

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyeloproliferatif hastalıklar (MPH) pluripotent hematopoetik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, hematopoetik hücre dizi öncü hücrelerinin düzensiz proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile birlikte sıklıkla sekonder miyelofibrozis ve nadiren de lösemik dönüşümle karakterize klonal hematolojik hastalıklardır (1). İlk kez 1951’de miyeloproliferatif bozuklukları William Dameshek tanımlamıştır. Kronik miyelositik lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibrozis (PMF) ve eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu) bu gruptaki hastalıklar olarak değerlendirmiştir (2). Yıllar içerisinde eritrolösemi, akut eritroid lösemi veya onun varyantları olarak tekrar tanımlanmıştır. Diğer 4 hastalık ise klasik MPH olarak adlandırılmıştır (3).

Kronik miyeloid neoplazmların revize edilmiş 2008 WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmasında ‘hastalık’ terimi, MPH’da ‘neoplazm’ tanımı ile yer değiştirmiştir. Yani ‘MPH’ günümüzde miyeloproliferatif neoplazm (MPN) olarak kabul edilmektedir (4). Bununla birlikte, Philadelphia (Ph) kromozomu ve bcr/abl translokasyon varlığı ve kendine özgü klinik özellikleriyle KML ayrı bir hastalık olarak görülmektedir (5).

MPH’da tromboembolik ve hemorajik olaylar en önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu sık görülen komplikasyonlardır (6-10). PV’da %10-12, ET’da %3-4, KML’de %4-6 oranda sekonder miyelofibrozis görülür (11,12). ET’da %1’in altında, PV’da %6, PMF’de %10 ve KML’de %4 (%10 oranında hasta tanı anında blastik fazdadır) oranda sekonder lösemik dönüşüm görülür (9,10,13-16).

KML dışı MPH için 2008 WHO tanı kriterlerindeki değişikliklere (Janus Kinaz 2) JAK2 mutasyonlarının bulunması öncülük etmiştir (17-19). Çünkü JAK2 mutasyonu miyeloid neoplazmlara spesifiktir ve polisiteminin diğer nedenlerinde bulunmamaktadır (20). Bu nedenle JAK2 mutasyonun PV tanısı için sensitif bir tanısal belirteç olduğu düşünülmüştür (21-23) Ancak miyeloid neoplazmlar içinde JAK2 mutasyonu PV için özgül değildir. ET, PMF veya belirgin trombositozun eşlik ettiği refrakter anemi ring sideroblastlı (RARS-T) hastaların yaklaşık %50’sinde ve diğer miyeloid neoplazmlardan Ph negatif KML’de %19, megakaryositik akut miyeloid lösemide %18, kronik miyelomonositik lösemide (KMML)

%18, miyelodisplastik sendromda (MDS) %1 olarak görülmektedir. Akut miyeloid lösemi (AML) ve Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de mutasyon %1'in altında saptanmıştır (24-27).

Bu tezde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AD), Hematoloji Bilim Dalı tarafından uygun kriterlere göre tanı koyulmuş KML dışındaki 104 Ph kromozomu negatif MPH hastasında yapılan retrospektif çalışma ile tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar, sekonder miyelofibroz ve lösemik dönüşüm gibi komplikasyonların gelişimi, sağkalım, sağkalımı etkileyen faktörler, ölüm nedenleri, JAK2 mutasyonunun tanıda yeri ile sağkalım ve komplikasyonlar üzerine etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2001 yılında WHO sınıflandırması kronik miyeloid neoplazmları dört ayrı sınıfa ayırmıştır. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), MDS, MDS/MPH ve mast hücre hastalığı (MHH). KMPH bölümü dört klasik MPH'ı (KML, PV, ET ve PMF) ve aynı zamanda da kronik nötrofilik lösemi (KNL), kronik eozinofilik lösemi (KEL)/hipereozinofilik sendrom (HES) ve sınıflandırılmayan KMPH'ı içerir (28). KMPH'daki ortak özellik etkili klonal miyeloproliferasyon (granülositoz, trombositoz, eritrositoz) iken diseritropoez, dismiyelopoez veya monositozu içermemektedir. Bu son üç özellikten (diseritropoez, dismiyelopoez veya monositoz) birinin varlığı hastalığın MDS veya MDS/MPH bölümünde değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır (29)

MDS/MPH eritroid ve/veya granülositik displazi ile karakterizedir. Bununla birlikte MDS'den farklı olarak, sıklıkla lökositoz ve/veya monositoz olmak üzere efektif miyeloproliferasyonunun periferik kan bulguları mevcuttur. Yani MDS/MPH'lı hastalar hem MDS hem de KMPH karakteristik özelliklerini sergilemektedir. MDS/MPH, juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), atipik kronik miyeloid lösemi (aKML) ve sınıflandırılmayan MDS/MPH'ı kapsamaktadır (28). MDS/MPH alt bölümlerinde olduğu gibi, hem KMML hem de JMML'de tanılar periferik kan monositozunu (monosit sayısı $\geq 1.000.000/\text{mm}^3$) gerektirir. aKML'de, bcr/abl negatiftir. Granülositoz ve granülositik displazi vardır. MDS/MPH sınıflandırılmayan, hem MDS hem de MPH'nin karakteristik histolojik özelliklerini gösteren klinik fenotipi oluşturmaktadır (30). KMML, JMML veya aKML'nin tanısal kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır. MDS/MPH sınıflandırılmayan, RARS-T'nin WHO geçici antitesini içermektedir; bununla birlikte RARS-T teriminin kullanılması

hem diseritropoezi (ring sideroblastlara ek olarak) hem de ET, PV veya PMF'dekine benzer şekilde megakaryositleri gösteren hastalarla sınırlı olmalıdır (31).

Kronik miyeloid neoplazmların revize edilmiş 2008 WHO sınıflandırma sisteminde, 'hastalık' terimi giriş bölümünde belirtildiği gibi hem KMPH hem de MDS/MPH'da, 'neoplazm' deyimini ile yer değiştirmiştir; yani 'KMPH' günümüzde 'miyeloproliferatif neoplazm (MPN)' olarak ve 'MDS/MPH' ise 'miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm (MDS/MPN)' olarak ifade edilmektedir. Ek olarak, MPN kategorisi günümüzde MHH'nı kapsamaktadır. Bununla beraber daha önceki KEL/HES'un KPMH alt kategorisi günümüzde HES, eozinofili ve trombosit kökenli büyüme faktörü alfa (PDGFR- α), trombosit kökenli büyüme faktörü beta (PDGFR- β) ve fibroblast büyüme faktörü-1 (FGFR-1) anormallikleriyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmları kapsamaktadır (Tablo I) (4,32).

HES ve KEL, MPNs, halen MPN'in alt gurubu olarak kalmıştır. Bu düzenlemelerle özellikle vurgulanmak istenenler, KMPH'nın neoplastik doğası nedeniyle 'hastalık' terimi 'neoplazma' dönüşmüştür. Sınıflandırılmayan miyeloproliferatif neoplazmlar (MPNs)'ın diğer üyelerine benzer şekilde MHH'nın başka bir klonal kök hücre hastalığı olduğu ve primer eozinofilili hastalar arasında moleküler olarak farklı kategorilerin varlığı gösterilmiştir (33).

POLİSİTEMİA VERA

PV eritrosit kitlesinde artış ile karakterize klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır (34). Yıllık insidansı 100.000'de 0.5-2'dir. Erişkin yaş gurubundaki yıllık insidansı 100.000'de 18'dir (35). Doğu Avrupa Yahudilerinde daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 60 olmakla birlikte yetişkinler arasında sık görüldüğü hiçbir özel yaş gurubu bulunmamaktadır. Erkeklerde daha sıktır (36).

PV tek bir multipotent hematopoetik hücrenin onkojenik dönüşümü sonucu gelişir. PV'lı hastalardan elde edilen erken eritroid öncü hücrelerinin (BFU-E ve CFU-E) kültür ortamlarında eritropoetin olmaksızın çoğalabildikleri gösterilmiştir (37). Normal eritroid progenitör hücrelerin aksine, PV eritroid progenitör hücreleri, insülin-like büyüme faktörü I'e karşı olan hipersensitiviteye bağlı olarak, eritropoetin yokluğunda in vitro büyümektedir. PV eritroid progenitör hücreleri, bir antiapoptotik protein olan bcl-XL'nin up-regülsayonuna bağlı olarak, eritropoetin deprivasyonu ile uyarılarak meydana gelen apoptoza karşı daha

dirençlidir. Bu eritroid progenitör hücreler normale göre daha hızlı bölünmez, ancak normal olarak ölmedikleri için birikirler (38). Ek olarak, transforme olmuş hematopoetik progenitör hücreleri, klonal hâkimiyet gösterirler. Bilinmeyen mekanizmayla normal hemotopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunu önlerler (39). Böylece, çevresel kanın olgunlaşmış elemanları, yalnızca transforme olmuş klonun soyundan gelenlerinden oluşur.

Tablo I. Miyeloid neoplazmların 2008 (WHO) sınıflandırma şeması

1. Akut miyeloid lösemi
 2. Miyelodisplastik sendromlar (MDS)
 3. Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN)
 - 3.1 Kronik miyelositik lösemi
 - 3.2 Polisitemi vera
 - 3.3 Esansiyal trombositoz
 - 3.4 Primer miyelofibrozis
 - 3.5 Kronik nötrofilik lösemi
 - 3.6 Kronik eozinofilik lösemi, başka şekilde sınıflandırılmamış
 - 3.7 Hipereozinofilik sendrom
 - 3.8 Mast hücre hastalığı
 - 3.9 MPNs (sınıflandırılmayan)
 4. MDS/MPN
 - 4.1 Kronik miyelomonositik lösemi
 - 4.2 Juvenil miyelomonositik lösemi
 - 4.3 Atipik kronik miyeloid lösemi
 - 4.4 MDS/MPN, sınıflandırılmayan
 5. Eozinofili ve PDGFR- α , PDGFR- β veya FGFR1 anomalileriyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmlar
 - 5.1 PDGFR- α yeniden düzenlemeyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmlar
 - 5.2 PDGFR- β yeniden düzenlemeyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmlar
 - 5.3 FGFR1 yeniden düzenlemeyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmlar (8p11 miyeloproliferatif sendrom)
-

Hastaların %30'unda tanı anında 20q, trisomi 8, trisomi 9p ve 13q- gibi çeşitli karyotip anormallikler saptanır. Hastalığın seyri sırasında yeni gelişen karyotip anormallikleri PMF veya lösemik dönüşüm açısından anlamlı olabilir (40). Saptanan bu karyotip anormallikleri özellikle klorombusil ve busulfan kullanımıyla da ilişkilendirilmiştir. Miyelosupresif tedavi alan hastalarda %45, almayanlarda %17 kromozom anormallikleri saptanmıştır (41).

PV etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. KML gibi hastalıkla ilişkilendirilmiş özgül bir kromozomal anormallik bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda BCL-XL ve polistemi rubra vera-1 (PRV-1) spesifik genlerin ekspresyonu gösterilmiştir (42-43).

Bazı araştırmacılar JAK2V617F allelinin PV, ET, ve PMF'li hastaların çoğunluğunda mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum JAK2 mutasyonu olarak tanımlanmıştır (44-47).

JAK2'deki mutasyon bir guaninin timidine yer değiştirmesidir. JAK2'nin kodon 617'sinde valinin fenilalanine yer değiştirmesi ile sonuçlanır. Mutasyon germ serisinde bulunmaz, bu durum JAK2V617F hematopoetik kompartmanda bir somatik hastalık alleli olarak kazanılmış olduğu şeklindedir. Çoğu sitokin reseptörleri birden fazla JAK kinaz ile ilişki kurabilir, fakat JAK2-eksik miyeloid öncüllerin eritropoetin (EPO), trombopoetin (tpo) veya granülosit-monosit koloni stimulan faktöre cevap veremediği ve JAK2 eksikliğinin definitif eritropoezin yokluğu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (48). Bu veri JAK2'nin miyeloid hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında baskın JAK kinaz olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, JAK2'de mutasyon kazanılması çeşitli miyeloid malignensi spektrumunda gözlemlenmektedir (49). MPH'da veya diğer insan malignensilerinde günümüze kadar bu kodonda alternatif başka bir mutasyon tanımlanmamıştır. JAK2 mutasyonu PV'lı hastalarda yaklaşık olarak %95'inde bulunur (50). William Vainchenker öncülük ettiği çalışmada PV'da hematopoetik öncü hücrelerinde JAK2'nin küçük molekül veya siRNA bağımlı inhibisyonunun endojen eritroid koloni oluşumunu iptal ettiğini gözlemlemişlerdir (51). Kralovics ve arkadaşlarının (52) kromozom 9p24'ün kazanılmış üniparenteral dizomisinin PV'li hastalarda yaygın olduğunu göstermişlerdir.

Hastalık çoğu olguda rutin yapılan laboratuvar analizleri sırasında tesadüfen bulunan hemoglobin yüksekliği sonucu saptanır. PV semptomları artmış kan viskozitesine, splenomegaliye, kanama ve hipermetabolik olaylara bağlı olabilir (53). En sık görülen semptomlar; başağrısı (%48), halsizlik (%47), kaşıntı (%43), baş dönmesi (%43), kilo kaybı

(%29), parestezi (%29), nefes darlığı (%26), eklem semptomları (%26), epigastrik rahatsızlık hissidir (%24) (23).

Artmış kan viskozitesi: Artan eritrosit kitlesi kan viskozitesinin artmasına yol açar. Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozuklukları (bulanık görme), bayılma atakları, parmak uçlarında uyuşma ve hissizlik, efor dispnesi ve halsizlik artmış kan viskozitesine bağlı görülebilecek semptom ve bulgulardır. Baş ağrısı en sık görülen nörolojik semptomdur (53-54). Bazı hastalarda PV'nın ortaya çıkış belirtisi venöz veya arteriyel tromboz olabilir. İtalyan Polistemi Çalışma Gurubunun 1213 hastanın %90'ında trombotik olay görülen çalışmasında; PV'da venöz trombozlar %38.5, fatal olmayan arteriyel trombozlar %50.5 olarak saptanmıştır. Fatal trombozların %80'i arteriyeldir (9). Hastalarda Budd-Chiari sendromu görülebildiği gibi Budd-Chiari sendromu gelişen bütün hastalarda PV'dan şüphelenilmelidir (55). Hastalar periferik arter trombozu, koroner arter trombozu, serebrovasküler olaylara bağlı semptomlarla başvurabilirler.

Splenomegali: Olguların yaklaşık üçte ikisinde görülür (53). Sol üst kadranda hassasiyet, erken dolgunluk, ağrı ve şişkinlik gibi belirtiler verebilir. Fizik muayenede splenomegalinin belirlenmesi PV tanısı için eskiden major kriter olarak alınırken 2008 kriterlerinde dalağın durumu kriter olarak alınmamıştır (4,29).

Kanamalar: PV'lı hastalarda sıktır (56). Daha çok cilt, mukoz membran ve gastrointestinal sistemde görülür. Ekimoz en sık görülen kanama bulgusudur. Gastrointestinal masif kanamalar görülebilir. Kanamalar kullanılan antiplatelet ilaçlar, bazofili, hiperhistaminemi, H.pylori gibi nedenlerle ilişkilidir (57-58).

Hipermetabolizma: Hiperürisemi sık görülür. Buna bağlı olarak gut ve böbrek taşları ortaya çıkabilir. Ayrıca gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlara yol açabilir (4).

Cilt bulguları : Ekimoz sık görülen bir bulgudur. Banyo sonrası ortaya çıkan kaşıntı (akuojenik pruritis) PV'nın klasik belirtisidir (59). Aspirine yanıtı, parmak uçlarında belirginleşen kırmızılık ve yanma hissi olan eritromelalji, PV'da rastlanır (60). Bunun dışında kuru deri, egzema, akneiform ve ürtikeryal değişiklikler, akne rozase, akne ürtikata, ürtikerya pigmentosa, lösemi kutise benzer nodüler erupsiyonlar görülebilir (53).

Kardiyovasküler sistem bulguları: Kardiyak verim ve işlev normaldir. Hipertansiyon PV'lı hastalarda sık görülür. Sistolik kan basıncı yüksekliği (>140 mmHg) %72, diyastolik kan basıncı yüksekliği (>90mmHg) %32 oranında görülür (53). PV'lı hastalarda

ekokardiyografide %77 kapak lezyonları saptanmıştır. En sık etkilenen kapaklar, mitral ve aort kapaklarıdır. En sık görülen ekokardiyografik bulgu ise kapaklarda görülen kalınlaşmalardır (61). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda kalp kapak anormalliklerinin PV'lı hastalarda prevalansında artış saptanmamıştır (62). PV'lı hastalarda normal popülasyona göre miyokard infarktüs riskinde artış mevcuttur (63).

Hemoglobin (Hb) düzeyleri erkeklerde 18.5g/dl'in ve kadınlarda 16.5g/dl'in, hematokrit (Hct) değerleri ise yaş, cinsiyet ve bulunduğu yükseklik için referans oranına göre 99 percentil üzerindedir (4). Periferik yaymada eritrosit görünümü genellikle normaldir. Anizositoz, polikromotofili, bazofilik noktalanma görülebilir. Gastrointestinal kan kaybı olan veya flebotomi tedavisi alan hastalarda eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyinden bağımsız olarak artabilir. Kan kaybı sonrasında demir eksikliği anemisi gelişebilir. Çekirdekli eritrositler hastalığın erken döneminde periferik kanda mevcut değildir. Sekonder miyelofibrozis gelişirse periferik kanda lökoeritroblastik kan tablosu izlenebilir (53).

Eritrosit kitlesi nükleer tıp laboratuvarlarında ml/kg olarak yapılmaktaydı. Ancak son öngörülerde; ICSH (International Council for Standardization in Haematology) kriterlerine göre her hasta için boy, kilo ve vücut yüzeyi göz önüne alınarak, o hasta için beklenen ortalama eritrosit kitlesi hesaplanmaktadır (64). Genellikle hematokrit artışına paralel olarak artmıştır. Radyoaktif krom (Cr^{51}) ya da radyoaktif fosfor (P^{32}) ile işaretlenerek saptanan eritrosit kitle indeksi belirgin olarak artmış; plazma hacmi normal veya azalmıştır. Bu artış PV dışında non-klonal eritrositozu olan hastalarda çok daha enderdir. Bu nedenle gerçek (absolüt) eritrositozun kesin olarak tanısını koymak için hem eritrosit kitlesi, hem de plazma volümü ölçümlerini aynı anda yapmaya gerek vardır. Gerçek (absolüt) eritrositozu olan hastaların ölçülen eritrosit kitlesi, o hasta için ortalama beklenen normal eritrosit kitlesinin %25'inden fazla artmıştır (53). PV'lı hastalarda erkeklerde >36ml/kg, kadınlarda >32ml/kg'dır. Eritrosit kitlesi'nin ölçümü gerekli olan radyoizotopların yaygın olarak bulunamaması dolayısıyla her laboratuvarında yapılamamaktadır. Bu nedenden dolayı WHO'nun 2002 ve 2008 senesinde yayınlanan tanı kriterleri arasından eritrosit kitle ölçümünü çıkartarak hemoglobinin erkeklerde >18.5, kadınlarda >16.5g/dL olması kriteri getirilmiştir (4). Eritrositoz, PV'nin karakteristik bir özelliği olmasına rağmen, birçok PV hastasında eritroid, megakaryosit ve granülosit serinin proliferasyonu ile birlikte tüm üç seride de artış görülür. Hastaların yarısında lökositlerde de (ön planda miyelosit ve metamiyelositlerin artması şeklinde) artış görülebilir. Miyeloblast genellikle görülmez.

Bazofil, eozinofil, monosit de hafif artış görülebilir (53). Orta dereceli bir trombositoz hastaların %80'inde tabloya eşlik edebilir. PV'lı hastalarda trombosit yaşam süresinde kısalma, von Willebrand faktör (vWf) multimerlerinde değişiklik, kazanılmış von Willebrand sendromu, trombosit agregasyon faktör eksikliği, trombosit tromboksan üretim artışı, trombosit faktör 3 eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitör 1 seviyesinde artma ve azalma olabilmektedir (65). Kan viskozitesi normale göre artmıştır. Normal değeri 1055-1065 cP'dir. PV'da genellikle 1075-1080 cP'dir (53).

Serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi yüksek bulunabilir (4). Serum B₁₂ vitamin düzeyi yüksek bulunabilir ve transkobalamin artışı ile ilişkilidir (35). Ayırıcı tanıda yardımcı bir diğer laboratuvar testi serum EPO seviyesinin ölçülmesidir. Serum EPO seviyesi PV'lı hastaların %80'inde düşük bulunur, sekonder polistemi olgularında normal veya artmış bulunur (66).

Kemik iliği (Kİ) aspirasyon ve biyopsisi, PV'da spesifik bir teşhis bilgisi için gerekli değildir. PMF veya başka bir hastalığın dışlanması için yapılabilir. Yapıldığı takdirde, PV'da kemik iliği hipersellülerdir. Eritroid dizide daha belirgin olmak üzere tüm hücre dizilerinde artış gözlenir. Kemik iliği demir depoları azalmıştır (67). PV tanısı için daha önceden kullanılan klinik ve laboratuvar tanı kriterleri mevcuttu (Tablo II-III) (29,68). Ancak bu kriterler 2008 WHO sınıflandırma şeması (Tablo IV) ile yenilendi (4).

Tablo II. Polisitemi Vera Çalışma Gurubu (PVSG) 1967'deki tanı kriterleri

- 1- Artmış eritrosit kütlesi (beklenen değer ortalamasının > %25'i
- 2- Normal arteriyel oksijen saturasyonu (>%92)
- 3- Splenomegali
- 4- Trombositoz (>400.000/mikrolitre) ve lökositoz (12.000/mikrolitre)
- 5- Kemik iliği hipersellüleritesi (küme yapmış, matür, hiperlobüle nükleus içeren megakaryositler), boyanabilir demir gösterilememesi
- 6- Azalmış EPO düzeyi
- 7- Eritroid koloni oluşumu ile gösterilen anormal kemik iliği proliferatif kapasitesi
- 8- Hematopoetik hücre klonalitesi
- 9- Trombosit mpl ekspresyon kaybı
- 10- Granülosit PRV-1 mRNA ekspresyonunda artma

1. kriterin ve diğer kriterlerden herhangi 3'ünün olması PV için tanısız kabul edilmekteydi

Tablo III. WHO 2001 PV sınıflandırma şeması

Major kriterler:

- 1- Artmış eritrosit kütlesi (beklenen değer ortalamasının $> \%25$ 'i veya $Hb > 18.5$ g/dl (erkeklerde), $Hb > 16.5$ g/dl (kadınlarda)
- 2- Splenomegali
- 3- Kemik iliğinde Ph kromozomu veya BCR/ABL dışında klonal genetik anormallik
- 4- İn vitro endojen eritroid koloni büyümesi

Minör kriterler:

- 1- Trombosit sayısı > 400.000 / mikrolitre
- 2- Kan beyaz küre sayısı > 12.000 /mikrolitre
- 3- Kemik iliği biyopsisinde megakaryositik ve eritroid hiperplazi ile panmiyelozis
- 4- Düşük serum eritropoetin seviyesi

1. kriterlerle birlikte diğer 1 major kriterin olması veya 1. major kriterle beraber 2 minör kriteri olması PV için tanısaldır.

Tablo IV. WHO 2008 PV sınıflandırması

Major kriterler:

- 1- $Hb > 18.5$ g/dl (erkeklerde), $Hb > 16.5$ g/dl (kadınlarda) veya Hb veya $Htc > 99$ percentil (yaş, cinsiyet ve bulunduğu yükseklik için referans orana göre) veya $Hb > 17$ g/dl (erkeklerde), $Hb > 15$ g/dl (kadınlarda) temel değerinden ≥ 2 g/dl devamlı artış ile birliktelik gösteriyorsa ve bu durum demir eksikliğinin düzeltilmesine bağlı değilse veya Yükselmiş kırmızı hücre kitlesi ortalama normal beklenen değer $> \%25$
- 2- JAK2V617F veya benzer mutasyon varlığı

Minör kriterler:

- 1- Kemik iliği üçlü seri miyeloproliferasyonu
- 2- Serum EPO düzeyinin normalin altında olması
- 3- Endojen eritroid koloni büyümesi

Tanı: Her iki major ve bir minör kriter yada ilk major kriter ve 2 minör kriter bulunmasıyla tanı konur.

Eritrositoz olan bir hastaya yaklaşımda JAK2 için periferal kanda mutasyon taraması ve serum eritropoetin ölçümü ile önerilen algoritim Tablo V’de verilmiştir (4).

PV, genellikle klinik gidişatın onlarca yıl sürebildiği, asemptomatik olabildiği gibi komplikasyonlarla birlikte agresif seyredebilen bir hastalıktır. Hemogloblin seviyesini erkeklerde 14g/dl ve kadınlarda 12 g/dl’de tutmaya çalışmak, trombotik komplikasyonlardan kaçınmak için zorunludur (35). Bu nedenle çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Ancak hemogloblin seviyesini çok fazla düşürmek serebral hipoperfüzyona neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır. PV tedavisi için hastalık aktivitesine ve risk faktörlerine göre çeşitli algoritimler belirlenmiştir. (Tablo VI) (23).

Tablo VI. PV’da risk kategorileri ve tedavi yönetimi

A- Düşük risk: Düşük doz aspirin + Flebotomi

B- Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm³ den fazla: Düşük doz aspirin (edinsel von Willebrand hastalığı riski mevcut) + Flebotomi

C- Yüksek risk (60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü): Düşük doz aspirin + Flebotomi + Hidroksiüre

1) Flebotomi: PV’nın primer tedavisidir. Flebotomilerle yaratılan demir eksikliği sonucu hematokrit kontrol altında tutulmaya çalışılır. Her 2-3 günde bir 250-500 ml kan alınarak hematokrit %42-45 seviyesine çekilmeye çalışılır (69). 50 yaş altı ve daha önce tromboz öyküsü olmayan hastaların sadece flebotomi ile tedavi edilebileceği önerilmektedir (70). Yaşam sürelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece flebotomi ile tedavi edilen hastalarda 12.6 yıl, radyoaktif P³² ile tedavi edilen hastalarda 10.9 yıl, klorambusil tedavisi alanlarda 9.1 yıl olarak saptanmıştır. Akut lösemi, flebotomi tedavisi alanlarda %1.5, klorambusil tedavisi alanlarda %14.2, radyoaktif P³² ile tedavi edilen hastalarda ise %9.6 olarak saptanmış (71).

2) Hidroksiüre: PV tedavisinde en sık kullanılan miyelosupresif ajandır. Supresif etkisi kısa sürelidir. Kısa etkili olduğundan kullanımı güvenilirdir. Kemik iliği fazla baskılandığında ilaç kesildikten birkaç gün veya hafta içinde kan tablosu düzelir. Alkilleyici ajan olmadığından diğer miyelosupresif ajanlara göre lösemik dönüşüm potansiyeli daha düşüktür (72). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda endike olan sitotoksik ajandır (73).

Hidroksiüenin flebotomiyle tedavi edilen hasta serilerine göre daha düşük tromboz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Önerilen doz 10-30mg/kg/gündür. Başlangıç dozu 500mg/gün, günde 1 veya 2 doz olarak verilir. Klinik gereksinime göre dozu ayarlanır (23).

3) Düşük doz aspirin: Düşük doz aspirin (40-325mg/gün) tromboz gelişimini önlemek için önerilmektedir. Daha yüksek dozlarda hemoraji riski artmaktadır (75). Trombosit sayısı 1.000.000/mm³ ve üzerinde olan ve kazanılmış von willebrand sendromu riski olanlarda aspirin kullanımıyla hemorajiler görülebilir (23).

4) Radyoaktif fosfor: Flebotomiye tolere edemeyen veya refrakter olan yaşlı hastalarda oral yolla verilen radyoaktif fosfor tedavisi hematokrit düzeylerini kontrol altında tutmak için kullanılabilir (71). Bu tedaviyle AML'ye dönüşüm ve sekonder miyelofibrozis riskinde artış gösterilmiştir (76). Ancak bu risk 5-7 yıldan önce görülmez. Genç hastalarda önerilmemektedir (77).

5) İnterferon alfa: Genellikle hidroksiüreye refrakter ve tolere edemeyen vakalarda, gebelerde, dirençli kaşıntılı olgularda kullanılabilir. Rekombinant interferon alfa'nın haftada 3 kez 3 milyon ünite başlangıç dozunda kullanımı, PV'lı hastaların %50'sinde ve üzerinde terapotik yanıt sağlamaktadır (78,79).

6) Anagrelid: Seçici olarak trombosit üretimini (megakaryopoezisi) inhibe eder. Hidroksiüreye ve interferona refrakter vakalarda tercih edilir (80). Günlük ortalama dozu 2-4mg (maksimum 6-8mg)'dır. Kardiyak yan etkiler sıktır. Hipertansiyon, postural hipotansiyon ve sıvı tutulumuna bağlı kalp yetmezliği bulguları sık olup bradikardi ve çarpıntı da görülebilir. Gastrointestinal sitemde görülen en sık yan etkiler, ishal, bulantı, ağız kuruluğu ve kusmadır. Nörolojik yan etkiler de sık olarak gözlenir. Somnolans, baş dönmesi sık olup, nadir olarak ekstrapiramidal sendrom, ajitasyon, uykusuzluk, kişilik bozukluğu, distoni ve vertigo görülebilir (81,82).

PV'lı hastalarda ortalama yaşam süresi 15 yılı geçmektedir (11). Ölüm nedenleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9,83,84). Tablo VII'de PV'lı hastalarda çeşitli çalışmalardaki ölüm nedenleri gösterildi.

Tablo V. Eritrositozlu hastaya yaklaşım algoritmi

JAK2V617F mutasyonu	Serum EPO düzeyi	PV tanı olasılığı
Pozitif	Düşük	İhtimal yüksek, Kİ biyopsisi tanı ihtimalini artırır. Ancak yapılması esas değildir
Pozitif	Normal veya yüksek	Olasıdır. Kİ biyopsisi yapılması tavsiye edilir.
Negatif	Düşük	İhtimal dahilindedir. Kİ biyopsisi veya JAK2 exon 12 mutasyon taraması önerilir. Eğer sonuçlar halen PV ile uyumlu değilse Epo-R mutasyonlu konjenital polistemi düşünmek gerekir
Negatif	Normal veya yüksek	İhtimal yok. VHL mutasyonlu konjenital polistemi dahil olmak üzere sekonder polistemi düşünmek gerek.

TABLO VII. Polisitemia Vera'da ölüm nedenleri

Ölüm nedenleri	PVSG(%)	GISP (%)	ECLAP (%)
Tromboz/Tromboemboli	31	29.7	26
Akut Miyeloid Lösemi	19	14.6	12.5
Diğer maligniteler	15	15.5	20
Hemoraji	6	2.6	4
Miyelofibrozis	4	2.6	0.5
Diğer	25	35	37

PVSG: Polycythemia vera Study Group (83).

GISP: Italiano Studio Policitemia (9).

ECLAP: European Collaborative on low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (84).

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ

Esansiyel trombositoz (ET); esansiyel trombositemi, idiopatik trombositoz, primer trombositoz, hemorajik trombositemi olarak da adlandırılan, etyolojisi bilinmeyen, pluripotent hematopoetik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, klinik olarak açıklanabilir bir neden olmaksızın trombosit sayısındaki artış ile karakterize hematolojik klonal bir hastalıktır (85). ET'un tahmin edilen yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 1-2'dir (35). Daha çok yaşlı hastalarda görülür. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 50-60'dır. Ancak 20-50 yaş arasında da görülebilir. Diğer MPH'a göre farklı olarak kadınlarda daha sık gözlenir (86).

TPO veya reseptörü (c-mpl) patogeneizde rol oynamamaktadır. ET'da serum TPO düzeyleri normal veya artmıştır. Kontrol popülasyon ve reaktif trombositozlu olgulardan farklılık göstermemektedir (87). ET'un klonalitesi, bu gen için hemizigot olan hastalarda glukoz-6-fosfat dehidrojenaz izoenzimlerinin kullanımıyla, X bağlantılı DNA polimorfizmlerinin kullanımıyla ve değişken olmasına rağmen non-random sitogenetik anormalliklerin ortaya çıkarılmasıyla tespit edilebilir (88). Kemik iliği karyotipi genel olarak normaldir. Ph kromozomunun ve bcr/abl translokasyonunun negatifliği KML tanısını dışlar. JAK2 mutasyonu ET'lu hastaların %50'sinde pozitif saptanır (24). Kromozomal anormallik olguların %5.3'ünde görülmüştür. Kromozomal anormalliklerden 1q, 20q, 21q anormallikleri görülürken ancak ET'a özgül kromozomal anomali saptanmamıştır (86).

Hastaların çoğunda trombositoz herhangi bir belirti vermeksizin genellikle rastlantısal olarak laboratuvar tetkikleri sırasında saptanır. ET için spesifik semptom veya bulgu yoktur (89).

Mikrovasküler oklüzyonlar: %30 oranında izlenir (89). Genellikle parmaklarda gelişir. Ağrı, akrosiyanoz, nekroz ve parmak uçlarında gangren ile karakterizedir. Eritromelalji sık rastlanan bir bulgudur (90). Migren, geçici iskemik ataklar, akral distezi, atipik göğüs ağrısı görülebilir (91).

Büyük damar trombozları: Tanı esnasında hastaların %11-25'inde, izlemde %11-22 oranında görülür (56). Daha çok alt ekstremitelerde görülse de koroner arterler, renal, mezenterik veya diğer arterlerin tutulumları da izlenir. Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) %4 oranında saptanır. Splenik ve alt ekstremitte venleri de trombozların görüldüğü bölgelerdir (92).

Kanama: Gastrointestinal, cilt, mukoza kanamaları sıktır. Nadiren büyük boyuttadır. Major kanamalar %2-7 oranında görülür. Kanama trombosit işlev bozukluğu, sekonder vWf eksikliği ve kullanılan antiplatelet ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (56).

Nörolojik olaylar: Baş ağrısı, pareteziler, geçici iskemik ataklar, görme bozuklukları ve konvülzyonlar gözlenebilir (91).

Fizik muayenede genellikle bir özellik yoktur. Hafif splenomegali saptanabilir. Parmak uçlarında renk değişikliği, eritromelalji ve gangrenler nadirdir.

Tanım olarak trombosit sayısının $450.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması gerekmektedir (23). Hastaların çoğunda $1.000.000/\text{mm}^3$ fazladır. Hemoglobin genellikle normaldir. Ama hafif bir anemi görülebilir. Hafif nötrofilik lökositoz görülür. Lökosit formülünde hafif sola kayma, eozinofili ve bazofili sıklıkla görülür. Dev, garip görünümlü trombositler, çekirdekli megakaryositler gözlenebilir (93). Lökosit alkalin fosfataz (LAP) skoru normal veya yüksektir. LDH ve ürik asit yüksek olma eğilimindedir. Belirgin trombositozu olan olgularda psödohiperkalemi görülebilir. Bu hastalarda elektrokardiyografi (EKG) değişikliği gözlenmez (85). Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir, ancak uzamış kanama zamanı ve bozulmuş trombosit agregasyonu gibi trombosit fonksiyonu anormallikleri görülebilir (94).

Kemik iliği hipersellülerdir. Belirgin megakaryosit artışı gözlenir. Artmış dev megakaryositler kümeleşmiş olarak görülür (95).

ET'u trombositozun çok daha yaygın görülen klonal olmayan ve reaktif türlerinden ayırt edecek klonal bir işaret yoktur. Trombositozla seyreden ama farklı bir prognoz ve tedaviye sahip olan diğer MPH'dan ayırt etmek için bazı klinik kriterler önerilmektedir (Tablo VIII).

2008 WHO sınıflamasıyla (Tablo IX) daha önce ET tanısı için kullanılan kriterler artık kullanılmamaktadır. Yeni kriterlerde tanı için trombosit sayısı alt sınır $600.00/\text{mm}^3$ 'den $450.000/\text{mm}^3$ 'e düşürülmüştür (4). $1.000.000/\text{mm}^3$ 'nin altındaki trombosit değerleri çok daha sık olarak trombozla ilişkili iken, daha yüksek trombosit sayımları öncelikle edinsel von Willebrand hastalığına bağlı hemoraji ile ilişkilidir (96).

Ortalama yaşam süresi 15 yılın üzerindedir (11). 60 yaşın üstünde, lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ ve üzeri olan, hemoglobin seviyesi normalin altında olan hastalarda yaşam süresi daha kısadır. Bu risk faktörleri olan hastalarda ortalama yaşam süresi 9 yıldır. Anemisi olan ve trombosit sayısı $1.500.000/\text{mm}^3$ ve üstü olan hastalarda lösemik dönüşüm

riski artmıştır. Bu risk faktörleri olmayanlarda lösemik dönüşüm riski %0.4 iken her iki risk faktörü de olanlarda bu oran %6.5'dur (97).

Birçok çalışmada ET'lu hastaların %50'sindeki JAK2 varlığı ile tanı esnasındaki ileri yaş, yüksek hemoglobin ve lökosit sayısı, polisitemik transfromasyon hızındaki artış arasında ilişki gösterilmiştir (24). ET'lu hastalarda JAK2 ile prognostik ilişki gösteren çalışmalar sınırlıdır. Yapılan büyük bir çalışmada ET'da JAK2 mutasyonunun arteriyel olmayan venöz trombozlarla ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (98). Bununla birlikte farklı iki büyük çalışmada JAK2 mutasyonu ile tromboz arasındaki ilişki gösterilmemiş olmakla birlikte karşıt görüşlerde bulunmaktadır (24,88).

Tablo VIII. Esansiyel trombositoz tanı kriterleri

1. Trombosit sayısı $> 600.000/ \text{mm}^3$
2. Reaktif trombositozu yol açabilecek altta yatan bir başka hastalık olmaması
3. Normal eritrosit kütle indeksi
4. Kemik iliğinde fibrozis görülmemesi
5. Ph kromozomunun ve bcr/abl translokasyonunun negatifliği
6. Splenomegali varlığı
7. Hipersellüler kemik iliği, multilobüle büyük megakaryosit kümeleri içeren megakaryositik hiperplazi
8. Demir eksikliği olmaması (kemik iliğinde yüksek demir skoru ve/veya normal serum ferritini)
9. Kadınlarda X kromozomu üzerinde bulunan genlerin restriksiyon fragman uzunluk polimorfizm analizi ile klonal hematopoezisin gösterilmesi
10. Anormal kemik iliği hematopoietik progenitor hücrelerin varlığı
11. Normal plazma C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri

ET için kriterlerden 1-5 veya 6-11 arası kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması tanısal idi.

Tablo IX. 2008 WHO Esansiyel Trombositoz sınıflandırma kriterleri

- 1- Trombosit sayısının $450.000/\text{mm}^3$ ve üstü olması.
 - 2- Büyük ve matür morfoloji ile birlikte megakaryosit proliferasyonu. Granülosit veya eritroid eritroid proliferasyon olmaması veya az olması.
 - 3- KML, PV, PMF, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için WHO kriterlerini karşılamaması.
 - 4- JAK2V617F veya diğer klonal markırların gösterilmesi veya reaktif trombositoz kanıtı olmaması.
-

ET tedavisi için hastalık aktivitesine ve risk faktörlerine göre çeşitli algoritmeler belirlenmiştir. (Tablo X) (23).

Tablo X. ET'da risk kategorileri ve tedavi yönetimi

A- Düşük risk (60 yaş altı, tromboz öyküsü olmayan, trombosit sayısı $1.000.000/\text{mm}^3$ 'den az) : Düşük doz aspirin

B- Düşük risk ama trombosit sayısı $1.000.000/\text{mm}^3$ den fazla: Düşük doz aspirin (edinsel von Willebrand hastalığı riski mevcut)

C- Yüksek risk (60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü): Düşük doz aspirin + Hidroksiüre

Düşük doz aspirin: Trombotik komplikasyonların önlenmesinde efektif adjuvan tedavi şeklidir. 40-325mg/gün olarak önerilir. Kanama riski açısından dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek trombosit sayımlarında öncelikle edinsel von Willebrand hastalığına yol açarak hemorajiye neden olabilir. Bu, ristosetin kofaktör aktivitesindeki azalmayla tespit edilebilir. (Ristosetin kofaktör aktivitesi $< \%30$) (85).

Hidroksiüre: Non-alkilleyici miyelosupresif bir ajandır. ET tedavisinde yüksek riskli hastalarda etkin bir tedavidir (80). Trombosit sayısını kontrol altında tutmak için önerilen doz 10-30mg/kg/gündür. Tedaviye başladıktan 2-6 hafta sonra trombosit sayısı düşmeye başlar. En önemli yan etkisi lökopenidir. İlaç kesildikten sonra düzelir. İdame dozu kan sayımlarına göre her hasta için bireyselleştirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin ile kombinasyonu önerilmektedir (23,99). Retrospektif çalışmalarda önerilen tedavi teröpetik hedef trombosit değeri $400.000/\text{mm}^3$ ve altıdır (100).

Anagrelid: ET için alternatif ajandır. Kemik iliği megakaryosit olgunlaşmasını inhibe ederek etki eder. Başlangıç dozu günde 2-4 kez olarak 0.5 mg olarak önerilmektedir. Doz 0.5 mg/hafta olarak artırılarak trombositoz kontrol altında tutulmaya çalışılır. Genellikle tolere edilebilen, yan etkileri hafif ve kısa süreli olan bir ilaçtır. Nadir de olsa miyokard infarktüsü ve konjesif kalp yetmezliği gelişebilir (81). PV ve ET vakalarında anagrelid kullanımı ve hidroksiüre kullanımını direkt kıyaslayan çok az çalışma vardır. ET de hidroksiüre kullanımının anagralide göre arteriyel tromboembolizmde, anagralid'in ise hidroksiüre'ye göre venöz tromboembolizmde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Anagralid tedavisinin daha kolay tolere edilebildiği ancak şiddetli kanama ile fibrotik dönüşüm ortaya çıkmasıyla daha fazla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (80).

Tromboferez: Trombosit sayısını hızlıca düşürür. Ciddi trombositozu ve akut komplikasyonları olan hastalarda önerilmektedir. Etkisi geçicidir. Trombosit sayısında genel olarak ribaund bir artışa yol açar. Diğer tedavilerle kombine edilmelidir. Amerikan Aferez Birliği (American Society for Apheresis; ASFA) kriterlerine göre trombosit sayısı > 1.000.000/mm³ hastalarda Class-II teröpetik aferez endikasyonu vardır (101).

İnterferon alfa: Hidroksiüreği tolere edemeyen hastalarda, gençlerde ve gebelik esnasında kullanılabilecek bir tedavi ajanıdır (102). Anormal megakaryosit klon proliferasyonunu baskılar. Megakaryosit sayısında azalmaya yol açar. Bireysel tolerans ve yanıtı göre doz düzenlemesi önerilmekle birlikte haftada 3 kez 3 milyon ünite subkutan doz uygulanır.

PRİMER MİYELOFİBROZİS

PMF; agnojenik miyeloid metaplazi veya miyeloid metaplazi ile birlikte miyelofibroz olarak da adlandırılan, bilinmeyen bir etyolojiye sahip, multipotent hematopoetik progenitor hücrenin klonal bir bozukluğudur. Kemik iliğinin fibrozisi, ekstrameduller hematopoez ile birlikte miyeloid metaplazi ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır (103). Yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 0.4-1.5'dur. Öncelikli olarak 60'lı ya da daha ileri yaşlarda görülmektedir. 3. dekatta % 2, 4. dekatta % 9 ve 5. dekatta % 29 oranında görülür (104).

Etyolojisi bilinmemektedir (105). Benzen ve hidokarbonlara maruziyet ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. İyonize radyasyonunda yol açacağı bilinmektedir. Hastaların %35-61'inde bir sitogenetik anomali gözlenmektedir. 20q- ve 13q- kromozom delesyonları en sık görülen sitogenetik anormalliktir (103). del(6)t(1;6) (q21-23;p21.3), 9p, trizomi 8 veya 9,

kısmi trizomi 1q gibi spesifik olmayan kromozom anormallikleri yaygın olmasına rağmen hiçbir spesifik sitogenetik anormallik ortaya çıkarılamamıştır. Anöploidi veya psödoploidi sıklıkla (106). JAK2 mutasyonu PMF'li hastaların %50'sinde pozitif saptanır. Sıklıkla homozigottur (24). MPLW515L/K olguların %5'inde pozitif saptanır (107).

Fibrozis, transforming büyüme faktörü (TGF) ve metalloproteinaz doku inhibitörleri ile osteoskleroz ise bir osteoklast inhibitörü olan osteoprotegerin ile ilişkilidir. Kemik iliği anjiogenezi, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) üretim artışına bağlı gelişir (108). PMF'da fibroblastlar neoplastik klonun bir parçası değildir. Artmış kollagen fibroblastlar tarafından salgılanır. Tip 1, 3, 4 ve 5 kollagen artar fakat tip 3 kollagen öncelikli olarak uniform artmıştır. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerin başlıcaları TGF beta, PDGF, epidermal büyüme faktörü (EGF), endotelial hücre büyüme faktörü (ECGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)'dür (109).

PMF ile ilgili spesifik semptom ve bulgu yoktur. Çoğu hasta asemptomatiktir (104). Genellikle splenomegali ve/veya rutin muayene sırasında saptanan anormal kan sayımlarının saptanması ile ortaya çıkar. Sıklıkla görülen belirtiler, halsizlik, kaşeksi, kilo kaybı, subfebril ateş ve gece terlemesidir. Belirgin splenomegali erken doyma hissine ve sol üst kadranda hassasiyete yol açabilir (110).

Artmış ekstramedüller hematopoez, karında asit, pulmoner hipertansiyon, intestinal veya üreteral obstrüksiyon, intrakraniyal hipertansiyon, perikardiyal tamponand, spinal kord kompresyonu ya da ciltte nodüllere neden olabilir. Hiperürisemi ve gut görülebilir (111).

En ciddi bulgu splenomegalidir (%80). Daha az rastlanmakla birlikte hepatomegali (%50) görülebilir. Peteşi, purpura ve portal hipertansiyon bulguları görülebilir (112).

Tanı sırasında çoğu hastada anemi mevcuttur. Hb seviyesi sıklıkla <10g/dl'dir ve hastaların % 20'sinde transfüzyon bağımlı anemi mevcuttur (113). Olguların yarısında granülositoza bağlı lökositöz görülebilir. Lökopeni (%7-22), eozinofili ve bazofili olabilir. Trombositöz (%13-31) ve trombositopeni (%21-37) görülebilir (105). Hastaların %10'unda trombosit değeri 1.000.000/ mm³'den fazla, %20'sinde ise lökosit sayısı 20.000/ mm³'nin üzerindedir. Periferik yaymada ekstramedullar hematopoezin karakteristik bulguları gözlenir (lökoeitroblastik kan tablosu). Gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler, dev trombositler, miyelosit ve promiyelositler, hatta miyeloblastlar da olabilir (114). Serum ürik asit, LDH, alkalin fosfataz (ALP) ve bilirubin değerleri artmış olabilir. LAP skoru düşük, normal ya da yükselmiş olabilir (115). Kemik iliği genellikle aspire edilemez (Dry tap). Biyopsi

değişkendir; fibrozisin belirgin olmadığı hipersellüler bir ilikten, tamamıyla fibrotik hatta osteosklerotik iliğe varan tablo görülebilir. Megakaryositler sayıca artmış ve displazik görünümündedir. Granülositler hiper veya hipolobülasyon, edinsel Pelger-Huet anomalisi ve nükleositolazmik asenkroni görülebilir. Karakteristik bir bulgu, dilate sinüsler içinde immatür hücre gruplarının bulunmasıdır (114). İlk oluşan kollajen retikülindir, gümüş boyası ile gözlenir. Daha sonra olgun kollajen yapılar ilikte depolanır. Bu tip kollajen trikrom boyası ile gösterilir (116).

PMF'den, splenomegali ve/veya miyelofitizis varlığı ile klinik olarak şüphelenilir. Kemik iliği incelemesinde tipik granülositik ve megakaryositik hiperplazi ile değişik derecelerde kemik iliği fibrozisi ve osteosklerozis görülür (104). Bcr/Abl negatiftir. JAK2 mutasyonu hastaların % 50'sinde pozitifdir. Sıklıkla homozigottur. Miyeloproliferatif hastalıkların 2008 WHO sınıflamasına göre PMF için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo XI) (4).

Tablo XI. 2008 WHO Primer Miyelofibrozis tanı kriterleri

Major kriterler:

1-Retikülün ve/veya kollojen fibrozisinin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipi veya retikülün fibrozisi yokluğunda megakaryosit değişimlerine artmış ilik selülaritesi, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez eşlik etmelidir (yani fibrotik PMF)

2-KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için WHO kriterlerini karşılamaması

3- JAK2V617F veya diğer klonal markırların gösterilmesi veya reaktif ilik fibrozu kanıtı olmaması

Minör kriterler:

- 1- Lökoeitroblastoz
 - 2- Artmış serum LDH
 - 3- Anemi
 - 4- Palpabl splenomegali
-

Tanı: Tüm 3 major + 2 minör kriter

Ortalama yaşam süresi 5 yıldır (1-15yıl). PMF'lu hastalar PV ve ET'dan çok daha kısa yaşam süresine sahiptir (16). Hastalığın doğal seyri, transfüzyona bağlı anemi ile birlikte ciddi kemik iliği yetmezliği ve artan organomegali şeklindedir. Hastalar akciğer başta olmak üzere doku enfeksiyonlarına yatkındır (104).

Hastaların yaklaşık %10'unda tedavinin genellikle etkisiz olduğu agresif bir lösemi formu gelişir. Lösemik dönüşümden itibaren ortalama 2.6 ay içinde hastaların % 98'inde buna bağlı ölüm söz konusudur. (117).

Hastalarda en sık ölüm nedenleri anemiye, enfeksiyonlara ve kanamalara neden olan kemik iliği yetmezliğidir (%22). Diğer sebepler ise; lösemik dönüşüm (%15), masif splenomegaliye bağlı portal hipertansiyondur (%11) (105).

Önemli prognostik faktörler anemi, trombositopeni, yaş, kompleks sitogenetik anormallik varlığı, nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemeleri ya da kilo kaybı gibi semptomlardır. PMF'de yaşam süresi üzerine risk faktörlerinin varlığı ve yokluğu ile belirlenen prognostik skor sistemleri geliştirilmiştir (Tablo XII) (105,118,119).

PMF'de tedavi için çeşitli algoritmalar önerilmiştir. Prognostik skorlama sistemleri kullanılarak hastaların risk gruplarına göre tedaviler belirlenmiştir (Tablo XIII) (23).

Bu algorithmda Mayo prognostik skor sistemi kullanılmıştır (120). Buna göre; 1) Hb < 10g/dl, 2) Lökosit sayısı < 4.000/ mm³ veya > 30.000/ mm³, 3) Trombosit sayısı < 100.000/ mm³, 4) Monosit sayısı ≥ 1000/ mm³. Her biri 1 puandır. Düşük risk 0 puan, orta derece risk 1 puan, yüksek risk ≥ 2 puan olarak değerlendirilir.

PMF'de semptomatik anemi veya splenomegalinin her ikisinin varlığında ilaç tedavisi kullanılır. Geleneksel tedavi; androjenler, prednizon, eritropoezi uyaran ilaçlar ve danazoldur (112). PMF'de eritropoezi uyaran ilaçlar ve danazolun lösemik dönüşüm riskini artırdığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (16). Prednizon ile kombine düşük doz talidomid tedavisinde miyelofibrozis ilişkili anemi, trombositopeni ve splenomegali için yanıt oranı yaklaşık % 50'dir (121). Lenalidomid, talidomid analogu olup semptomatik anemi veya splenomegalinin her ikisinin varlığında yanıt oranı %20-30'dur. PMF'li hastalarda del(5q) anormalliği varlığında lenalidomidin yanıt oranı daha yüksektir (122). Hidroksiüre, PMF'de splenomegali, lökositöz veya trombositözün kontrolünde tercih edilir (123). Kullanılan diğer ilaçlar busulfan, melfalan ve 2-klorodeoksiadenozindir. Alfa interferon tedavisinin PMF'de kullanımı sınırlıdır. Splenektomi endikasyonları; portal hipertansiyon semptomları olması (varis kanaması, asit), ilaçlara refrakter splenomegali, ciddi kaşeksi ile ilişkili splenomegali ve

sık kırmızı kan transfüzyon ihtiyacı olmasıdır. Splenektomi; ilaçlara refrakter semptomatik splenomegali olan hastalarda, sıklıkla mekanik semptomları hafifletmede ve transfüzyon bağımlı anemisi olan hastalarda % 25 oranında yarar sağlamaktadır (124). Splenektomi olan hastalarda perioperatif mortalite %5-10 arasında iken postsplenektomi komplikasyonları hastaların %50'sinde meydana gelir. Komplikasyonlar; cerrahi ilişkili kanama, tromboz, artmış hepatomegali, trombositoz, artmış blastlı lökositozdur. Splenektomiye ek olarak, hidrokisüre ile profilaktik tedaviyle postsplenektomi trombositoz ve/veya lökositoz, trombotik komplikasyonlar önlenir. Cerrahi endikasyonu olan düşükün hastalarda splenektomiye alternatif olarak splenik radyasyon uygulanabilir (125).

Tablo XIII. PMF için tedavi algoritması

Risk Gurubu	Yaş < 50	Yaş ≥ 50
Düşük risk	İzlem veya deneysel ilaç tedavisi	İzlem veya deneysel ilaç tedavisi
Orta derece risk	Deneysel ilaç tedavisi veya yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile transplantasyon	Deneysel ilaç tedavisi veya geleneksel ilaç tedavisi
Yüksek risk	Deneysel ilaç tedavisi veya transplantasyon	Deneysel ilaç tedavisi veya yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile transplantasyon

PMF'de miyeloablative ve yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile allojenik kök hücre transplantasyonu halen güncel kuratif tedavi seçeneğidir. Başarılı engraftman hastaların % 80'inde 30 gün içinde olmaktadır. Bir çalışmada 45 yaşından büyük hastalarda 5 yıllık yaşam süresi % 14, 45 yaşında küçük hastalarda ise % 62'dir (126). Bir diğer çalışmada 2 yıllık yaşam süresi ise % 41'dir (127). Yoğunluğu azaltılmış kemoterapi (RIC) ile transplantta 3 yıllık yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi ve relaps hızı sırasıyla % 70, % 55 ve % 29 saptanmıştır (128).

Tablo XII. PMF için risk sınıflaması

A- Prognostik faktörler (105)
Hemoglobin <10 g/dl
Lökosit < 4.000/mikroL veya > 30.000/mikroL

Prognostik faktör sayısı	Risk gurubu	Ortalama yaşam süresi (ay)
0	Düşük	93
1-2	Yüksek	17
B- Prognostik faktörler (118)		
Hemoglobin <10 g/dl		
Konstitüsyonel semptomlar		
Blast sayısı >%1		
Prognostik faktör sayısı	Risk gurubu	Ortalama yaşam süresi (ay)
0-1	Düşük	99
2-3	Yüksek	21
C- Prognostik faktörler (119)	Ortalama yaşam süresi (ay)	
65 Yaş altı		
Hemoglobin <10 g/dl		
Karyotip: Normal	54	
Anormal	22	
65 Yaş altı		
Hemoglobin >10 g/dl		
Karyotip: Normal	180	
Anormal	72	
65 Yaş üstü		
Hemoglobin <10 g/dl		
Karyotip: Normal	44	
Anormal	16	
65 Yaş üstü		
Hemoglobin >10 g/dl		
Karyotip: Normal	70	
Anormal	78	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

2000 Ocak başı ile 2008 Aralık sonu arasında daha önceki ve güncellenmiş olan uygun tanı ölçütlerine göre tanı koyulan 104 MPH hastası retrospektif olarak çalışmaya alındı (4). Tüm hastalarda fizik muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal analiz sonuçları, ultrasonografi, elektrokardiografi, telekardiografi, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, komorbid hastalıkları, sitogenetik ve PCR ile kromozomal inceleme, takip süresince kanama ve tromboembolik komplikasyonlar, kullanılan ilaçlar, yapılan cerrahi girişimler, sağkalım süresi, ölüm nedenleri, gerekli hastalarda tomografi, ekokardiografi ve üst gastrointestinal sistem endoskopileri araştırıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında biyokimyasal parametreler Abbott kitleri (Illinois, ABD) ve Architect Abbott cihazı (Illinois, ABD) ile spektrofotometrik yöntemle incelendi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında hematolojik testler yapıldı. Kemik iliği biyopsisi ve sekonder miyelofibrozis için gümüşleme boyaması ile değerlendirme Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da yapıldı. Sitogenetik, t(9,22) incelemesi Real-Time PCR yöntemi ile Light Cycler cihazında hedef ve referans genleri amplifiye edilerek PCR ürünleri RT-PCR'da mutlak ve relatif kantifikasyon yöntemi kullanılarak, JAK2 V617F mutasyon incelemesi de RT-PCR'da Melting Curve yöntemi ile Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında değerlendirildi.

Görüntüleme

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD'da Batın USG Toshiba Aplio 80 cihazı ile yapıldı.

Ekokardiografi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'da gerekli hastalar HP 5500 SONOS ekokardiografi cihazı ile değerlendirildi.

Üst GİS Endoskopisi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endoskopi Ünitesinde gerekli hastalara Pentax EG 2940 fleksible video endoskopi cihazı ile üst GİS endoskopisi yapıldı.

Elektrokardiografi

EKG çekilmesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yapıldı.

Telekardiografi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD'da Shimadzu UD-150-B (150 Kilowatt-630 miliamper) X-ray cihazı ile çekildi.

İstatistiksel değerlendirme

Tüm sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki tüm sayısal parametrelerin karşılaştırılması SPSS 13.0 for Windows ortamında One way-ANOVA, sayısal olmayan parametrelerin karşılaştırılması ise Chi-square testleri ile yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Tromboza ve kanamaya etkili faktörlerin değerlendirilmesi logistic regresyon testi ile incelendi. $P < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastalar

Hastaların 54'ü (%52) erkek olup yaş ortalaması 59 ± 16 (yaş aralığı 17–84) idi. MPH'in dağılımına bakıldığında 60 hastada (%58) ET, 25 hastada (%24) PV, 19 hastada (%18) PMF saptandı. Gruplar arasında yaş ve cins bakımından bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Fizik muayenede en sık saptanan bulgular splenomegali (%46), hepatomegali (%46), solukluk (%28) ve eritromelalji (%14) idi (Tablo XIV). Splenomegali ($p = 0.05$), hepatomegali ($p = 0.003$) ve solukluk ($p < 0.001$) PMF'da sık iken eritromelalji ($p < 0.001$) yalnızca PV'li hastalarda sıklı.

Tablo XIV. Muayene bulguları

Özellik	ET (n=60,%)	PV (n=25, %)	PMF (n=19, %)	Tüm MPH (n=104, %)
Diyastolik KB (mmHg)	78 \pm 12	80 \pm 11	72 \pm 9	78 \pm 11
Sistolik KB (mmHg)	128 \pm 21*	132 \pm 18*	116 \pm 14	127 \pm 20
Fizik bakı				
Solukluk	10 (%17)	–	19 (%100) **	29 (%28)
Hepatomegali	22 (%37)	10 (%40)	16 (%84) **	48 (%46)
Splenomegali	23 (%38)	11 (%44)	14 (%74) *	48 (%46)
Eritromelalji	–	14 (%56) **	–	14 (%14)

*:p<0.05 **:p<0.001

Hem PV'lı (p=0.025) hem de ET'lu (p=0.045) hastalardaki sistolik kan basıncı ortalamaları PMF'lu hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek idi. Esansiyel hipertansiyon (%42) en sık saptanan komorbid hastalıktı. Daha sonraki komorbid hastalıklar diabetes mellitus (%16), konjesif kalp yetmezliği (%11) ve kronik böbrek yetersizlikleri (%11) idi. Komorbid hastalıklar bakımından gruplar arasında bir fark saptanmadı (Tablo XV) (p>0.05).

Tablo XV. Demografik veriler*

Özellik	ET (n=60,%)	PV (n=25, %)	PMF (n=19, %)	Tüm MPH (n=104, %)
Cins (E/K)	30/30	13/12	11/8	54/50
Yaş	59±17	57±16	64±12	59±16
Komorbid hastalık				
Yok	14 (23)	8 (32)	10 (53)	32(31)
Var	46 (77)	17 (78)	9 (47)	72(69)
Hipertansiyon	29 (49)	10 (40)	5 (26)	44 (42)
D.Mellitus	12 (20)	3 (12)	2 (11)	17 (16)
İskemik kalp hast.	6 (10)	2 (8)	–	8 (8)
KBY	6 (10)	3 (12)	2 (11)	11 (11)
KOAH	5 (8)	2 (8)	–	7 (7)
KKY	5 (8)	3 (12)	3 (16)	11 (11)
Solid tümör	5 (8)	1(4)	–	6 (6)
Mide Ca	1 (2)	1(4)	–	2 (2)
Akciğer Ca	2 (3)	–	–	2 (2)
Larinks Ca	1 (2)	–	–	1 (1)
Prostat Ca	1 (2)	–	–	1 (1)
Şizofreni	1 (2)	–	–	1 (1)
KİDP	1 (2)	1 (2)	–	2 (2)

*Tüm veriler için p>0.05

Kanama MPH'in 52'sinde (%50) vardı. En sık saptanan kanama cilt kanamaları (%29) ile üst/alt GİS (%21) idi. Tromboembolik olaylar hastaların 44'inde (%42) izlendi. En sık görülen tromboembolik olay serebrovasküler tromboembolizm (%19) ve koroner arter trombozu (%12) idi. Lösemik dönüşüm ET tanılı bir (%1) hastada tanıdan 40 ay sonra görüldü. Histopatolojik olarak gümüşleme boyası ile sekonder miyelofibrozis 5 (%5) ET'lu hastada gözlemlendi. Ancak klinik olarak hastalarda miyelofibrozis kliniği ortaya çıkmadı. Hastaların 8'ine splenektomi yapıldı. Tümü PMF'li iken 7'si hipersplenizm, diğeri de bası

nedeniyle idi. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak komplikasyonlar (kanama, tromboembolizm, lösemik dönüşüm, sekonder miyelofibrozis) açısından fark saptanmadı (Tablo XVI) ($p>0.05$).

Tablo XVI. Komplikasyonlar*

Özellik	ET (n=60,%)	PV (n=25, %)	PMF (n=19, %)	Tüm MPH (n=104, %)
Kanama				
Yok	33 (55)	11 (44)	8 (42)	52 (50)
Var	27 (45)	14 (56)	11 (58)	52 (50)
Cilt	15 (25)	7 (28)	8 (42)	30 (29)
GİS	10 (17)	6 (24)	6 (32)	22 (21)
GÜS	3 (5)	–	–	3 (3)
Hemoptizi	1 (2)	–	–	1 (1)
Diş eti	3 (5)	3 (12)	1 (5)	7 (7)
Epistaksis	10 (17)	4 (16)	4 (21)	18 (17)
Tromboembolizm				
Yok	32 (53)	17 (68)	11 (58)	60 (48)
Var	28 (47)	8 (32)	8 (42)	44 (42)
DVT	3 (5)	2 (8)	1 (5)	6 (6)
PTE	5 (8)	–	–	5 (5)
Koronar arter	9 (15)	2 (8)	1 (5)	12 (12)
Serebrovasküler	15 (25)	3 (12)	2 (11)	20 (19)
Periferik arter	4 (7)	–	1 (5)	5 (5)
Dalak infarkt	1 (2)	1 (2)	1 (5)	3 (3)
Batın içi	1 (2)	2 (8)	3 (16)	6 (6)
Retinal arter	2 (3)	–	–	2 (2)
Ölü doğum	1 (2)	–	–	1 (1)
Femoral arter	1 (2)	–	1 (5)	2 (2)
Sekonder miyelofibrozis	5 (8)	–	–	5 (5)
Lösemik dönüşüm	1 (2)	–	–	1 (1)

*Tüm veriler için $p>0.05$

Görüntüleme, üst GİS endoskopisi ve EKG bulguları

Hastaların %29'unda EKG bulgusu vardı. En sık saptanan patolojik bulgular atrial fibrilasyon (%11) ve iskemik değişikliklerdi (%10). Ekokardiografi 46 (%44) hastada yapıldı. Yapılan hastaların 37'sinde (%80) patolojik bulgu saptandı. Sık saptanan patolojik ekokardiografi bulguları mitral yetersizlik (%41), pulmoner hipertansiyon (%39), aort yetersizliği (%35), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (%35), kalp boşluklarında genişleme (%22), triküspid yetersizliği (%11) bulundu. Kalp boşluklarında genişleme PMF'da (p=0.028), düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) PV'da (p=0.024) daha sık idi (Tablo XVII).

Tablo XVII. Ekokardiyografi bulguları

Özellik	ET (n=27,%)	PV (n=8, %)	PMF (n=11, %)	Tüm MPH (n=46, %)
Normal	8 (30)	–	1 (9)	9 (20)
Patolojik bulgu var	19 (70)	8 (100)	10 (91)	37 (80)
LVDD	9 (33)	4 (50)	3 (27)	16 (35)
MY	11 (41)	2 (25)	6 (55)	19 (41)
AY	9 (33)	1 (13)	6 (55)	16 (35)
TY	1 (4)	1 (13)	3 (27)	5 (11)
Pulmoner HT	8 (30)	3 (38)	7 (64)	18 (39)
Düşük EF	–	2 (25)*	–	2 (4)
Perikardiyal efüzy	1 (4)	–	2 (18)	3 (7)
Kalp boşluk dilate	5 (19)	–	5 (46)*	10 (22)

*:p<0.05

Telekardiografide %34 patolojik bulgu saptanırken en sık bulgu kardiomegali (%16) idi. EKG ve telekardiografik olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). USG'de en sık splenomegali (%46) ve hepatomegali (%46) saptandı. Splenomegali (p=0.026) ve hepatomegali (p=0.001) PMF'li hastalarda daha sık görülen bir bulguydu. Portal ven trombozu PMF'li hastalarda daha sıklı (p=0.005). Hastaların radyolojik görüntüleme bulguları Tablo XVIII'de verilmiştir.

Tablo XVIII. Görüntüleme bulguları

Özellik	ET (n=60, %)	PV (n=25, %)	PMF (n=19, %)	Tüm MPH (n=104, %)
Telekardiografi				
Normal	37 (62)	22 (88)	10 (52)	69 (66)
Patolojik bulgu var	23 (38)	3 (12)	9 (48)	35 (34)
Kardiomegali	9 (15)	1 (4)	7 (37)	17 (16)
KOAH	6 (10)	1 (4)	–	7 (7)
Aort topuz elonge	6 (10)	1 (4)	1 (5)	8 (8)
Effüzyon	1 (2)	–	2 (11)	3 (3)
Soliter nodül	1 (2)	–	–	1 (1)
Batın USG				
Normal	19 (32)	6 (24)	–	25 (24)
Patolojik bulgu var	41 (68)	19 (76)	19 (100)	79 (76)
Hepatomegali	22 (37)	10 (40)	16 (84) ***	48 (46)
Splenomegali	23 (38)	11 (44)	14 (74) *	48 (46)
Kolelithiazis/Kolesistektomi	4 (7)	2 (8)	3 (16)	9 (9)
Kronik Renal Parankim	7 (12)	3 (12)	2 (11)	12 (12)
KC'de hemanjiom	3 (5)	–	–	3 (3)
Dalak infarkt	1 (2)	1 (4)	1 (5)	3 (3)
KC infarkt	–	–	1 (5)	1 (1)
Böbrek kist	6 (10)	2 (8)	4 (21)	12 (12)
Sürrenal nodül	–	2 (8)	1 (5)	3 (3)
Aksesuar dalak	1 (2)	–	–	1 (1)
Aort anevrizma	–	–	1 (5)	1 (1)
Böbrek Taş	2 (3)	–	–	2 (2)
Endometrioma	3 (5)	–	–	3 (3)
Portal ven trombozu	--	---	3 (16) **	3(3)
EKG bulgusu				
Normal	45 (75)	20 (80)	9 (47)	74 (71)
Patolojik bulgu var	15 (25)	5 (20)	10 (53)	30 (29)
A.fibrilasyon	5 (8)	2 (8)	4 (21)	11 (11)
İskemi	4 (7)	1 (4)	5 (26)	10 (10)
Dal Blok	2 (3)	1 (4)	–	3 (3)
Sinus taşikardi	3 (5)	1 (4)	1 (5)	5 (5)
Sol aks deviasyonu	1 (2)	–	–	1 (1)

*:p<0.05 **:p<0.005 ***:p<0.001

Üst GİS endoskopisi hastaların 33'ünde (%32) yapıldı. Yapılan hastaların 31'inde (%94) patolojik bulgu saptandı. En sık kronik gastrit (%42) bulundu. Alkalen reflü gastrit %15 görülürken en sık PMF'de (p=0.006) idi. Pangastrit hastaların % 18'inde saptandı ve PV'da daha fazla görüldü (p=0.03). HP 31 hastada değerlendirildi ve pozitifliği %35 olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tablo XIX'da hastaların üst GİS endoskopi bulguları görülmektedir.

Tablo XIX. Üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme bulguları

Özellik	ET (n=21,%)	PV (n=8, %)	PMF (n=4, %)	Tüm MPH (n=33, %)
Normal	2 (10)	–	–	2 (6)
Patolojik bulgu var	19 (90)	8 (100)	4 (100)	31 (94)
Atrofik gastrit	2 (10)	–	2 (50)	4 (12)
Kronik gastrit	11 (32)	1 (13)	2 (50)	14 (42)
DU	1 (5)	2 (25)	–	3 (9)
Alkalen reflü gastrit	2 (10)	–	3 (75) *	5 (15)
Eroziv gastrit	2 (10)	2 (25)	–	4 (12)
Bulbit	3 (14)	1 (13)	–	4 (12)
Pangastrit	2 (10)	4 (50)*	–	6 (18)
Özefajit	4 (19)	3 (38)	2 (50)	9 (27)
Sliding tipi HH	3 (14)	–	–	3 (9)
Opere mide	–	1 (13)	–	1 (3)
Antral erozyon	2 (10)	–	–	2 (6)
Duodenit	1 (5)	1 (13)	–	2 (6)
Gastrik polip	–	–	1 (25)	1 (3)

*:p<0.005

Laboratuvar bulguları

Hematolojik parametreler: Hemoglobin düzeyi PMF'li hastalarda en düşük iken (p<0.001), PV'lı hastalarda en yüksek idi (p<0.001). Lökosit sayıları arasında gruplar arasında fark yok iken nötrofil oranları PMF'li hastalarda hem ET (p<0.001) hem de PV'lı hastalardan (p=0.002) daha düşüktü. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda lökosit değeri 16.967/mm³ iken negatif hastalarda 11.362/mm³ olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.005). Bazofil oranları ise PMF'li hastalarda hem ET hem de PV'lı hastalardan daha yüksekti (p<0.001). ET'lu hastalarda trombosit sayıları PV (p<0.001), PMF (p<0.001) hastalarından

daha yüksek bulundu. Trombosit sayısı $\geq 1.000.000/\text{mm}^3$ hastaların %40'ında saptandı. ET'lu hastaların %55'inde, PV'lı hastaların %28'inde ve PMF'li hastaların %11'inde trombosit sayısı $\geq 1.000.000/\text{mm}^3$ idi ($p < 0.001$). Sedimentasyon hızı PMF'li hastalarda ET ve PV'lı hastalardan daha yüksekti ($p < 0.001$). APTT ve PT gruplar arasında farklı değildi ($p > 0.05$). Demir parametreleri değerlendirildiğinde serum demir bağlama kapasitesi PV ve ET'lu hastalarda PMF'li hastalardan yüksekti (sırasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.002$). Ferritin düzeyleri ise PMF'li hastalarda hem ET'lu ($p = 0.018$) hem de PV'lı ($p = 0.03$) hastalardan yüksekti. Diğer demir parametreleri ve B₁₂ vitamini düzeyleri farklı değildi ($p > 0.05$). Tablo XX'de hastaların hematolojik bulguları verildi.

Tablo XX. Hematolojik bulgular

Özellik	ET (n=60)	PV (n=25)	PMF (n=19)	Tüm MPH (n=104)
Hemoglobin (g/dl)	13±2	18±2 ^{***}	8±2 ^{***}	13.2±3.7
Lökosit (/mm ³)	15298±9992	14656±5561	22715±31167	16499±15586
Nötrofil (%)	74±8 ^{***}	75±7 ^{**}	63±18	72±11
Lenfosit(%)	21±9	22±9	19±17	21±11
Monosit(%)	3±3	2±2	3±4	2±3
Eosinofil(%)	3±3	2±3	1±4	2±3
Bazofil(%)	0±0.1	0±0.4	0.8±1.8 ^{***}	0.2±0.8
Trombosit(/mm ³)	1162667±417395 ^{***}	653440±375266	372737±576422	895942±544872
ESR(mm/h)	19±22	9±17	63±24 ^{***}	24±29
Serum Fe (µ/dL)	57±44	37±27	72±48	55±43
TDBK (µ/dL)	318±100 ^{**}	343±83 ^{***}	221±64	305±99
Ferritin (ng/mL)	174±489	121±295	671±1033 [*]	254±622
Vit B ₁₂ (pg/mL)	470±314	483±336	1203±2552	603±1117

*:p<0.05 **:p<0.005 ***:p<0.001

Biyokimyasal parametreler: LDH düzeyleri PMF'li hastalarda ET ($p = 0.003$) ve PV'lı ($p = 0.013$) hastalardan anlamlı derecede yüksek idi. Diğer biyokimyasal parametreler gruplar arasında farklı değildi ($p > 0.05$). Tablo XXI'de hastaların biyokimyasal bulguları verildi.

Tablo XXI. Biyokimyasal bulgular

Özellik	ET (n=60)	PV (n=25)	PMF (n=19)	Tüm MPH (n=104)
LDH (IU/L)	476±254**	380±148*	979±737	632±526
Ürik Asit (mg/dL)	9.1±2	8.8±2	10.2±3	9.3±2.3
Potasyum(mmol/L)	5.8±1	6±1	5.7±0	5.9±0.6

*:p<0.05 **:p<0.005

Genetik değerlendirme: Hastaların tümünde sitogenetik ve PCR ile Ph kromozomu negatif idi. Sitogenetik değerlendirilme ile sınıflandırılmayan ET'lu bir hastada 3p delesyonu ve PV'lı bir hastada 20. kromozomun uzun kolunda delesyon saptandı. 66 hastada JAK2 mutasyonu değerlendirildi. Bu hastaların 46'sında (%70) pozitiflik saptandı. 2'sinde mutasyon homozigot iken diğerlerinde heterozigot idi. JAK2 pozitifliği PV'da %83, PMF'de %80, ET'da %61 idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tablo XXII'de hastaların JAK2 mutasyon sonuçları verildi. Pozitif hastaların ortalama sağ kalım süreleri 185±13 ay iken negatif hastaların 114±6 aydı. Ortanca sağ kalım sürelerine ulaşamadı. Negatif olan hastaların hepsi yaşıyor iken pozitif hastaların 2'si ölmüştü. Hem süreler bakımından hem de yaşam bakımından istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Tablo XXII. JAK2 mutasyonu*

Özellik	ET (n=38,%)	PV (n=18,%)	PMF (n=10,%)	Tüm MPH (n=66,%)
Heterozigot pozitif	23 (61)	13 (72)	8 (80)	44 (67)
Homozigot pozitif	–	2 (11)	–	2 (3)
Toplam pozitif	23 (61)	15 (83)	8 (80)	46 (70)
Negatif	15 (39)	3 (17)	2 (20)	20 (30)

*Tüm veriler için p>0.05

Sağ kalım

Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapıldığında tüm MPH değerlendirildiğinde ortalama sağ kalım süresi 157±20 ay, ortanca ise 132 ay idi. MPH hasta grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tablo XXIII'de sağ kalım süreleri görülmektedir.

Tablo XXIII. Sağ kalım süreleri

Özellik	ET (n=60)	PV (n=25)	PMF (n=19)	Tüm MPH (n=104)
Ortanca sağ kalım (ay)	Ulaşılamadı	116	108	132
Ortalama sağ kalım (ay)	146±14	114±7	125±34	157±20

Ölüm Nedenleri

En sık ölüm nedeni tromboembolik olay idi (%45). Daha sonra sırasıyla hastalık progresyonu (%18), solunum yetmezliği (%14), diğerleri (kanama, akut böbrek yetmezliği, sepsis, ileus ve lösemik dönüşüm) (%23) gelmekteydi (Tablo XXIV).

Tablo XXIV. Ölüm nedenleri

Özellik	ET (n=12,%)	PV (n=2,%)	PMF (n=8,%)	Tüm MPH (n=22,%)
Tromboemboli	7(58)	1(50)	2(25)	10(45)
Progresyon	–	–	4(50)	4(18)
Solunum yetmezliği	3(25)	–	–	3(14)
Diğer	2(17)	1(50)	2(25)	5(23)

Tromboembolizm

Yapılan sağ kalım analizinde tromboembolizm saptanan 44 hastada sağ kalım süreleri tromboembolizm olmayan 60 hasta ile karşılaştırıldığında daha kısa idi. Ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri sırasıyla tromboembolizimli hastalarda 104±15 ay ve 96 ay iken olmayanlarda bu süreler sırasıyla 210±34 ay ve 262 ay idi (p=0.0025). Tüm hastalarda ise

yine sayısal veriler karşılaştırıldığında tromboembolizimli hastalarda yaş ($p<0.001$), lökosit sayısı ($p=0.003$) ve RDW ($p=0.022$) değerleri tromboembolizm olmayan hastalardan istatistiksel olarak daha fazla bulundu (Tablo XXV).

Tablo XXV. Tromboembolizm

Özellik	Tromboembolizm var (n=44)	Tromboembolizm yok (n=60)
Yaş (yıl)	65±12 ^{***}	55±12
Cins (K/E)	19/25	31/29
Yaşam durumu (C/Ö)	27/17 ^{***}	55/5
Sağ kalım süresi (ay)	104±15	210±34 [*]
Ortanca yaşam süresi (ay)	96	262 ^{**}
Lökosit sayısı (/mm ³)	21732±22013 ^{**}	12662±5962
Hb (g/dl)	12.7±3.6	13.5±3.8
Trombosit (/mm ³)	1015295±618791	808417±469908
RDW (%)	20±6 [*]	18±4
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127±23	127±16
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77±14	78±10
Kalp tepe atımı (/dak)	84±11	81±8
LDH (IU/L)	704±648	552±339
Atrial fibrilasyon (%)	6 (14) ^{***}	5 (7)
Sinüs taşikardisi (%)	5 (11) ^{***}	–
İskemi değişiklikler (%)	8 (18) ^{***}	2 (3)
Telekardiografide patolojik bulgu (%)	24 (55) ^{***}	11 (18)
Ekokardiografide patolojik bulgu (%)	22 (81) [*]	16 (80)
Hp pozitifliği (%)	5 (29)	5 (36)

*:p<0.05 ** :p<0.005 *** :p<0.001

Tromboembolizimli hastaların %61'i yaşıyorken olmayanların %92'si yaşamaktaydı ($p<0.0001$). Ölüm nedenleri de tromboembolizm idi ($p<0.001$). Tromboembolizimli hastalarda EKG, telekardiografik ve ekokardiografik bulgular daha sıklıkla ($p<0.001$). JAK2 mutasyonu

değerlendirilen 66 hastanın 16'sında (%24) tromboembolizm saptandı. Tromboembolizmlı hastalar ile olmayanlar arasında JAK2 pozitifliği arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çok yüksek trombosit sayısı ($>1.000.000/mm^3$) olan hastalarda kanama, tromboembolizm ve yaşam durumu arasında bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Kaplan-Meier analizi yapıldığında trombosit sayısı çok yüksek olan hastaların ortalama sağ kalım süreleri 95 ± 9 ay ve ortanca sağ kalım süreleri 116 ay iken olmayan hastalarda bu süreler daha uzun olmasına karşın (sırasıyla 192 ± 21 ay ve 262 ay) istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anti-agregan ilaç olan aspirin kullanan hastaların ortalama sağ kalım süreleri 162 ± 16 ay iken ortanca sağ kalım sürelerine ulaşamadı. Kullanmayan hastalarda ise ortalama sağ kalım süreleri 77 ± 21 ay iken ortanca sağ kalım süreleri 48 ay idi. Bu süreler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0.0001$). Aspirin kullanan hastaların %91'i yaşıyor iken kullanmayan hastaların %13'ü yaşıyordu ($p<0.001$).

Tedavi

Hidroksiüre en sık kullanılan ilaçtı. Hastaların 75'i (%70) hidroksiüre almış/almaktaydı. Anagralid 27 (%25), IFN- α 15 (%14), steroid 12 (%12), eritropoietin 8 (%8), G-CSF 3 (%3), oksimetalon 1 (%1) hasta kullanmıştı/kullanmaktaydı (Tablo XXVI). Anti-agregan olarak asetilsalisilik asit 88 (%85) hasta kullanmıştı/kullanmaktaydı iken heparin kullanımı 14 (%13) hastada vardı. Flebotomi PV'lı 13 (%52) hastada uygulandı.

Tablo XXVI. Tedavi

Özellik	ET (n=60, %)	PV (n=25, %)	PMF (n=19, %)	Tüm MPH (n=104, %)
Hidroksiüre	43 (72)	21 (84)	11 (58)	75 (70)
Anagralid	22 (37)	3 (12)	2 (11)	27 (25)
IFN	8 (13)	3 (12)	4 (21)	15 (14)
Steroid	–	–	12(63)	12 (12)
Eritropoetin	–	–	8 (42)	8 (8)
G-CSF	–	–	3 (16)	3 (3)
Oksimetalon	–	–	1 (5)	1 (1)
Flebotomi	–	13 (52)	–	13 (13)
Asetilsalisilikasit	48 (80)	23 (92)	17 (90)	88 (85)
Heparin	10 (17)	1 (5)	3 (12)	14 (13)
Splenektomi	–	–	8 (%42)	8 (%8)

Logistik regresyon analizi

Tromboza etkileyen faktörler için logistik regresyon analizi yapıldığında hasta yaşı ($p=0.025$) ve lökosit sayısının ($p=0.027$) etkili olduğu görüldü. Ancak JAK2 mutasyonun yapıldığı 66 hastada logistik regresyon analizi yapıldığında hem JAK2'nin tromboz üzerine etkisi olmadığı hem de diğer hasta yaşı ve lökosit sayısının tromboz üzerindeki anlamlılığının kaybolduğu saptandı ($p>0.05$). Tablo XXVII-XXVIII-XXIX'da logistik regresyon analiz sonuçları görülmektedir.

Z değeri = $-3.850 + \text{Yaş} (0.038) - \text{hemogloblin} (0.044) + \text{lökosit sayısı} (0.073) + \text{aspirin kullanımı} (0.084, \text{ almayanlar } 0, \text{ alanlar } 1) + \text{MPH tanısı (PMF hastaları için için } 0, \text{ PV hastaları için } 0.464, \text{ ET hastaları içinse } 0.870)$ olarak hesaplandı.

Tablo XXVII. Trombozu etkileyen faktörler (Logistik regresyon analizi)

Parametre	β değeri	p değeri
Yaş	0.038	0.025
Hemogloblin düzeyi	-0.044	AD
Lökosit sayısı	0.073	0.027
Trombosit sayısı	0.000	AD
Aspirin kullanımı var	0.684	AD
PV hastaları	0.464	AD
ET hastaları	0.870	AD
Constant	-3.850	0.028

Kanamayı etkileyen faktörler için logistik regresyon analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir parametre saptanmadı ($p>0.05$). Trombosit sayısı $>1.000.000/\text{mm}^3$ olması da kanamaya etkili değildi.

Z değeri = $-0.135 + \text{Yaş} (0.015) - \text{hemogloblin} (0.086) + \text{lökosit sayısı} (0.006) + \text{aspirin kullanımı} (1.067, \text{ almayanlar } 0, \text{ alanlar } 1) + \text{MPH tanısı (PMF hastaları için için } 0, \text{ PV hastaları için } 0.999, \text{ ET hastaları içinse } 0.107) - \text{trombosit sayısı} (0.002)$ olarak hesaplandı

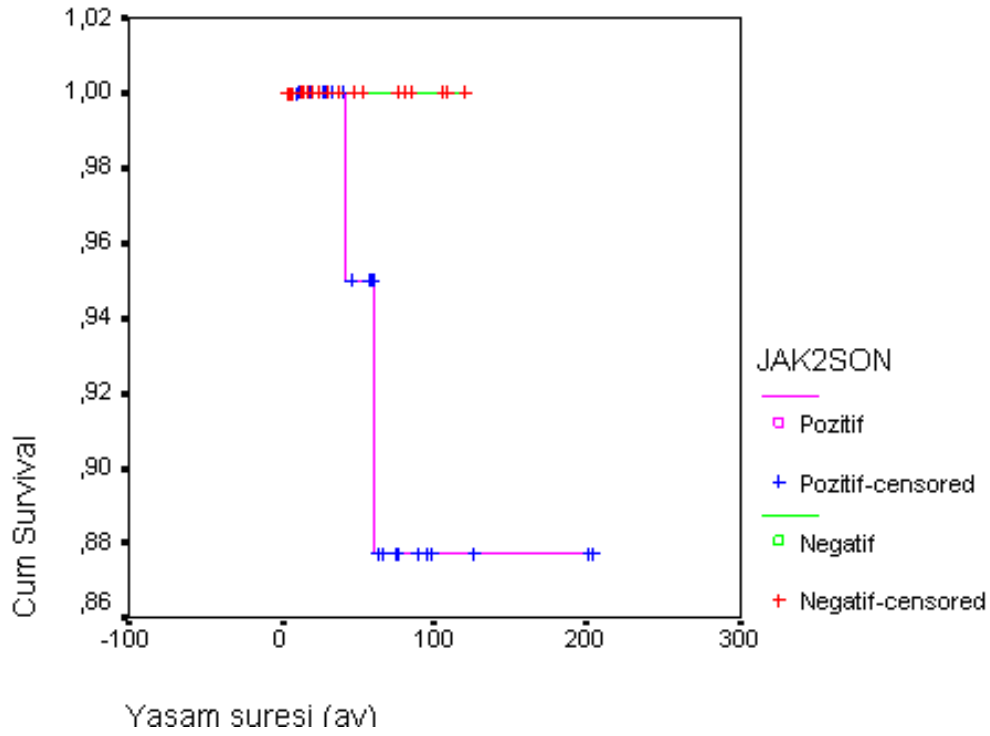
Tablo XXVIII. Trombozu etkileyen faktörler (66 hasta, JAK2 +/- , Logistik regresyon analizi)

Parametre	β	p
Yaş	0.026	AD
Hemoglobin düzeyi	-0.007	AD
Lökosit sayısı	0.063	AD
Trombosit sayısı	0.005	AD
Aspirin kullanımı var	-0.361	AD
JAK2 mutasyonu	1.264	AD
Constant	-4.747	0.038

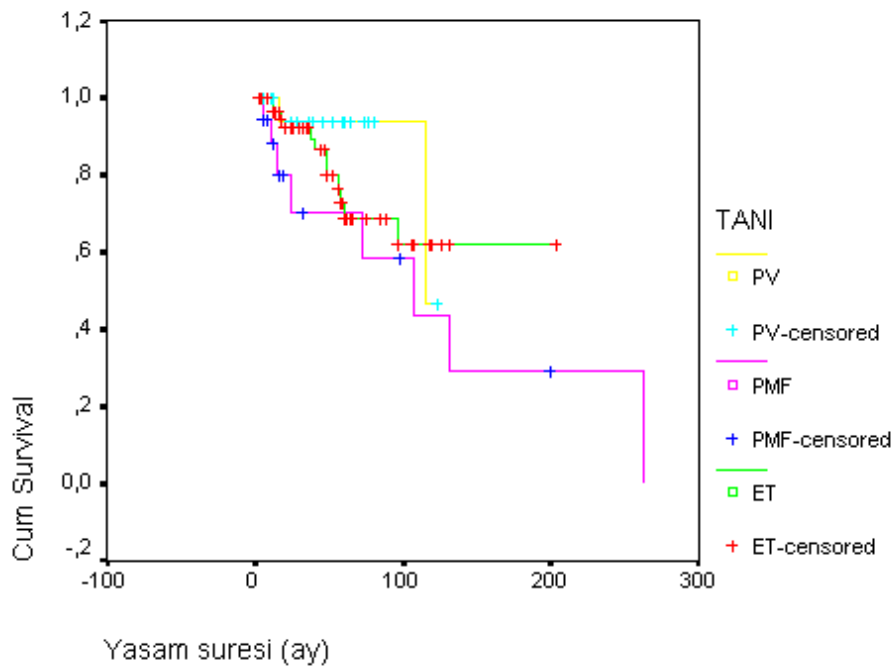
Tablo XXIX. Kanamayı etkileyen faktörler (Logistik regresyon analizi)

Parametre	β değeri	p değeri
Yaş	0.015	AD
Hemoglobin düzeyi	-0.086	AD
Lökosit sayısı	0.006	AD
Trombosit sayısı	-0.002	AD
Aspirin kullanımı var	1.067	AD
PV hastaları	0.999	AD
ET hastaları	0.107	AD
Constant	-0.135	AD

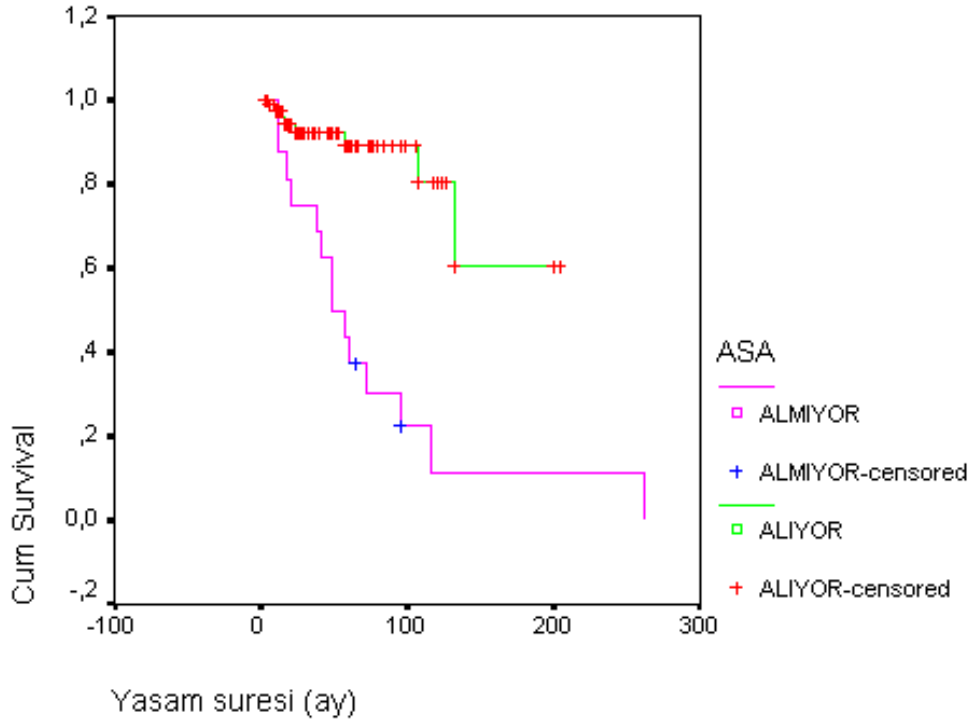
JAK2 MUTASYONUN SAĞ KALIMA ETKİSİ (N=66, log rank p>0.05)



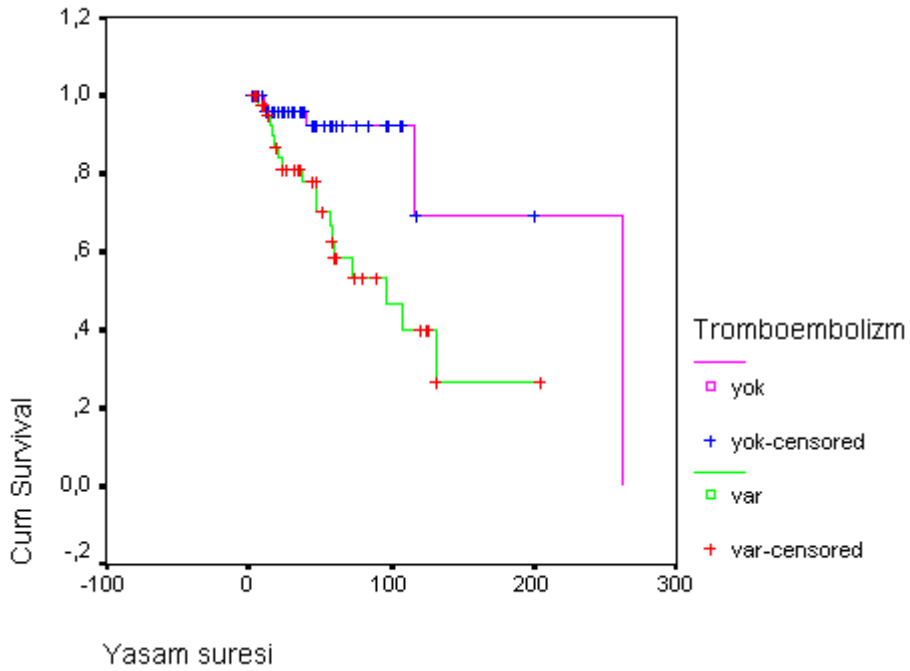
MPH TANISININ SAĞ KALIMA ETKİSİ (N=104, log rank p>0.05)



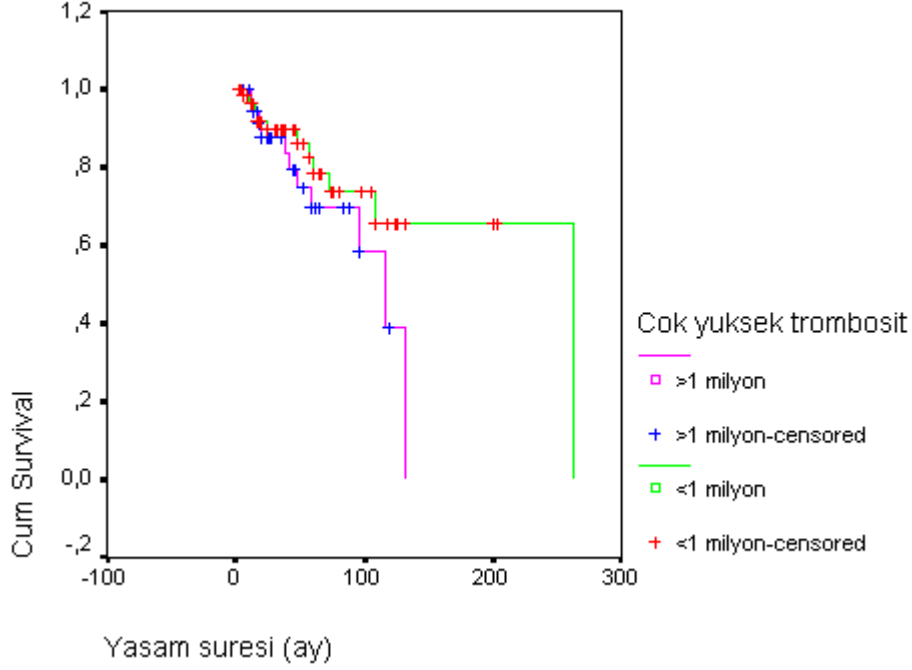
ASPIRİN KULLANIMININ SAĞ KALIMA KATKISI (N=104, log rank p<0.0001)



TROMBOEMBOLİZMİN SAĞ KALIMA KATKISI (N=104, log rank p=0.0025)



TROMBOSİT SAYISI ÇOK YÜKSEK (>1.000.000/mm³) HASTALARDA SAĞ KALIM (N=104 log rank p>0.05)



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Ph kromozomu negatif MPH hastalarının %58'ini ET, %24'ünü PV ve %18'ini PMF hastaları oluşturmaktaydı. Diğer merkezlerden farklı olarak ET en çok saptanan hasta grubu idi. Kadın/erkek oranı 0.9 olarak saptanırken, hastaların tanı sırasındaki ortalama yaşı 59 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cins bakımından bir farklılık saptanmadı.

Ülkemizde yapılan tek merkezli 111 MPH hastasının incelendiği çalışmada hastaların %52'si PV, %29'u ET ve %19'u PMF olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kadın/erkek oranı 1.1, gruplar arasındaki dağılım benzer idi. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşları 61 olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (129).

102 MPH hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada MPH'nın %58'i PV, %17'si ET ve %25'i PMF olarak saptanmıştır. Toplamda kadın/erkek oranı 1 ve gruplar arasındaki dağılım benzerdir. Tanı sırasında hastaların ortalama yaş 62 olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir (10).

Çin'de tek merkezde izlenen 320 PV hastasında tanı anındaki ortalama yaş 53, kadın/erkek oranı 0.6 olarak saptanmıştır (130). 605 ET hastasının incelendiği bir araştırmada

ise tanı anındaki ortalama yaş 50, kadın/erkek oranı ise 1.7 olarak bulunmuştur (131). Bu sonuçlar MPH dağılımında bölge ve ülke farklılıklarının gözlenebileceğini gösterebilir.

Çeşitli çalışmalarda sırasıyla splenomegali sıklığı ET'lu hastalarda %11-31, PV'lı hastalarda %40-79 ve PMF'de %73-100 arasında bulunmuştur (5,129-131). Çalışmamızda splenomegali en çok saptanan fizik muayene bulgusu olup literatürle uyumlu olarak ET'lu hastalarda %38, PV'lı hastalarda % 44 ve PMF'li hastalarda % 74 oranında saptandı. Bunun yanı sıra eritromelalji yalnız PV'lı hastalarda (%14) saptanan önemli bir bulgu idi.

Bizim çalışmamızda lökosit sayıları arasında gruplar arasında fark yok iken nötrofil oranları PMF'li hastalarda hem ET ($p<0.001$) hem de PV'lı hastalardan ($p=0.002$) daha düşük olarak saptandı. ET'lu hastalarda trombosit sayıları PV ($p<0.001$) ve PMF ($p<0.001$) hastalarından daha yüksek bulundu. ET'lu hastalarda ortalama trombosit değeri $1.162.667/\text{mm}^3$ olarak bulundu. ET'lu hastalarımızın %55'inde trombosit sayısı $\geq 1.000.000/\text{mm}^3$ idi. Hemoglobün değerleri PV'da 18 g/dl, ET'da 13 g/dl ve PMF'de 8 g/dl idi. PV ve ET'daki Hb değerlerinde diğer yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edildi. PMF'li hastalarımızın Hb değerleri diğer çalışmalardaki PMF'li grupların Hb değerlerine göre daha düşük saptandı.

Brodmann ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada periferik kanda lökosit sayısı ortalaması PV'da $11.500/\text{mm}^3$, ET'da $8800/\text{mm}^3$ ve PMF'de $15.400/\text{mm}^3$ olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Trombosit sayısı ortalamaları PV'lı hastalarda $621.000/\text{mm}^3$, ET'lu hastalarda $926.000/\text{mm}^3$, PMF'li hastalarda $361.000/\text{mm}^3$ olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.005$). Passamonti ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmada, 605 ET hastasının %28'inde trombosit değeri $1.000.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır.

MPH'da LDH yüksekliği gözlenebilmektedir (85). Akay ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada Ph negatif MPH olan hastaların %66'sında LDH düzeyi artmış ancak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sagripanti ve arkadaşlarının (132) çalışmasında %51 hastada LDH yüksekliği bulunmuştur. Hastalarımızın %51'inde LDH yüksekliği mevcuttu. LDH düzeyleri PMF'li hastalarda ET'lu ($p=0.003$) ve PV'lı ($p=0.013$) hastalardan anlamlı derecede yüksek idi. Ortalama LDH düzeyi 632 IU/L iken PMF'de 979 IU/L idi.

Bizim çalışmamızda tromboembolik olaylar tüm gruplarda en sık ikinci komplikasyon olup hastaların %42'sinde mevcuttu. Ancak ET'lu hasta grubunda ise en sık gözlenen komplikasyonlar tromboembolik komplikasyonlar iken PV ve PMF'de ikinci sıklıktaydı.

Literatürle benzer olarak arteriyel tromboemboliler daha sık görülürken görülen tromboembolik olaylar sıklık sırasına göre en sık serebrovasküler tromboembolizm (%19) ve koroner arter trombozu (%12) idi. Gruplar arasında tromboembolizm açısından fark yoktu. 2 veya daha fazla tromboembolizm hastaların %14'ünde görüldü.

Bai ve arkadaşlarının (130) çalışmasında 320 PV hastasında en sık görülen komplikasyon %43 oranıyla tromboembolizm olarak bulunmuştu. %51 hastada 2 veya daha fazla kez embolizm, %25 hastada 2 veya daha fazla yerde tromboz görülmüş olup iskemik inmeler ve miyokard infarktüsü sırasıyla %63 ve %19 oranlarıyla en sık görülen tromboembolik olaylardı. %15 hastada ise tanı anında tromboemboli bulunmuştur.

Brodman ve arkadaşlarının (5) çalışmasında da en sık görülen ikinci komplikasyon tromboemboli idi (%64). PV'da %81, ET'da %41 ve PMF'de %38 tromboemboli görülmüştür. PV'da en sık görülen komplikasyon tromboemboli olarak bulunmuştur. Arteriyel tromboembolizm bu çalışmada da daha sık saptanmıştır (%72). En sık görülen tromboembolik olay %25 serebral arteriyel tromboemboli ve %20 alt ekstremitede venöz trombozdu. PMF ve ET hastalarında arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar benzer oranlarda iken PV hastalarında arteriyel tromboembolik olaylar daha sık görülmüştür.

Passamonti ve arkadaşlarının (131) 605 ET hastasının araştırıldığı çalışmasında takip sırasında %11 hastada tromboz geliştiği saptanmıştır. En sık arteriyel tromboemboli (%77) görülmüştür. Tromboembolik olayların %26'sı iskemik inme, %27'si geçici iskemik atak, %18'i akut miyokard infarktüsü, %14'ü alt ekstremitelerde derin ven trombozu, %9'u abdominal venlerde derin ven trombozu ve %6'sı periferik arteriyel tromboz olarak görülmüştür. Takip sırasında tromboz için kümülatif risk 5 yılda %5, 10 yılda %14 olarak bulunmuş. Bu çalışmada literatür bilgilerine göre daha az oranda tromboembolizm görülmüştür. Başka bir çalışmada genç PV hastalarında %24 oranında tromboembolizm saptanmıştır. Tromboembolik olayların %71'ini arteriyel tromboemboliler oluşturmuştur (133).

İtalyan polisitemia çalışma grubunun yaptığı 1213 PV hastasının izlendiği çalışmada %19 hastada tromboembolik olay saptanmıştır. 254 tromboembolik olay (200'ü ölümcül olmayan, 54'ü ölümcül) kaydedilmiştir. En sık arteriyel tromboemboliydi (%63). Görülen tromboemboliler sıklık sırasıyla miyokard enfarktüsü (%24), geçici iskemik atak (%17), yüzeysel tromboflebit (%16), alt ekstremitelerde derin ven trombozu (%15) idi (9).

Bir meta-analizde ET'lu hastalarda tromboembolizm %26.4 (%18.9 arteriyel ve %8.3 venöz) oranında olup en sık görülen komplikasyon idi (12).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tromboembolizmi olan hastaların yaş ortalaması 65 iken, tromboembolizmi olmayan hastalarda 55 idi ve anlamlı fark vardı ($p=0.025$). Yine tromboza katkıda bulunan faktörler logistik regresyon analizi ile incelendiğinde yaş ve lökosit sayısının en önemli faktör olduğu, ancak trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi, MPH tanısı ve JAK2 mutasyonunun önemli bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Çok yüksek trombosit sayısının da tromboembolizme etkisi yoktu. Biz lökositözün MPH'da tromboembolizm ile ilişkili olduğunu saptadık. Tromboembolizm olan hastalarda lökosit değeri ortalaması $21.732/\text{mm}^3$ iken tromboembolizm olmayan hastalarda $12.662/\text{mm}^3$ olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$).

Yapılan çalışmalarda takip sırasında vasküler komplikasyonlarla ilgili olarak, 60 yaşın üstündeki hastalarda tromboembolik komplikasyonlar için riskin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu saptanmıştır (11,113,134,135).

Bununla birlikte ET'lu hastalarda hipertansiyon, diyabet, tütün kullanımı ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin tromboz riskini artırmadığı görülmüştür (131). Bu faktörleri değerlendiren birçok çalışma birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya koymaktadır (97,134,136).

Bizim çalışmamızda da hipertansiyon, diyabet, tütün kullanımı ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin tromboemboli riskini artırmadığı saptandı. Geriye dönük çalışmalar bu konuda kesin bir yargı sağlamamaktadır. Bu tür farklı sonuçlar MPH'da toplam tromboembolik riski tayin ederken bu konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerine verilen ağırlığın hala tartışmalı olduğunu göstermektedir (137). Bunun sebebi de büyük tedaviler veya yaşam tarzında değişikliğe gidilmesiyle riskin azaltılabilir olmasıdır. Aslında bu geriye dönüştürülebilir risk faktörlerinin uygun biçimde yönetimi MPH'da tedavinin önemli bir parçasıdır (138).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lökositözün MPH'da tromboembolizm için yeni bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (139). Landolfi ve arkadaşlarının (140) çalışmasında da PV'da tanı anında lökosit değeri $15.000/\text{mm}^3$ ve üstü olan hastalarla $10.000/\text{mm}^3$ ve altı olan hastalar karşılaştırıldığında tromboembolizm daha sık gözlenmiştir ($p=0.005$). Yine benzer bir çalışmada ET'da tanı anında lökosit değeri $15.000/\text{mm}^3$ ve üstü olan hastalarda tromboembolizm daha sık gözlenmiştir ($P=0.017$) (134). Ancak yapılan farklı çalışmalarda

karşıt görüşler bildirilerek lökositozla tromboembolizm arasında bir bağıntı bulunmamıştır (131,141).

Trombosit sayısı 1.000.000/ mm³'nin altındaki trombosit değerleri çok daha sık olarak trombozla ilişkili olduğu bilinmektedir (96). Çeşitli çalışmalarda da 1.000.000/mm³'ün altındaki trombosit sayısının (p=0.04) tromboz için anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir (131). Ancak trombosit sayısı ile tromboembolik olaylar arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (62,142). (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythaemia Vera) 'Polisitemi Vera'da Düşük Doz Aspirin Avrupa İşbirliği' çalışmasında da (1638 PV hastası) 226 tromboembolik olay ile trombosit sayısı arasında bir ilişki saptanmamıştır (69). 155 PMF'li ve tromboembolik olay geçirmiş 31 PMF'li hasta ile yapılan bir çalışma 450.000/mm³'den fazla trombosit sayısının major kardiyovasküler risk için bir öngörü unsuru olduğunu belirlemiş ve beş yıllık trombozsuz sağkalımı, hastaların bu değerin altında ve üstünde olmasına göre sırasıyla %81 ve %96 olarak saptanmıştır (143).

Bizim çalışmamızda en sık görülen komplikasyonlar hemorajik komplikasyonlardı (%50). PV ve PMF'de en sık iken ET'da ise ikinci sıklıktaydı. Kanama görülen hastaların % 79'u antiagregan kullanmaktaydı. En sık görülen hemorajik komplikasyonlar sırasıyla cilt kanamaları (%29) ve GİS kanamaları idi (%21). Gerek logistik regresyon analizi gerekse de student's t testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda trombosit sayısının hemorajik komplikasyonlar üzerine bir etkisi görülmedi. Bunun yanında hasta yaşı, çok yüksek trombosit sayısı lökosit sayısı, aspirin kullanımı ve MPH tanısının da hemorajik komplikasyonlarla bir ilgisi yoktu. Hemorajik komplikasyon gelişen hastalardaki ortalama trombosit değeri 885.403/mm³ olarak saptandı. Hemorajik komplikasyon gelişen hastaların %42'sinde trombosit değeri 1.000.000/ mm³'nin üstündeydi ancak bu anlamlı bir farklılık göstermiyordu.

Brodmann ve arkadaşları (129) MPH'da en sık görülen komplikasyonun hemorajik olaylar olduğunu rapor etmişlerdir (%67). Bunların arasında PV ve PMF'de en sık görülen komplikasyon iken ET'da ikinci sıklıkta görülen komplikasyonu oluşturmaktaydı. Mukokutanöz (%35), gastrointestinal (%27) ve intraokuler (%4) kanamalar sık bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada MPH'da ikinci sıklıkta görülen komplikasyon hemorajik olaylar bulunmuştur (%29). En sık epistaksis (%14), mukokutanöz kanamalar (%8) ve gastrointestinal kanamalar (%6) görülmüştür. Kanama görülen hastaların %42'si antikoagulan veya anti-agregan ilaç almaktaydı.

1.000.000/ mm³'nin üstündeki trombosit sayımları öncelikle edinsel von Willebrand hastalığına bağlı hemoraji ile ilişkili olduğu bilinmektedir (96, 144). Ancak yapılan bir çalışmada hemorajik komplikasyon gelişen MPH'lı hastalarda ortalama trombosit sayısı 815.000/mm³ olarak saptanmıştır (145).

Bizim çalışmamızda JAK2 mutasyonu değerlendirilen 66 hastanın 46'sında mutasyon pozitif olarak saptandı. Bunların 44'ünde heterozigot olup ikisinde homozigot mutasyon saptandı. Homozigot mutasyon yalnızca PV'deydi. 18 PV hastasının %83'ünde (%13'ü homozigot), 38 ET hastasının %61'inde, 10 PMF hastasının %80'inde JAK2 mutasyonu pozitif saptandı. JAK2 mutasyon pozitifliği oranı ET hastalarımızda literatürle benzer, PV'lı hastalarımızda literatürlere göre düşük, PMF hastalarımızda ise yüksek olarak saptandı. PV'lı hastalarımızda literatüre göre JAK2 mutasyon oranının düşük olmasının sebebi hastaların bazılarında tanıdan yıllar sonra ve sitoredüktif tedaviden sonra bu mutasyonun araştırılması ve hastalarda periferel kandan bakılan JAK2 mutasyonunun maskelenmesi olabileceği düşünüldü (146). Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda lökosit değeri 16.967/mm³ iken negatif hastalarda 11.362/mm³ olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.005). Literatüre benzer şekilde JAK2 mutasyon pozitifliğinin lökositozla birlikteliği saptandı. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması 63, negatif olanların ise 56 olarak anlamlı olmayan farklılık saptandı (p>0.05). JAK2 durumu ile splenomegali durumu, trombosit ve hemoglobin değerleri arasında ilişki saptanmadı. PV'lı JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre trombosit değerlerini, Kitter ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak anlamlı derecede yüksek saptadık (p=0.001). JAK2 mutasyonu değerlendirilen 66 hastanın 16'sında (%24) tromboembolizm saptandı. Tromboembolizimli hastalar ile olmayanlar arasında JAK2 pozitifliği arasında bir fark bulunmadı (p>0.05). Çalışmamızda JAK2 mutasyon pozitifliğinin lökositozla birlikteliği ve lökositozun MPH'da tromboembolizm ile ilişkili olduğu saptanmış olmakla birlikte JAK2 mutasyonunun pozitifliğinin tromboembolizm riskindeki artışla birlikte olmadığı görüldü.

Yapılan çalışmalarda JAK2 mutasyonu sıklığı PV'de %95, ET ve PMF'de %50, olduğu bulunmuştur (147-148). Başka bir çalışmada PV'da hemen hemen bütün hastalarda JAK2 mutasyonunun pozitif saptanmıştır (18). Vanucchi ve arkadaşları (149) 962 kronik MPH'da (323'ü PV, 639'u ET) JAK2 mutasyonunu araştırmış ve PV hastalarının tamamında (%68'i heterozigot) ve ET'da %60'ında (%96'sı heterozigot) pozitiflik saptamıştır. Diğer bir çalışmada da ET'da JAK2 mutasyonu pozitifliği %68 bulunmuştur (150). ET'lu hastaların

incelendiği çalışmalardan yapılan metaanalizde 2436 hastanın 1375'inde (%56.5) JAK2 mutasyonu pozitif olduğu görülmüştür (12).

Ancak Çin'de yapılan bir çalışmada 23 PV'lı hastada da diğer raporlardan daha düşük JAK2 mutasyonunu pozitifliği % 70 ve 45 ET'lu hastada diğer raporlarla benzer olarak %47 raporlanmıştır (146). ET'da JAK2 mutasyonu ileri yaş, yüksek hemoglobin seviyesi, artan lökosit sayısı ve düşük trombosit sayısı ile ilişkilendirilmiştir (25,88,151).

JAK2 mutasyonu homozigot pozitif olanlar heterozigot olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek hemoglobin seviyesi, daha yüksek lökosit sayısı, daha az trombosit sayısı ve daha az kaşıntı varlığı ile birliktelik göstermektedir (152,153). Benzer şekilde PMF'de JAK2 mutasyon varlığının hasta yaşının ileri olması ve yüksek lökosit sayımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). PMF'de homozigot JAK2 mutasyon varlığının lökositoz ve splenomegali ile birlikte olabileceği saptanmıştır (155). JAK2 mutasyonu pozitif ET hastalarında nötrofillerde genlerin artmış ekspresyonunun nötrofil aktivasyonunun belirteci olduğunu gözlemlenmiştir. Bu durum MPH'da nötrofil aktivasyonu, tromboz ve JAK2 sinyalizasyonu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (156).

JAK2 mutasyon varlığı ve MPH'da tromboembolik risk arasındaki çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir prospektif çalışmada 776 ET hastası takip edilmiş ve %53'ünde JAK2 mutasyonu pozitif saptanmıştır. Bunların JAK2 mutasyonu negatif hastalara kıyasla tanıdan önceki yılda venöz tromboembolizm bakımından daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (p =0.04). Çalışmaya katıldıktan sonra venöz tromboemboliye anlamlı olmayan ölçüde eğilimli oldukları gösterilmiş (p=0.06) Arteriyel olayların oranında bir fark görülmemiştir. JAK2 mutasyonu pozitif hastalar negatif hastalardan daha yaşlı, daha yüksek hemoglobin düzeylerine ve nötrofil sayılarına sahip oldukları saptanmıştır (25).

Beş yıllık izlenen JAK2 homozigot pozitif ET hastalarında, heterozigot, negatif ve hatta PV hastalarına kıyasla daha yüksek oranda tromboembolik olay kaydedilmiştir. Heterozigot ve homozigot JAK2 pozitif ET hastaları birlikte değerlendirildiğinde, negatif hastalara kıyasla tanı sırasında (ancak takip sırasında değil) anlamlı ölçüde daha yüksek tromboz insidansına sahip oldukları saptanmıştır. Bu hastaların JAK2 mutasyonu negatif hastalardan daha yaşlı ve daha yüksek hematokrit sahip olduğu bulunmuştur. Ancak hastalık yaşının ve yüksek hematokrit düzeyinin de tromboemboli riskindeki artışa eşlik edebileceği öne sürülmüştür (152).

İkiyüzkırkdört MPH'nın alındığı çalışmada JAK2 mutasyon pozitifliği oranı %48 olarak saptanmıştır. JAK2 pozitif grupta daha yüksek genel tromboz oranı (%15'e karşılık %26)

bulunmuş iken hastalık yaşının ve genel sağ kalım süresinin uzunluğunun da tromboemboli riskindeki artışa eşlik edebileceği öne sürülmüştür (46).

Başka bir çalışmada 173 PV hastasının tamamında JAK2 mutasyonu pozitif saptanmış. JAK2 allel yükü %75'ten fazla olan hastaların allel yükü %25'ten az olanlara kıyasla tanıda ve izlemde ($p = 0.004$) ve sadece tanıda ($P = 0.003$) daha yüksek tromboz riskine sahip olarak bulunmuştur. Ancak bu riske aynı zamanda yüksek lökosit sayısı ve hemogloblin düzeylerinin eşlik ettiği görülmüştür (152).

Çalışmalarda JAK2 mutasyonlu hastaların mutasyonsuz hastalardan anlamlı ölçüde daha uzun bir hastalık seyrine sahip olduklarını ve örnekleme zamanında anlamlı ölçüde daha yaşlı olduklarını da belirtilmiştir. Bu faktörlerin her ikisi de bu hasta gurubunda artan tromboembolik orana katkıda bulunmuş olabileceği öne sürülmüş ve dolayısıyla JAK2 mutasyonunun tek başına etkisi gösterilememiştir. JAK2 mutasyon durumu ve tromboz arasında ilişki gözlemlenmiş olan sekiz çalışmanın hepsinde de potansiyel başka risk faktörleri saptanmıştır. Bir metanalizinde yedi çalışmada JAK2 pozitif olanlarda tanı sırasında anlamlı ölçüde daha yüksek hemogloblin düzeyi, beş çalışmada daha lökosit veya nötrofil sayısı ve dört çalışmada da daha ileri yaş saptanmışlardı. Tüm bu çalışmalarda JAK2 mutasyon durumu ve lökosit sayısı arasındaki ilişki özellikle kayda değerdir; çünkü birkaç grup teşhis sırasındaki relatif lökositozun tromboembolik komplikasyonlar için kuvvetli bir bağımsız belirteç olabileceğini vurgulanmıştır. (25,46,149,151,152,157-160)

Üçyüzsekseneyedi çalışmanın incelendiği 2436 ET'lu hastanın metaanalizinde JAK2 mutasyon varlığı ile tromboembolizm birlikteliğinde istatistiksel olarak hayli anlamlı (%90) bir artış saptanmıştır. Çalışma JAK2'nin tromboembolizm ile ilişkili bir gösterge olduğunu göstermekte ve rasyonel tedavi planında mutasyon durumunun rolünü belirlemeye yönelik gelecek çalışmalara olan gereksinimin altını çizmiştir. JAK2 pozitif ve JAK2 negatif hastalarda lökosit sayısı ortalamasındaki farkın tromboz için birliktelik oranında artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lökositozun tromboz riskini etkilediği ortaya konmuştur. Bu veriler ile JAK2 mutasyonunun tromboz riski üzerindeki etkisini kısmen lökosit sayısındaki bir artış üzerinden gösterdiği görülmüştür (12).

Buna karşıt olarak birkaç çalışmada JAK2 mutasyon durumu ve tromboembolizm arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (24,136,139,153). Yapılan bir çalışmada 150 ET hastasının %49'u JAK2 mutasyonu pozitif saptanmış. Pozitif hastalar JAK2 mutasyonu negatif hastalardan anlamlı ölçüde daha yüksek hemogloblin düzeyi ve lökosit sayısı ile ileri

yaş göstermelerine rağmen onlardan daha yüksek tromboz riski (kombine arteriyel ve venöz) göstermediği saptanmış (24). Antonioli ve arkadaşları (88) 130 ET hastasında JAK2 mutasyonu pozitif grubun (%57) negatif gruptan anlamlı ölçüde daha yüksek tromboz riskine sahip olmadığını görmüştür. Başka bir çalışmada da 63 PV hastasının %92'sinde JAK2 mutasyonu pozitif saptanırken mutasyon pozitifliği ile tromboemboli arasında ilişki saptanmamıştır (153).

JAK2 mutasyonu pozitif MPH'da tromboembolik komplikasyon riskinin mutasyon negatif olgulara göre daha yüksek olduğu öne sürülmekle birlikte henüz kanıtlanamamıştır. Arteriyel ve venöz olayları ayrı ayrı inceleyen iyi tasarlanmış geniş prospektif çalışmalar gerçekleşince, JAK2 mutasyon durumunun MPH'daki tromboembolik riskin tahmininde kullanılabileceği ortaya çıkabilecektir (23,157-161)

Bizim çalışmamızda ET hastalarının %8'inde sekonder miyelofibrozis gelişirken, PV'lı hastalarımızda takipte miyelofibrozise dönüşüm gözlenmedi. Sadece bir ET hastasında (%2) lösemik dönüşüm görüldü. JAK2 mutasyon pozitifliğinin sekonder miyelofibrozis ve lösemik dönüşüm riskini artırmadığı görüldü. Lösemik dönüşüm gözlenen tek ET hastasında JAK2 mutasyonu pozitif. Sekonder miyelofibrozis gelişen 5 hastanın 2'sinde JAK2 mutasyonu pozitif, birinde negatif saptandı. 2 hastanın JAK2 mutasyonu değerlendirmedi.

MPH'da tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlardan sonra en önemli komplikasyonlar sekonder miyelofibrozis ve lösemi gelişimidir (56,60). PV 10-20 yıl arasında bir sağ kalım süresine sahiptir. Bununla birlikte MPH arasında PMF en kötü prognoza sahiptir ve bunun ortalama sürveyi 3.5-5.5 yıldır (162-163). MPH'ın sağ kalım süreleri hastalığın tipine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Prognoz yüksek oranda tromboembolik ve hemorajik komplikasyonların oluşumuna bağlıdır (164). Kısa sağ kalım ile birliktelik gösteren diğer faktörler ileri yaş (>60), erkek cinsiyet, splenomegali, anemi, lökositoz veya lökopeni, trombositopeni, periferel kanda artmış blastlara ve semptomların varlığını kapsamaktadır (15, 165). PMF hastalarında iyi tanımlanmış ve yaygın olarak kullanılan çeşitli prognostik skorlama sistemleri mevcuttur (23,145).

Yapılan bir çalışmada 17 ET hastasının %12'sinde ve 59 PV hastasının %8'inde ilk tanıdan 3-11 yıl sonra başlayan sekonder miyelofibrozis izlenmiştir (10). Bu vakalarda, bazı yazarlar ilk tanıyı sorgulamaktadırlar ve hastalığı yeniden sınıflandırarak PMF olarak sınıflandırmayı tercih etmektedirler (166). Başka bir çalışmada ET teşhisinden sonra 605 hastanın %2,8'sinde ortalama 9 yıllık takipte miyelofibroza ilerleme görülmüştür. ET sonrası

miyelofibrozun kümülatif riski zamanla artma göstermiştir (131). ET'lu hastaların incelendiği metaanalizde miyelofibroze ilerleme %3 oranında saptanmıştır (12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ET hastalarının %5'inde sekonder miyelofibrozis görülürken PV hastalarının takibinde sekoder miyelofibrozis saptanmamıştır. Bu bölgesel ve ülke farklılıklarından kaynaklanabilmektedir (129).

Yapılan çeşitli çalışmalarda MPH'da lösemik dönüşüm oranının %0-1.5 arasında değiştiğini belirtilmektedir (10,12,13,130,167,168) Bir metaanalizde ET'nin sekonder miyelofibroze veya lösemiye ilerlemesinin JAK2 mutasyonu pozitifliğinden etkilenmediği görülmüştür (12).

Bizim çalışmamızda Kaplan-Meier eğrileri değerlendirildiğinde ortalama yaşam süresi PV'da 146±14 ay, ET'da 114±7 ay, PMF'de 125±34ay olarak saptandı. MPH hastalarında genel yaşam süresi 157±20 ay olarak bulundu. Ancak ortalama sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak MPH grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. Ölüm nedenleri sıklık sırasına göre; tromboembolizm (%45), hastalık progresyonu (%18), solunum yetmezliği (%14) ve diğer (%23) nedenlere (kanama, akut böbrek yetmezliği, sepsis, ileus ve lösemik dönüşüm) bağlıydı. Kaplan-Meier analizi yapıldığında trombosit sayısı çok yüksek olan hastaların ortalama sağ kalım süreleri 95±9 ay iken olmayan hastalarda bu süreler daha uzun olmasına karşın (sırasıyla 192±21 ay) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aspirin kullanan hastaların ortalama sağ kalım süreleri 162±16 ay iken kullanmayan hastalarda ise ortalama sağ kalım süreleri 77±21 ay idi. Bu süreler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0.0001$). Aspirin kullanan hastaların %91'i yaşıyor iken kullanmayan hastaların %13'ü yaşıyordu ($p<0.001$). Tromboembolizmlili hastaların %61'i yaşıyorken olmayanların %92'si yaşamaktaydı ($p<0.0001$). JAK2 mutasyonunun incelendiği 66 hastanın sağ kalım analizlerinde pozitif ve negatif hastalar arasında sağ kalım farklılığı gözlenmedi.

Bir çalışmada tanı sonrası 8 yıllık sağ kalım olasılığı ET için %91, PV için %66 ve PMF için %40 olarak tespit edilmiştir ve anlamlı olarak fark göstermektedir. ET hastaları ile karşılaştırıldığında ölümün rölatif riski PV hastalarında 5 kat ve PMF hastalarında 18 kat olmak üzere artış göstermiştir. 102 hastanın %24'ü izlemde ölmüştür. Tromboembolizm MPH ilişkili ölümün en sık nedeni olarak tespit edilmiştir. Diğer ölüm nedenleri ise akut lösemi, kalp yetmezliği, kanama, ve enfeksiyondur İleri yaş ve erkek cins mortalite ile ilişki bulunmuştur (10).

Polisitemia Vera Çalışma Gurubu'nun çalışmasında PV'da genel mortalite yıllık 2.9/100 hasta olarak saptanmıştır. Kümülatif ortalama sağ kalım süresi 15 yıldan daha fazladır. Çalışma sırasında hastaların %19'u ölmüştür. Erkekler kadınlara göre daha yüksek mortalite oranına sahiptir. En sık görülen ölüm nedeni tromboembolizm (%30) ve lösemik dönüşümdür (%15) (9).

Sagripanti ve arkadaşlarının (97) çalışmasında 101 MPH hastasının %7'si takip sırasında ölmüştür. En sık ölüm nedeni solid tümörlere (%43) bağlı olarak görülmüş olup diğer hastalar lösemik dönüşüm, tromboembolizm ve hemorajiye bağlı nedenlerden kaybedilmiştir (132). Gangat ve arkadaşlarının (92) çalışmasında ortalama sağ kalım hem ET hem PV'da 15 yılı geçmektedir.

Akay ve arkadaşlarının (129) çalışmasında Kaplan-Meier eğrileri değerlendirilmiş ve ortalama sağ kalımın PV hastalarında 21.3± 3.6 yıl, ET hastalarında 12.7±0.3 yıl ve PMF hastalarında 7.4±1.5 yıl olduğu gösterilmiştir. MPH hastalarındaki genel sağ kalım süresi 19.9 ±2.5 yıl olarak bulunmuş. Sağ kalımın PV hastalarında en uzun ve PMF hastalarında ise en kısa olduğu gözlemlenmiştir. Sağ kalımın ilerlemiş yaşla 5.8, erkek cinsiyet ile 2.9 ve anemi ile 10.3 kat kıaldığı gösterilmiştir. Trombotik ve hemorajik olaylar ve konvansiyonel risk faktörleri sağ kalım uzunluğuna etki etmemiştir.

Passamonti ve arkadaşlarının (131) çalışmasında çalışma süresince 605 ET hastasının %10.6'sının yaşamını yitirdiği gözlenirken ortanca sağkalım süresi 22.3 yıldır. Sağ kalım olasılığının 5 yılda %97, 10 yılda %88 ve 15 yılda %79 olarak bulunmuştur. Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizine göre erkek cinsiyet, 60 üzeri yaş, anemi, normalin üst limitinden daha yüksek seviyede LDH seviyesi, en az bir tromboz geçmişi sağ kalım için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Passamonti ve arkadaşları (169) yaptıkları başka bir çalışmada, ET'nin kronik bir hastalık olduğunu ve beklenen yaşam süresinin genel popülasyondan farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hidroksiüre en sık kullanılan ilaçtı. Hastaların %70'i hidroksiüre almıştı/almaktaydı. Anagralid %25, IFN-α %14, steroid %12, eritropoietin %8, G-CSF %3, oksimetalon %1 hasta kullanmıştı/kullanmaktaydı. Anti-agregan olarak asetilsalisilik asit %85 hasta kullanmıştı/kullanmaktaydı. PV'lı hastaların %52'sine flebotomi uygulandı. PMF'li hastaların %42'sine splenektomi uygulandı.

Hidroksiüre PV ve ET alt gruplarında en yaygın olarak tercih edilen ilaçtır (23,73,81). Bir çalışmada PMF'li hastaların %33'ü hidroksiüre, %52'si androjen kullanılmıştır. PV'lı

hastaların %79'una hematokrit ve trombozu azaltmak için genel başlangıç tedavisi olarak flebotomi yapılmış. Aspirin tedavisi (%41) trombozun önlenmesinde kullanılmıştır. Oral antikoagülanlar ilk trombotik olay sonrası sekonder profilaksi için hastaların %10'una verilmiştir. Aşırı transfüzyon ihtiyacı olan ve şiddetli trombositopenisi olan PMF'li %24 hastaya splenektomi yapılmıştır (129).

Başka bir çalışmada hidroksiüre yine en yaygın kullanılan ajan (%57) olarak bulunmuştur. PV'lı hastaların %88'ine flebotomi yapılırken PMF'li hastaların %19'una splenektomi uygulanmıştır. Hastaların %61'i antiagregan olarak aspirin kullanmaktaymış. Diğer ajanlar kullanım sıklıklarına göre %19 alkilleyici ajan, %16 interferon alfa 2a, %4 radyoaktif fosfor idi (10).

Yapılan çalışmalarda PV'lı alkilleyici ilaç kullanımının sekonder maligniteler için artmış risk taşıdığını göstermiştir. Sadece flebotomi alan hastalarda tromboz ve sekonder miyelofibrozis açısından artmış risk gözlenirken yüksek doz aspirin kullanan hastalarda hemorajik komplikasyonlar için artmış risk saptanmıştır (170).

Günümüzdeki kanıtlar hidroksiüre kullanımını kanıtlanmış etkinliği nedeniyle sitoredüktif ajan olarak ilk tercih edilmesi gereken ajanlar olduğunu desteklemektedir (171,172). Aspirinin PV ve ET hastalarında trombotik riski azaltmada yararlı olabileceğini düşündürmektedir (75,99). Günümüzdeki veriler PV ve ET hastalarında hidroksiüre ve aspirinin terapötik değerini desteklemektedir. Randomize çalışmalar anti-agregan tedavi ile kombine olarak hidroksiürenin plasebo veya anagrelide kıyasla ET'da trombotik komplikasyonları azalttığını göstermiştir (80). Anagrelide ile tedavi edilen hastalar arteriyel tromboz veya hemoraji için belirgin biçimde artmış bir risk altında iken venöz tromboz gelişiminde azalmış riske bulunmuştur. Bu çalışmada JAK2 mutasyonel analizi anagrelide tedavisine ilişkin artan arteriyel tromboz riskinin JAK2 pozitif ET hastalarında görüldüğünü ancak JAK2 negatif ET hastalarında görülmediğini ortaya çıkarmıştır (25). Her ne kadar bu sonuçlar geriye dönük olarak edinilmiş ve henüz başka hasta gruplarında da doğrulanmamış olsalar da JAK2 pozitif PV ve PMF'li hastaların hidroksiüreye karşı artmış hassasiyeti saptanmıştır (173). Lökositoz, JAK2 mutasyonu ve artan tromboz riski arasındaki üçlü ilişki nedeniyle trombosit spesifik ilaç olan anagrelide hidroksiüre karşısında ikinci derecede kalmıştır (80). Hidroksiüre seçici olmayan bir sitoredüktif ajan olarak, hem trombositleri hem de lökositleri hedef almak suretiyle ET hastalarında tromboz riskini azaltmada oldukça etkili olmaktadır (174).

6.SONUÇLAR

- A) Philadelphia negatif MPH birçok örtüşen klinik ve laboratuvar özellikler göstermektedirler, ancak farklı sağ kalım oranlarıyla seyretmektedirler.
- B) En sık görülen komplikasyonlar kanama ve tromboembolik olaylardır. Sekonder miyelofibrozis ve lösemik dönüşüm ise daha nadir görülen komplikasyonlardır. Oranlar gerek ulusal gerekse uluslararası yayınlarla paralellik göstermektedir.
- C) Hastalarımızda JAK2 mutasyonu her ne kadar tümünde değerlendirilmese de mutasyon pozitifliği %70 idi. Bu oranlar PV'da %83, ET'da %61, PMF'da %80 idi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda lökosit değeri daha yüksekti.
- D) En sık ölüm nedenleri tromboembolizm ve hastalık progresyonuydu. En sık ölüm nedeni olan tromboembolizm için risk faktörleri lökositoz ve ileri yaştı. JAK2 mutasyonu her ne kadar yüksek lökosit sayısı ile ilişkili olsa da tromboembolizm için bir risk göstermemektedir. Ancak bu çalışmada tüm hastalarda JAK2 mutasyonu bakılmamış bu mutasyon araştırılmaması çalışmanın sınırlılığıdır.
- E) Aspirin kullanan hastaların ortalama sağ kalım süreleri kullanmayan hastalara göre anlamlı derecede farklı idi. Bunun yanı sıra aspirin kullanan hastaların >%90 yaşamını sürdürmekteydi. Bu nedenle PV ve ET hastalarında kontrendikasyon yoksa başlangıçtan itibaren aspirin verilmelidir.

ÖZET

Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif hastalıklar pluripotent hematopoetik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan hematopoetik hücre dizi öncü hücrelerinin düzensiz proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile birlikte sıklıkla sekonder miyelofibrozis ve nadiren de lösemik dönüşümle karakterize klonal hematolojik hastalıklardır.

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından Philadelphia kromozomu negatif 104 miyeloproliferatif hastalıklar hastasında yapılan retrospektif çalışma ile tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar, sekonder miyelofibroz ve lösemik dönüşüm gibi komplikasyonların gelişimi, sağ kalım, sağ kalımı etkileyen faktörler, ölüm nedenleri, JAK2 mutasyonunun tanıda yeri ile sağ kalım ve komplikasyonlar üzerine etkisi araştırıldı.

54'ü (%52) erkek toplam 104 miyeloproliferatif hastalıklar hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 59 ± 16 (yaş aralığı 17-84) idi. Miyeloproliferatif hastalıkların dağılımına bakıldığında 60 hastada (%58) esansiyel trombositoz, 25 hastada (%24) polisitemia vera, 19 hastada (%18) primer miyelofibrozis idi. Fizik muayenede en sık saptanan bulgular splenomegali (%46), hepatomegali (%46), solukluk (%28) ve eritromelaljiydi (%14). En sık görülen komplikasyonlar kanama (%50) ve tromboembolik olaylardı (%42). Sekonder miyelofibrozis (%5) ve lösemik dönüşüm (%1) ise daha nadirdi.

JAK2 mutasyonu değerlendirilen 66 hastanın 46'sında (%70) mutasyon pozitif olarak saptandı. Polisitemia vera hastalarının %83'ünde, esansiyel trombositoz hastalarının %61'inde, primer miyelofibrozis hastalarının %80'inde JAK2 mutasyonu pozitif saptandı. Ölüm nedenleri sıklık sırasına göre; tromboembolizm (%45), hastalık progresyonu (%18), solunum yetmezliği (%14) ve diğer (%23) nedenlere bağlı olarak görüldü. Tromboembolizm için risk faktörlerini lökositoz ($p=0.003$) ve ileri yaş ($p<0.005$) oluşturmaktaydı. Logistik regresyon yapıldığında da bu iki faktörün tromboembolizme etkili en önemli iki faktör olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0.027$ ve $p=0.025$). JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda lökosit değeri daha yüksek saptandı. ($p=0.005$) Tromboembolizmlili hastalar ile olmayanlar arasında JAK2 pozitifliği arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kanama komplikasyonları üzerinede logistik regresyon analizi ile etkin bir faktör yoktu. JAK2 mutasyonunun ve trombosit sayılarının tromboembolizm ve sağ kalım üzerine bir etkisi yoktu. Aspirin kullanan

hastaların ortalama sağ kalım süreleri kullanmayan hastalara göre anlamlı derecede farklı idi ($p<0.0001$). Hidroksiüre miyeloproliferatif hastalıklarda en sık kullanılan ilaçtı. Kaplan-Meier eğrileri değerlendirildiğinde; ortalama sağ kalım süresi polisitemia verada 146 ± 14 ay, esansiyel trombositozda 114 ± 7 ay, primer miyelofibrozisde 125 ± 34 ay olarak saptandı. Tüm miyeloproliferatif hastalıklarda sağ kalım süresi 157 ± 20 aydı. Ancak sağ kalım bakımından guruplar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak miyeloproliferatif hastalıklarda tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar sık görülmekte olup lökosit sayısı ve ileri yaşın yalnızca tromboembolik komplikasyonlara etkisi olduğu görüldü. Bununla birlikte miyeloproliferatif hastalıklar tanısının sağ kalıma bir etkisi saptanmaz iken tromboembolik olay gelişimi ve aspirin kullanımı sağ kalımı etkileyen en önemli faktörler olarak görüldü. Bu nedenle tromboembolik olayları önlemek ve sağ kalım oranlarını düzeltmek için aspirin kullanımı en önemli konudur.

Anahtar kelimeler: Miyeloproliferatif hastalıklar, tromboembolizm, kanama, JAK2 mutasyonu, sağ kalım

THE EVALUATION OF THE COMPLICATIONS, SURVIVAL AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

SUMMARY

Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders are a clonal hematological disorders which are characterised by frequently secondary myelofibrosis and rarely leukemic transformation. Myeloproliferative disorders are a disease of pluripotent hematopoetic stem cell, and with the abnormal proliferation of the hematopoetic cell series progenitors granulocyte, erythrocyte or platelet count increase.

This study was performed in the Department of Internal Medicine, Division of Hematology of Adnan Menderes University Medical Faculty, AYDIN. In retrospective study, we evaluated the thromboembolic and hemorrhagic complications, the development of the secondary myelofibrosis and leukemic transformation, survival, factors affecting survival, causes of death, the significance of the JAK2 mutation in the the diagnosis and complications in Philadelphia chromosome negative 104 myeloproliferative disorders patients.

Totally 104 patients were included in the study and 54 of them (52%) were male. Mean age of the patients was 59±16 years (range 17-84). The distribution of myeloproliferative disorders were essential thrombocythemia in 58%, polycythemia vera in 24%), and primary myelofibrosis in 18%. On physical examination, the most common findings were splenomegaly (46%), hepatomegaly (46%), pallor (28%), and erythromelalgia (14%). The most common complications were hemorrhage (50%), and thromboembolic events (42%). Secondary myelofibrosis and leukemic transformation were seen in the patients of 5% and 1%, respectively.

JAK 2 mutation was positive in forty-six patients (70%) of the 66 patient whose mutation was evaluated. The positivities of JAK2 mutation were 83% of patients with polycythemia vera, 61% of patients with essential thrombocythemia, and 80% of patients with primary myelofibrosis. Causes of death were thromboembolism (45%), disease progression (18%), respiratory insufficiency (14%), and other reasons (23%) in the patients with myeloproliferative disorders. Risk factors for thromboembolism were leukocytosis ($p=0.003$) and advanced age ($p < 0.005$). When used logistic regression, it was found that these two

factors were significant factors for thromboembolism (p values were respectively 0.027 and 0.025). Leukocyte count in the patients with JAK2 mutation was higher than those with negative (p=0.005). There was not a difference for JAK2 positivity between patients with thromboembolism and without thromboembolism (p>0.05). Also there was not a significant factor on hemorrhagic complications when used logistic regression analysis. The JAK2 mutation and platelet count had no effect on thromboembolism and survival. Mean survival time was significantly different between patients treated with aspirin and without (p<0.0001). Hydroxyurea was the most commonly used drug in myeloproliferative disorders. When performed Kaplan-Meier analysis, mean survival time was detected as 146±14 months in the patients with PV, 114±7 months in those with essential thrombocythemia, and 125±34 months in those with primary myelofibrosis, respectively. Mean survival time in patients with all myeloproliferative disorders were 157±20 months. However there was not a difference between groups for survival time.

In conclusion, thromboembolism and hemorrhagic complications were frequently seen in myeloproliferative disorders. Only leukocyte count and advanced age had effect on thromboembolic complications. While the diagnosis of myeloproliferative disorders have no effect on survival, thromboembolic events and the use of aspirin were significant factors affecting survival time. For this reason, the use of aspirin is an important issue to prevent thromboembolic events and to improve survival time.

Key words: Myeloproliferative disorders, thromboembolism, hemorrhage, JAK2 mutation, survival

KAYNAKLAR

- 1) Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, editors. Williams Hematology. Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001, 1085-1123
- 2) Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951; 6: 372-375
- 3) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100:2292-2302
- 4) Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008; 22: 14-22
- 5) Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia: A therapeutic challenge. Ann oncol. 1995;6: 637-644
- 6) Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. Polycythemia Vera. A clinical study of 141 patients. Blut 1989;59: 493-500
- 7) Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. Cancer 1991; 67:2926-2930
- 8) Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 1990;8:556-562
- 9) Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 1995; 123: 656-664
- 10) Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli RC. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. Ann Hematol 2000;79: 312-318
- 11) Gangat N, Strand J, Li CY. Leukocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. Br J Haematol 2007;138:354-358
- 12) Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. Leukemia research 2009;33: 67-73

- 13) Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75: 4-9
- 14) Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera. An analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-2670
- 15) Wolanskyj AP, Schwager McClure RF. Essential thrombocythemia beyond the first decad: Life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo clin Proc* 2006;81:159-166
- 16) Huang J, Li CY, Mesa RA. Erythropoiesis stimulating agents and the risk of leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:Abstract-554
- 17) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061
- 18) Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21:1960–1963
- 19) Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, Zahrieh D, Lee S, Chagnon P et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006; 107: 4139–4141.
- 20) Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D et al. Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia. *Br J Haematol* 2005; 131: 166–171
- 21) Tefferi A. JAK2 mutations in myeloproliferative disorders. molecular mechanisms and clinical applications. *N Engl J Med* 2007; 356: 444–445
- 22) Jamieson CH, Gotlib J, Drocher JA. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6224-6229

- 23) Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008;83:491-497
- 24) Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131: 208–213.
- 25) Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1945–1953.
- 26) Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V. JAK2 mutation 1849G-T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia-chromosome negative CML and megakaryocytic leukemia. *Blood.* 2005;106:3370-3373.
- 27) Campbell PJ, GriesshP, Mfer M, Dohner H, Kusec R, Hasselbalch HC, et al. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006; 107: 2098–2100
- 28) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon, France, 2001, pp 1–351
- 29) Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumors: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon, France, 2001, 17–44.
- 30) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French–American–British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1994;87: 746–754.
- 31) Cabello AI, Collado R, Ruiz MA, Martinez J, Navarro I, Ferrer R, et al. A retrospective analysis of myelodysplastic syndromes with thrombocytosis: reclassification of the cases by WHO proposals. *Leuk Res* 2005; 29: 365–370.
- 32) Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89

- consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038–3045
- 33) Chang HW, Leong KH, Koh DR, Lee SH. Clonality of isolated eosinophils in the hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1999; 93:1651–1657
- 34) Michiels JJ, de Raeve H, Berneman Z, Van Bockstale D, Berneman Z, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:307-340
- 35) Spivak JL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases: Introduction. In: Fauci A, Kasper D.L, Longo D.L, Braunwald E, Hauser S, Jameson J.L, Loscalzo J, ditors. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edition. 2008, 750-759
- 36) Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42:206-220.
- 37) Hoffman R, Baker K, Prachal J. The polycythemia. In Hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and Practice*. Fourth Edition. Elsevier 2005, 1029-1245
- 38) Westwood NB, Pearson TC. Diagnostic applications of haemopoetic progenitor culture techniques in polycythemia and thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22:95-103
- 39) Weinberg RS. In vitro erythropoiesis in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:64-69
- 40) Dietz-Martin JL, Graham DL, Petitt RM, Dewald GW. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66:287-299
- 41) Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Gren AR, Bench AJ, Huntly BJ, et al. A polycythemia vera updated: Diagnosis pathobiology, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol educ program*. 2000:51-68
- 42) Moliterno AR, Hankins WD, Spivak JL. Impaired expression of the thrombopoietin receptor by platelets from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1998;338:572-580.
- 43) Silva M, Richard C, Benito A, Sanz C, Olalla I, Fernandez-Luna JL, et al. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1998;338:564-571.

- 44) James C, Ugo V, Le Couedic JP. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434:1144-1148.
- 45) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365: 1054-1061.
- 46) Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352:1779- 1790.
- 47) Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387-397.
- 48) Parganas E, Wang D, Stravopodis D, Topham DJ, Marine JC, Teqlund S, et al. Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*. 1998;93:385-395.
- 49) Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both “atypical” myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2005;106:1207-1209.
- 50) Jamieson CH, Gotlib J, Drocher JA, Chao MP, Mariappan MR, Lay M, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6224-6229
- 51) Ugo V, Marzac C, Teyssandier I, Larbret F, Lecluse Y, Debili N, et al. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin dependent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2004;32: 179-187
- 52) Kralovics R, Guan Y, Prchal JT. Acquired uniparental disomy of chromosome 9p is a frequent stem cell defect in polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2002;30:229-236.
- 53) Means Jr. Polycythemia Vera. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr, Robert T. *Wintrobe’s Clinical Hematology Twelfth edition*. 2008;2031-2045.

- 54) Silverstein A, Gilbert H, Wasserman LR. Neurologic complications of polycythemia. *Ann Intern Med* 1962;57:909
- 55) Fitzgerald O. Diagnosis and treatment of the Budd-Chiari syndrome in polycythemia vera. *Br Med J* 1956;2:1343.
- 56) Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-290
- 57) Karaoglu AO, Kadikoylu G, Yukselen V, Yasa MH, Bolaman Z. Gastrointestinal lesions and Helicobacter pylori in patients with myeloproliferative disorders. *Saudi Med J*. 2004;25:1913-6
- 58) Aufses AH Jr. Bleeding varices associated with hematologic disorders. *Arch surg* 1960;80:655.
- 59) Abdel-Nasser MB, Gollnick H, Orfanos CE. Aquagenic pruritis as a presenting symptom of polycythemia vera. *Dermatology* 1993; 187:130-133.
- 60) Van Genderen PJJ, Michiels LL. Erythromelalgic, thrombotic, and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. *Presse Med* 1994;23:73-77.
- 61) Reisner SA, Rinkevich D, Markiewicz W, Tatarsky I, Brenner B. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1992;93:498-504.
- 62) Kadikoylu G, Onbaşılı A, Tekten T, Barutca S, Bolaman Z. Functional and morphological cardiac changes in myeloproliferative disorders (clinical study). *Int J Cardio*. 2004;97:213-220.
- 63) Venegoni P, Schroth G. Myocardial infarction and polycythemia vera: how should we treat it? *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;32:259-261
- 64) Berlin NI, Lewis SM. Measurement of total RBC volume relative to lean body mass for diagnosis of polycythemia. *Am J Clin Pathol* 2000;114:922-926.
- 65) LeBlanc K, Berg A, Palmblad J, Samuelsson J. Stimulus-specific defect in platelet aggregation in polycythemia vera. *Eur J Haematol* 1994;53:145-149
- 66) Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004;89:1194-1198.

- 67) Thiele J, Kvasnicka HM, Muehlhausen K, Walter S, Zankovich R, Diehl V, et al. Polycythemia vera versus secondary polycythemia. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. *Pathol Res Pract* 2001; 197:77-84.
- 68) Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008;22:3-13
- 69) Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borelli G, Finazzi G, Landolfi R, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007;136:249–259.
- 70) Beutler E. Polycythemia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS (Eds) *Williams Hematology*. Sixth Edition. McGraw-Hill 2001; 689-701
- 71) Berk PD, Wasserman LR, Fruchtman SM. Treatment of polycythemia vera: a summary of trial conducted by the polycythemia vera study group. 1995:166-194
- 72) Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera-The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997;90:3370–3377.
- 73) Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104–5111.
- 74) Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997;34:17-23.
- 75) Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114–124
- 76) Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med*. 1981;304:441-447
- 77) Roberts BE, Smith AH. Use of radioactive phosphorus in haematology. *Blood Rev*. 1997;11:146-53
- 78) Jones AV, Silver RT, Waghorn K, Curtis C, Kreil S, Zoi K, et al. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. *Blood* 2006;107:3339–3341.
- 79) Elliott MA, Tefferi A. Interferon alfa therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:463-472

- 80)** Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353:33-45
- 81)** Ross L. Levine, Mark Heaney. New Advances in the Pathogenesis and Therapy of Essential Thrombocythemia. *Hematology Am soc Hematol Educ Progr.* 2008;76-82
- 82)** Spivak JL. The optimal management of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2002;116:243-254
- 83)** Wasserman LR, Balcerzak SP, Berk PD. Influence of therapy on cause of death in polycythemia vera. *Trans Assoc Am Phys* 1981;94:30-38
- 84)** Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232
- 85)** Tefferi A. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition.* 2008;1352-1360
- 86)** Fruchtman S, Hoffman R. Essential Thrombocythemia. In hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and practice.* Fourth edition. Elsevier 2005, 1277-1296
- 87)** Schafer AI. Thrombocytosis and Essential Thrombocythemia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS (Eds) *Williams Haematologyj.* Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001, 1541-1549
- 88)** Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A. Clinical implications of the JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia. *Leukemia* 2005;19:1847-1849.
- 89)** Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythaemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999;13:150-154.
- 90)** Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, vanVliet HH. Erythromelalgia thrombotic and haemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythaemia. *Leuk Lymph* 1996;1:47-56
- 91)** Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, vanVliet HH. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythaemia. *Neurology* 1993;43:1107-1110.

- 92) Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia. Prevalance, clinical correlates, and prognostic implications. *Eur J Haematol* 2006;77:327-333
- 93) Tefferi A, Elliott MA. Schistocytes on the peripheral blood smear. *Mayo Clin Proc* 2004;79:799-809
- 94) Finazzi G, Budde U, Michiels J. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia and lymphoma* 1996;22:71-18
- 95) Bennet JM. The myelodysplastic/myeloproliferative disorders: The interface. *Haematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1095-1100.
- 96) Harrison Cn. Essential Thrombocythaemia: Challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005;130:153-165
- 97) Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia : A single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007;21:270-276
- 98) Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: A prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-195
- 99) Van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997;97:179-84
- 100) Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001;97:863-866
- 101) Szczepiorkowski ZN, Bandanerko N, Kim HC, Linenberger ML, Margues MB, Sarode R, et al. American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use the therapeutic apheresis in clinical practise: evidence-based approach from the apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007;22:106-175
- 102) Silver RT. Interferon alfa: Effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:40-50
- 103) Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342:1255-1265

- 104)** Tefferi A. Primary Myelofibrosis. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr, Robert T. Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition. 2008;87:2045-2053
- 105)** Dupriez M, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013-1018
- 106)** Dingli D, Grand FH, Mahaffey V, Spurbeck J, Ross FM, Watmore AE, et al. der(6)t(1;6), (q21-23;p21.3): a specific cytogenetic abnormality in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2005;130:229-232
- 107)** Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-3476
- 108)** Chagraoui H, Komura E, Tulliez M, Giraudier S, Vainchenker W, Wendling F. Prominent role of TGF-beta 1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. *Blood* 2002;100:3495-3503.
- 109)** Schmitt A, Jouault H, Guichard J, Wendling F, Drouin A, Cramer EM. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorpho nuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood* 2000;96:1342-1347.
- 110)** Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine* 1971;50:357-420
- 111)** Mesa R, Li CY, Schroeder G, Tefferi A. Clinical correlates of splenic histopathology and splenic karyotype in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2001;97:3665-3667
- 112)** Cervantes F, Alvarez Larran A, Talarn C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118:786-90
- 113)** Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Rafel M, Cobo F, Rozman C, et al. Identification of 'short-lived' and 'long-lived' patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 1997;97:635-640.
- 114)** Thiele J, Kvasnicka HM, Hematopathologic findings in chronic idiopathic myelofibrosis. *Semin oncol* 2005;32:380-394.

- 115)** Rupoli S, Da Lio L, Sisti S, Campanati G, Salvi A, Brianzoni MF, et al. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol* 1994;68:205-212
- 116)** Mesa RA, Hanson CA, Rajkumar SV, Schroeder G, Tefferi A. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2000;96:3374-3380.
- 117)** Mesa RA, Tefferi A. Survival and outcomes to therapy in leukemic transformation of myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 91 patients. *Blood* 2003;102:917-918
- 118)** Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors, and identifications of risk groups. *Br J Haematol.* 1998;102:684-690
- 119)** Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watmore A, et al. Cytogenetics abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br J Haematol.* 1997;98:96-102.
- 120)** Tefferi A, Huang J, Schwager S, Li CY, Wu W, Pardananani A, et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: Analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer* 2007;109:2083-2088
- 121)** Tefferi A, Elliot MA. Serious myeloproliferative reactions associated with the use of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2000;96:4007.
- 122)** Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-1164.
- 123)** Lofvenberg E, Wahling A. Management of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis with hydroxiurea. *Eur J Haematol* 1988;41:375-381.
- 124)** Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95:2226-2233.
- 125)** Elliott MA, Tefferi A. Interferon alpha therapy polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:463-472

- 126)** Guardiola P, Anderson JE, Gluckman E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia *N Engl J Med* 2000;343:659
- 127)** Daly A, Song K, Nevill T, Nantel S, Toze C, Hogge D, et al. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone marrow Transplant* 2003;32:35-40.
- 128)** Kroeger N, Holler E, Kobbe G. Dose-reduced conditioning followed by allogenic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Results from a multicenter prospective trial of the chronic leukemia working party of the european group for blood and marrow transplantation (EBMT) . *ASH Annu Meet Abstr* 2007;110:683.
- 129)** Akay OM, Yasar NS, Teke HU, Mutlu F.S, Gülbaş Z. Retrospective Analysis of 111 cases with chronic myeloproliferative disorders: Clinical features and survival. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:162-8
- 130)** Bai J, Xue Y, Ye L, Yao J, Zhou C, Shao Z, et al. Risk factors of long-term incidens of thrombosis, myelofibrosis and evolution into malignance in polycythemia vera: a single center experience from China. *Int J Hematol* 2008; 88:530-535
- 131)** Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008;93:1645-51.
- 132)** Sagripanti A, Ferreti A, Nicolini A, Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed& Pharmacother* 1996;50:376-382
- 133)** Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Barate C, Canavari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia Vera in young patients: a study on the long term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003;88:13-8.
- 134)** Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:159-66
- 135)** Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999;13:150-4
- 136)** Alvarez-Larran A, Cervantes F, Bellosillo B, Giralt M, Juliá A, Hernández-Boluda JC, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for

vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia* 2007;21:1218-1223.

- 137)** Austin SK, Lambert JR. The JAK2V617F mutation and thrombosis. *British Journal Of Haematology*, 2008;143:307-320.
- 138)** Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22:905-914
- 139)** Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and JAK2 mutation status. *Blood* 2007;109:2310-2313.
- 140)** Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452.
- 141)** Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood* 2007;109:4105.
- 142)** Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991;67: 2926-2930
- 143)** Cervantes F, Alvarez-Larran A, Arellano-Rodrigo E, Granell M, Domingo A, Montserrat E. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*,2006;20:55–60
- 144)** Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M, De Marco L, Girolami A. Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: A relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol* 1986;63:75–83
- 145)** Eliot MA, Verstovsek S, Dingil D, Schwager SM, Mesa RA, Li CY, et al. Monocytosis is an adverse prognostic factor for survival in younger patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res* 2007;31:1503-9
- 146)** Zhang S, Qiu H, Fischer BS, Li W, Duan L, Sun X, et al. JAK2 V617F patients with essential thrombocythemia present with clinical features of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*.2008;49:696-699

- 147)** Vizmanos JL, Ormazabal C, Larrayoz MJ, Cross NC, Calasanz MJ. JAK2 V617F mutation in classic chronic myeloproliferative diseases: A report on a series of 349 patients. *Leukemia* 2006;20:534–535.
- 148)** Verstovsek S, Silver RT, Cross NC, Tefferi A. JAK2V617F mutational frequency in polycythemia vera: 100%, >90%, less? *Leukemia* 2006;20:2067
- 149)** Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21: 1952–1959
- 150)** Wong RS, Cheng CK, Chan NP, Cheng SH, Wong WS, Lau KM, et al. JAK2 V617F mutation is associated with increased risk of thrombosis in Chinese patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2008;141:902-904.
- 151)** Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyj AP, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007;109:2279–2284.
- 152)** Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P. Clinical profile of homozygous JAK2 617V-F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840–846
- 153)** Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM. The clinical phenotype of wildtype, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106:631–635.
- 154)** Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. The JAK2 tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: Lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005;131:320–328
- 155)** Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030–4036.
- 156)** Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Russo L, Guerini V, et al. V617F JAK2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol*. 2007;35:702-711.
- 157)** Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of

thrombosis in essential thrombocythaemia. *British Journal Haematology*. 2006;132, 244–245.

- 158)** Heller PG, Lev PR, Salim JP, Kornblihtt LI, Goette NP, Chazarreta CD, et al. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *European Journal of Haematology*. 2006;77:210–216.
- 159)** Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica*. 2007; 92:135–136.
- 160)** Ohyashiki K, Ito Y, Hori K, Sato K, Makino T, Ohyashiki JH. Thrombosis can occur at any phase of essential thrombocythemia with JAK2(V617F) mutation: a single institutional study in Japan. *Leukemia*. 2007;21:1570–1571.
- 161)** Hsiao HH, Yang MY, Liu YC, Lee CP, Yang WC, Liu TC, et al. The association of JAK2V617F mutation and leukocytosis with thrombotic events in essential thrombocythemia. *Experimental Hematology*. 2007;35:1704–1707
- 162)** Talarico L. Myeloproliferative disorders: a practical review. *Patient care* 1998;30:37-57
- 163)** Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J med* 2000;342:1255-1265.
- 164)** Schafer Al. Molecular basis of the diagnosis and treatment of plicythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006;107:4214-4222
- 165)** Okamura T, Kinukawa N, Niha Y, Mizoguchi H. Primay chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. *Int J Hematol* 2001;73:194-198.
- 166)** Thiele J, Zankovich R, Steinberg T, Kremer B, Fischer R, Diehl V. Primary (essential) thrombocythemia versus initial (hyperplastic) stages of agnogenic myeloid metaplasia with thrombocytosis a critical evaluation of clinical and histomorphological data. *Acta Haematol* 1989;81:192-202
- 167)** Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the polycythemia vera study group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hemato*.1997;34:29-39

- 168)** Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. *Ann Hematol.*1991;63: 101-106
- 169)** Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004;117:755-761.
- 170)** Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very long term course of polycythemia: a complement to the previously published data of the polycythemia vera study group. *Br J Haematol.* 1994;86:223-225.
- 171)** Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23:132-143
- 172)** Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Gali M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136.
- 173)** Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardanani A, Tefferi A. The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2008;83:363-365.
- 174)** Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:85–86