 +	24	0	-	
CALR Diğer Tip +	11	1	167 (161-173)	

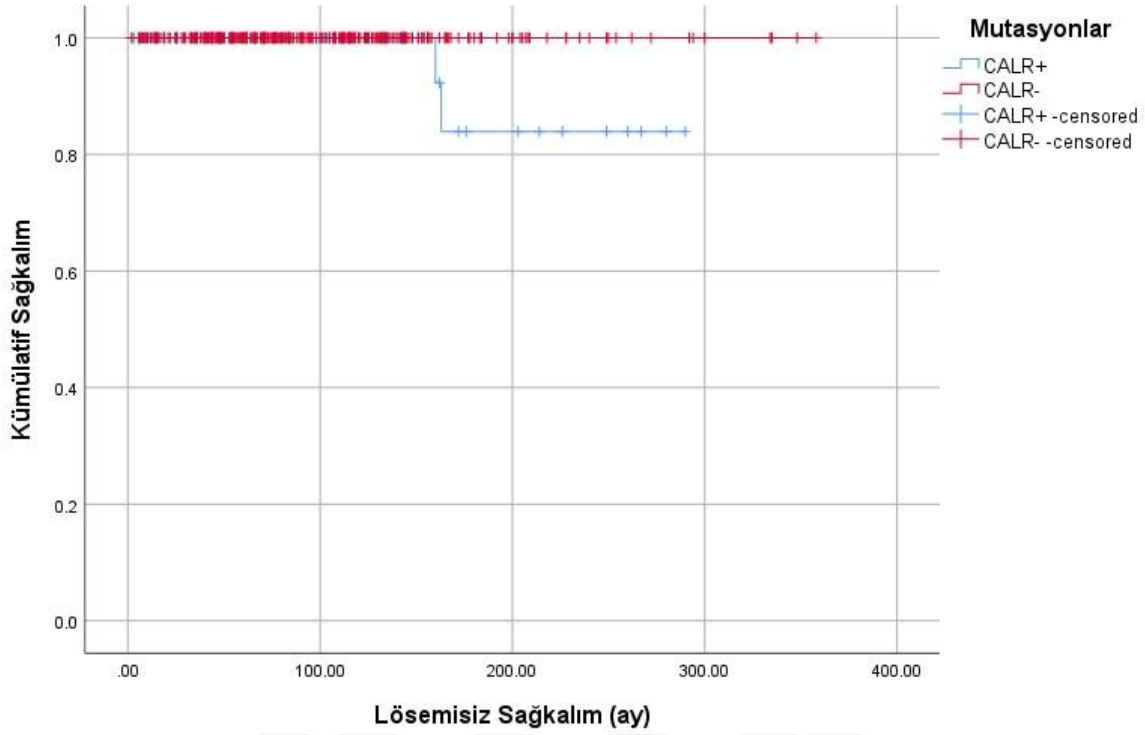
[1]Log rank test



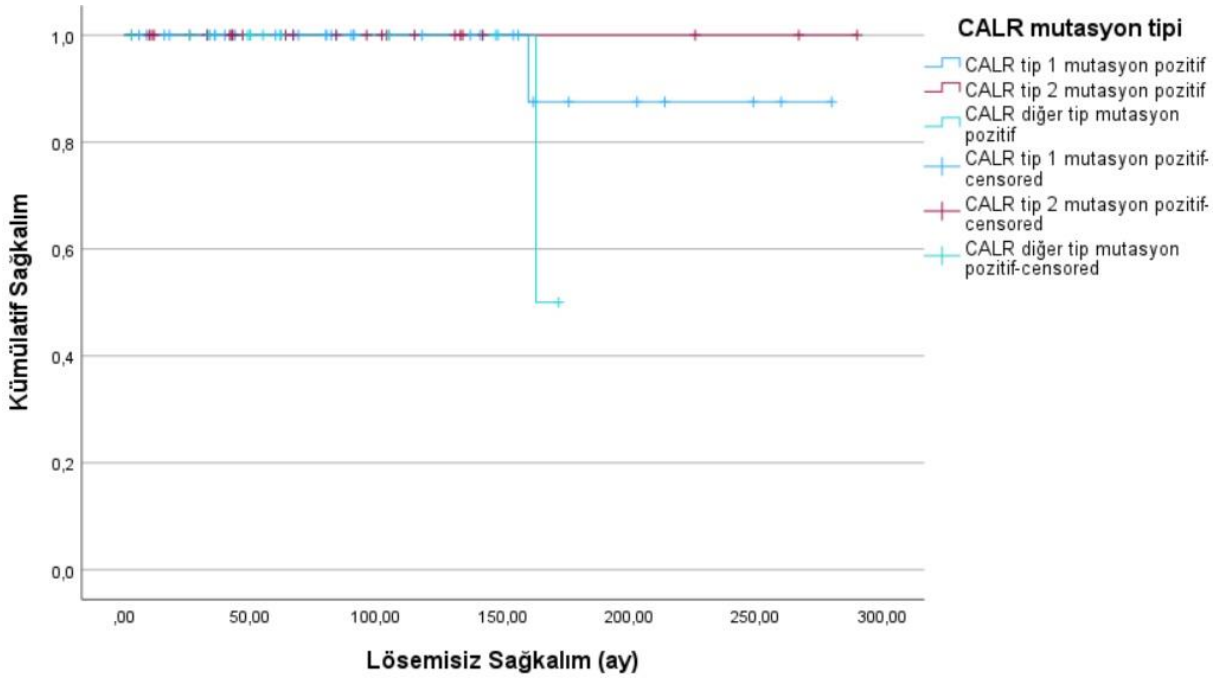
Şekil 80: Tüm hastaların LFS grafiği (LFS:350 ay, %95 GA:339-360 ay)



Şekil 81: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların LFS grafiği (CALR+ için LFS:269 ay, %95 GA:243-295 ay)



Şekil 82: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının LFS grafiği (CALR+ için LFS:269 ay, %95 GA:243-295 ay, **p=0,011**)



Şekil 83: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların LFS grafiği (CALR tip 1 + için LFS:265 ay %95 GA:237-292 ay, diğer tip için LFS:167 ay %95 GA:161-173 ay; p=0,398)

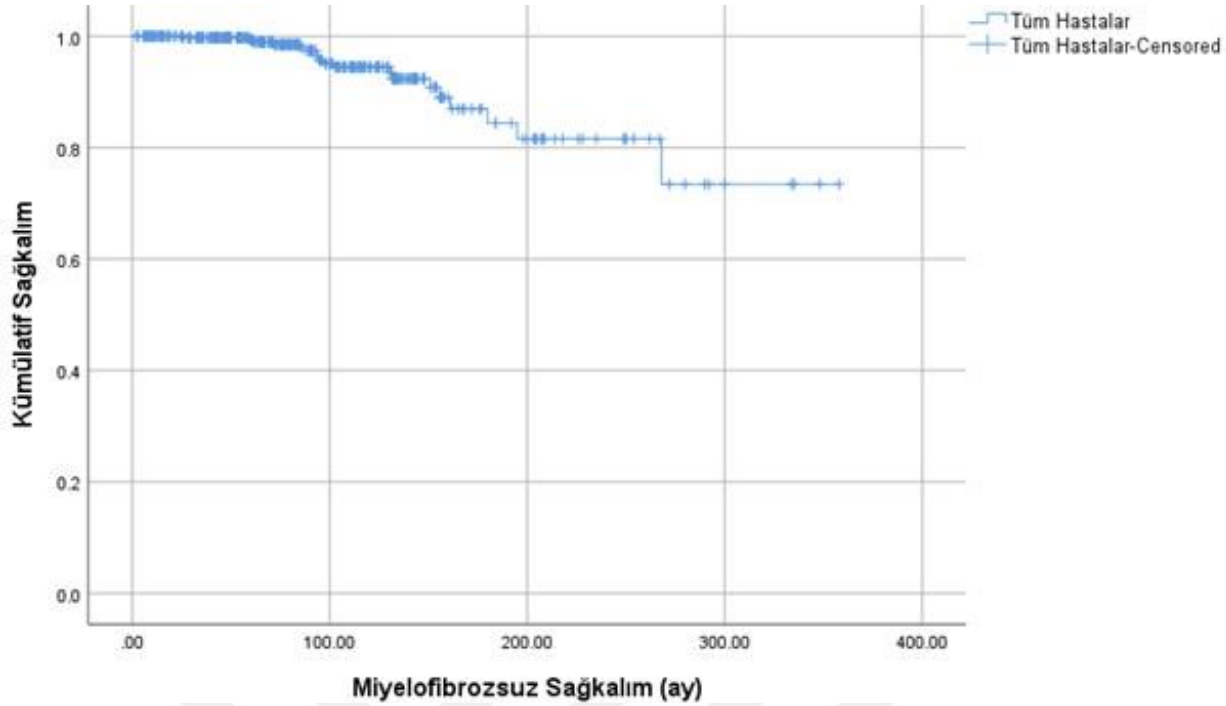
4.6.4. Miyelofibrozsuz Sağkalım Verileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların MFS ortalama süresi 310 aydır (%95 GA: 287-333 ay) (Şekil 84). Mutasyon gruplarına göre MFS zamanları karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastaların; CALR+ ve CALR- mutasyonunu taşımayan olguların MFS süreleri arasında fark saptanmamıştır. CALR geni tip 2 mutasyonu taşıyan hastaların tip 1 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastalara göre MFS süreleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**p=0,006**). Medyan MFS süresine ulaşılamamıştır. MFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması tablo 51'de ve şekil 85-87'de verilmiştir.

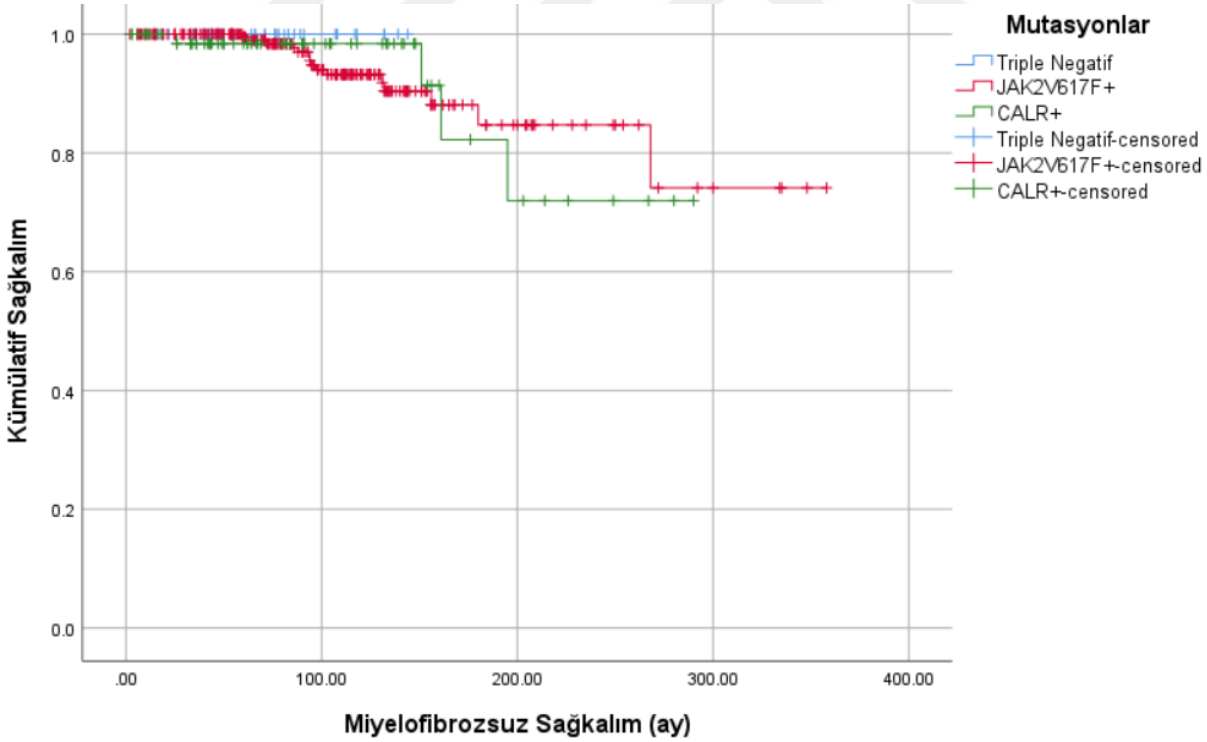
Tablo 51: MFS aylarının mutasyonlara göre karşılaştırılması

	MFS (ay)			p[1]
	Vaka	Olay	Ortalama (%95 GA)	
Tüm hastalar	394	19	310 (287-333)	
JAK2V617F+	278	15	313 (287-338)	0,835
CALR+	72		254 (222-286)	
MPL+	3		-	
Triple Negatif	41		-	
CALR+	72	4	254 (222-286)	0,878
CALR-	322	15	314 (289-339)	
CALR Tip 1 +	37	2	251 (217-285)	**0,006**
CALR Tip 2 +	24	0	-	
CALR Diğer Tip +	11	2	147 (112-183)	

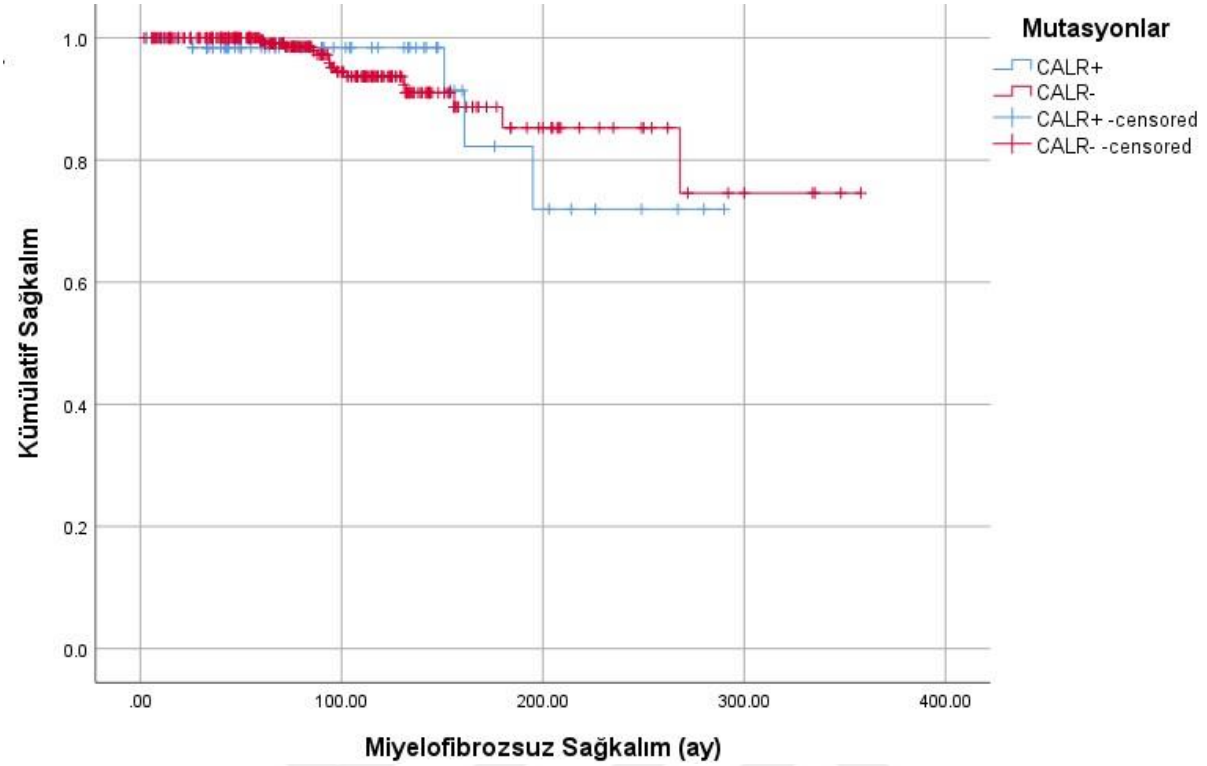
[1]Log rank test



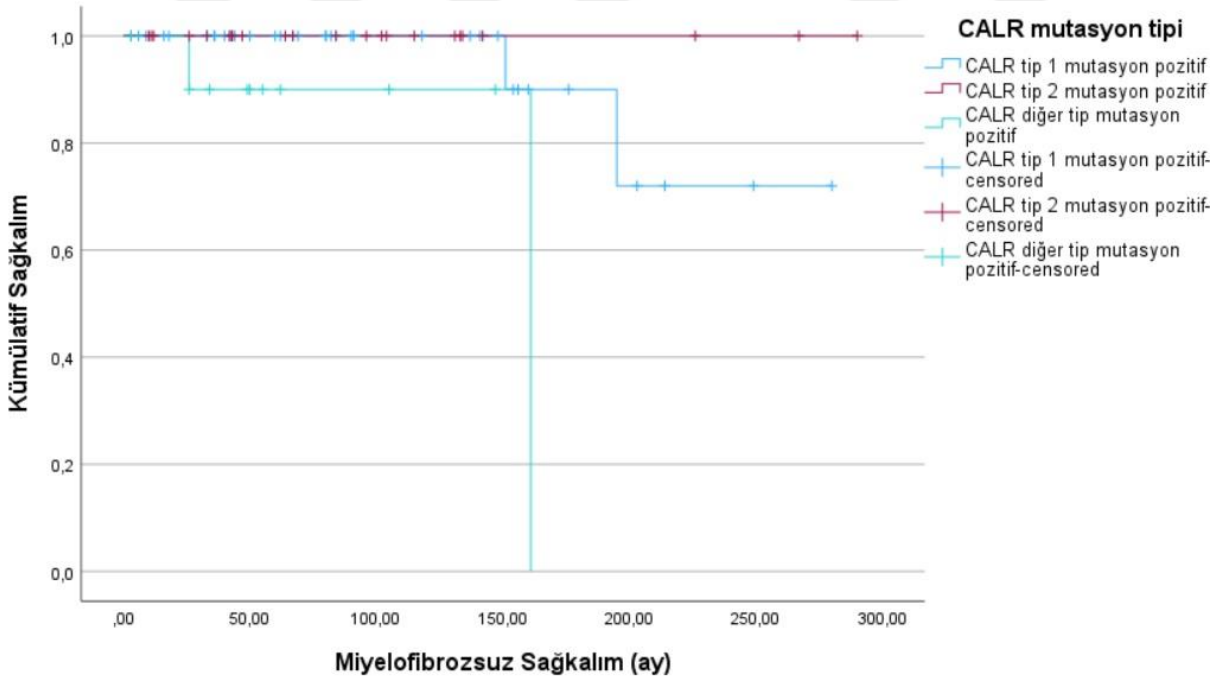
Şekil 84: Tüm hastaların MFS grafiği (MFS: 310 ay , %95 GA:287-333 ay)



Şekil 85: Triple negatif, JAK2V617F ve CALR mutasyonunu taşıyan olguların MFS grafiği (JAK2V617F+ hasta grubu için MFS 313 ay %95 GA:287-338 ay; CALR+ hasta grubu için MFS:254 ay %95 GA:222-286 ay; p=0,835)



Şekil 86: CALR+ ve CALR- hasta gruplarının MFS grafiği (sırasıyla MFS:254 ay %95 GA:222-286 ay, MFS:314 ay %95 GA:289-339 ay; p=0,878)



Şekil 87: CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların MFS grafiği (CALR tip 1 için MFS:251 ay, %95 GA:217-285 ay, diğer tip için MFS:147 ay %95 GA:112-183 ay; **p= 0,006**)

5. TARTIŞMA

Tez çalışmamızın esas amaçları; CALR gen mutasyonun ET'deki sıklığı, olguların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, laboratuvar parametrelerinin farklılık gösterip göstermediği ve komplikasyonlarla ilişkisi (kanama, tromboz, miyelofibroza dönüşüm), prognoz üzerine etkilerinin (OS, TFS, LFS, MFS) saptanmasıdır. Çalışmamız Türk popülasyonunda ET'de CALR mutasyonu ile ilişkili özellikleri araştıran hasta sayısı açısından en geniş kapsamlı çalışmadır. Literatürdeki çalışmalara kıyaslandığında hasta sayısının fazla olması ve uzun takip süresi ile literatüre önemli bir katkıda bulunması beklenmektedir.

Çalışmaya dâhil edilen 394 hastanın %70,6'sında (n=278) JAK2 V617F mutasyonu, %18,3'ünde (n=72) CALR mutasyonu, %0,8'inde (n=3) MPL mutasyonu pozitif saptanmış ve %10,4 (n=41) olgu ise triple negatiftir. Hastaların %9,4'ünde (n=37) CALR Tip 1, %6,1'inde (n=24) CALR Tip 2, %2,8'inde (n=11) CALR'nin diğer tip mutasyonları pozitiftir. Çalışmamızda somatik mutasyonların ET'deki dağılımı literatür ile benzer bulunmuştur (2,78).

Çalışmamızda kadın cinsiyet sıklığı, CALR+ hasta grubunda JAK2V617F + ve triple negatif hasta grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Tefferi ve arkadaşlarının 1027 hastayı içeren ve 1581 hastayı içeren iki ayrı çalışmasında ET'de kadın cinsiyet oranı CALR+ olgularda daha düşük saptanmıştır ve çalışmamız bu iki çalışma ile uyumludur (1,25). Bu bulgulardan farklı olarak Ojeda ve arkadaşlarının 208 ET hastası ile yaptığı çalışmasında CALR mutasyonu ile JAK2V617F mutasyonu ve triple negatif grup arasında cinsiyet açısından bir farklılık saptanmamıştır (89).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre kadın cinsiyet sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır. Literatürde birebir CALR+ ve CALR- ET olgularını

kıyaslayan bir çalışma bulunamamıştır, ancak CALR+ hastalarda kadın cinsiyet sıklığının düşük olduğu bildirilmiştir (1,2,86,90).

Çalışmamızda hastaların tanı yaşları ortalaması, 60 yaş ve altında ve 60 yaşın üstünde olma oranı somatik mutasyonlara göre farklılık göstermemektedir. Ojeda ve arkadaşlarının çalışmasında CALR+ ve JAK2V617F +, CALR+ ve triple negatif hastaların tanı yaş ortalaması ile benzerken JAK2V617F+ hastalar triple negatif hasta grubuna göre daha ileri yaşta bulunmuştur (89). Bu durum bizim çalışmamız ile kısmi uyumludur. Literatürde diğer çalışmalar CALR+ hasta grubunda JAK2V617F + ve triple negatif hasta grubuna göre daha genç hastalarda görülmüştür (1,2,86,90,91). CALR+ hastalar arasında tip 1, tip 2 ve diğer tipte mutasyon pozitifliği gösteren grup kıyaslandığında tip 2 pozitif hastaların tanı yaş ortalaması daha düşüktür. Bu veri ile ilgili literatürde bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda, CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı lökosit sayısı ortalaması anlamlı düşüktür. Rumi ve arkadaşlarının 176 CALR+ ve 466 JAK2 V617F+ olmak üzere toplam 642 ET hastasını içeren çalışmasında lökosit sayısı ortalaması CALR+ hasta grubunda düşük saptanmıştır (78). Tefferi ve arkadaşlarının 1027 hasta içeren çalışmasında da CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre lökosit sayısı ortalaması düşüktür (1). Bu yönü ile Rumi ve arkadaşları ile Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile benzerdir. Bu parametreyi gruplar arasında karşılaştıran çalışmamızdan daha az hasta sayısını içeren çalışmalar da vardır. Carla al Assaf ve arkadaşlarının 147 hastayı içeren çalışmasıyla Bertozzi ve arkadaşlarının 183 hastayı içeren çalışmasının bulguları bizim çalışmamız ile benzerken Monte Mor ve arkadaşlarının 373 hasta içeren çalışmasında ET olgularında mutasyon grupları arasında bir farklılık görülmemiştir. (79,91,92).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda tanı lökosit sayısı CALR- hasta grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir. Limsuwanachot ve arkadaşları tarafından yapılan 8 CALR+ ve 50

CALR- ET hastası içeren düşük ölçekli çalışmasında CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre tanı lökosit sayısı anlamlı düşük saptanmıştır (93). Bu yönü ile çalışmamız Limsuwanachot ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda CALR+ ve triple negatif hasta hasta grubunda, JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı Hb ve Hct düzeyleri ortalaması anlamlı düşüktür. Çalışmamız ile benzer şekilde Tefferi ve arkadaşları ile Monte Mor ve arkadaşlarının çalışmasında ET olgularında JAK2V617F+ hasta grubunda tanı Hb ve Hct ortalaması CALR+ ve triple negatif hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır (1,91). Rotunno ve arkadaşlarının 576 hasta içeren çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak triple negatif ve JAK2V617F+ hasta grubu arasında fark saptanmamıştır (2).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda tanı Hb ve Hct düzeyi CALR- hasta grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir. Çalışmamız ile benzer şekilde Limsuwanachot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre tanı Hb düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır (93).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda, JAK2V617F+ hasta grubuna göre trombosit sayısı ortalaması ve trombosit sayısının >1 000 000/μL olma oranı anlamlı yüksektir. Rotunno ve arkadaşlarının çalışması ile Encinas ve arkadaşlarının 637 JAK2V617F+ ve 272 CALR+ olmak üzere toplam 909 ET hastasını içeren çalışmasında CALR+ hasta grubunda trombosit sayısı ve trombosit sayısı >1 000 000/μL olma oranı JAK2V617F+ hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır (2,94). Bu yönü ile çalışmamız Rotunno ve arkadaşları ile Encinas ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir. Çalışmamıza göre daha küçük ölçekli grup içeren literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (89,90,91).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda tanı trombosit sayısı ortalaması ve trombosit sayısının ≥ 1 000 000/μL olma sıklığı CALR- hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir.

Bundan farklı olarak Limsuwanachot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CALR+ hasta grubunda CALR- hasta grubuna göre tanı trombosit sayısı ortalaması düşük saptanmıştır (93). Bu farklılığın nedeni olarak Limsuwanachot ve arkadaşlarının çalışmasında hasta sayısının oldukça düşük olması söylenebilir. Literatürde birebir CALR+ ve CALR- ET olgularını kıyaslayan bu çalışma dışındaki çalışmalarda CALR+ olguların trombosit sayısı diğer somatik mutasyon gruplarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1,2,86,90).

Çalışmamızda JAK2V617F+ ve CALR+ hasta gruplarında triple negatif hasta grubunda göre tanı LDH düzeyi anlamlı yüksek izlenmiştir. Rotunno ve arkadaşlarının çalışmasında triple negatif hasta grubunun CALR+ hasta grubuna göre tanı LDH düzeyi düşük saptanmıştır (2). Bu yönü ile çalışmamız Rotunno ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Rumi ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamız ile benzer şekilde JAK2V617F+ ve CALR+ hasta grupları arasında tanı LDH düzeyi benzer saptanmıştır (78). Bu parametreyi karşılaştıran çalışmamızdan daha düşük ölçekli çalışmalarda da CALR+ grupta LDH düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır (95,96).

Çalışmamızda aynı zamanda LDH değerinin laboratuvar değerinin yüksekliğine göre gruplandırmasına bakılmış ve CALR+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre tanı LDH düzeyinin >250 U/L olma oranı anlamlı yüksek izlenmiştir. Literatürde LDH değerinin yüksekliği ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda tanı LDH düzey ortalaması CALR- hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir Literatürde bu veri ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda JAK2V617F+ hasta grubunun triple negatif hasta grubuna göre dalak boyutu ortalaması ve SM görülme sıklığı anlamlı yüksektir. Bundan farklı olarak CALR+ ve triple negatif hasta grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Rotunno ve arkadaşlarının çalışmasında JAK2V617F+ ve CALR+ hasta grubunda SM

görülme sıklığı triple negatif gruba göre yüksek izlenmiştir (2). Monte Mor ve arkadaşların çalışmasında ise hepatosplenomegali gelişimi tek parametre olarak tanımlanmış, JAK2 V617F+ grupta CALR+ ve triple negatif gruba göre görülme sıklığı artmış bulunmuştur (91).

Çalışmamızda CALR tip 1 mutasyonu taşıyan hasta grubunun tanı LDH düzeyi ortalaması CALR tip 2 mutasyonu taşıyan hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Misawa ve arkadaşlarının 493 hasta içeren çalışmasında, CALR tip 1 ve benzeri mutasyon taşıyan hasta grubunun tanı LDH düzeyi ortalaması CALR tip 2 ve benzeri mutasyon taşıyan hasta grubundan yüksek saptanmıştır (90). Bu yönü ile çalışmamız Misawa ve arkadaşlarının çalışmasına benzerdir.

Çalışmamızda CALR tip 1 ve tip 2 mutasyonunu taşıyan hasta grupları arasında tanı yaşı, cinsiyet, tanı lökosit, Hb, Hct ve trombosit sayısı ortalamaları, dalak boyutu ortalaması, revize IPSET-t skoru, tromboz oranları, kanama sıklığı açısından bir farklılık saptanmamıştır. Tefferi'nin çalışmasında iki mutasyon grubu arasında çalışmamızla benzer şekilde tanı yaşı, cinsiyet, tanı lökosit, Hb, Hct açısından farklılık saptanmazken bizim çalışmamızdan farklı olarak CALR tip 2 mutasyonu taşıyan hastalarda trombosit sayısı ortalaması daha yüksektir (1). Tefferi'nin bu çalışmasında bu iki grup arasında kanama ve tromboz sıklığı açısından bir kıyaslama yapılmamıştır.

Literatürde mutasyon grupları arasında KV risk faktörünü değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda JAK2V617F+ hasta grubunda KV risk faktörü varlığı triple negatif hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir. Finazzi ve arkadaşlarının 1150 ET hastasını içeren çalışmasında CALR+ hastalarda JAK2V617F+ ve triple negatif hastalara göre KV risk faktörü düşüktür (80). Bertozzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada somatik mutasyon grupları arasında KV risk faktörü açısından fark yoktur (92). Bu iki çalışmanın sonucu bizim çalışmamızdan farklıdır.

Çalışmamızda KV risk faktörü ve tromboz ilişkisi incelendiğinde; KV risk faktörü olan grupta total tromboz görülme sıklığı, tanı öncesi arter trombozu ve herhangi bir dönemde arter trombozu sıklığı artmış bulunmuştur. Barbui ve arkadaşlarının 1220 hasta içeren çalışmasında, bizim çalışmamız ile uyumlu şekilde KV risk faktörü olan grupta tromboz sıklığı artmıştır (36). Çalışmada arteryel ve venöz tromboz ayrı olarak değerlendirmemiştir. Literatürde tanı öncesi ve herhangi bir zamanda arter tromboz sıklığına bakan çalışma bulunamamıştır. Tanı sonrası arter tromboz sıklığı Carobbio'nun 891 ET hastası içeren ve Alvarez-Larran'ın 1446 ET hastası içeren çalışmalarında KV risk faktörü olan grupta artmış bulunmamaktadır (88,97). Bizim çalışmamızda ise tanı sonrası arter trombozunda bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda tanı sonrası tüm hastaların antiagregan tedavisi alması tanı sonrası arter trombozu sıklılığında farkın ortadan kalkmasının sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre total tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Tefferi ve arkadaşlarının çalışması ile Gangat ve arkadaşlarının 300 ET hastasını içeren çalışmasında CALR+ ve triple negatif hasta grubunda total tromboz görülme oranı JAK2V617F+ hasta grubuna göre düşük saptanmıştır (1,81). Bizim çalışmamızda ise iki çalışmadan farklı olarak JAK2V617F+ hasta grubu ile triple negatif hasta grubu arasında total tromboz açısından fark izlenmemiştir. Finazzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CALR+ hastalarda, JAK2V617F+ mutasyonlu hastalara kıyasla takip sırasında tromboz sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (80). Ancak çalışmadaki CALR+ hastaların JAK2V617F+ hastalara göre önemli ölçüde daha genç olması nedeni ile çok değişkenli analizlerde CALR mutasyonu tromboz riski ile ilişkiyi korumamıştır. Çalışmamızda çok değişkenli analiz yapıldığında Finazzi ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde CALR mutasyonun koruyucu etkisi ortadan kalkmıştır. Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında da CALR+ hastalardaki tromboz koruyucu etkinin 60 yaş ve

altında belirgin olduğu vurgulanmıştır (81). Antiagregan ve sitoredüktif tedavi stratejilerinin belirlenmesi için bu hasta grubunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre ve CALR+ hastalarda CALR- hastalara herhangi bir zamanda venöz tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda genellikle tanı öncesi tromboz olguları venöz ve arteryel ayrımı yapılmadan değerlendirildiği için bu veriler ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır.

Literatürde ET hasta grubunda tanı öncesi tromboz sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanı öncesi tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Encinas ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamız ile benzer şekilde CALR+ hasta grubunda tanı öncesi tromboz görülme oranı JAK2V617F+ hasta grubuna göre düşük izlenmiştir (94).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanıdan önce arter trombozu görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Çalışmamızda somatik mutasyonlar arasında tanı öncesinde venöz tromboz görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Literatürde bu parametreleri araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatürde ET tanılı hasta gruplarını tanı yaşı 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olarak gruplara ayırarak mutasyonlarla tromboz ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda yapılan alt analizde CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tromboz görülme oranı ve herhangi bir zamanda venöz tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmesine rağmen herhangi bir zamanda arter trombozu görülme sıklığı benzerdir. Bulgularımızla paralel şekilde daha düşük hasta sayısını içeren Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında 60 yaş altı grupta CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre total tromboz ve

herhangi bir zamanda venöz tromboz sıklığında azalma gözlenmekle beraber çalışmamızdan farklı olarak herhangi bir zamanda arter tromboz sıklığı da düşüktür (81).

Çalışmamızda tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda yapılan alt analizde CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanıdan önce izole arter ve izole ven trombozu düşük izlenmiştir. Literatürde bu parametreleri araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda tanı yaşı 60 yaş ve altı hasta grubunda yapılan alt analizde CALR+ hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre tanıdan önce tromboz, tanıdan önce arter trombozu eşlik edip etmediğine bakılmaksızın venöz tromboz görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak tanı öncesi tromboz ve tanıdan önce arter trombozu eşlik edip etmediğine bakılmaksızın venöz tromboz görülme oranı açısından farklılık saptanmamıştır (81). 60 yaş altı grupta çalışmamızda tanı sonrası tromboz; tanı sonrası venöz tromboz eşlik edip etmediğine bakılmaksızın arter trombozu ve tanı sonrası arter trombozu eşlik edip etmediğine bakılmaksızın venöz tromboz görülme sıklığı benzerdir. Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında da tanı sonrası arter trombozu eşlik edip etmediği fark etmeksizin venöz tromboz sıklığı benzer olmakla beraber farklı olarak tanı sonrası tromboz ve tanı sonrası venöz tromboz eşlik edip etmediği fark etmeksizin arter trombozu CALR+ grubunda daha düşük görülmüştür (81).

Çalışmamızda tanı yaşı 60 yaş üstü olan hasta grubunda Gangat ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde tromboz grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır (81).

Çalışmamızda CALR+ hasta grubunda tromboz görülme sıklığı, tanıdan önce tromboz sıklığı, tanı öncesi izole arter trombozu oranı, tanı öncesi venöz tromboz eşlik edip etmediğine bakılmaksızın arter trombozu görülme oranı, herhangi bir zamanda görülen venöz

tromboz sıklığı CALR- hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Literatürde birebir CALR+ ve CALR- ET olgularını tromboz açısından kıyaslayan bir çalışma olmamakla beraber literatürdeki çoğu çalışmada CALR+ olgularda diğer somatik mutasyon gruplarına göre (JAK2V617F+, MPL+, triple negatif) trombozun daha düşük olduğu gösterilmiştir (1,81). Literatürdeki bu çalışmalar daha çok tanı sonrasındaki tromboz olgularını kıyaslamıştır.

Çalışmamızda tromboz risk faktörlerinin değerlendirilmesi için çok değişkenli analiz yapıldığında total tromboz görülme sıklığı ve tanı sonrası arter trombozu sıklığı kadın hastalarda daha düşük bulunmuştur. Carobbio ve arkadaşlarının çalışmasında total tromboz görülme sıklığı ve tanı sonrası arter trombozu sıklığında cinsiyetler arasında bir farklılık saptanmamıştır (88). Çalışmamız ile farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda JAK2V617F+ ve CALR+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre sitoredüktif tedavi alma sıklığı yüksek izlenmiştir. Carla al Assaf ve arkadaşlarının çalışmasında JAK2V617F+ ve CALR+ hasta grubunda sitoredüktif tedavi alma oranı triple negatif hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır (79). Bu yönü ile çalışmamız Carla al Assaf ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda CALR+ ve triple negatif hasta grubunda JAK2V617F+ hasta grubuna göre bir basamak sitoredüktif tedavi alma sıklığı anlamlı düşük ve CALR + hasta grubunda JAK2V617F + hasta grubuna göre üç basamak sitoredüktif tedavi alma sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. Alvarez-Larran ve arkadaşlarının 1446 ET hastasını içeren çalışmasında CALR+ ET hastalarında HÜ ve anagrelid tedavisine yanıt oranı CALR- hasta grubuna göre düşük izlenmiş ve HÜ'ye karşı direnci/intoleransı daha sık görülmüştür. (JAK2V617F %23, CALR %5, MPL %27 ve TN %15 için sırasıyla) (97). Bizim çalışmamızda HÜ direncine bakılmamıştır, ama çoklu basamak tedavi kullanım sıklığı CALR+ hasta grubunda sık olması

nedeniyle dolaylı olarak böyle bir çıkarım yapılabilir. Sonuç olarak, sitoredüktif ajanların CALR+ hastalarda daha az etkili olması, bu genotipe sahip hastalar için yeni tedavi stratejilerine ihtiyacı vurgulamaktadır.

Çalışmamızda JAK2V617F+ hasta grubunda triple negatif hasta grubuna göre HÜ kullanım sıklığı anlamlı yüksektir Alvarez-Larran ve arkadaşlarının çalışmasında CALR+ hastalarda HÜ'ye karşı direnci/intoleransı bahsetmiştir ancak triple negatif ve JAK2V617F+ hastaları arasında fark saptanmamıştır (97). Bu yönü ile bizim çalışmamız ile ayrışmaktadır.

Çalışmamızda CALR + hasta grubunun JAK2V617F + ve triple negatif hasta grubuna göre interferon bazlı tedavi alma sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. Verger ve arkadaşlarının 31 CALR+ ET hastasını içeren çalışmasında pegile interferon tedavisi altında ELN yanıt kriterlerine göre 24 hastada tam yanıt ve 7 hastada kısmi yanıt sağlanmıştır (98). Yacoub ve arkadaşlarının 65 ET ve 50 PV hastasını içeren çalışmasında CALR + ET hastalarında pegile interferon altında ELN kriterlerine göre tam yanıt oranı CALR- ET hastalarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır (99). Çalışmamızda tedavi yanıtı incelenmemiş olmakla birlikte yapılan üç araştırmadaki sonuçlardan yola çıkılarak CALR+ ET hastalarında HÜ ve anagrelid kullanımına yanıt alınamaması nedenli pegile interferon başlandığını, bu nedenle CALR+ ET hasta grubunda üç basamak tedavi alma sıklığının anlamlı yüksek çıktığını ve interferon bazlı tedavinin daha fazla tercih edildiğini düşünmekteyiz. CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastalar kıyaslandığında tip 1 ve 2 pozitif hastaların pegile interferon kullanım sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Literatürde bu veri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda lökosit sayısı <11 000/μL olan hasta grubunda lökosit sayısı ≥ 11 000 / μL olan hasta grubuna göre tanıdan önce arter trombozu görülme ve herhangi bir zamanda arter trombozu görülme oranı anlamlı düşük izlenmiştir. Bu iki grup arasında tanı sonrası

arteryel trombozda bir farklılık saptanmamıştır. Carobbio ve arkadaşlarının 891 ET hastası içeren çalışmasında lökosit sayısı >11 000 / μL olan hasta grubunda tanı sonrasında arter trombozu gelişim sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (88).

Çalışmamızda JAK2V617F+ ve CALR+ hastalarda triple negatif hastalara göre sekonder malignite sıklığı artmıştır. Zhang ve arkadaşların yaptığı çalışmada 355 ET hastasının 19'unda sekonder malignite izlenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sekonder malignite sıklığında mutasyon grupları arasında bir farklılık görülmemiştir (100).

Çalışmamızda edilen hastaların OS süresi 266 aydır Mutasyon gruplarına göre OS karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastalarının; CALR+ ve CALR mutasyonunu taşımayan olguların; CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların OS süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Medyan sağkalım süresine ise ulaşılamamıştır. Hajnalka ve arkadaşlarının 289 hastalık ET çalışmasında, çalışmamız ile benzer şekilde OS üç grup arasında benzer bulunmuştur (87). Carla Al Assaf ve arkadaşlarının çalışmasında CALR+ hastaların JAK2V617F+ ve triple negatif hastalara göre OS anlamlı yüksektir (79). Barbui ve arkadaşlarının 1104 hastayı içeren çalışmasında ise JAK2V617F+ hastaların OS değeri diğer gruplara göre kısa bulunmuştur (24).

Çalışmaya dahil edilen hastaların LFS ortalama süresi 350 aydır. CALR+ hastaların ortalama LFS süresi 269 ayken, CALR- hastalarda lösemiye dönüşüm görülmemiştir. Literatürde bu veri ile ilgili farklı sonuçlar içeren çalışmalar vardır. Encinas ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamız ile benzer şekilde CALR- hastalarda lösemiye dönüşüm görülmemiştir (94). Rotunno ve arkadaşlarının çalışmasında ise LFS'da somatik mutasyon grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır (84).

Çalışmamızda TFS süresi karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastaların; CALR+ ve CALR mutasyonunu taşımayan olguların; CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların TFS süreleri arasında fark saptanmadı. Literatürde Bertozzi ve arkadaşlarının çalışması ile Encinas ve arkadaşlarının çalışmasında TFS JAK2V617F+ hasta grubunda daha kısa saptanmıştır (92,94). Çalışmamız CALR+ ve triple negatif grupları arasında fark olmaması ile bu çalışmalar ile benzerlik gösterirken JAK2V617F+ hastalarda da fark olmaması ile ayrışmaktadır.

Çalışmamızda hastaların MFS ortalama süresi karşılaştırıldığında; JAK2V617F+, CALR+ ve triple negatif hastaların; CALR+ ve CALR mutasyonunu taşımayan olguların arasında fark saptanmamıştır. CALR geni tip 1, tip 2 ve diğer tip mutasyonunu taşıyan hastaların MFS süreleri tip 2 hastalarda daha uzundur. Tip 2 CALR+ hastalarda miyelofibroza dönüşüm gözlenmemiştir. Pietra ve arkadaşlarının 775 ET hastasını içeren çalışmasında da tip 1 CALR+ 'de tip 2'ye göre daha sık miyelofibroza dönüşüm gözlenmiştir. Çalışmamız ile benzer şekilde tip 2 CALR+ hastalarda miyelofibroza dönüşüm görülmemiştir (83).

6. SONUÇ

Çalışmamızda CALR+ hastalar düşük kadın cinsiyet sıklığı, lökosit-Hb ve Hct düzeyleri; yüksek trombosit sayısı ve LDH düzeyi ile ilişkilidir. CALR+ alt tip analizinde tip 2 mutasyonda diğer tip mutasyona göre tanı yaş ortalaması düşük, tip 1 mutasyonda tip 2'ye göre tanı LDH düzeyi yüksek, tip 1 ve tip 2 mutasyonda diğer tip mutasyona göre interferon bazlı tedavi sıklığı yüksek saptanmıştır. CALR+ hastalarda CALR mutasyonu bulunmayan hastalara göre sekonder malignite sıklığı yüksek izlenmiştir. Sitoredüktif ilaç açısından CALR+ hastaların üç basamak ilaç alma sıklığı ve interferon bazlı tedavi alma sıklığı yüksektir. 60 yaş ve altı grupta CALR+ hastalarda total tromboz ve tanı öncesi tromboz düşük izlenmiş olup 60 yaş üstü grupta anlamlı fark saptanmamıştır. CALR mutasyon varlığı çok değişkenli analizde trombozdan koruyucu etkisini yitirmiştir. Kadın cinsiyetin tanı sonrası total tromboz ve arter trombozu açısından koruyucudur. CALR+ hastalarda OS ve TFS diğer mutasyonlarla benzer sonuç verirken, LFS daha düşük bulunmuştur. CALR tip 2 mutasyon varlığının tip 1 ve diğer tipe göre daha uzun MFS gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda ET tanılı hastaların demografik özellikleriyle, Türk popülasyonunda CALR gen mutasyonunun yaş, cinsiyet, kan sayımı parametreleri, dalak boyutu, komplikasyon gelişimi (tromboz/kanama), malignite gelişimi ve miyelofibrotik dönüşüm, prognoz üzerindeki etkileri ortaya konulmuştur. Çalışmamız hasta sayısının fazla olması ve uzun takip süresi ile literatüre önemli bir katkıda bulunmuştur. CALR gen mutasyonun klinik özellikleri ve bu mutasyona yönelik tedavi seçenekleri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızla Türk popülasyonunda ET'de CALR mutasyonunun sıklığı ve klinik önemi ortaya konulmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol.* 2014;89:E121–E124.

2. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative, Investigators. Rotunno, G., Mannarelli, C., Guglielmelli, P., Pacilli, A., Pancrazzi, A., Pieri, L., et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014 Mar 6;123(10):123, 1552-1555.

3. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al.Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2018;379:1416-30.

4. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997;15:173.

5. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid netaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995 *Am J Hematol*. 1999;61:10.

6. Anderson RE, Hoshino T, Yamamoto T. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med.* 1964;60:1.

7. Kralovics R, Stockton DW, Prchal JT. Clonal hematopoiesis in familial polycythemia vera suggests the involvement of multiple mutational events in the early pathogehesis of the disease. *Blood*. 2003;102:3793.

8. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, et al. 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;112:2199.

9. Cross NCP. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:208.

10. Parganas E, Wang D, Stravopodis D, et al. Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell.* 1998;93:385.

11. Li J, Kent DG, Chen E, Green AR. Mouse models of myeloproliferative neoplasms: JAK of all grades *Dis Model Mech*. 2011;4:311.

12. Dawson MA, Bannister AJ, Gottgens B, et al. JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin. *Nature*. 2009;461:819.

13. Lambert JR, Everington T, Linch DC, Gale RE. In essential thrombocythemia, multiple JAK2-V617F clones are present in most mutant-positive patients: a new disease paradigm. *Blood.* 2009 Oct 1;114(14):3018-23. Epub 2009 Jun 18.

14. Ma W, Zhang X, Wang X, Zhang Z, Yeh CH, Uyeji J, et al. MPL mutation profile in JAK-2 mutation-negative patients with myeloproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2011 Mar;20(1):34-9.

15. Bench AJ, White HE, Foroni L, et al. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK2 V617F and other relevant mutations. *Br J Haematol,* 2013 Jan;160(1):25-34.

16. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *Am J Hematol* 2013 Jun;88(6):507-516.

17. Verstovsek S, Tefferi A. Myeloproliferative Neoplasms Biology and Therapy. *USA Humana press.* 2011.

18. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006 Jul;3(7):e270.

19. Vakil E, Tefferi A. BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of molecular biology, diagnosis, and treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2011;11: 37-45.

20. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, et al. Characteristics and clinical correlates of MPL 515WL/K mutation in essential Thrombocythemia. *Blood* 2008 Aug;112 (3): 844-847.

21. Wang WA, Groenendyk J, Michalak M. Calreticulin signaling in health and disease. *Int Biochem Cell Biol.* 2012 Jun;44(6):842-846.

22. Pecquet C, Chachoua I, Roy A, et al. Calreticulin mutants as oncogenic rogue chaperones for TpoR and traffic-defective pathogenic TpoR mutants. *Blood*. 2019;133:2669.

23. Kim E, Abdel-Wahab O. Focus on the epigenome in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Fduc Program*. 2013;2013:538.

24. 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;29:3179-84.

25. Tefferi, A., Guglielmelli, P., Larson, D. R., Finke, C., Wassie, E. A., Pieri, L., et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014 Oct 16;124 (16): 2507-2513.

26. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P,et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv* 2016;1:21-30.

27. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera.. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):291-302.

28. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008 Feb;22(2):437-8.

29. Hulcrantz, M, Björkholm M, Dickman PW, el al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study *Ann Intern Med.* 2018; 168:317.

30. Patel RK, Lea NCG, Heneghan MA, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology.* 2006; 130:2031.

31. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120:1409.

32. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, et al. Association of V617F JAK2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res* 2009;124:409.

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

34. Guglielmelli P, Gangat N, Coltro G, Lasho TL, Loscocco GG, Finke CM, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2021 Apr 27;11(4):77.

35. Zini R, Guglielmelli B, Pietra D, et al. CALR mutational status identifies different disease subtypes of essential thrombocyhemia showing distinct cxpression profles. *Blood Cancer J.* 2017;7:638.

36. 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;120:5128-33.

37. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol* 2016;91:390-4.

38. Barbui T, Vannucchi AM, BuxhoferAusch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e369.

39. Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, van Vliet HH. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. Leuk Lymphoma. 1996;1(suppl 22):47.

40. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):453-459.

41. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med.* 1999;245:295.

42. Harrison CN, Gale RE, Wiestner AC, et al. The activating splice mutation in intron 3 of the thrombopoietin gene is not found in patients with non-familial essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 1998;102:1341.

43. Skoda R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:1.

44. El-Harith el-HA, Roesl C, Ballmaier M, et a. Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br J Haematol.* 2009;144:185.

45. Mead AJ. Rugless MJ, Jacobsen SE, Schuh A. Germline JAK2 mutation in a family with hereditary thrombocytosis. *N Eng J Med*. 2012;36:967.

46. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ. Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2010;117:1472.

47. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Philadelphia (Ph) chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood: natural history and diagnostic differentiation from Ph-negative essential thrombocythemia. *Ann Hematol.* 2004;83:504.

48. 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; 121:1720-8.

49. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017;130:1889-97.

50. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116:1205-10.

51. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-80.

52. Dillinger JG, Sideris G, Henry P, Bal dit Sollier C, Ronez E, Drouet L. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res* 2012;129:91-4.

53. 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;332:1132-6.

54. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29:761-70.

55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: myeloproliferative neoplasms, version 2. 2019 Avaliable from: https:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/ pdf/mpn_blocks.pdf

56. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica* 2016;101:926-31.

57. Liebelt EL, Balk SJ. Faber W, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80:259.

58. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms *J Clin Oncol* 2011;29:2410-5.

59. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.

60. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(4): e165-e175.

61. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. Results of the Myeloproliferative Neoplasms–Research Consortium (MPN-RC) 112 randomized trial of pegylated interferon alfa-2a (PEG) versus hydroxyurea (HU) therapy for the treatment of high risk polycythemia vera (PV) and high risk essential thrombocythemia (ET). *Blood* 2018;132:Suppl.577. abstract.

62. Shvidel L, Sigler E, Haran M, et al. Busulphan is safe and efficient treatment in elderly patients with essential thrombocythemia. *Leukemia* 2007;21:2071-2.

63. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project *Blood.* 2013 Jun 6;121(23):4778-81.

64. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005;129:293.

65. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents or prevention of pre- eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791.

66. Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, Koren G. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol*. 2012;33:265.

67. Patel JP Hunt BJ. Where do we go now with low molecular weight heparin use in obstetric care? *J Thromb Haemost.* 2008,6:1461.

68. Montanaro M, Latagliata R. Cedrone M, el al. Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. *Am J Hematol*. 2014,89:542.

69. Michalak M., Groenendyk J., Szabo E., Gold Leslie I., Opas M., Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochemical Journal* 2009; 417, 651-666.

70. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369:2379–2390.

71. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013;369:2391–2405.

72. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood*. 2016;127:1325–1335.

73. Elf S, Abdelfattah NS, Chen E, et al. Mutant calreticulin requires both its mutant C-terminus and the thrombopoietin receptor for oncogenic transformation. *Cancer Discov.* 2016;6:368–381.

74. Araki M., Yang Y., Masubuchi N., Hironaka Y., Takei H., Morishita S., et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016; 127, 1307-1316.

75. Araki M., Yang Y., Imai M., Mizukami Y., Kihara Y., Sunami Y., et al. Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation. *Leukemia* 2019; 33, 122-131.

76. Di Buduo CA, Abbonante V, Marty C, et al. Defective interaction of mutant calreticulin and SOCE in megakaryocytes from patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2019.

77. Pronier E., Cifani P., Merlinsky T. R., Berman K. B., Somasundara A. V. H., Rampal R. K., et al. Targeting the CALR interactome in myeloproliferative neoplasms. *JCI Insight* 2018.

78. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood.* 2014;123:1544-1551.

79. Al Assaf C, Van Obbergh F, Billiet J, Lierman E, Devos T, Graux C, et al. Analysis of phenotype and outcome in essential thrombocythemia with CALR or JAK2 mutations. *Haematologica.* 2015 Jul;100(7):893-897.

80. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2014; 124:2611–2612.

81. Gangat N, Wassie EA, Lasho TL, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia: Prognostic interaction with age and thrombosis history. *Eur J Haematol*. 2015;94:31–36.

82. Torregrosa JM, Ferrer-Marín F, Lozano ML, et al. Impaired leucocyte activation is underlining the lower thrombotic risk of essential thrombocythaemia patients with CALR mutations as compared with those with the JAK2 mutation. *Br J Haematol.* 2016;172:813–815.

83. Pietra D, Rumi E, Ferretti VV, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2016;30:431–438.

84. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol.* 2016;91:681–686.

85. Alvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, et al. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2017;178:764-771.

86. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2016;91:503–506.

87. Andrikovics H, Krahling T, Balassa K, Halm G, Bors A, Koszarska M, et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica.* 2014 Jul;99(7):1184-90.

88. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011 Jun 2;117(22):5857-9.

89. Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL, Williams GM, Carbonell MM, Pratti AF. CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1- negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology.* 2018 May;23(4):208-211.

90. Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Shirane S, et al. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2018 Jun;107(6):673-680.

91. Monte-Mor Bda C, Ayres-Silva Jde P, Correia WD, Coelho AC, Solza C, Daumas AH, et al. Clinical features of JAK2V617F- or CALR-mutated essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2016 Sep;60:74-77.

92. Bertozzi I, Peroni E, Coltro G, Bogoni G, Cosi E, Santarossa C, et al. Thrombotic risk correlates with mutational status in true essential thrombocythemia. *Eur J Clin Invest*. 2016 Aug;46(8):683-689.

93. Limsuwanachot N, Rerkamnuaychoke B, Chuncharunee S, Pauwilai T, Singdong R, Rujirachaivej P, et al. Clinical and hematological relevance of JAK2 V617F and CALR mutations in BCR-ABL-negative ET patients. *Hematology.* 2017 Dec;22(10):599-606.

94. Pérez Encinas MM, Sobas M, Gómez-Casares MT, Abuin Blanco A, Noya Pereira MS, Raya JM, et al. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia is associated with the type of CALR mutation: A multicentre collaborative study. *Eur J Haematol*. 2021 Mar;106(3):371-379.

95. Kim BH, Cho YU, Bae MH, Jang S, Seo EJ, Chi HS, et al. JAK2 V617F, MPL, and CALR Mutations in Korean Patients with Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis. *J Korean Med Sci.* 2015 Jul;30(7):882-888.

96. Ceylan C, Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Ugur MC, Ozer O. JAK2V617F, CALR and MPL515L/K mutations and plateletcrit in essential thrombocythemia: A single centre's experience. *Int J Clin Pract.* 2021 Apr;75(4):e13834.

97. MPN Spanish Group (GEMFIN). Alvarez-Larrán A, Angona A, Andrade-Campos M, Soledad Noya M, Teresa Gómez-Casares M, Cuevas B, et al. Cytoreductive treatment in patients with CALR-mutated essential thrombocythaemia: a study comparing indications and efficacy among genotypes from the Spanish Registry of Essential Thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(6):988-996.

98. Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Dosquet C, Giraudier S, Schlageter MH, et al. Clinical and molecular response to interferon-α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood*. 2015 Dec 10;126(24):2585-91.

99. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood.* 2019 Oct 31;134(18):1498-1509.

100. Zhang Y, Han Y, Teng G, Du C, Gao S, Yuan W, Zhang L, Bai J. Incidence and risk factors for second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer Med*. 2023 Apr;12(8):9236-9246.