

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PHİLADELPHİA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK
MİYELOPROLİFERATİF HASTALIK TANISI İLE TAKİP
EDİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eren YAĞCI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2012**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PHİLADELPHİA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK
MİYELOPROLİFERATİF HASTALIK TANISI İLE TAKİP
EDİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eren YAĞCI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. O. Meltem AKAY**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Eren YAĞCI'ya ait 'Philadelphia Kromozomu Negatif Kronik Miyeloproliferatif Hastalık Tanısı İle Takip Edilen Olguların Değerlendirilmesi'' isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:22/03/2012

Jüri Başkanı

Doç. Dr. O.Meltem AKAY

İç Hastalıkları AD/ Hematoloji BD

Üye

Prof. Dr. Mehmet SOYDAN

İç Hastalıkları AD/ Nefroloji BD

Üye

Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN

İç Hastalıkları AD/ Tıbbi Onkoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. O.Meltem AKAY ' a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fezan Ş. MUTLU' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yağcı, E. Philadelphia Kromozomu Negatif Kronik Miyeloproliferatif Hastalık Tanısı İle Takip Edilen Olguların Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Kronik 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 karakterize klonal hematolojik hastalıklardır. Bu çalışma da Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1987-2011 tarihleri arasında uygun kriterlere göre tanısı konulmuş 190 Ph kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklı olgu değerlendirildi. 92 (% 48,5) PV, 71 (% 37,3) ET ve 27 (% 14,2) AMM olgusu dahil edildi. Retrospektif çalışma ile olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, trombohemorajik ve diğer komplikasyonları, JAK 2 mutasyonu ve diğer sitogenetik anormallikleri, kemik iliği morfolojik bulguları, uygulanan tedavi rejimleri ve yaşam süreleri değerlendirildi. En sık görülen komplikasyonlar tromboembolik olaylar (% 70,6) ve kanama (% 25,7) idi. Lösemik dönüşüm (% 2,6) ve sekonder miyelofibrozis (% 0,5) daha nadir idi. Trombotik risk faktörleri değerlendirildiğinde, % 69,8 ile hipertansiyon en sık tespit edilen risk faktörüydü. JAK 2 mutasyonu 63/85 hastada pozitif saptandı (% 74,1). PV'de % 87,5 ET'de % 63,2 AMM'de % 57,1 oranında pozitif saptandı. 46 olguya sitogenetik inceleme yapıldı ve % 20 sitogenetik anomali saptandı. 59 olgu ekokardiyografi ile değerlendirildi ve % 90'ında patolojik bulgu mevcuttu. 47 olguda üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme yapıldı ve % 89,4'ünde patolojik bulgu saptandı. Uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde; hidrokşiüre ET ve PV'li olgularda en sık kullanılan ajan iken, androjen preparatları AMM'li olgularda en sık kullanılan ajandı. Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapıldığında ortalama sağ kalım süresi PV'de 238±27 ay, ET'de 178±11 ay, AMM'de 120±18 ay idi. AMM'li hastalarda PV (p<0.01) ve ET'li (p<0.05) hastalardan anlamlı olarak daha kısa sağkalım süreleri saptandı.

Anahtar Kelimeler: Miyeloproliferatif hastalıklar, komplikasyonlar, sitogenetik, sağkalım

ABSTRACT

Yağcı, E. Evaluation of patients with philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disease.Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2012.

Chronic myeloproliferative disease is a clonal hematopoietic disease due to pluripotent hematopoietic stem cell disorders that is characterized by proliferation of hematopoietic progenitor cells such as granulocytosis, erythrocytosis or trombocytosis. Between 1987-2011, 190 patients with ph negative chronic myeloproliferative disease whose were approved in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology were evaluated. 92 (48,5%) with PV, 71 (37,3%) with ET and 27 (14,2%) with AMM were included in this study. Clinic and laboratory properties, trombohemoragic and other complications, JAK 2 mutation and other cytogenetic abnormalities, bone marrow examination, therapy and survival time were considered. Thromboembolism (70,6%) and hemorrhage (25,7%) were the most common complications. Leukemic progression (2,6%) and secondary myelofibrosis (0,5%) were uncommon. The most common risk factor of thrombotic complications was hypertension (69,8%). 63 out of 85 patients (74,1%) had JAK 2 mutations. PV, ET, AMM had 87,5%, 63,2%, 57,1% had positive JAK 2 mutations, respectively. 46 patients were analysed with cytogenetic and cytogenetic abnormalities were 20%. 59 patients were evaluated with echocardiography and 90% patients had abnormalities. 49 patients were recognized with gastrointestinal endoscopy and 89,4% had abnormalities. Hydroxyurea was the most common drug for treatment of ET and PV, and androgen agent was the most common drug for treatment of AMM while investigating therapy protocols. Mean survival time was 238±27, 178±11, 120±18 months for PV, ET, AMM, respectively. Patients with AMM had significantly lower survival time than patients with PV ($p<0.01$) and ET ($p<0.05$).

Key Words: Myeloproliferative disease, complications, cytogenetic, survival

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polistemia Vera	3
2.1.1. Patofizyoloji	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Klinik Bulgular	5
2.1.4. Komplikasyonlar	7
2.1.5. Laboratuar Bulguları	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. Tedavi	11
2.2. Esansiyel Trombositoz	15
2.2.1. Patofizyoloji	15
2.2.2. Epidemiyoloji	16
2.2.3. Klinik Bulgular	16
2.2.4. Komplikasyonlar	17
2.2.5. Laboratuar Bulguları	17
2.2.6. Tanı	19
2.1.7. Tedavi	22
2.3. Agnojenik Miyeloid Metaplazi	25
2.3.1. Patofizyoloji	25
2.3.2. Epidemiyoloji	25
2.3.3. Klinik Bulgular	25

	Sayfa
2.3.4.Laboratuar Bulguları	26
2.3.5.Tanı	29
2.3.6. Tedavi	31
2.3.7. Prognoz	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMM	Agnojenik myeloid metaplazi
AT III	Antitrombin III
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLAP	Eurepean Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycytemia Vera
EEK	Endojen eritroid koloni
EPO	Eritropoetin
ET	Esansiyal trombositoz
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
HP	Helicobacter pylori
IGF-1	İnsüline benzer büyüme faktörü-1
IL-3	İnterlökin-3
INF- α	İnterferon-alfa
JAK 2	Janus Kinaz 2
KML	Kronik miyelositik lösemi
KMPH	Kronik miyeloproliferatif hastalık
MPN	Miyeloproliferatif neoplazm
Ph	Philadelphia
PV	Polisitemia vera
PVÇG	Polistemia Vera Çalışma Gurubu
SCF	Kök hücre faktörü
TPO	Trombopoetin
vWF	Von Willebrand faktör

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1.Esansiyel trombositozlu olgunun periferik yayma görüntüsü	18
2.2.Esansiyel trombositozlu olgunun kemik iliği görüntüsü	19
2.3.Çekirdekli kırmızı küre ve immatür beyaz küreler içeren lökoeritroblastik kan yayması	27
2.4.Kemik iliği fibrozisi olan bir hastaya ait periferik kan yaymasında çeşitli gözyaşı hücreleri	28
2.5.A:Retikülin lif artışı(gümüş boyası) B:Kollajen lif artışı (trikom boyası)	29
4.1. KMPH'lı olgulara Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri	49

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. . Kronik miyeloid neoplazmların 2008 DSÖ sınıflandırma şeması	3
2.2. Polistemia Vera Çalışma Grubu (PVÇG) PV tanı kriterleri	10
2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 PV tanı kriterleri	10
2.4. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 PV tanı kriterleri	11
2.5. Tromboz riski açısından PV hastalarında risk sınıflaması	12
2. 6. PV hastalarının risk gruplarına göre tedavi algoritmi	12
2.7. Trombositoz nedenleri	20
2.8. Polistemia Vera Çalışma Grubu (PVÇG) ET tanı kriterleri	21
2. 9. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 ET tanı kriterleri	22
2. 10. Tromboz riski açısından ET hastalarında risk sınıflaması	22
2. 11. ET hastalarının risk gruplarına göre tedavi algoritmi	23
2. 12. AMM İtalyan konsensüs tanı kriterleri	30
2. 13. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 AMM tanı kriterleri	31
2. 14. AMM hastaları için prognostik risk sınıflaması	32
2.15. AMM hastaları için tedavi algoritması	32
4.1. KMPH'lı olguların demografik ve klinik özellikleri	36
4.2. KMPH'lı olgularda laboratuvar bulguları	37
4.3. KMPH'lı olgularda trombotik risk faktörlerinin dağılımı	38
4.4. KMPH'lı olgularda trombofili parametrelerinin dağılımı	39
4.5. KMPH'lı olgularda trombotik komplikasyonların dağılımı	40
4.6. KMPH'lı olgularda hemorajik ve diğer komplikasyonların dağılımı	41
4.7. KMPH'lı olgularda JAK 2 mutasyon sonuçlarının dağılımı	41
4.8. KMPH'lı olgularda sitogenetik anomali dağılımı	42
4.9. KMPH'lı olguların kemik iliği özellikleri	43
4.10. KMPH'lı olguların kemik iliği fibrozis dereceleme dağılımı	43

	Sayfa
4.11. KMPH'lı olgularda direkt akciğer grafi bulguları	44
4.12. KMPH'lı olgularda elektrokardiyografi bulguları	44
4.13. KMPH'lı olgularda ekokardiyografi bulguları	45
4.14. KMPH'lı olgularda üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları	46
4.15. KMPH'lı olgularda Helicobacter pylori dağılımı	47
4.16 KMPH'lı olgulara uygulanan tedavi seçenekleri	48

1.GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH) pluripotent hematopoetik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, hematopoetik hücre dizi öncü hücrelerinin düzensiz proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile karakterize klonal hematolojik hastalıklardır (1). İlk kez 1951’de miyeloproliferatif bozuklukları William Dameshek tanımlamıştır. Kronik miyelositik lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyal trombositoz (ET), agnojenik myeloid metaplazi (AMM) (primer miyelofibrozis) ve eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu) bu gruptaki hastalıklar olarak değerlendirmiştir (2).

Kronik miyeloid neoplazmların revize edilmiş 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında ‘hastalık’ terimi, ‘neoplazm’ tanımı ile yer değiştirmiştir. Yani ‘MPH’ günümüzde miyeloproliferatif neoplazm (MPN) olarak kabul edilmektedir (3). Bununla birlikte, Philadelphia (Ph) kromozomu ve bcr/abl translokasyon varlığı ve kendine özgü klinik özellikleriyle KML ayrı bir hastalık olarak görülmektedir (4). KML dışı miyeloproliferatif hastalıklar için 2008 DSÖ tanı kriterlerindeki değişikliklere Janus Kinaz 2 (JAK 2) mutasyonlarının bulunması öncülük etmiştir. (5). Çünkü JAK 2 mutasyonu miyeloid neoplazmlara spesifiktir ve polisiteminin diğer nedenlerinde bulunmamaktadır (6). JAK 2 mutasyonu PV hastalarının % 90-95 inde, ET hastalarının % 50-70 inde, AMM hastaların % 40-50 sinde gösterilmiştir (7,8).

KMPH’da tromboembolik ve hemorajik olaylar en önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu sık görülen komplikasyonlardır. Arteriyel veya venöz tromboembolik olaylar görülebilir. En sık görülen arteriyel olaylar arasında, iskemik serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, anjina pectoris, periferel arteriyel hastalık ve eritromelalji sayılabilir. Sık görülen venöz tromboembolik olaylar arasında derin ven trombozu, pulmoner emboli, splenik ven trombozu, portal ven trombozu, budd-chiari sendromu ve yüzeysel tromboflebitler sayılabilir (9-11).

Tromboembolik ve hemorajik komplikasyonların dışında daha nadir olarak sekonder miyelofibrozis ve sekonder lösemik dönüşüm görülebilir. PV’de % 10-12, ET’de % 3-4 oranında sekonder miyelofibrozis görülür (8-10). ET’de % 1’in altında, PV’de % 6, AMM ’de % 10 oranında da sekonder lösemik dönüşüm görülür (12,13).

PV'li hastalarda portal ven trombozunun predispoze etmesiyle meydana gelen varis kanamaları ve peptik ülser hastalığı gastrointestinal traktusu hemorajik komplikasyonların sık görüldüğü bölge haline getirir. Gastrointestinal erozyon ve ülserler, Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonu PV'li hastalarda dispepsisi olan kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha yaygındır. Bu artan plazma viskozitesinden veya periferel kan bazofillerinden histamin salınımının artmasıyla bozulan mukozal kan akımından kaynaklanabilir (14).

KMPH'lı hastalarda kardiak kapak anomalileri ekokardiografi ile ispatlanmıştır. Aort ve mitral kapak lezyonları KMPH'lı hastaların % 77 inde bulunmuştur. En yaygın ekokardiyografi lezyonu kalp kapak kalınlaşmasıdır ve % 40 hastada bulunur. Kalp kapak vejetasyonları % 16 hastada meydana gelir (15).

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından uygun kriterlere göre tanı konulmuş Ph kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif hastalığı olan olguların; klinik ve laboratuvar özelliklerinin, trombohemorajik ve diğer komplikasyonlarının, JAK 2 mutasyonu ve diğer sitogenetik anormalliklerin, kemik iliği morfolojik bulgularının, ekokardiyografik bulgularının, üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularının ve HP sıklığının, uygulanan tedavi rejimlerinin ve yaşam sürelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polistemia Vera

PV kemik iliğinde eritroid seride daha belirgin olmak üzere myeloid ve megakaryositik serilerde artış, venöz ve arteryel trombozların izlendiği klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (16). İlk kez 1892 yılında Vaquez tarafından bildirilmiş olan PV 1951’de William Dameshek tarafından miyeloproliferatif bozukluklar içerisinde yeniden sınıflandırılmıştır (2). 2008 DSÖ tanı kriterlerindeki değişikliklerle PV’nin de içinde yer aldığı miyeloproliferatif hastalıklar son halini almıştır (Tablo 2.1) (17).

Tablo 2.1. Kronik miyeloid neoplazmların 2008 DSÖ sınıflandırma şeması

-
1. Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN)
 - 3.1 Ph(+) Kronik miyelositik lösemi
 - 3.2 Kronik nötrofilik lösemi
 - 3.3 Polisitemi vera
 - 3.4 Primer miyelofibrozis
 3. 5 Esansiyal trombositoz
 - 3.6 Kronik eozinofilik lösemi, başka şekilde sınıflandırılmamış
 - 3.7 Hipereozinofilik sendrom
 - 3.8 Mast hücre hastalığı
 - 3.9 MPNs (sınıflandırılmayan)
 2. Eozinofili ve PDGFR- α , PDGFR- β veya FGFR1 anomalileriyle birliktelik gösteren miyeloid neoplazmlar
 3. Miyelodisplastik sendromlar/ Miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN)
 - 3.1 Kronik miyelomonositik lösemi
 - 3.2 Juvenil miyelomonositik lösemi
 - 3.3 Atipik kronik miyeloid lösemi
 - 3.4 Refrakter anemi ile ilişkili ring sideroblastlı işaretlenmiş trombositoz
 4. Miyelodisplastik sendromlar (MDS)
-

2.1.1.Patofizyoloji

Multipotent hematopoetik öncül hücre hastalığı olması dolayısıyla PV'de her üç seride de hiperplazi gözlenir. Ancak eritrositoz en belirgin klinik bulgudur ve komplikasyonların başlıca sebebidir (18,19). Eritropoezin en önemli düzenleyicisi eritropoetin (EPO)'dir. PV'deki eritroid öncülleri, poliklonal eritroid öncüllerin aksine düşük EPO seviyelerinde dahi gelişimini tamamlayabilme özelliğine sahiptirler. PV'li hastalardan elde edilen erken eritroid öncü hücrelerinin kültür ortamlarında eritropoetin olmaksızın çoğalabildikleri gösterilmiştir (20). Hücre kültür çalışmaları PV'li hastalarda kök hücre faktörü (SCF), interlökin-3 (IL-3), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve trombopoetin (TPO)' e olan aşırı duyarlılığı ortaya koymuştur (21-23). PV'li hastalarda diğer myeloproliferatif hastalıklara göre Bcl-xl ekspresyonundaki artma sebebiyle apoptoz da azalma olduğu ve yüksek telomeraz aktivitesine sahip oldukları rapor edilmiştir (24,25). Bundan dolayı PV' li hastalarda eritroid progenitör hücreler normale göre daha hızlı bölünmez, ancak normal olarak ölmedikleri için birikirler (26).

Modern teknikler kullanılarak yapılan sitogenetik çalışmalarda PV'li hastaların % 20-43'ünde sitogenetik anormallik bulunur ve en sık gözlenen sitogenetik anormallik 20. kromozomun uzun kolundaki delesyondur (% 8,5). Trizomi 8 ve 9 (% 6) olağandır. PV'daki diğer kromozom anormallikleri 7. veya 13. kromozomun kısa kolunda delesyon (% 3); Y, 5q, 6q, 7q, 11q, 20q delesyonudur. Özellikle mielosupressif tedavi altında olan hastalarda kromozom anormallikleri daha sıktır (% 45). Bu durum tedavinin lökomojenik etkisi veya hastalığın progresyonu ile ilişkili olabilir. Hastalık başladıktan 10 yıl sonra kromozom anormallikleri hastaların % 80'inden fazlasında gözlenmektedir (27-29).

2005 yılında yapılan çalışmalarda KML dışı mieloproliferatif hastalıkların çoğunda JAK 2 geninde edinilmiş noktasal mutasyon (617. kodonda fenilalanin-valin yer değiştirmesi, V617F) olduğu gösterilmiştir. Bu durum JAK 2 mutasyonu olarak tanımlanmıştır (5,30-33). Bir sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK 2 EPO, TPO, IL-3, GM-CSF reseptörleri üzerinden, intrasellüler sinyal iletiminde önemli rol oynar (34,35). Biyokimyasal çalışmalar JAK 2 V617F mutasyonunun hücre içi sinyal

yollarını sitokinden bağımsız aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir (36). JAK 2 mutasyonu PV'li hastalarda yaklaşık olarak % 95'inde bulunur (37).

2.1.2 Epidemiyoloji

Erişkin yaş gurubundaki yıllık insidansı 100.000'de 18'dir (38). Doğu Avrupa Yahudilerinde daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 60 olmakla birlikte yetişkinler arasında sık görüldüğü hiçbir özel yaş gurubu bulunmamaktadır. Erkeklerde daha sıktır (39). Japonya da atom bombasından 10-20 yıl sonra PV insidansında artma saptanması nükleer radyoaktivitenin hastalığı indükleyebileceğini işaret etmektedir. Petrol rafineleri ve kimyasal madde imalathanelerinde çalışanlarda da insidansın arttığına dair bilgiler mevcuttur. Bu bulgular hastalık üzerinde çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir (27). Polistemia Vera Çalışma Gurubu (PVÇG) hastaların % 6'sında ailesel PV varlığını ortaya koymuştur (18).

2.1.3.Klinik Bulgular

PV'lı hastalardaki semptomlar kan volümündeki artma ve kan viskozitesi ile ilişkili olarak kan akımındaki yavaşlamanın sonucunda meydana gelir. Halsizlik, baş ağrısı, sersemlik hissi, kaşıntı, terleme, görme bozukluğu, parestezi, epigastriumda dolgunluk ve kilo kaybı başlıca semptomlardır (40). Deri ve müköz membran kanamaları nadirdir. Hiperproliferatif kemik iliği sonucu oluşan hiperürisemi artropati şeklinde kendini gösterebilir. Hastaların bazılarında herhangi bir yakınma olmadan hastalık tesadüfen saptanır (27).

Cilt Bulguları

Yüz görünümü pletoriktir. Özellikle yüz derisindeki kapillerler genişlemiştir. Sıcakta ortaya çıkan ve soğukta azalan parmaklarda yanma şeklinde olan eritromelalji olağandır. Raynaud fenomeni görülebilir. Hastaların % 50'sinden fazlasında özellikle banyodan sonra görülen kaşıntı olmaktadır. Akuojenik pruritus olarak adlandırılır. Vücutta ekimoz, epistaksis, dişeti kanamaları görülebilir. Deride kuruma, egzema, akneiform veya ürtikeryal değişiklikler gözlenebilir (27).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointesital sisteme ait özel bir bulgu yoktur. Gastrointestinal erozyon ve ülserler, HP enfeksiyonu PV'li hastalarda dispepsisi olan kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha yaygındır. Bu artan plazma viskozitesinden veya periferel kan bazofillerinden histamin salınımının artmasıyla bozulan mukozal kan akımından kaynaklanabilir (14,41). PV'li hastalarda portal ven trombozunun predispoze etmesiyle meydana gelen varis kanamaları ve peptik ülser hastalığı gastrointestinal traktusu hemorajik komplikasyonların sık görüldüğü bölge haline getirir. Gastrointestinal kanamalarda antiinflamatuvar ilaç ve aspirin kullanımının katkısı vardır. Hastaların % 70 inde karında dolgunluk ve erken doyma şeklinde kendini gösteren splenomegali mevcuttur. Hepatik ven trombozuna bağlı gelişen budd-chiari sendromu gelişen hastalarda asit, ödem, hepatosplenomegali görülür (27).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Aort ve mitral kapak lezyonları PV'li hastaların % 77 sinde bulunmuştur. En yaygın ekokardiyografi lezyonu kalp kapak kalınlaşmasıdır ve % 40 hastada bulunur, kalp kapak vejetasyonları % 16 hastada meydana gelir (15). Tromboembolik olaylara ikincil pulmoner hipertansiyon görülebilir. Hipertansiyon PV'li hastalarda sık görülür (42). PV'li hastalarda normal populusyona göre miyokard infarktüs riskinde artış mevcuttur (43).

PV'li hastaların yarısında arteryel veya venöz tromboembolik olaylar görülebilir. En sık görülen arteryel olaylar arasında iskemik serobrovasküler olay, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, anjina pektoris ve periferel arteryel hastalık sayılabilir. Sık görülen venöz tromboembolik olaylar arasında derin ven trombozu, pulmoner emboli, splenik ven trombozu, portal ven trombozu, budd-chiari sendromu ve yüzeysel tromboflebit vardır (11).

Sinir Sistemi Bulguları

Hastaların % 60-80'inde sinir sistemi ile ilgili semptomlar mevcuttur. Baş ağrısı en sık olan semptomdur. Baş ağrısı, sersemlik hissi, baş dönmesi, uykusuzluk, görme bozukluğu, parestezi, tinnitus kan viskozite artışı ve azalmış kan akımının

sonucudur. Diplopi, skotom, monoküler veya binoküler körlük, geçici amaroş gibi görme bozuklukları görülebilir (44).

2.1.4.Komplikasyonlar

Trombotik Komplikasyonlar

PV'de tromboembolik komplikasyonlar sık görülür ve ölümlerin % 6-30'undan sorumludur. Arteriyel trombozlar venöz trombozlardan daha çok görülür. PV'li hastalarda tromboz gelişiminde risk faktörleri ve sağ kalımla ilgili en geniş kapsamlı çalışma European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) çalışmasıdır. Bu çalışmada kardiyovasküler komplikasyon insidansı 60 yaş üzerinde veya tromboz hikayesi olan hastalarda, genç ve tromboz hikayesi olmayan hastalara gören istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (45).

İleri yaş ve önceki tromboz öyküsü en önemli iki risk faktörüdür (46). Kardiyovasküler risk faktörleri (Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara içimi), eritrositoz, lökositoz, JAK 2 mutasyonu pozitifliği tanımlanmış diğer risk faktörleri arasında yer alır (47-49). Protrombotik durumların; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III (AT III), protein C ve protein S'de azalma, homosistein düşüklüğünün tromboz açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (50-53).

Tromboz ile çelişkili gibi görünmekle birlikte kalitatif trombosit bozukluğu ve peptik ülser hastalığının artmış insidansı PV olgularında gastrointestinal hemoraji ile kliniğe yansıyabilmektedir. Trombosit artışı aynı zamanda kazanılmış von Willebrand faktör (vWF) eksikliğine yol açarak hemorajik komplikasyonlara neden olabilmektedir (54).

Diğer Komplikasyonlar

PV'de yıllar içinde sekonder miyelofibrozis ve/veya akut lösemi dönüşümü görülebilir. Sekonder miyelofibrozis hastalığın hızla ilerlediği ve eritrosit yapımında azalma, splenomegalide artış, trombositopeni ve aneminin görüldüğü bir tablodur. Hematolojik malign dönüşüm için en önemli risk faktörü hastalık süresidir. Fakat yine de hematolojik dönüşüm riskinin sitoredüktif tedaviye ya da hastalık progresyonuna bağlı olup olmadığı belli değildir (46).

2.1.5 Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında hastalarda hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayılarında belirgin artış gözlenir. Periferik yaymada eritrositlerin görünümü genellikle normaldir. Kanama yoksa retikülosit artışı gözlenmez. Gastrointestinal kan kaybı olan veya flebotomi tedavisi alan hastalarda eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyinden bağımsız olarak artabilir. Hastaların 2/3'ünde lökosit sayıları artmıştır. Trombosit sayısı genellikle $500-1.000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'dir. Trombositler anormal çap ve görünümde olabilirler (27,55).

Eritrosit kitlesi radyoaktif P^{32} veya Cr^{51} ile işaretli eritrositlerin ölçülmesine dayanır. Eritrositozu olan hastaların ölçülen eritrosit kitlesi, o hasta için ortalama beklenen normal eritrosit kitlesinin % 25'inden fazla artmıştır (42). PV'li hastalarda erkeklerde $>36\text{ml/kg}$, kadınlarda $>32\text{ml/kg}$ 'dır. Eritrosit kitlesi'nin ölçümü gerekli olan radyoizotopların yaygın olarak bulunamaması dolayısıyla her laboratuvarında yapılamamaktadır. Bu nedenden dolayı DSÖ'nün 2001 ve 2008 senesinde yayınlanan tanı kriterleri arasından eritrosit kitle ölçümü çıkartılarak hemoglobinin erkeklerde $>18,5\text{ g/dL}$, kadınlarda $>16,5\text{ g/dL}$ olması kriteri getirilmiştir (56).

PV'de hematopoetik öncül hücrelerin proliferatif kapasiteleri in vitro hücre kültürlerinde ölçülebilir. PV'li hastaların periferik kan ya da kemik iliği hücrelerine kültür ortamında serum ilavesiyle EPO bulunmadan eritroid koloni oluşumu gözlemlenir. Buna endojen eritroid koloni (EEK) oluşumu denir. Bu durum sağlıklı bireylerde ya da sekonder eritrositozu olan bireylerde görülmez. Bu nedenle PV tanısı için iyi bir belirteçdir. Fakat buna rağmen kültür tekniklerinin pahalı ve zor olması nedeniyle EEK oluşumu DSÖ tanı kriterleri arasında minör kriterler içinde yer almaktadır (16).

Ayırıcı tanıda yardımcı bir diğer laboratuvar testi serum EPO seviyesinin ölçülmesidir. Serum EPO seviyesi PV'li hastaların % 80'inde düşük bulunur, sekonder ve ailesel polistemialı olgularda normal veya artmış bulunur (57). Kan viskozitesi 5-8 kat artmıştır. PV'li hastalarda viskozite 1.075-1.080 arasındadır. Eritrosit sedimentasyon oranı azalmıştır. Serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi yüksek bulunabilir. Sekonder gut olasılığı % 5'dir. Yalancı hiperkalemi gözlemlenebilir. Hastaların 2/3'ünde hiperhistaminemi gözlenir (58).

Kemik iliği hipersellülerdir. Eritroid dizide daha belirgin olmak üzere tüm hücre dizilerinde artış gözlenir. Kemik iliği demir depoları azalmıştır. Özellikle hastalığın erken evrelerinde kemik iliği fibrozisi geri plandadır ve hastaların ancak % 10-15'inde gözlenir (58).

2.1.6. Tanı

2007 yılına kadar PV tanısı için PVÇG' nun veya DSÖ'nun önerdiği kriterler kullanılmaktaydı (Tablo 2.2, Tablo 2.3) (51). 2005 yılında JAK 2 mutasyonunu keşfedilmesiyle birlikte DSÖ tanı kriterleri yenilenmiştir (59).

PVÇG' nun önerdiği tanı kriterlerinde tüm hastalarda eritrosit kitle ölçümü zorunlu olarak gerekmektedir. 2001 DSÖ kriterleri eritrosit kitle ölçümüne kısmen kolaylık getirmiş ve yüksek hemoglobin değerleri de kriter olarak kullanılmıştır. 2007'de kabul edilen DSÖ tanı kriterlerine göre JAK 2 mutasyonu hemoglobin düzeyi ile beraber major kriterleri oluşturmaktadır (Tablo 2.4) (59). Polisitemili bir hastada JAK 2 mutasyonunun gösterilmesi hastalığın klonal olduğunu gösterir ve yalancı ve sekonder polisitemi olasılığını dışlar (58).

Tablo 2.2. Polistemia Vera Çalışma Grubu (PVÇG) PV tanı kriterleri

Majör Kriterler:

1. Artmış eritrosit kütle indeksi (erkeklerde >36 ml/kg; kadınlarda >32 ml/kg)
2. Normal arteryel oksijen saturasyonu (>% 92)
3. Splenomegali

Minör Kriterler:

1. Trombositoz (>400 x10³/mm³)
2. Lökositoz (>12 x 10³/mm³)
3. Lökosit Alkalen fosfataz >100 veya vitamin B12 >900 pg/mL veya Serbest B12 bağlama kapasitesi >2200 pg/mL

Tanı: üç majör kriter veya ilk iki majör kritere ek olarak iki minör kriter varlığı gereklidir.

Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 PV tanı kriterleri

A Kriterleri

1. Eritrosit kitlesinde normal ortalama değerinin >% 25 veya erkek Hb>18,5 gr/dL kadın Hb>16,5gr/dL
2. Sekonder eritrositozun olmaması (hipoksi, yüksek oksijen afiniteli Hemoglobin, Epo reseptör anormalliği, uygunsuz Epo üreten tümör varlığı)
3. Splenomegali
4. Kemik iliğinde Ph kromozomundan başka klonal genetik anomarmallik
5. Endojen koloni oluşumunun varlığı

B Kriterleri

1. Trombositoz $\geq 400 \times 10^3 / \text{mm}^3$
2. Lökositoz $\geq 10 \times 10^3 / \text{mm}^3$
3. Kemik iliğinde eritroid ve megakaryositin bol olduğu panmyelozis
4. Düşük serum eritropoietin düzeyi

Tanı: ilk 2 kriter ile beraber herhangi bir A veya 2 adet B kriteri gereklidir.

Tablo 2. 4. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 PV tanı kriterleri

Major kriterler:

1-Hb>18,5 gr/dL (erkeklerde), Hb>16,5 gr/dL (kadınlarda) veya

Hb veya Htc >99 percentil (yaş, cinsiyet ve bulunduğu yükseklik için referans oranına göre) veya Hb>17 gr/dL (erkeklerde), Hb>15 gr/dL (kadınlarda) temel değerinden ≥ 2 gr/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-JAK 2-V617F veya benzer mutasyon varlığı(exon 12 mutasyonu gibi)

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.

2.1.7. Tedavi

PV'de tedavide eritrosit kitlesini azaltarak hastanın semptomlarının ortadan kaldırılması, uzun dönem komplikasyonların (trombotik olaylar, kanama, miyelofibroz, akut lösemi ve diğer maligniteler) gelişmesinin önlenmesi amaçlanır (60). Hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için risk ayırımının yapılması gerekir (Tablo 2.5). Düşük riskli hastalar düşük doz aspirin ve flebotomi ile takip edilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise tedaviye sitoredüktif ilaçlar eklenir (Tablo 2.6) (47).

Tablo 2. 5. Tromboz riski açısından PV hastalarında risk sınıflaması

Risk Kategorisi	Yaş > 60 veya tromboz hikayesi	Kardiyovasküler risk faktörleri*
Düşük	Hayır	Hayır
Orta	Hayır	Evet
Yüksek	Evet	Evet/Hayır

* Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara içimi

- Ekstrem trombositoz ($>1.500 \times 10^3/\text{mm}^3$) kanama için risk faktörüdür, trombozdaki rolü kesin değildir.
- Lökositoz ve yüksek JAK 2 V617F allel yükü tromboz açısından potansiyel risk faktörleridir (48,49).

Tablo 2. 6. PV hastalarının risk gruplarına göre tedavi algoritmi (47)

Risk Kategorisi	Tedavi
Düşük	Flebotomi+ Aspirin
Orta	Flebotomi+ Aspirin
Yüksek	Flebotomi + Aspirin+ Sitoredüktif tedavi

Flebotomi

Hastaların çoğunda ilk tedavi seçeneğidir. Kan volumünü hızlı ve etkin bir şekilde normal değerlere getirir. PVÇG tedavi önerilerine göre hematokrit seviyesini erkekler için % 45, kadınlar için ise % 42 seviyelerinin altında tutacak şekilde flebotomi sıklığı ayarlanmalıdır (61). Flebotomi hipervolemi ve hiperviskozite semptomlarını azaltırsa da trombositoz, lökositoz, splenomegali ve bunlara bağlı semptomları kontrol etmede yeterli değildir (62).

Aspirin

Düşük doz aspirin (40-100 mg/gün) iyi tolere edildiği ve siklooksijenaz enzimini etkin olarak baskıladığı için tromboz gelişimini önlemek için önerilmektedir (63). ECLAP çalışmasında aspirin plaseboyla karşılaştırıldığında; total ve kardiyovasküler olayların belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (45). Daha yüksek dozlarda hemoraji riski artmaktadır (64). Bu nedenle major gastrointestinal sistem kanaması veya intoleransı olmayan tüm PV'li hastalara düşük doz aspirin verilmelidir (45).

Hidroksiüre

Hidroksiüre bir anti-metabolit olup ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini engeller. PV tedavisinde en sık kullanılan miyelosupresif ajandır. Supresif etkisi kısa sürelidir. Her üç seriye karşı etkilidir. Yüksek riskli hastalarda flebotomi ve aspirin ile birlikte ilk kullanılan ilaçtır (65).

Anagrelid

Anagrelid megakaryosit gelişiminin postmitotik safhalarını inhibe eden oral imidazokinazolin türevi trombositopenik bir ilaçtır. PV'de anagrelid tedavisi diğer tedavi yöntemlerine (flebotomi ve hidroksiüre desteği) yanıt vermeyen ve trombositozu ön planda olan olgular için önerilmektedir (27). Bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği riski mevcuttur. Yaşlı ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (66).

İnterferon

İnterferon-alfa (INF- α) kemik iliği fibroblast progenitör hücreleri üzerine inhibe edici özelliğe sahiptir. Rekombinant interferon alfa'nın haftada 3 kez 3 milyon ünite başlangıç dozunda kullanımı, PV'li hastaların % 50'sinde ve üzerinde terapotik yanıt sağlamaktadır. İlacın çok pahalı olması ve yan etki profilinin geniş olması nedeni ile gebe, çok genç hastalar, inatçı kaşıntı ve hidroksiüreye intoleran hastalarda tercih edilmelidir (67,68).

Radyoaktif Fosfor

Flebotomiye tolere edemeyen veya refrakter olan yaşlı hastalarda oral yolla verilen radyoaktif fosfor tedavisi hematokrit düzeylerini kontrol altında tutmak için kullanılabilir (69). Bu tedaviyle akut miyeloid lösemi'ye dönüşüm ve sekonder miyelofibrozis riskinde artış olduğu için genç hastalara önerilmemektir (70).

Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanlar içinde busulfan ve klorambusil yer alır. Eritrosit, lökosit ve trombosit sayısını kontrol etmede etkin olmakla birlikte artmış lökomojenik etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (71,72).

JAK 2 İnhibitörleri

JAK 2 V617F mutasyonunun keşfiyle beraber moleküler hedefli tedaviler gündeme gelmiştir. Daha az yan etki, daha iyi komplikasyonların kontrolü ve hastalığın kontrolü için JAK 2 inhibitörleri umut vaat etmektedir. JAK 2'ye yeterli potansi olan ilaçlar ile ilgili çalışmaları devam etmektedir (73,74).

2.2. Esansiyel Trombositoz

ET megakaryositlerin aşırı proliferasyonu sonucu oluşan trombositoz ile karakterize klonal hematolojik bir hastalıktır (27). İlk kez 1934 yılında Epstein ve Goedel tarafından tanımlanmıştır (75). 1951 yılında Dameshek tarafından kronik miyeloproliferatif hastalıklar arasında sınıflandırılmıştır (2). Esansiyel trombositemi, idiopatik trombositoz, primer trombositoz, hemorajik trombositemi olarak da adlandırılır (76).

2.2.1. Patofizyoloji

TPO veya reseptörünün (c-mpl) patogeneze rolü araştırılmıştır, ancak kesin olarak gösterilememiştir (77). ET'de serum TPO düzeyleri normal veya artmıştır. Kontrol popülasyon ve reaktif trombositozlu olgulardan farklılık göstermemektedir. Otozomal dominant familyal ET'da transkripsiyonel c-mpl gen mutasyonunda aktivasyon TPO'ya bağlı trombositoz ile ilişkili olabilir (78). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim temelli çalışmalar ET'nin tıpkı PV gibi klonal bir hastalık olduğunu göstermiştir (79).

Yapılan araştırmalar ET tanılı hastaların yaklaşık % 50-70 kadarında JAK 2 mutasyonunun varlığını ortaya koymuştur (7,8). JAK 2 mutasyonunun ET patogenezindeki mekanizmaları araştırılmaktadır. JAK 2 mutasyonu olmayan klonal hücrelerde, DNA hasarı olduğu zaman Bcl-xl proteininde deaminasyonla sonlanan bir modifikasyon meydana gelmektedir. Bunun sonucunda hasarlı hücrenin apoptozisle ölümü meydana gelmektedir. Mutant JAK 2 olduğunda klonal hücrelerde DNA hasarı artmakta bununla birlikte normal Bcl-xl proteininde deaminasyon cevabı inhibe edilmektedir. Sonuçta apoptozis mekanizmasının çalışmamasıyla klonal hücrede proliferasyon meydana gelmektedir (80). Trombositozu olan bir olguda bu mutasyonun gösterilmesi miyeloproliferatif bozukluk ilişkili trombositoz ile reaktif trombositozun ayırımı için oldukça değerli bir veri olmakla birlikte ET, PV ve AMM arasındaki bir ayırma katkıda bulunamaz (81). JAK 2 pozitif ET hastalarının PV'ye benzer fenotip; daha fazla hemoglobin ve lökosit seviyesi varken, daha düşük trombosit seviyesinin olması tipiktir. ET veya PV'nin gelişmesi JAK 2 mutasyon tipine, yüküne, hastanın demir hemostazına ve kazanılmış veya herediter genetik düzenleyicilere göre değişmektedir (77,80,81). Kromozomal anormallik olguların %

5,3'ünde görülmüştür. Kromozomal anormalliklerden 1q, 20q, 21q anormallikleri görülürken, ET'a özgül kromozomal anomali saptanmamıştır (76).

2.2.2.Epidemiyoloji

ET'nin tahmin edilen yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 1,5-2,4'dir (82-84). Daha çok orta yaşlı insanları etkileyen bu hastalığın ortalama tanı yaşı 50-60'dır. Birçok çalışmada kadın erkek oranı 2/1 olarak gösterilmiştir. Özellikle genç kadınlarda ET daha sık gözlenir (85,86).

2.2.3.Klinik Bulgular

Hastaların çoğunda trombositoz herhangi bir belirti vermeksizin genellikle rastlantısal olarak laboratuvar tetkikleri sırasında saptanır. ET için spesifik semptom veya bulgu yoktur (76). ET'de vazomotor semptomlar oldukça sık görülmektedir. Başlıca vazomotor semptomlar; başağrısı, akral parestezi, atipik göğüs ağrısı, senkop, livedo retikularis, eritromelalji, geçici görsel bozukluklar ve baş dönmesidir (78,87).

Hastaların birçoğunda semptomlar küçük veya büyük damarlarda tromboz veya minör kanamaya bağlıdır. Major kanama ile başvuru oldukça nadirdir (88-90). Trombotik olaylar genellikle mikrovasküler yapıyı tutmakla beraber büyük damarların trombozu da görülmektedir. İnme, geçici iskemik atak, retinal arter veya venöz oklüzyonlar, koroner arter iskemisi, pulmoner emboli, hepatik veya portal ven trombozu, derin ven trombozu ve dijital iskemi trombotik olaylar içerisinde (11). ET'nin de içinde yer aldığı myeloproliferatif hastalıklarda aortik ve mitral valvüler lezyonlara sıklıkla rastlanmaktadır (15). ET'lilerde alveoler kapiller bölgede trombosit ve megakaryositlerin birikimine sekonder, pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir (91).

Gastrointestinal, cilt, mukoza kanamaları sıktır. Nadiren büyük boyuttadır. Major kanamalar % 2-7 oranında görülür (89). Bazı ET ve PV hastalarında trombosit sayısı $1.000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkınca kazanılmış vWF eksikliği meydana gelmektedir. Bu hastalık kanamaya eğilimi artırır (96). Yine yüksek doz aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç kullanımında da kanama riski artmaktadır (78).

2.2.4.Komplikasyonlar

Trombotik Komplikasyonlar

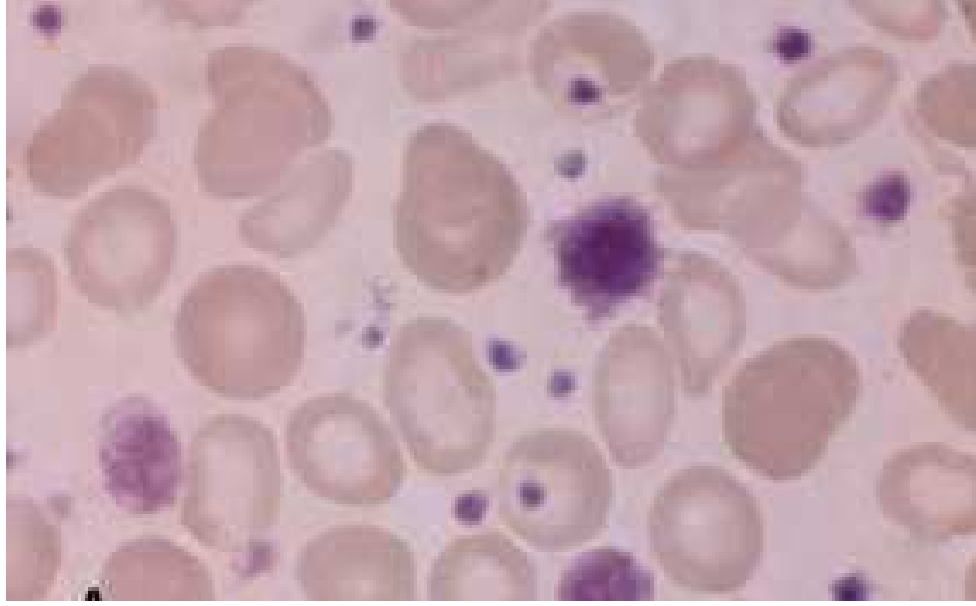
Çeşitli çalışmalarda tanı anında trombozun insidansı % 9-22 arasındayken, hemoraji insidansı % 3-37 arasındadır (9,10,93-95). Tanı konduktan sonraki süreçte tromboembolik komplikasyonlar hastaların % 22-84'ünde görülmektedir (9,10,94-96). Protrombotik durumların; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, AT III, protein C ve protein S'de azalma, homosistein düşüklüğünün tromboz açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (50-53).

Hemorajik Komplikasyonlar

Çeşitli çalışmalarda tanı anında hemoraji insidansı % 3-37 arasındadır, tanı konduktan sonraki süreçte hemorajik olay hastaların % 13-37'sinde görülür (9,94-96). Kanama trombosit işlev bozukluğu, sekonder vWF eksikliği ve kullanılan antiplatelet ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (89).

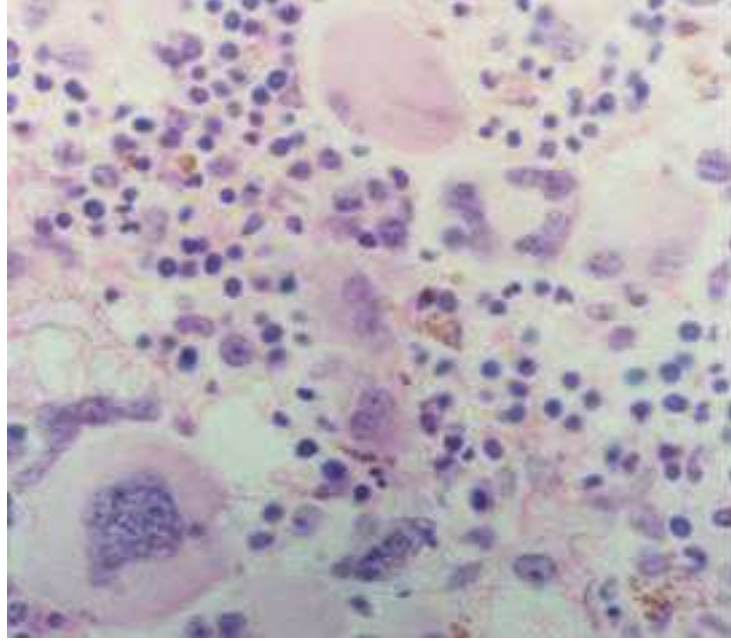
2.2.5.Laboratuvar Bulguları

Tanım olarak trombosit sayısının $450 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'den fazla olması gerekmektedir. Bazı vakalarda trombosit sayısı $1.000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir (3). Periferik kan yaymasında lökoeritroblastik tablo ve gözyaşı hücreleri gözlenmez. Hafif eozinofili ve bazofili hastaların üçte birinden daha fazlasında görülür. Hafif nötrofilik lökositoz görülür (97). Dev, garip görünüşlü trombositler, çekirdekli megakaryosit fragmanları gözlenebilir (Şekil 2.1). Biyokimyasal inceleme de LDH ve ürik asit yüksekliği ve belirgin trombositozu olan olgularda yalancı hiperkalemi görülebilir (76). Kanama zamanı hastaların % 10-20'sinde uzamıştır. Trombosit agregasyon çalışmaları sıklıkla anormaldir. Epinefrin, ADP ve kollajene agregasyon yanıtı bozulmuştur, fakat araşidonik asit ve ristosetin yanıtı normaldir (98).



Şekil 2.1. Esansiyel trombositozlu olgunun periferik yayma görüntüsü

Kemik iliği hipersellülerdir. Hastaların üçte ikisinde belirgin megakaryosit hiperplazisi ile beraber morfolojik olarak nükleer pleomorfizm olan ve kümeleşme eğiliminde olan megakaryositler sıktır (99) (Şekil 2.2). Multilobule büyümüş megakaryositler ve sinüsler boyunca uzanan küçük gruplar halinde kümeler oluşturma eğiliminde olan megakaryositler ET'nin temel bulgusudur (100). Kemik iliğinde retikulin lif artışı gözlenebilir, fakat belirgin fibrozis yoktur (97,99).



Şekil 2.2.Esansiyel trombositozlu olgunun kemik iliği görüntüsü

2.2.6.Tanı

ET bir dışlama tanısıdır; trombositozun diğer nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Bilinen reaktif ve klonal trombositoz yokluğunda ve persistan trombositoz varlığında ET tanısı konabilir. Trombositozla seyreden ama farklı bir prognoz ve tedaviye sahip olan diğer KMPH'dan ayırt etmek gereklidir (Tablo 2.7). 2008 yılına kadar PVÇG'nun tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 2.8) (99).

Tablo 2. 7.Trombositoz Nedenleri

HEMATOPOİETİK SİSTEM HASTALIKLARI	*Polisitemia rubra vera *Osteomiyelofibrozis *Kanamalar *Hemoliz *Demir eksikliği anemisi *Tidal platelet disgenезis	*Kronik myeloid lösemi *Esansiyel trombositoz *Hemofili *Rebound trombositoz *Myelodisplastik sendromlar
NEOPLASTİK HASTALIKLAR	*Lenfoproliferatif hastalıklar *Foliküler tiroid ca. *Hepatoblastoma *Mide ca.	*Meningiom *Mesothelioma *Bronkojenik epidermoid ca. *Meme ca.
İNFEKSİYON HASTALIKLARI	*Tüberküloz *Pnömokoksik menenjit *Gonokoksik artrit	*Kronik osteomyelit *Kronik pnömonitis
İNFLAMATUAR HASTALIKLAR	*Ülseratif kolit *Romatoid artrit *Akut romatizmal ateş *Wegener granülomatosis * Dev hücreli arteritis	*Crohn hastalığı *Periarteritis nodoza *Sarkoidosis *Karaciğerde sirotik ilerleme *Sprue hastalığı
SPLENİK NEDENLER	*Splenektomi sonrası *Splenik atrofi	*Splenik agenezis *Splenik ven trombozu
İLAÇLAR	*Adrenalin *Beta laktam antibiyotikler *Mikonazol	*Vinca alkaloidleri *Glukokortikoidler *Büyüme faktörleri
DİĞER NEDENLER	*Travma *Ciddi yanıklar *Gebelik *Nefrotik sendromlar *Cushing hastalığı *Feokromositoma	*Cerrahi operasyonlar *Aşırı egzersiz *Benign famiyal trombositoz * Renal kistler *Glikojen depo hastalıkları *Kawasaki hastalığı

Tablo 2. 8. Polistemia Vera Çalışma Grubu (PVÇG) ET tanı kriterleri

-
1. Trombosit sayısı $>600 \times 10^3 / \text{mm}^3$
 2. Reaktif trombositoza 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
-

Tanı: 1-5 veya 6-11 arası kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması gereklidir

JAK 2 mutasyonun keşfiyle birlikte ET tanı kriterleri de 2008 yılında DSÖ tarafından yeniden tanımlanmıştır. Tanı için aranan en düşük trombosit değeri $600 \times 10^3 / \text{mm}^3$ den $450 \times 10^3 / \text{mm}^3$ e indirilmiştir. JAK 2 mutasyonu tanı kriterleri arasına girmiştir (Tablo 2.9). ET dışlama tanısı olduğu için belirlenen 4 kriterinde karşılanması gereklidir (3).

Tablo 2. 9. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 ET tanı kriterleri

-
- 1- Trombosit sayısının $450 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ve üstü olması.
 - 2- Büyük ve matür morfoloji ile birlikte megakaryosit proliferasyonu. Granülosit veya eritroid eritroid proliferasyon olmaması veya az olması.
 - 3- KML, PV, AMM, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamaması.
 - 4- JAK 2 V617F veya diğer klonal markırların gösterilmesi veya reaktif trombositoz kanıtı olmaması
-

Tanı: 4 kriterin tümünün karşılanması gereklidir.

2.2.7.Tedavi

ET hastalarında tedavi stratejisini belirlemek için PV' ya benzer şekilde risk değerlendirilmesi yapılması gerekir (Tablo 2.10) (47).

Tablo 2. 10. Tromboz riski açısından ET hastalarında risk sınıflaması

Risk Kategorisi	Yaş >60 veya tromboz hikayesi	Kardiyovasküler risk faktörleri*
Düşük	Hayır	Hayır
Orta	Hayır	Evet
Yüksek	Evet	Evet/Hayır

* Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara içimi

- Ekstrem trombositoz ($>1.500 \times 10^3 / \text{mm}^3$) kanama için risk faktörüdür, trombozdaki rolü kesin değildir.

Düşük riskli hastalarda sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi diğer risk faktörleri belirlenir ve tedavi edilir. Kontrendikasyon yoksa aspirin

(75-100 mg/gün) başlanır. İlerleyici splenomegali, bedensel semptomlar veya tanı sırasında lökositöz varlığında sitoredüktif tedavi verilebilir (101,102). Yüksek riskli hastaların tedavi hedefinde trombosit sayısı $400 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olmalıdır. Hidroksiüre ve aspirin ilk basamak tedavi olmalıdır. INF- α genç hastalarda ve gebelerde tercih edilmelidir (101) (Tablo 2.11).

Tablo 2. 11. ET hastalarının risk gruplarına göre tedavi algoritmi

Risk Kategorisi	Tedavi	
Düşük	Aspirin	
Orta	Aspirin veya Aspirin +Hidroksiüre	
Yüksek	Aspirin +Hidroksiüre (Hidroksiüre dirençli yada tolere edemeyen olgularda anagrelid)	Gebe yada olası gebe Aspirin+ INF- α

Aspirin

Trombotik komplikasyonların önlenmesinde efektif adjuvan tedavi şeklidir. 75-100 mg/gün olarak önerilir (101,102). Kanama riski açısından dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek trombosit sayımlarında öncelikle edinsel vWF eksikliğine yol açarak hemorajiye neden olabilir (103). Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir (104).

Hidroksiüre

ET tedavisinde yüksek riskli hastalarda etkin bir tedavidir. Başlangıç dozu 15 mg/kg /gün bölünmüş dozlarda başlanır. Trombosit sayısını $100 \times 10^3 - 400 \times 10^3 / \text{mm}^3$ arasında tutacak şekilde doz artırılıp azaltılabilir (40). Hidroksiüre'nin sık yan etkileri arasında nötropeni, anemi, oral ülserler, hiperpigmentasyon, ciltte döküntü ve tırnak değişiklikleri vardır. Daha az sıklıkla ayak ülserleri, kusma, diyare ve alopesi gelişebilir (76).

Anagrelid

Anagrelid megakaryosit gelişiminin postmitotik safhalarını inhibe eden oral imidazokinazolin türevi trombositopenik bir ilaçtır. 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 (105). Bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği riski mevcuttur. Yaşlı ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (66).

İnterferon

INF- α tüm KMPH'larda trombositozu kontrol etmede kullanılabilir. İlacın çok pahalı olması ve yan etki profilinin geniş olması nedeni ile gebe hastalarda ve ilk seçenek ilaçlara dirençli hastalarda kullanılması önerilir (67,106,107).

2.3.Agnojenik Miyeloid Metaplazi

AMM; primer miyelofibrozu, idiyopatik miyelofibrozu, miyeloid metaplazi miyelofibrozu olarak da adlandırılan, bilinmeyen bir etyolojiye sahip, kemik iliği fibrozisi ve splenomegali ile karakterize multipotent hematopoetik progenitor hücrenin klonal bir bozukluğudur (108).

2.3.1.Patofizyoloji

Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Benzen ve hidokarbonlara maruziyet ile ilişkili olduğu öne sürölmüştür. İyonize radyasyonunda yol açacağı bilinmektedir. Kemik iliğinde fibrozise neden olan artmış kollojen neoplastik klonun bir parçası olmayan ancak malign megakaryositler ve monositler tarafından stimüle edilen fibroblastlar tarafından salgılanır. Tip 1,3,4,5 kollajen artar, ancak tip 3 kollajen öncelikle üniform artmıştır. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerin başlıcaları TGF beta, epidermal büyüme faktörü, endotelial hücre büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü'dür (109).

Hastaların % 35-61'inde bir sitogenetik anomali gözlenmektedir. 20q ve 13q kromozom delesyonları en sık görölen sitogenetik anormalliktir (108). 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 sıktır (110). JAK 2 mutasyonu AMM'li hastaların % 50'sinde pozitif saptanır. Sıklıkla homozigottur (7).

2.3.2.Epidemiyoloji

AMM; KMPH'lar arasında en nadir rastlanılanı olup, sıklığı 100,000'de 0,4-1,5 vaka/yıl olarak bildirilmiştir. Genellikle orta yaş üzeri erkeklerde görölen bir hastalıktır. 3. dekatta % 2, 4. dekatta % 9 ve 5. dekatta % 29 oranında görölür (111).

2.3.3.Klinik Bulgular

AMM ile ilgili spesifik semptom ve bulgu yoktur. Olguların % 25-30 kadarı asemptomatiktir (112). Asemptomatik olgular genellikle splenomegali, hepatomegali veya anormal kan sayımı nedeniyle incelenirken tanı almaktadır. Splenomegali ve hepatomegaliye ekstramedöller hematopoez yol açar (113,114).

Splenomegali

Splenomegali AMM'nin en önemli klinik bulgusu olarak karşımıza çıkar ve hastaların % 90'dan fazlasında mevcuttur. Dalak bazı olgularda pelvik bölgeye kadar uzanım gösterecek oranda büyüyebilir, dalağın sağ kenarı orta hattı karşıya geçebilir. Splenomegali splanknik akım artışına, ekstramedüller hematopoez ise intrahepatik obstruksiyona neden olarak portal hipertansiyona yol açabilir. Asit, özofageal ve gastrik varisler, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ve portal venöz tromboz portal hipertansiyonun komplikasyonları olarak sayılabilir. Hepatomegali ise hastaların % 40-70'inde mevcuttur (111,115).

Ekstramedüller Hematopoez

AMM'de hemen her organda ekstramedüller hematopoez odakları gelişebilir. Organ tutulumları, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, plevral, perikardiyal veya abdominal efüzyonlar veya dizüri ve solunum sıkıntısı gibi semptom ve bulgulara yol açan genitoüriner ve akciğer tutulumları şeklinde olabilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulması durumunda intrakraniyal basınç artışı ve sensorimotor kayıplar gelişmesi olasıdır. Cilt tutulumu ise eritamatöz plaklar, nodüller, ülser ve büller şeklinde izlenebilen nadir bir tablodur (115,116).

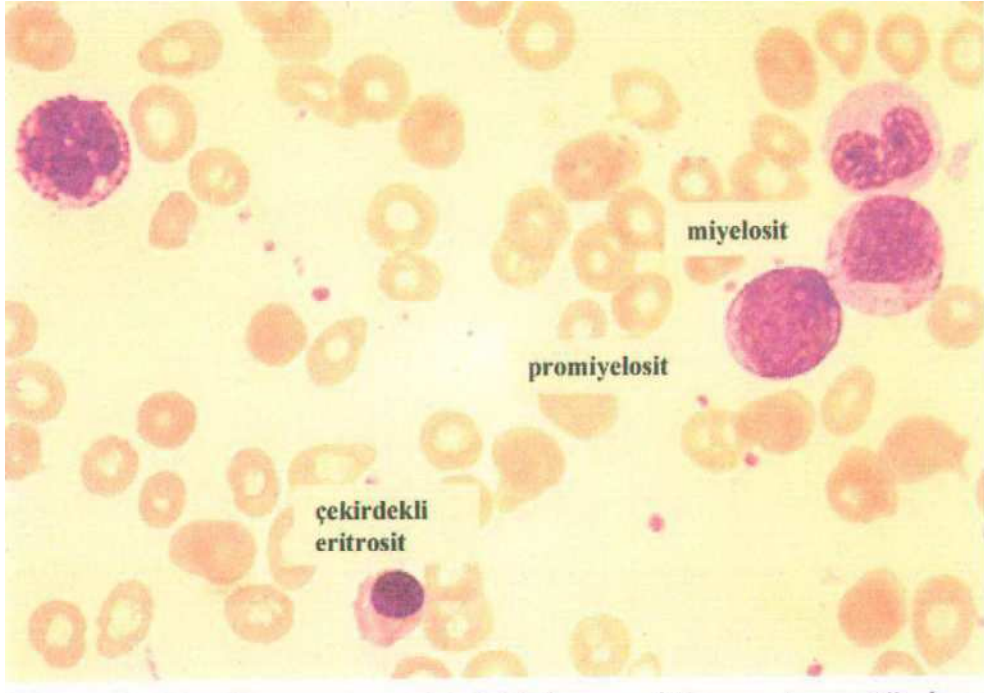
Sistemik Semptomlar

AMM'de en sık rastlanan semptom hastaların % 50-70'nde görülen şiddetli halsizliktir. Bazı hastalar ise kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi hipermetabolik duruma işaret eden semptomlara sahiptir (112)

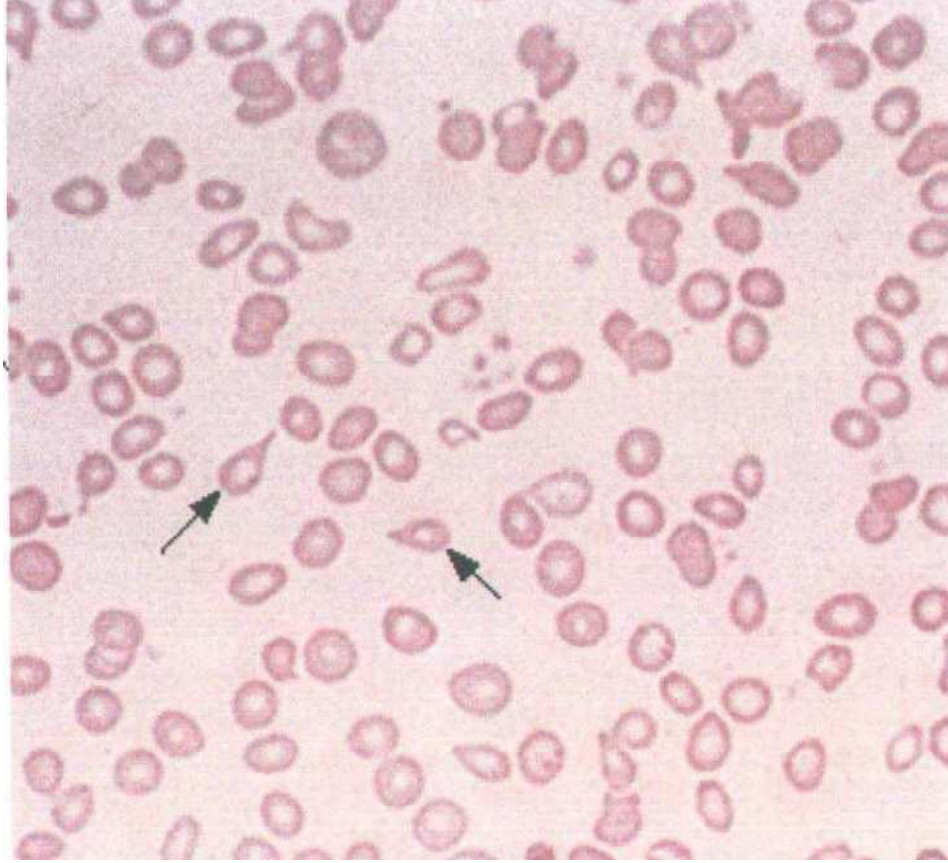
2.3.4. Laboratuvar Bulguları

Anemi AMM'nin en önemli laboratuvar bulgusudur. Hastaların yaklaşık yarısında hemoglobin 10 gr/dL'nin altındadır (111). Anemi sebepleri arasında; kemik iliğindeki eritropoietik alanların azalması, inefektif eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin dalaktaki sekestrasyonu, trombositopeniye veya portal hipertansiyona bağlı gelişen kanamalar, otoimmün hemoliz, dilusyonel anemi, trombopoietin mutasyonlarının etkisi gibi durumlar sayılabilir (117). AMM'de tanı anında belirgin lökositoz ve trombositoz olabileceği gibi, lökopeni ve trombositopeni de görülebilir.

Eozinofili ve bazofili gözlenebilir (118). Periferik yaymada ekstramedullar hematopoezin karakteristik bulgusu olan lökoeritroblastik kan tablosu gözlenir (Şekil 2.3). Gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler, dev trombositler, miyelosit ve promiyelositler, hatta miyeloblastlar da olabilir (Şekil 2.4). Serum ürik asit, LDH, alkalen fosfataz ve bilirubin değerleri artmış olabilir (115).

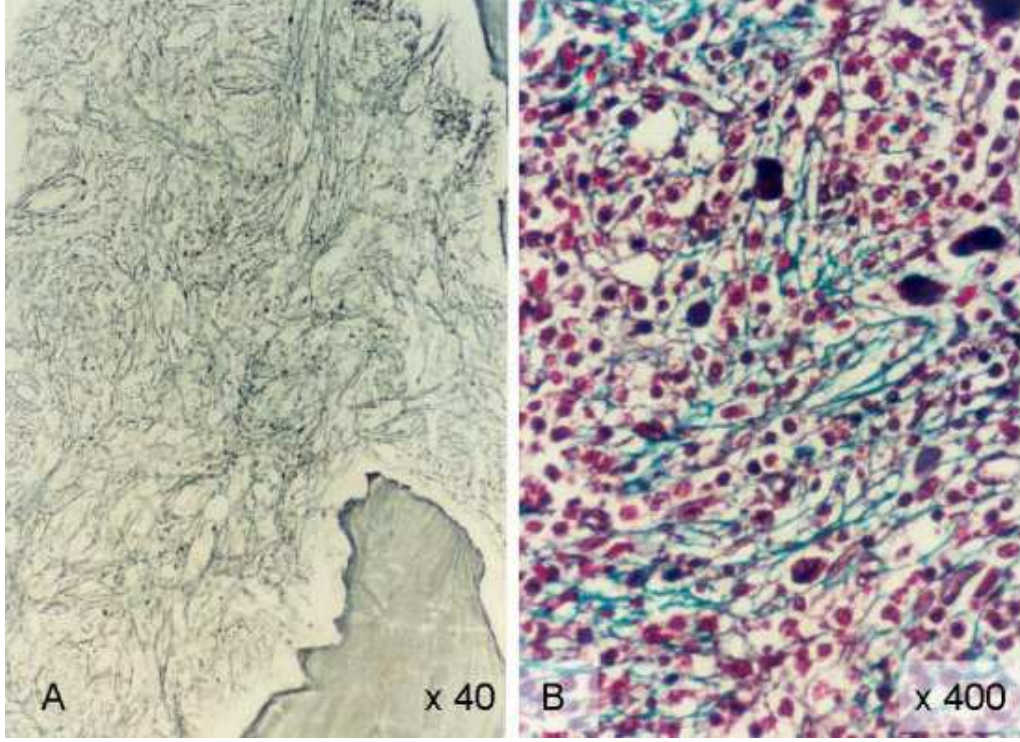


Şekil 2.3. Çekirdekli kırmızı küre ve immatür beyaz küreler içeren lökoeritroblastik kan yayması



Şekil 2.4. Kemik iliği fibrozisi olan bir hastaya ait periferik kan yaymasında çeşitli gözyaşı hücreleri

Kemik iliği fibrozisi hastalığın temel özelliği olsa da kemik iliği yaygın fibrotik değişim göstermeyebilir. AMM'de kemik iliğini aspire etmek oldukça güçtür (dry tap/ kuru ilik). En sık karşılaşılan bulgular nötrofilik ve megakaryositik hiperplazi şeklindedir. Megakaryositlerde morfolojik bozukluklar, nötrofillerde hiperlobulasyon görülür. Granüositlerde hiper veya hipolobülasyon, edinsel Pelger-Huet anomalisi ve nükleositoplazmik asenkroni görülebilir. Karakteristik bir bulgu, dilate sinüsler içinde immatür hücre gruplarının bulunmasıdır (115). İlk oluşan kollajen retikülindir, gümüş boyası ile gözlenir. Daha sonra olgun kollajen yapılar ilikte depolanır. Bu tip kollajen trikrom boyası ile gösterilir (119) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. A:Retikülin lif artışı(gümüş boyası) B:Kollajen lif artışı(trikom boyası)

2.3.5. Tanı

AMM'den, splenomegali ve/veya miyeloftizis varlığı ile klinik olarak şüphelenilir. AMM tanısında fibrozisin gösterilmesi ve malignitenin dışlanması için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. 2008 yılına kadar AMM tanısında İtalyan Konsensüs Tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 2.12) (120).

Tablo 2. 12. AMM İtalyan konsensüs tanı kriterleri

Majör Kriterler:

1. Diffüz kemik iliği fibrozisi
2. Ph kromozomunun veya BCR/ABL füzyon proteininin bulunmaması
3. Splenomegali

Minör Kriterler:

1. Gözyaşı hücrelerinin bulunduğu anizopoikilositoz
 2. Dolaşımda immatür miyeloid hücrelerin olması
 3. Dolaşımda eritroblastların olması
 4. Kemik iliğinde megakaryosit kümeleri ve anormal megakaryositlerin bulunması
 5. Miyeloid metaplazi varlığı
-

Tanı: Üç majör kriter ile birlikte en az iki minör kriterin veya ilk iki majör kriter ile birlikte en az dört minör kriterin mevcudiyeti gereklidir.

2008 yılında JAK 2 mutasyonun keşfi sonrasında AMM tanı kriterleri DSÖ tarafından güncellenmiştir (Tablo 2.13) (59).

Tablo 2. 13.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 AMM tanı kriterleri

Major kriterler:

1-Retikülin ve/veya kollajen fibrozisinin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipi veya retikülin fibrozis yokluğunda megakaryosit değişimlerine artmış ilik selülaritesi, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez eşlik etmelidir (yani fibrotik AMM)

2-KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ 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 gereklidir

2.3.6. Tedavi

AMM tedavisi temelde semptomları gidermeye yöneliktir. Sınırlı hastaya uygulanabilen allojenik kök hücre nakli dışında tam kür şansı yoktur. Kök hücre nakli dışındaki tedaviler yaşam süresini uzatmazlar, sadece semptomları giderirler ve hayat kalitesini düzeltirler (115).

Önemli prognostik faktörler anemi, trombositopeni, yaş, kompleks sitogenetik anormallik varlığı, nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemeleri ya da kilo kaybı gibi semptomlardır. AMM'de yaşam süresi üzerine risk faktörlerinin varlığı ve yokluğu ile belirlenen prognostik skor sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2.14) ve bu prognostik faktörlere göre tedavi yaklaşımları belirlenir (Tablo 2.15) (40,121).

Tablo 2. 14. AMM hastaları için prognostik risk sınıflaması

Prognostik faktör sayısı	Risk grubu	Vakalar(%)	Medyan survi (ay)
0	Düşük risk	47	93
1	Orta derece risk	45	26
2	Yüksek risk	8	13

Prognostik faktörler: Hb<10 gr/dL, WBC<4000 veya >30.000

Tablo 2.15. AMM hastaları 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

Transfüzyon

Semptomatik anemiyi düzeltmek için eritrosit süspansiyonu kullanılır.

Kortikosteroidler ve Androjenler

Eritropezi uyarırlar. Anemi, trombositopeni ve splenomegali üzerine olumlu etkileri vardır. Etkileri sınırlıdır ve yan etki potansiyelleri yüksektir (115).

Hidroksiüre

AMM de görülen lökositöz ve trombositözün kontrolü için kullanılır. Semptomlarda düzelme, dalak ve karaciğer boyutunda küçülme görülebilir.

Splenektomi

Portal hipertansiyon semptomları olması (varis kanaması, asit), ilaçlara refrakter splenomegali, ciddi kaşeksi ile ilişkili splenomegali ve sık kırmızı kan transfüzyon ihtiyacı olması durumlarında yapılabilir (122).

Radyoterapi

Yüksek risk nedeniyle splenektomi yapılamayacak hastalarda dalağa yönelik radyoterapi alternatif olarak uygulanabilir. Etkisi kalıcı değildir. Hastalarda ciddi pansitopeniye neden olabilir (115).

Kök Hücre Nakli

AMM'de miyeloablative ve yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile allojenik kök hücre transplantasyonu halen güncel küratif tedavi seçeneğidir. Başarılı engraftman hastaların % 80'inde 30 gün içinde olmaktadır. Yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile transplantta 3 yıllık yaşam süresi, hastaliksız yaşam süresi ve relaps hızı sırasıyla % 70, % 55 ve % 29 saptanmıştır (123).

2.3.7.Prognoz

Ortalama yaşam süresi 5 yıldır. AMM'li hastalar PV ve ET'dan çok daha kısa yaşam süresine sahiptir. Hastalığın doğal seyri, transfüzyona bağlı anemi ile birlikte ciddi kemik iliği yetmezliği ve artan organomegali şeklindedir. Hastalar akciğer başta olmak üzere doku enfeksiyonlarına yatkındır (113).

Hastalarda en sık ölüm nedenleri anemiye, infeksiyonlara ve kanamalara neden olan kemik iliği yetmezliğidir (% 22). Diğer sebepler ise; lösemik dönüşüm (% 15), masif splenomegaliye bağlı portal hipertansiyondur (% 11) (118).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından uygun kriterlere göre tanısı konulmuş 190 Ph kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif hasta değerlendirildi. Geriye dönük çalışma ile olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, trombohemorojik ve diğer komplikasyonları, JAK 2 mutasyonu ve diğer sitogenetik anormallikleri, kemik iliği morfolojik bulguları, uygulanan tedavi rejimleri ve yaşam süreleri değerlendirildi. Ayrıca miyeloproliferatif hastalıklarda artmış olduğu bilinen kalp kapak hastalığı olasılığı nedeniyle uygun hastalarda ekokardiyografik inceleme yapıldı. Benzer şekilde uygun vakalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak miyeloproliferatif hastalıklardaki gastrointestinal bulgular ve HP sıklığı araştırıldı. Çalışma protokolü için ESOĞÜTF Etik Kurul'dan 24.12.2010 tarih ve 2010/299 sayılı karar ile onay alındı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Laboratuvarında hematolojik testler, Biyokimya Laboratuvarında biyokimyasal testler çalışıldı. Protein C ve protein S, lupus antikoagulanı Siemens BCSX cihazı ile koagülometrik yöntemle, antitrombin ve Faktör VIII Siemens BN II cihazı ile nefelometrik yöntemle, faktör V Leiden ve protrombin mutasyonu Roche 480 II LightCycler cihazı ile Real Time PCR yöntemi ile Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı. Homosistein, Siemens İmmulite 2000 cihazında kompetitif immunassay yöntemiyle Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Klasik sitogenetik incelemeler ve JAK 2 V617F mutasyon incelemesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında değerlendirildi. Sitogenetik analiz için örnekler 24-48 saatlik kısa süreli standart mitojensiz, 10 µg/ml colcemid konsantrasyonu ile kültüre edildi ve çalışıldı. Preparatlarda GTG bantlama yapıldı ve her olguya ilişkin 20 metafaz değerlendirildi. FISH analizi için lokus spesifik LSI D20S108 (20q12) Probe (Vysis) ile analiz gerçekleştirildi ve her olguya ilişkin en az 200 hücre (metafaz/interfaz) değerlendirildi. JAK 2 V617F mutasyonu Roche 480 II Light Cycler cihazı ile TIB MOLBIOL LightMix® Kit JAK2 V617F genomic kitleri kullanılarak Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı.

Kemik iliği biyopsisi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda ACUSAN C 256 marka ekokardiografi cihazı ile uygun hastalarda ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde uygun hastalara OLİMPUS marka videoendoskopi cihazı ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı.

Bu çalışma IBM SPSS 20 ve Sigmatat 3,5'de değerlendirildi. Sürekli değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için t testi ile analiz edildi ve tanımlayıcı istatistik ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (% 25 - % 75) yüzdeleri verildi. Gruplar arasındaki farklılık olduğunu bulmak için Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Pearson Chi-Square, Continuity Correction Chi-Square ve Fisher's Exact Test ile analiz edildi ve n sayıları ve yüzde değerleri verildi. Kaplan Meier yaşam analizi yapıldı.

4.BULGULAR

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1987-2011 tarihleri arasında uygun kriterlere göre Ph kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif hastalık (KMPH) tanısı konulan toplam 190 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

92 (% 48,5) PV, 71 (% 37,3) ET ve 27 (% 14,2) AMM olgusu dahil edildi. Tüm olguların 89'u erkek (% 46,8), 101' i kadındı (% 53,2). Tanı sırasında hastaların yaş ortalamaları PV'de 59, ET'de 56 ve AMM'de 65 idi. Gruplar arasında cins ve yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hepatomegali AMM'li hastaların % 74,1'inde, PV'li hastaların % 41,3'ünde ve ET'li hastaların % 40,8'inde; splenomegali AMM'li hastaların % 100'ünde, PV'li hastaların % 64,1'inde ve ET'li hastaların % 46,5'inde görüldü. AMM'li hastalarda hepatomegali ($p<0.01$) ve splenomegali ($p<0.001$) anlamlı derecede daha fazla görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. KMPH'lı olguların demografik ve klinik özellikleri

	PV (n=92)	ET (n=71)	AMM (n=27)	p
Erkek (%)	46(50)	32(45,1)	11(40,7)	AD
Kadın (%)	46(50)	39(54,9)	16(59,3)	AD
Yaş (median 25-75)	59(51-68)	56(42-69)	65(53-69)	AD
Hepatomegali (%)	38(41,3)	29(40,8)	20(74,1)	**
Splenomegali (%)	59(64,1)	33(46,5)	27(100)	***

AD: Anlamlı Değil ** : $p<0.01$ ***: $p<0.001$

Tanı sırasında hematolojik parametreler KMPH alt grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi. Hemogloblin ve hematokrit düzeyleri PV'li hastalarda en yüksek olup AMM'li hastalarda en düşük ($p<0.001$), trombosit sayısı ET'li hastalarda PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$) saptanırken lökosit sayısı AMM'li hastalarda PV'li hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.01$). Biyokimyasal parametreler incelendiğinde ET ve PV'li hastalarda potasyum ($p<0.001$) değerleri AMM'li hastalara göre anlamlı

derecede daha yüksek saptandı. ET'li hastalarda ürik asit ($p<0,01$) değerleri PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. LDH değerleri tüm gruplarda normalin üstünde saptandı. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2.KMPH'lı olgularda laboratuvar bulguları (Medyan % 25-% 75)

	PV (n=92)	ET (n=71)	AMM (n=27)	p
Hemoglobin (gr/dL)	18,0 (15,9-19,0)	13,6 (12,0-14,7)	9,9 (8,6-12,2)	***
Hematokrit (%)	55,2 (49,0-58,9)	41,1 (36,0-44,3)	29,0 (24,8-35,1)	***
Lökosit ($\times 10^3$)	13,9 (10,1-19,9)	11,9 (9,1-18,8)	8,5 (4,7-24,9)	*
Trombosit ($\times 10^3$)	580 (345-845)	1051 (855-1403)	276 (161-729)	***
Potasyum (mEq/L)	5,1 (4,8-5,5)	5,3 (4,9-5,8)	4,5 (4,3-5,0)	***
LDH (U/L)	582 (444-851)	601 (458-919)	779 (445-1250)	AD
Ürik Asit (mg/dL)	6,0 (5,1-7,4)	5,1 (4,0-6,3)	6,8 (5,0-8,2)	**

AD: Anlamlı Değil *: $p<0,05$ **: $p<0,01$ ***: $p<0,001$

Çoklu karşılaştırma Dunn's method $p<0.05$ göre değerlendirilmiştir.

KMPH olgularda trombotik risk faktörleri değerlendirildi ve olguların % 69,8'inde risk faktörü tespit edildi. ET ve PV'li olgularda AMM'li olgulardan anlamlı olarak daha fazla risk faktörü tespit edildi. En sık görülen risk faktörleri 94 hastada hipertansiyon, 40 hastada tespit edilen sigara içiciliği ve 27 hastada izlenen Diabetes Mellitus idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.KMPH'lı olgularda trombotik risk faktörlerinin dağılımı

	PV (n=92)		ET (n=71)		AMM (n=27)		KMPH (n=190)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Diabetes Mellitus	18	19,6	6	8,5	3	11,1	27	14,2
Hipertansiyon	56	60,9	28	39,4	10	37,0	94	49,5
Obesite	6	6,5	1	1,4	-	-	7	3,7
Hiperkolestrolemi	7	7,6	5	7,0	-	-	12	6,3
Hipertrigliseridemi	4	4,3	5	7,0	3	11,1	12	6,3
Sigara	23	25,0	14	19,7	3	11,1	40	21,0
Solid Malignite	2	2,2	4	5,6	2	7,4	7	3,7

23 PV, 18 ET ve 3 AMM'li toplam 44 KMPH'lı olguda trombofili parametreleri araştırıldı. Trombofili tarama testleri olarak faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, lupus antikoagulanı, protein C, protein S, antitrombin, faktör VIII ve homosistein düzeyleri çalışıldı. Homosistein artışı 18/41 (% 43,9), antitrombin eksikliği 10/42 (% 23,8), faktör V Leiden mutasyonu 8/42 (% 19), lupus antikoagulan pozitifliği 7/42 (% 16,7) protein S eksikliği 5/44 (% 11,4), protein C eksikliği 2/44 (% 4,5) ve protrombin mutasyonu 1/42 (% 2,4) olguda saptandı. Faktör VIII düzeyi, çalışılan 41 hastanın tümünde normal idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4.KMPH olgularda trombofili parametrelerinin dağılımı

	PV (n=23)	ET (n=18)	AMM (n=3)	KMPH (n=44)
Antitrombin Eksikliği(%)	5/22 (22,7)	3/17 (17,6)	2/3 (66,6)	10/42 (23,8)
Protrombin Mutasyonu (%)	1/23 (4,3)	0/18(0)	0/1 (0)	1/42 (2,4)
Faktör V Leiden Mutasyonu (%)	7/23 (30,4)	1/17 (5,9)	0/2 (0)	8/42 (19,0)
Protein C Eksikliği (%)	2/23 (8,7)	0/18 (0)	0/3 (0)	2/44 (4,5)
Protein S Eksikliği (%)	4/23 (17,4)	1/18 (5,5)	0/3 (0)	5/44 (11,4)
Lupus Antikoagülan Pozitifliği (%)	3/22 (13,6)	3/17 (17,6)	1/3 (33,3)	7/42(16,6)
Homosistein Artışı (%)	10/22 (45)	6/17 (35,3)	2/2 (100)	18/41(44,0)
Faktör VIII Düzeyi (%)	0/22(0)	0/18(0)	0/1(0)	0/41 (0)

KMPH'li olgularda tanı sırasında veya takiplerinde gelişen tromboembolik, hemorajik ve diğer komplikasyonlar değerlendirildi. Trombotik olaylar en sık mikrovasküler sistem (n=265) ile ilişkili olup bunu arteryel (n= 74) ve venöz (n= 29) sistemle ilişkili olaylar izlemiştir. Başağrısı en sık görülen mikrovasküler trombotik bulgu iken, serebrovasküler olaylar en sık görülen arteryel ve portal ven trombozu en sık görülen venöz trombotik olaylar idi (Tablo 4.5). Trombotik olaylar tanı yaşı 60'ın üzerinde olan olgularda anlamlı olarak daha fazla gözlenirken ($p<0.05$) cins, hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri, JAK 2 mutasyonu ve trombofilik faktörlerin pozitifliği ile ilişkili bulunmadı. Verilen tedaviler ile trombotik olaylar arasında ilişki incelendiğinde, hidroksiüre kullanan hastalarda trombotik olayların daha fazla olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tablo 4.5.KMPH'lı olgularda trombotik komplikasyonların dağılımı

		PV (n=92)		ET (n=71)		AMM (n=27)		KMPH (n=190)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Arteriyel	Serebrovasküler Olay, İnme	13	14,1	7	9,8	2	7,4	22	11,5
	Miyokard İnfartüsü	7	7,6	8	11,2	1	3,7	16	8,4
	Anjina Pektoris	8	8,7	6	8,4	1	3,7	15	7,9
	Periferik Arter Hastalığı	3	3,3	5	7,0	2	7,4	10	5,2
	Geçici İskemik Atak	4	4,3	6	8,4	1	3,7	11	5,8
Venöz	Derin Ven Trombozu	2	2,2	1	1,4	2	7,4	5	2,6
	Portal Ven Trombozu	4	4,3	5	7,0	1	3,7	10	5,3
	Splenik Ven Trombozu	1	1,1	3	4,2	1	3,7	5	2,6
	Budd-Chiari Sendromu	1	1,1	-	-	-	-	1	0,5
	Pulmoner Emboli	1	1,1	1	1,4	1	3,7	3	1,6
	Yüzeysel Tromboflebit	2	2,2	1	1,4	2	7,4	5	2,6
Mikrovasküler	Kaşıntı	22	23,9	12	16,9	4	14,8	38	20,0
	Eritromelalji	10	10,8	3	4,2	3	11,1	16	8,4
	Oküler Semptomlar	13	14,1	4	5,6	3	11,1	20	10,5
	İşitsel Semptomlar	15	16,3	8	11,2	3	11,1	26	13,7
	Baş ağrısı	36	39,1	27	38,0	9	33,3	72	37,9
	Vertigo	32	34,8	20	28,1	8	29,6	60	31,8
	Parezi	16	17,4	12	16,9	-	-	28	14,7
	Raynaud Fenomeni	3	3,3	2	2,8	-	-	5	2,6

KMPH'lı hastalarda toplam 49 hemorajik olay tespit edildi. En sık görülen hemorajik olaylar sıklık sırasıyla 22 hastada epistaksis, 20 hastada gastrointestinal sistem kanaması ve 12 hastada mukokütanöz kanama şeklinde idi. 3 ET'li ve 2 PV'li olguda lösemik dönüşüm ve 1 AMM'li olguda ise sekonder miyelofibrozis gelişmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6.KMPH'lı olgularda hemorajik ve diğer komplikasyonların dağılımı

	PV (n=92)		ET (n=71)		AMM (n=27)		KMPH (n=190)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hemorajik	25	27,2	17	23,9	7	25,9	49	25,8
Epistaksis	11	11,9	6	8,5	5	18,5	22	11,6
GIS Kanaması	12	13,0	6	8,5	2	7,4	20	10,5
Mukokutanöz Kanama	9	10,8	4	7,0	1	3,7	12	6,3
Retropéritoneal kanama	-	-	1	1,4	-	-	1	0,5
Hemoptizi	1	1,1	-	-	-	-	1	0,5
Lösemik dönüşüm	2	2,2	3	4,2	-	-	5	2,6
Sekonder Miyelofibrozis	-	-	1	1,4	-	-	1	0,5

JAK 2 mutasyonu toplam 85 hastada çalışıldı ve 63'ünde (% 74,1) pozitif saptandı. PV'li olguların 35/40 (% 87,5) de, ET'li olguların 24/48 (% 63,2) de ve AMM'li olguların 4/7 (% 57,1) de JAK 2 mutasyonu pozitif saptandı. PV'li hastalarda JAK 2 mutasyonu anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.01$). JAK 2 mutasyonu tüm olguların 55/63 (% 64,6) de heterozigot pozitif olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7.KMPH'lı olgularda JAK 2 mutasyon sonuçlarının dağılımı

JAK 2 Mutasyonu	PV (n=40)		ET (n=48)		AMM (n=7)		KMPH (n=85)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negatif	5	12,5	14	36,8	3	42,9	22	25,9
Pozitif	35	87,5	24	63,2	4	57,1	63	74,1
Heterozigot	28	70,0	23	60,5	4	57,1	55	64,6
Homozigot	7	17,5	1	2,7	-	-	8	9,5

Tanı sırasında kemik iliği sitogenetik analizi 17 ET, 24 PV ve 5 AMM’li toplam 46 KMPH’lı olguda yapıldı. PV’li olguların 1’inde trizomi 20, 1’inde 13q delesyonu ve 4’ünde 20q delesyonu; ET’li olguların 2’sinde trizomi 8 ve 1’inde 5q delesyonu tespit edilirken 5 AMM’li olgunun hiçbirinde sitogenetik anomaliye rastlanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8.KMPH’lı olgularda sitogenetik anomali dağılımı

Sitogenetik Anomali	PV (n=24)		ET (n=17)		AMM (n=5)		KMPH (n=46)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trizomi 8	-		2	11,8	-	-	2	4,3
Trizomi 20	1	4,2	-	-	-	-	1	2,2
5q delesyonu	-	-	1	5,9	-	-	1	2,2
13q delesyonu	1	4,2	-	-	-	-	1	2,2
20q delesyonu	4	16,7	-	-	-	-	4	8,7

Kemik iliği biyopsi sonuçlarına 55/71 ET, 65/92 PV ve 22/27 AMM’ li olgu olmak üzere toplam 142 olguda ulaşıldı. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit artışı KMPH olgularının % 76,8’inde tespit edildi; ET ve PV’li olgularda AMM’ li olgulara oranla anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Bir ET’li ve bir AMM’li olguda kemik iliğinde blast izlendi. Kemik iliği fibrozisi AMM’li olgularda daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. KMPH'lı olguların kemik iliği özellikleri

Kemik İliği Özellikleri	PV (n=65)		ET (n=55)		AMM (n=22)		KMPH (n=142)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Megakaryosit Artışı	51	78,5	48	87,3	10	45,5	109	76,8
Blast Artışı	-	-	1	1,8	1	4,5	2	1,4
Fibrozis	55	84,6	40	72,7	21	95,5	116	8,7

Kemik iliği incelemesinde fibrozis saptanan 116 hastanın 74'ünde dereceleme yapılabildi. ET ve PV'li hastalarda grade 2 ve grade 3 fibrozis ön planda iken AMM'li hastalarda grade 3 ve grade 4 fibrozis ön planda izlendi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. KMPH'lı olguların kemik iliği fibrozis dereceleme dağılımı

	PV (n=34)		ET (n=25)		AMM (n=15)		KMPH (n=74)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grade 1	2	5,9	4	16	-	-	6	8,1
Grade 2	19	55,9	13	52	3	20	35	47,3
Grade 3	13	38,2	8	32	7	46,6	28	37,8
Grade 4	-	-	-	-	5	33,3	5	6,8

81 KMPH'lı olguda direkt akciğer grafi bulguları incelendi. % 71,6 hastada grafide patolojik bulgu saptanırken en sık gözlenen bulgular aort topuzunda belirginleşime (% 33,3) ve kardiomegali (% 24,7) idi. Gruplar arasında direkt akciğer bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. KMPH'lı olgularda direkt akciğer grafi bulguları

Direkt Akciğer Grafi Bulguları	PV (n=41)		ET (n=35)		AMM (n=15)		KMPH (n=81)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Anormal	29	70,7	17	48,5	12	80,0	58	71,6
Kardiyomegali	10	24,3	6	17,1	4	26,6	20	24,7
KOAH bulgusu	3	7,3	4	11,4	6	40,0	13	16,0
Aort topuzunda belirginleşme	13	31,7	10	28,6	4	26,6	27	33,3
Plevral efüzyon	-	-	1	2,8	1	6,6	2	2,5
Asbest plakları	3	7,3	1	2,8	-	-	4	4,9
Sinüslerde küntleşme	2	4,9	1	2,8	2	13,3	5	6,2
Hiler dolgunluk	9	21,9	-	-	-	-	9	11,1
Retiküler görünüm	4	9,8	2	5,7	-	-	6	7,4

104 KMPH'lı olguda elektrokardiyografi bulguları değerlendirildi. % 32,7'sinde patolojik bulgu gözlemlendi. En sık gözlenen bulgular 14 hastada iskemi bulgusu, 11 hastada atrial fibrilasyon ve 11 hastada dal bloğu idi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. KMPH'lı olgularda elektrokardiyografi bulguları

Elektrokardiyografi Bulguları	PV (n=47)		ET (n=42)		AMM (n=15)		KMPH (n=104)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anormal	14	29,8	14	33,3	6	40,0	34	32,7
Atrial Fibrilasyon	1	2,1	7	21,4	3	20,0	11	10,6
İskemi Bulgusu	9	19,1	4	9,5	2	13,3	14	13,5
Dal bloğu	4	8,5	5	11,9	2	13,3	11	10,6
Pace Ritmi	1	2,1	-	-	-	-	1	0,9

59 KMPH'lı olgu ekokardiyografi ile değerlendirildi. % 90'ında patolojik bulgu mevcuttu. 42 hastada triküspik kapak ve 41 hastada mitral kapak yetmezliği izlenirken, 25 hastada aort kapak ve 20 hastada mitral kapak kalınlaşması gözlemlendi. Pulmoner hipertansiyon hastaların % 10,2'sinde mevcuttu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. KMPH'lı olgularda ekokardiyografi bulguları

	PCRv (n=26)		ET (n=23)		AMM (n=10)		KMPH (n=59)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anormal	25	96,2	19	82,6	9	90,0	53	89,8
Mitral Kapak Yetmezliği	20	77,0	13	56,5	8	80,0	41	69,5
Aort Kapak Yetmezliği	12	46,2	8	34,8	3	30,0	23	39,0
Tiriküspit Kapak Yetmezliği	20	77,0	14	60,9	8	80,0	42	71,1
Pulmoner Kapak Yetmezliği	8	30,8	6	26,0	1	10,0	15	25,4
Mitral Kapak Darlığı	-	-	-	-	2	20,0	2	3,4
Aort Kapak Darlığı	-	-	2	8,7	1	10,0	3	5,0
Mitral Kapak Kalınlaşması	8	30,8	8	34,8	4	40,0	20	33,4
Aort Kapak Kalınlaşması	13	50,0	8	34,8	4	40,0	25	42,4
Triküspit Kapak Kalınlaşması	1	3,8	1	4,3	1	10,0	3	5,0
Pulmoner Kapakta Kalınlaşması	-	-	1	4,3	-	-	1	1,7
Dilate Kardiyomiyopati	2	7,7	2	8,7	-	-	4	6,8
Hipertrofik Kardiyomiyopati	-	-	1	4,3	-	-	1	1,7
Sol Ventrikül Hipertrofisi	4	15,4	5	21,7	3	30,0	12	20,3
Pulmoner Hipertansiyon	3	11,5	1	4,3	2	20,0	6	10,2
Perikardiyal Efüzyon	3	11,5	1	4,3	1	10,0	5	8,5
Segmental Kasılma Kusuru	1	3,8	-	-	-	-	1	1,7

47 KMPH'lı olguda üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme yapıldı. Olguları % 89,4'ünde patolojik bulgu saptandı. En sık gözlenen bulgu 13 olguda olmak üzere gastrit iken 7'ser olguda pangastrit ve özefagus varisi idi. Gruplar arasında üst gastrointestinal sistem endoskopik bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.14). HP ise 26 KMPH hastasının 20'sinde (% 76.9) pozitif saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. KMPH'lı olgularda üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları

	PCRV (n=21)		ET (n=20)		AMM (n=6)		KMPH (n=47)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anormal	20	95,2	18	90,0	4	66,6	42	89,4
Atrofik Gastrit	-	-	1	5,0	-	-	1	2,1
Gastrit	5	23,8	6	30,0	2	33,3	13	27,6
Duodenit	-	-	1	5,0	-	-	1	2,1
Pangastrit	4	19,0	2	10,0	1	16,6	7	14,9
Bulbit	3	14,3	2	10,0	-	-	5	10,6
Eroziv Gastrit	-	-	3	15,0	-	-	3	6,4
Gastrik Ülser	3	14,3	-	-	-	-	3	6,4
Duodenal Ülser	1	4,7	1	5,0	1	16,6	3	6,4
Özefajit	2	9,5	1	5,0	-	-	3	6,4
Opere Mide (Gastroenterostomi)	-	-	2	10,0	-	-	2	4,3
Gastrik Polip	-	-	1	5,0	-	-	1	2,1
Özefagus Varisi	5	23,8	2	10,0	-	-	7	14,9
Alkalin Reflü Gastrit	3	14,3	2	10,0	-	-	5	10,6
Hiatal Herni	3	14,3	1	5,0	1	16,6	5	10,6
Özefagusta Venöz Belirginleşme	1	4,7	-	-	-	-	1	2,1
Portal Gastropati	4	19,0	-	-	-	-	4	8,5
Fundus Varisi	1	4,7	-	-	-	-	1	2,1

Tablo 4.15. KMPH'lı olgularda Helicobacter pylori dağılımı

	PV (n=12)		ET (n=13)		AMM (n=1)		KMPH (26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pozitif	10	83,3	10	76,9	-	-	20	76,9
Negatif	2	16,7	3	23,1	1	100	6	23,1

KMPH'lı olgulara uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde; hidroksiüre ET ve PV'li olgularda en sık kullanılan ajan iken, androjen preparatları AMM'li olgularda en sık kullanılan ajandı. Flebotomi PV'li hastaların % 90,2' sinde hematokrit ve trombosit sayısını azaltmak için tercih edilen tedavi şekli idi. Anagrelid en sık ET'li olgularda tercih edilmişti (% 32,4). KMPH'li hastaların % 63,2'si antiagregan ve % 14,2'si antikoagülan tedavi kullanmış veya kullanmaktaydı. 3 AMM'li olguya allogenik periferik kök hücre nakli yapılmış ve hastalardan ikisi işlem sonrası enfeksiyon ve kanama komplikasyonları nedeniyle exitus olmuştu (Tablo 4.16)

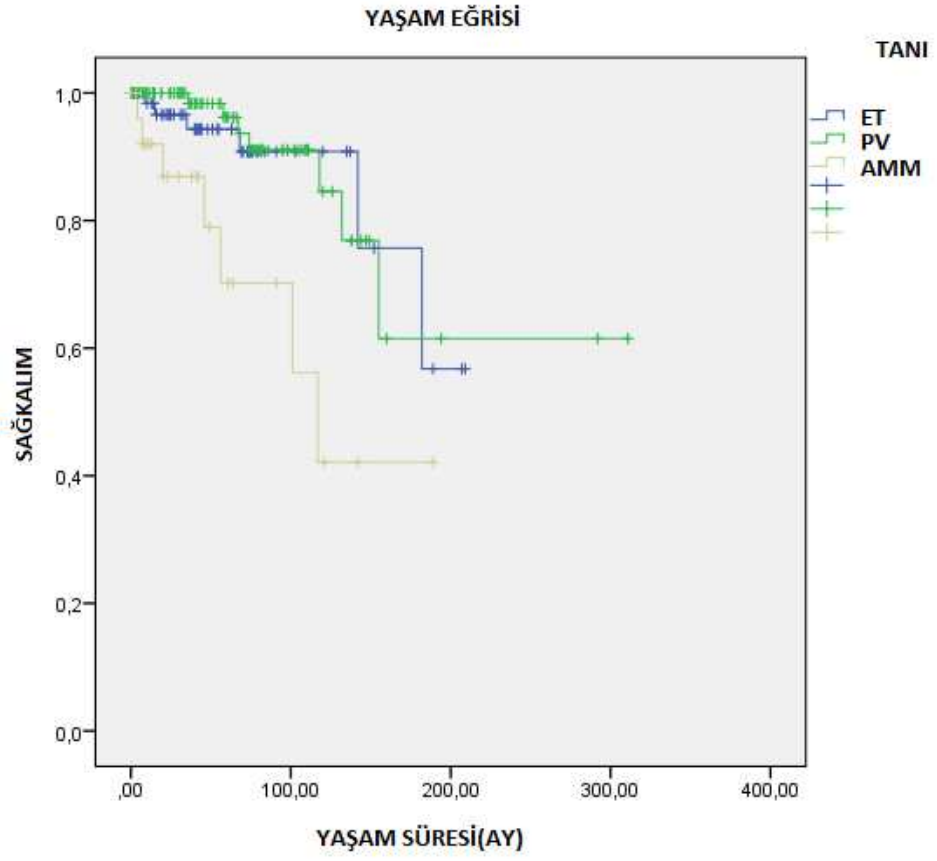
Tablo 4.16. KMPH'lı olgulara uygulanan tedavi seçenekleri

Tedavi Seçenekleri	PV (n=92)		ET (n=71)		AMM (n=27)	
	n	%	n	%	n	%
Sitoredüktif Tedavi						
Hidroksiüre	80	87,0	66	93,0	11	40,7
Anagrelid	4	4,3	23	32,4	-	-
Androjen preparatları	2	2,2	1	1,4	13	48,1
Alkileyici ajanlar	13	14,1	17	23,9	1	3,7
İnterferon-alfa	3	3,3	1	1,4	-	-
Tedavisiz	-	-	1	1,4	2	7,4
Antitrombotik Tedavi						
Flebotomi	83	90,2	5	7,0	3	11,1
Antiagregan Tedavi*	65	70,7	49	69,0	6	22,2
Antikoagulan Tedavi**	10	10,9	13	18,3	4	14,8
Periferik Kök Hücre Nakli	-	-	-	-	3	11,1

*:Dipiridamol, Asetilsalisilik asit **:Warfarin, Heparin

Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapıldığında ortalama sağ kalım süresi PV'de 238 ± 27 ay, ET'de 178 ± 11 ay, AMM'de 120 ± 18 ay, tüm KMPH olgularında 225 ± 18 ay idi. PV ve ET'li olgular arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). AMM'li hastalarda PV ($p < 0.01$) ve ET'li ($p < 0.05$) hastalardan anlamlı olarak daha kısa sağ kalım süreleri saptandı (Şekil 4.1).

Çalışmamızda da yaş artıktıkça sağkalımın azaldığı saptandı ($p < 0.05$). Cinsiyet, dalak büyüklüğü, kan sayım parametreleri, trombotik risk faktörü, trombotik veya hemorajik komplikasyonlar ve JAK 2 mutasyon pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi gösterilemedi.



Şekil 4.1. KMPH'lı olgulara ait Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

5.TARTIŞMA

Bu tezde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1987-2011 tarihleri arasında uygun kriterlere göre Ph kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif hastalık (KMPH) tanısı konulan toplam 190 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada değerlendirilen olguların % 48,5'ini PV, % 37,3'ünü ET ve % 14,2'sini AMM hastaları oluşturmaktaydı. Kadın/erkek oranı 1,1 olarak saptandı. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 59 (49-68) idi. Gruplar arasında yaş ve cins bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

6217 PV, 2838 ET, 1172 AMM ve 812 sınıflandırılmayan MPH olgusunun değerlendirildiği toplam 11039 olgunun dahil edildiği geniş serili bir İsveç çalışmasında hastaların % 48,4'ü erkek, yaş ortalaması 66 olarak saptanmıştır (124). 102 MPH hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada olguların % 58'i PV, % 17'si ET ve % 25'i AMM olarak saptanmıştır. Toplamda kadın/erkek oranı 1 ve gruplar arasındaki dağılım benzerdir. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 62 olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir (12).

Sadece PV olgularının dahil edildiği çalışmalar incelendiğinde; 1638 PV olgusunun değerlendirildiği Avrupa'da yapılan çok merkezli ECLAP çalışmasında kadın/erkek oranı 0,7; yaş ortalaması 65 olarak saptanmıştır (45). 1213 PV olgusunun değerlendirildiği PVÇG çalışmasında kadın/erkek oranı 0,8 olarak saptanmıştır (11). 226 PV'li hastanın değerlendirildiği bir İtalyan çalışmasında kadın/erkek oranı 0,8; yaş ortalaması 66 iken (125), Çin'de yapılan 320 PV hastasının dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada ise tanı anındaki ortalama yaş 53, kadın/erkek oranı 0,6 olarak saptanmıştır (126).

Sadece ET olgularının dahil edildiği literatür çalışmaları incelendiğinde; 605 ET hastasının incelendiği bir araştırmada tanı anındaki ortalama yaş 50, kadın/erkek oranı 1,7 olarak bulunmuştur (127). 386 ET hastasının incelendiği bir başka çalışmada ortalama yaş 64, kadın/erkek oranı 1,6 iken (128). Çin'de yapılan ve 438 ET hastasının incelendiği bir başka çalışmada ise yaş ortalaması 48, kadın/erkek oranı 1,2 olarak bulunmuştur (129).

Bizim çalışmamızda da literatürle benzer demografik bulgular izlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak PV en sık görülen hastalık alt grubuydu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte KMPH, erkeklerde daha fazla gözlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak ET'nin kadın olgularda daha sık olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hepatomegali PV'li hastaların % 41,3'ünde, ET'li hastaların % 40,8'inde, AMM'li hastaların % 74,1'inde; splenomegali PV'li hastaların % 64,1'inde, ET'li hastaların % 46,5'inde, AMM'li hastaların % 100'ünde görüldü. AMM'li hastalarda hepatomegali ($p<0.01$) ve splenomegali ($p<0.001$) anlamlı olarak diğer alt gruplardan daha fazla görüldü.

Ülkemizde yapılan ve 36 KMPH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, hepatomegali % 36, splenomegali % 56 oranlarında izlenmiştir (130). Brodman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, splenomegali ET'de % 20, PV'de % 40 ve AMM'de % 73 oranında saptanmıştır (12). Çin de yapılan ve sadece 320 PV hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, splenomegali hastaların % 64,1'inde saptanmıştır (126).

Sadece ET olgularının dahil edildiği literatür çalışmaları incelendiğinde; 605 ET hastasının değerlendirildiği bir çalışmada splenomegali % 10,7 hepatomegali % 12,8 oranında (127), 438 ET olgusunun değerlendirildiği bir başka çalışmada splenomegali % 34, hepatomegali % 14 oranında (129), yine 386 ET hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada da splenomegali % 7 oranında saptanmıştır (128). Ülkemizde yapılan ve 90 ET hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise splenomegali sıklığı % 18,9 olarak bulunmuştur (131).

Hepatomegali ve splenomegali literatürde farklı oranlarda rapor edilmekle birlikte KMPH'lı olgularda sık görülmektedir. Farklı oranların ortaya çıkmasında bazı çalışmalarda fizik muayene bulgularının, bazı çalışmalarda ise radyolojik bulguların değerlendirmesi etkili olabilir.

Çalışmamızda olguların tanı sırasındaki hematolojik parametreleri KMPH alt grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi. Hemogloblin düzeyi AMM'li hastalarda en düşük iken ($p<0.001$), PV'li hastalarda en yüksek ($p<0.001$) idi. Lökosit sayısı AMM'li hastalarda PV'li hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$). Trombosit sayısı ise ET'li hastalarda, PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

102 KMPH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, periferik kanda lökosit sayısı ortalaması PV'da $11,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, ET'da $8,8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ve AMM'de $15,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Aynı çalışmada, trombosit sayısı ortalamaları PV'li hastalarda $621 \times 10^3 / \text{mm}^3$, ET'li hastalarda $926 \times 10^3 / \text{mm}^3$, AMM'li hastalarda $361 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (12).

Bizim çalışmamızdaki veriler literatürle uyumlu idi. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri PV'li hastalarda en yüksek olup AMM'li hastalarda en düşük, trombosit sayısı ET'li hastalarda PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda ortalama LDH değerleri tüm gruplarda normal aralığın üstünde saptandı. ET ve PV'li hastalarda ürik asit ve potasyum değerleri AMM'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sagripanti ve arkadaşlarının çalışmasında KMPH'lı olguların % 51'inde LDH yüksekliği bulunmuştur (132).

KMPH'lı olgularımızda trombotik risk faktörleri değerlendirildiğinde % 69,8'inde risk faktörü tespit edildi. Sıklık sırasıyla % 49,5 hastada hipertansiyon, % 21 hastada sigara içiciliği ve % 14,2 hastada diabetes mellitus saptandı. ET ve PV'li olgularda AMM'li olgulardan anlamlı olarak daha fazla risk faktörü tespit edildi.

Literatürde, 494 KMPH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada % 58,5 olguda trombotik risk faktörü saptanmış olup hipertansiyon % 46,5, sigara içiciliği % 14,5, hiperkolestrolemi % 12,5 ve diabetes mellitus % 8,2 olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızla benzer olarak en sık görülen risk faktörü hipertansiyondur (133).

Sadece ET olgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hipertansiyon % 48 ile yine en sık görülen risk faktörü olup sigara içiciliği % 18, DM % 5 gözlenmiştir (128). 143 ET olgusunun değerlendirildiği bir başka çalışmada da olguların % 52'sinde trombotik risk faktörü saptanırken yine hipertansiyon % 38 ile en sık görülen risk faktörü olup sigara içiciliği % 15, hiperkolestrolemi % 15 görülmüştür (134).

Trombotik risk faktörleri bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte farklı çalışmalarda hipertansiyon en sık görülen risk faktörü olarak dikkat

çekmektedir. Geriye dönüştürülebilir bu risk faktörlerinin uygun biçimde yönetimi MPH'da tedavinin önemli bir parçasıdır.

Çalışmamızda 23 PV,18 ET ve 3 AMM'li toplam 44 KMPH'lı olguda trombofili parametreleri araştırıldı. Trombofili tarama testleri olarak faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, lupus antikoagulanı, protein C, protein S, antitrombin, faktör VIII ve homosistein düzeyleri çalışıldı. Sıklık sırasıyla, homosistein artışı % 43,9, antitrombin eksikliği % 23,8, faktör V Leiden mutasyonu % 19, lupus antikoagulan pozitifliği % 16,7, protein S eksikliği % 1,4, protein C eksikliği % 4,5 ve protrombin mutasyonu % 2,4 olguda saptandı. Faktör VIII düzeyi, çalışılan 41 hastanın tümünde normal idi. Trombofilik faktörlerin pozitifliği ile ortaya çıkan trombotik komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

De Stefano ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada % 29 oranında kalıtsal ve/veya edinsel trombofili varlığı tespit edilmiştir (133). Literatürde protrombotik durumların; Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin, protein C ve protein S düzeylerinde azalma, homosistein düşüklüğünün tromboz açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (50-53,135). Bizim çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememiş olması trombofili taraması yapılabilen hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda KMPH'li olgularda tanı sırasında veya takiplerinde gelişen tromboembolik komplikasyonlar değerlendirildi. PV'li hastaların % 81,5'inde, ET'li hastaların % 80,3'ünde, AMM'li hastaların % 48,1'inde olmak üzere tüm KMPH olgularının % 70,6'sında tromboembolik olay izlendi. AMM'li hastalarda trombotik olaylar ET ve PV'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür ($p<0.01$). Trombotik olaylar en sık mikrovasküler sistem ($n=265$) ile ilişkili olup bunu arteriyel ($n= 74$) ve venöz ($n= 29$) sistemle ilişkili olaylar izlemiştir. Makrovasküler olaylar arasında arteriyel olaylar daha sık gözlenmiştir. Başağrısı en sık görülen mikrovasküler trombotik bulgu iken, serebrovasküler olaylar en sık görülen arteriyel ve portal ven trombozu en sık görülen venöz trombotik olaylar idi. Trombotik olaylar tanı yaşı 60'ın üzerinde olan olgularda anlamlı olarak daha fazla gözlenirken ($p<0.05$) cins, hemoglobin, lökosit, trombosit sayısı, JAK 2 mutasyonu ve trombofilik faktörlerin pozitifliği ile ilişkili bulunmadı. Verilen tedaviler ile trombotik olaylar arasında ilişki incelendiğinde hidroksiüre kullanan hastalarda

trombotik olayların daha fazla olduğu görüldü ($p<0.001$). Trombotik olay geçiren olgularla geçirmeyenler arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Literatürde çeşitli çalışmalarda KMPH'lı olgularda tanı anındaki tromboembolik olay sıklığı % 9-57 arasında değişmektedir. Bu hastaların takipleri sırasında tromboembolik olay sıklığı % 41-91' e kadar artmaktadır (9-12,48,93-95,133).

Brodmann ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen ikinci komplikasyon tromboemboli idi (% 64). PV'de % 81, ET'de % 41 ve AMM'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 tromboz idi. AMM ve ET hastalarında arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar benzer oranlarda iken PV hastalarında arteriyel tromboembolik olaylar daha sık görülmüştür (12). 1213 PV olgusunun değerlendirildiği PVÇG çalışmasında % 41 hastada tromboembolik olay saptanmıştır. En sık arteriyel tromboemboli (% 63) izlenmiştir. Tromboembolik komplikasyonlar sıklık sırasıyla miyokard enfaktüsü (% 24), geçici iskemik atak (% 17), yüzeysel tromboflebit (% 16) ve alt ekstremitede derin ven trombozu (% 15) idi (11). Landolfi ve arkadaşlarının 1638 PV hastasını dahil ettiği çalışmalarında % 36 tromboembolik olay gözlenmiştir. Toplam 205 makrovasküler komplikasyon gelişmiştir ve bunların % 70'i arteriyeldir. Görülen tromboembolik olaylar sıklık sırasıyla % 22 miyokard enfarktüsü, % 21 derin ven trombozu, % 17 geçici iskemik atak ve % 17 inmedir (48). 438 ET hastasının değerlendirildiği bir Çin çalışmasında ise sadece tromboembolik olaylar hastaların % 20'sinde, tromboembolik ve hemorajik olaylar %3'ünde görülmüştür (129). 143 tromboembolik olay öyküsü olan ET hastasının değerlendirildiği bir çalışmada da, major arteriyel olaylar % 64, venöz olaylar % 35 ve her ikisi % 1 oranında görülmüştür (134).

Çeşitli çalışmalarda tromboembolik komplikasyon sıklığının farklı olmasında mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmeye katılmamasının, bazı çalışmalarda tanı anındaki, bazı çalışmalarda tanı ve takipteki komplikasyonların değerlendirilmesinin etkisi vardır. Literatürde makrovasküler komplikasyonlar

arasında arteriyel olayların daha sık olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımızda literatür verilerini desteklemektedir.

Çalışmamızda PV'li hastaların % 27,2'inde, ET'li hastaların % 23,9'unda AMM'li hastaların % 25,9'unda olmak üzere tüm KMPH olgularının % 25,7'inde hemorajik komplikasyonlar izlendi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. KMPH'lı olgularımızda toplam 49 hemorajik olay tespit edildi. Sıklık sırasıyla epistaksis, gastrointestinal kanama ve mukokütanöz kanama en sık görülen hemorajik olaylardı.

Literatürde çeşitli çalışmalarda tanı anında hemorajik komplikasyon insidansı % 3-37 arasındadır, tanı konduktan sonraki süreçte hemorajik olay hastaların % 13-37'sinde görülür (9,12,94-96,132). 133 KMPH'lı olgunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık görülen komplikasyonun hemorajik olaylar olduğu rapor edilmiştir (% 67). Bu çalışmada hemorajik olaylar PV ve AMM'de en sık, ET'de ise ikinci sıklıkta görülen komplikasyonu oluşturmaktaydı. Mukokütanöz (%35), gastrointestinal (% 27) ve intraokuler (% 4) kanamalar sıklık sırasıyla bildirilmiştir (12). 438 ET hastasının değerlendirildiği bir Çin çalışmasında sadece hemorajik olay hastaların % 23'ünde, tromboembolik ve hemorajik olaylar hastaların % 3'ünde bildirilirken, hemorajik olaylar en sık görülen komplikasyon olarak saptanmıştır (129).

$1.000 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 'nin üstündeki trombosit değerinin, öncelikle edinsel vWF eksikliğine bağlı hemoraji ile ilişkili olduğu bilinmektedir (89). Çalışmamızda artan trombosit sayıları ile hemoraji arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda diğer komplikasyonlar incelendiğinde KMPH'lı olguların % 2,6'sında akut lösemi , % 0,5'inde sekonder miyelofibrozis dönüşümü görüldü. ET hastalarında % 4,2 lösemik dönüşüm, % 1,4 sekonder miyelofibrozis ve PV hastalarında % 2,2 lösemik dönüşüm gözlemlendi.

Yapılan bir çalışmada 17 ET hastasının % 12'sinde ve 59 PV hastasının % 8'inde ilk tanıdan 3-11 yıl sonra başlayan sekonder miyelofibrozis izlenmiştir (12). 438 ET hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada % 6,5 sekonder miyelofibrozis görülmüştür. Yine aynı çalışmada birer vakada akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve multiple myelom gelişmiştir (129). Passamonti ve arkadaşlarının 605 ET hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada % 2,8 sekonder

miyelofibrozis, % 2,3 lösemik dönüşüm saptandı (132). 320 PV hastasının değerlendirildiği bir çalışmada % 13 sekonder miyelofibrozis, % 1 lösemik dönüşüm saptanmıştır (126). Mesa ve arkadaşlarını tarafından 2333 AMM hastasının geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise lösemik dönüşüm 91 (% 4) olguda saptanmıştır (136). Çalışmamızda trombohemorajik komplikasyonlar dışındaki diğer komplikasyon oranları literatür ile benzer olarak düşük olmakla birlikte KMPH'lı olguların seyirlerinde lösemi ve sekonder miyelofibrozis gelişimi açısından dikkatli bir takibin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda JAK 2 mutasyonu PV'de % 87,5, ET'de % 63,2, AMM'de % 57,1 pozitif olmak üzere tüm olguların % 74,1'inde pozitif saptandı. JAK 2 mutasyonu % 64,6 olguda heterozigot pozitif olarak saptandı. PV'li hastalarda JAK 2 mutasyonu anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.01$).

2005 yılında Baxter ve arkadaşları tarafından İngiltere'de 73 PV, 51 ET ve 16 AMM hastasını içeren bir çalışma sonucunda; PV'de % 97, ET'de % 57 ve AMM'de % 50 JAK 2 mutasyon pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışma PV'de saptanmış olan en yüksek mutasyon pozitifliğidir (5). James ve arkadaşları tarafından Fransa'da 45 PV, 21 ET ve 7 AMM hastasını içeren diğer bir çalışma sonucunda; PV' de % 89, ET' de % 43 ve AMM' de % 43 JAK 2 mutasyon pozitifliği saptanmıştır (30). Levine ve arkadaşları tarafından Boston'da 164 PV, 115 ET ve 46 AMM hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda; PV'de % 74, ET'de % 32 ve AMM'de % 35 JAK 2 mutasyonu saptanmıştır (31). Kralovics ve arkadaşları tarafından İsviçre ve İtalya'da 128 PV, 93 ET ve 23 AMM hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda; PV'de % 65, ET'de % 23 ve AMM'de % 57 JAK 2 mutasyon pozitifliği saptanmıştır (32). Yapılan bu dört çalışma ile JAK 2 mutasyonunun yeri KMPH'da kesin olarak gösterilmiştir. 2008 yılında DSÖ tarafından KMPH'ların tanısında major kriter olarak belirlenmiştir.

2007 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından Çin'de 23 PV, 40 ET ve 8 AMM hastasının dahil edildiği bir çalışma sonucunda; PV'de % 70, ET'de % 45 ve AMM'de % 37 mutasyon pozitifliği saptanmıştır (137). Yine 2007 yılında Çin'de yapılan başka bir çalışmada; 57 PV hastasının % 73,7'sinde, 68 ET hastasının % 58,8'inde ve 12 AMM hastasının % 66,7'sinde mutasyon pozitifliği saptanmıştır (138). 2010 yılında Hindistan da yapılan bir çalışmada JAK 2 mutasyonu PV

olgularında % 82, ET olgularında % 70, AMM olgularında % 52 olarak saptanmıştır (139). 2011 yılında ülkemizde tek merkezli 90 ET hastasının dahil edildiği bir çalışmada JAK 2 mutasyon pozitifliği % 42 olarak saptanmıştır (131).

Literatürde JAK 2 mutasyon pozitifliği en sık PV, sonrasında ET ve daha az oranda AMM hastalarında gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ki veriler de literatürle uyumlu saptandı.

Çalışmamızda tanı sırasında kemik iliği sitogenetik analizi 17 ET, 24 PV ve 5 AMM'li toplam 46 KMPH'lı olguda yapıldı. Olguların % 20'sinde sitogenetik anomali saptandı.. PV'li olguların 1'inde trizomi 20, 1'inde 13q delesyonu ve 4'ünde 20q delesyonu; ET'li olguların 2'sinde trizomi 8 ve 1'inde 5q delesyonu tespit edilirken 5 AMM'li olgunun hiçbirinde sitogenetik anomaliye rastlanmadı.

Palandri ve arkadaşları tarafından 116 ET hastasının sitogenetik incelemesi yapılmıştır ve % 3 olguda sitogenetik anomali saptanmıştır (128). Çin de yapılan PV hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada sitogenetik anomali oranı % 16 olarak saptanmıştır (126). 180 ET hastasının değerlendirildiği bir başka Çin çalışmasında sitogenetik anomali % 3,3 oranında saptanmıştır (129). Dupriez ve arkadaşları tarafından 195 AMM olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada sitogenetik anomali % 34 oranında (140), 176 AMM hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 74 hastada sitogenetik inceleme yapılmış ve % 40'ında anomali tespit edilmiştir (141). 106 AMM olgusunun değerlendirildiği bir başka çalışmada da sitogenetik anomali % 35 olguda bulunmuştur (142). Sitogenetik inceleme yapılan AMM'li olgu sayımızın az olmasının, bu alt gruptaki düşük sitogenetik anomali oranlarından sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 59 KMPH'lı olgu ekokardiyografi ile değerlendirildi. % 90'ında patolojik bulgu mevcuttu. % 71,1 hastada tiriküspit yetmezliği, % 69,5 hastada mitral yetmezlik, % 39 hastada aort yetmezliği gözlemlendi. % 42,3 hastada aort kapak kalınlaşması, % 33,4 hastada mitral kapak kalınlaşması gözlemlendi. Pulmoner hipertansiyon % 10,2 hastada saptandı.

Reisner ve arkadaşlarının yaptığı ve 30 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada % 63 hastada kapak lezyonları saptanmıştır. PV hastalarında % 77, ET hastalarında % 50, AMM hastalarında % 25 kalp kapak lezyonları izlenmiştir. En sık aort ve mitral kapak etkilenmiştir. En sık tespit edilen lezyon ise kalp kapaklarında

kalınlaşmadır (% 40). Pulmoner hipertansiyon hastaların % 13'ünde saptanmıştır (15). Ülkemizde yapılan ve 36 KMPH olgusunun değerlendirildiği başka bir çalışmada valvüler lezyonlar % 39 hastada saptanmıştır. Kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. % 17 hastada pulmoner hipertansiyon tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre KMPH olgularda pulmoner hipertansiyon daha sık gözlenmiştir (130). Her iki çalışmada da hasta sayılarının az olması nedeniyle kalp kapak anomalileri ile KMPH ve izlenen tromboembolik olaylar arasında kesin bağlantı kurmak güçtür. 25 KMPH olgusunun değerlendirdiği bir çalışmada pulmoner hipertansiyon % 48 saptanmıştır (143). Ülkemizde yapılan 48 ET ve 40 reaktif trombositozlu olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ET'li olgularda pulmoner hipertansiyon anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. ET'li hastaların % 48'inde pulmoner hipertansiyon saptanmıştır (144).

Bizim çalışmamızda, kalp kapak lezyonları literatürden daha sık bulunmuştur. Bunun nedeni minimal kapak lezyonlarının da değerlendirilmiş olması olabilir. Kalp kapak lezyonları ile KMPH ve ortaya çıkan tromboembolik komplikasyonlar arasındaki ilişkileri ortaya koymak için daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 47 KMPH'lı olgu üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile değerlendirildi. Olguların % 89,4'ünde patolojik bulgu saptandı. En sık gözlenen bulgu 13 (% 27,6) olguda izlenen gastritti. 7 (% 14,9)' şer hastada pangastrit ve özefagus varisi izlendi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. HP 26 KMPH hastasının 20 (% 76,9)'sinde pozitif saptandı.

Torgano ve arkadaşlarının 35 PV hastasının üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinin yapıldığı çalışmasında, olguların % 46'sında erozyon, % 29'unda ülser ve % 83'ünde HP pozitifliği saptanmıştır. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada PV ve HP pozitifliği birbirinden bağımsız gastrointestinal lezyon sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (14). Ülkemizde Karaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan ve 30 KMPH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada % 96 olguda üst gastrointestinal sistem anomalisi tespit edilmiştir. Olguların % 86'sında gastrit, % 10'unda erozyon, % 3'ünde ülser tespit edilmiştir. HP pozitifliği % 46,7 hastada mevcuttur (41).

Bizim çalışmamızdaki HP pozitifliği, Karaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek saptanırken, Torgano ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer bulunmuştur.

KMPH'lı olgulara uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde; hidroksiüre ET ve PV'li olgularda en sık kullanılan ajan iken, androjen preparatları AMM'li olgularda en sık kullanılan ajandı. Flebotomi PV'li hastaların % 90,2' sinde hematokrit ve trombosit sayısını azaltmak için tercih edilen tedavi şekli idi. Anagrelid en sık ET'li olgularda tercih edilmişti (% 32,4). KMPH'li hastaların % 63,2'si antiagregan ve % 14,2'si antikoagülan tedavi kullanmış veya kullanmaktaydı. 3 AMM'li olguya allogenik periferik kök hücre nakli yapılmış ve hastalardan ikisi işlem sonrası enfeksiyon ve kanama komplikasyonları nedeniyle exitus olmuştu.

Brodman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hidroksiüre en yaygın kullanılan ajan olarak bulunmuştur. PV'li hastalar % 62, ET'li hastalar % 53, AMM'li hastalar % 46,2 hidroksiüre kullanmaktadır. PV'li hastaların % 88'ine flebotomi yapılırken AMM'li hastaların % 19'una splenektomi uygulanmıştır. Hastaların % 61'i antiagregan olarak aspirin kullanmaktaydı. Diğer ajanlar kullanım sıklıklarına göre % 19 alkilleyici ajan, % 16 interferon alfa , % 4 radyoaktif fosfor idi (12). 226 PV hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada % 67 olgu sitoredüktif tedavi almıştır. En sık kullanılan ajan yine hidroksiüredir ve hastaların % 65'i kullanmaktadır. Olguların % 87' si antiagregan, % 13'ü antikoagülan tedavi almıştır. Tüm olgulara tanından sonra flebotomi yapılmıştır. % 33 hasta sadece flebotomi ile izlenirken % 67 hastaya ise flebotomi ile birlikte sitoredüktif tedavi uygulanmıştır (125). 143 ET hastasının değerlendirildiği bir çalışmada olguların % 73'ü sitoredükif tedavi, % 77'si antiagregan tedavi, % 21'i antikoagülan tedavi almıştır (134).

Yapılan çalışmalar PV'de 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 (145). 518 PV hastanın çift kör randomize kontrollü prospektif olarak değerlendirildiği ECLAP çalışmasında düşük doz aspirinin total ve kardiyovasküler olayların belirgin olarak azaldığı ve düşük dozlarda hemoraji riskinde artışa neden olmadan

kullanılabileceği gösterilmiştir (45). Bizim çalışmamızda da düşük doz antiagregan kullanan hastalarda hemorajik olaylarda artış görülmemiştir.

Çalışmamızda Kaplan-Meier sağ kalım analizi yapıldığında ortalama sağ kalım süresi PV'de 238 ± 27 ay, ET'de 178 ± 11 ay, AMM'de 120 ± 18 ay, tüm KMPH olgularında 225 ± 18 ay idi. PV ve ET'li olgular arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). AMM'li hastalarda PV ($p<0.01$) ve ET'li ($p<0.05$) hastalardan anlamlı olarak daha kısa sağ kalım süreleri saptandı. Trombotik ve hemorajik olaylar ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0.05$), hidroksiüre kullanan hastaların anlamlı olarak daha uzun yaşadığı görüldü ($p<0.05$).

Brodmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı sonrası 8 yıllık sağ kalım olasılığı ET için % 91, PV için % 66 ve AMM için % 40 olarak tespit edilmiştir ve anlamlı olarak fark göstermektedir. ET hastaları ile karşılaştırıldığında ölümün rölatif riski PV hastalarında 5 kat ve AMM hastalarında 18 kat olmak üzere artış göstermiştir (12). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak AMM'li hastaların yaşam süresi en kısa olarak saptanmıştır ancak ET ve PV'li hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

605 ET hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada median sağkalım süresi 22,3 yıl olarak saptanmıştır. 60 yaş üstü ve tromboz geçmişi sağkalım üzerine bağımsız risk faktörleri idi (127). Bizim çalışmamızda da yaş artıkcça sağkalımın azaldığı saptandı ($p<0.05$) ancak cinsiyet, dalak büyüklüğü, kan sayım parametreleri, trombotik risk faktörü, trombotik veya hemorajik komplikasyonlar ve JAK 2 mutasyon pozitifliğinin sağkalım üzerine etkisi gözlenmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda 92 PV, 71 ET ve 27 AMM olgusu olmak üzere toplam 190 Ph (-) KMPH olgusu değerlendirildi. Kadın/erkek oranı 1,1 idi. Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 59 (49-68) idi.

2. Tanı sırasında hematolojik parametreler KMPH alt grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi. Hemogloblin ve hematokrit düzeyleri PV'li hastalarda en yüksek olup AMM'li hastalarda en düşük ($p<0.001$), trombosit sayısı ET'li hastalarda PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$) saptanırken lökosit sayısı AMM'li hastalarda PV'li hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p <0.01$).

3. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde ET ve PV'li hastalarda potasyum ($p<0.001$) değerleri AMM'li hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. ET'li hastalarda ürik asit ($p<0,01$) değerleri PV ve AMM'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. LDH değerleri tüm gruplarda normalin üstünde saptandı.

4. Splenomegali AMM'li hastaların % 100'ünde, PV'li hastaların % 64,1'inde ve ET'li hastaların % 46,5'inde görüldü.

5. KMPH olgularının % 69,8'inde trombotik bir risk faktörü gözlemlendi. En sık görülen risk faktörü % 49,5 ile hipertansiyondu.

6. 44 KMPH olgusunda trombofili parametreleri değerlendirildi. En sık % 43,9 oranı ile homosistein artışı görüldü.

7. KMPH olgularının % 70,6'sında tanı sırasında veya takiplerinde tromboembolik olay izlendi. Trombotik olaylar en sık mikrovasküler sistem ile ilişkili olup başağrısı en sık görülen bulgu idi. Makrovasküler olaylar arasında serebrovasküler arteriyel olaylar en sık gözlemlendi.

8. KMPH olgularının % 25,7'sinde tanı sırasında veya takiplerinde hemorajik olay izlenmiş olup epistaksis en sık görülen hemorajik olay idi.

9. 63/85 (%74,1) olguda JAK 2 mutasyonu pozitif saptandı. JAK 2 mutasyon pozitifliği en sık PV'de (% 87,5) izlendi. 9/46 (% 20) olguda en sık 20q delesyonu olmak üzere sitogenetik anomali saptandı.

10. Ekokardiyografik inceleme yapılan 59 KMPH'lı olgunun % 90'ında patolojik bulgu mevcuttu. En sık triküspit yetmezliği saptandı.

11. Üst gastrointestinal endoskopik inceleme yapılan 47 KMPH'lı olgunun % 89,4'ünde patolojik bulgu mevcuttu. En sık gözlene bulgu gastritti.

12. KMPH'lı olgulara uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildi; hidroksiüre ET ve PV'li olgularda en sık kullanılan ajan iken, androjen preparatları AMM'li olgularda en sık kullanılan ajandı. Flebotomi en sık PV' li olgularda, anagrelid en sık ET'li olgularda tercih edilmişti. KMPH'li hastaların % 63,2'si antiagregan ve % 14,2'si antikoagulan tedavi kullanmış veya kullanmaktaydı. 3 AMM'li olguya allojenik periferik kök hücre nakli yapılmıştı.

13. Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile ortalama sağ kalım süresi PV'de 238 ± 27 ay, ET'de 178 ± 11 ay, AMM'de 120 ± 18 ay, tüm KMPH olgularda 225 ± 18 ay saptandı. AMM'li hastalar diğer altgruplara göre anlamlı olarak daha kısa sağkalım süresine sahipti. Yaş artıkça sağkalımın azaldığı saptandı ($p<0.05$).

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. 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
4. Mughal TI, Goldman Jm. Chronic myeloid leukaemia: A therapeutic challenge. Ann oncol. 1995;6: 637-644
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054–1061
6. Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D, Wolanskyj AP, Steensma DP, Mesa R, Gilliland DG. Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia. Br J Haematol 2005; 131: 166–171
7. Tefferi A. JAK2 mutations in myeloproliferative disorders. molecular mechanisms and clinical applications. N Engl J Med 2007; 356: 444–445
8. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, Duffy A, Boyd EM, Bench AJ, Scott MA, Vassiliou GS, Milligan DW, Smith SR, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Harrison CN, Green AR. 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.
9. 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

10. 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
11. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123: 656-664
12. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64:1-12
13. Gangat N, Strand J, Li CY. Leukocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2007;138:354-358
14. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, Bogetto SF, Terruzzi E, de Franchis R. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: Frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol* 2002; 117:198-202
15. Reisner SA, Rinkevich D, Markiewicz W, Tatarsky I, Brenner B. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med.* 1992 Nov;93(5):498-504.
16. Ming C, Randall JO, Youli Z: Polycythemia Vera, New Clinicopathologic Perspectives. *Arch Pathol Lab Med*, 130: 1126-1132, 2006.
17. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol.*2010; 91(2):174-9
18. Brubaker LH, Wasserman LR, Goldberg JD, Pisciotta AV, McIntyre OR, Kaplan ME, Modan B, Flannery J, Harp R. Increased prevalence of polycythemia vera in parents of patients in polycythemia vera study group protocols. *Am J Hematol* 1984;16:367-73.
19. Adamson JW, Singer JW, Catalano P, Murphy S, Lin N, Steinmann L, Ernst C, Fialkow PJ. Polycythemia vera Further in vitro studies of hematopoietic regulation. *J Clin Invest*, 66:1363-1368, 1980.
20. Hoffman R, Baker K, Prchal J. The polycythemia. In Hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and Practice*. Fourth Edition. Elsevier 2005, 1029-1245
21. Li Y, Hetet G, Maurer AM, Chait Y, Dhermy D, Briere J. Spontaneous megakaryocyte colony formation in myeloproliferative disorders is not

- neutralizable by antibodies against IL3, IL6 and GM-CSF. *Br Haematol* 1994;87:471-5.
22. Dai CH, Krantz SB, Dessypris EN, Means RT Jr, Horn ST, Gilbert HS. Polycythemia vera. Hypersensitivity of bone marrow erythroid, granulocyte-macrophage and megakaryocyte progenitor cells to interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1992;80:891-5.
 23. Moliterno AR, Hankins W.D, Spivak JL. Impaired Expression of the Thrombopoietin Receptor by Platelets from Patients with Polycythemia Vera *The New England Journal Of Medicine* 338:572-580, 1998.
 24. Silva M, Richard C, Benito A, Sanz Ci Benito A. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med* 1998;338:564-71.
 25. Ferraris AM, Mangerini R, Pujic N, Racchi O, Rapezzi D, Gallamini A, Casciaro S, Gaetani GF. High telomerase activity in granulocytes from clonal polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2005;105:2138-40.
 26. Westwood NB, Pearson TC. Diagnostic applications of haemopoietic progenitor culture techniques in polycythemias and thrombocythemias. *Leuk Lymphoma* 1996;22:95-103
 27. Hoffman R, Xu M, Finazzi G, Barbui T. Polycythemia Vera. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*. Churchill-Livingstone Pennsylvania, 2009. p.1073-108.
 28. 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
 29. Dietz-Martin JL, Graham DL, Petitt RM, Dewald GW. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66:287-299
 30. James C, Ugo V, Le Couedic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148
 31. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential

- thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397.
32. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR: A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
 33. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB: Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-22792.
 34. Sandberg EM, Wallace TA, Godeny MD, Vonderlinden D, Sayeski PP: JAK2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? *Cell Biochem Biophys* 2004;41:207-32.
 35. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signalling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002;285:1-24.
 36. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O: JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993;74:227-36.
 37. 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
 38. 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
 39. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42:206-220.
 40. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008;83:491-497
 41. 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

42. 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.
43. Venegoni P, Schroth G. Myocardial infarction and polycythemia vera: how should we treat it? *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;32:259-261
44. Silverstein A, Gilbert H, Wasserman LR: Neurologic complications of polycythemia. *Ann Intern Med* 1962; 57:909.
45. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114–124
46. 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.
47. Finazzi G, Barbui T. Spotlight Review Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*, 2008; 22: 1494–1502
48. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, Tognoni G, Marchioli R. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452.
49. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, Bogani C, Ferrini PR, Rambaldi A, Guerini V, Bosi A, Barbui T; Prospective identification of high risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia* 2007; 21:1952-1959.
50. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, Heis N, Castaman G, Missiaglia E, Lechner K, Rodeghiero F. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2002;71:1-6.
51. Gisslinger H, Müllner M, Pabinger I, Heis-Vahidi-Fard N, Gisslinger B, Brichta A, Bachleitner-Hofmann T, Mannhalter C. Mutation of the prothrombin gene and thrombotic events in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia: a cohort study. *Haematologica* 2005; 90:408-410.

52. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E: Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1996;52:14-20.
53. Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR, Margaglione M, Antinolfi I, Iannaccone L, Annunziata M, Ferrara F, Brancaccio V, Balzano A. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol* 2003; 72:75
54. Budde U, Schaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri Z, Zimmerman T: Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1984;64: 981-985.
55. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume studies needed?. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36:151
56. 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
57. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 1995;83:59-64.
58. Means RT. Polycythemia Vera. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams-Wilkins Baltimore, 2009. p.2031-44.
59. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-7.
60. Elliot MA, Tefferi A, Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *BrJ Haematol* 2005; 128:275-290.

61. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood* 2002; 99:1144-1149.
62. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet* 1978; 2:1219-1222.
63. Gruppo Italiano Studio Policitemia: Low-dose aspirin in polycythaemia vera: a pilot study. *Br J Haematol*, 1997;453-456.
64. Najean Y, Rain JD. The very long term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32 P between 1969 and 1981. *Semin Hematol* 1997;34:6-13.
65. 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.
66. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005; 130:153-165.
67. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:463-472.
68. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104-111.
69. Balan KK, Critchley M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (Ppp) and idiopathic thrombocythaemia (It) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus-32--a 15 year review. *Br J Radiol* 1997; 70:1169-1173.
70. Roberts BE, Smith AH. Use of radioactive phosphorus in haematology. *Blood Rev*. 1997;11:146-53
71. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld, A, Donovan P., Ellis JT et al: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Eng J Med* 1981; 304: 441-447.
72. Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.): Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. *Leukemia and Hematosarcoma*. *Br J Cancer*, 1981;44:75-80.

73. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008;22: 23–30.
74. Barosi G. and Rosti V. Novel strategies for patients with chronic myeloproliferative disorders. *Current Opinion in Hematology* 2009, 16:129–134.
75. Epstein E, Goedel A. Hamorrhagische thrombozythämie bei vascularer schrumpfmilz. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol* 1934; 293:233.
76. Finazzi G Xu M, Barbui T., Hoffman R. Essential Thrombocythemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*. Churchill-Livingstone Pennsylvania, 2009. p. 1149-1166.
77. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, Steensma DP, Elliott MA, Wolanskyj AP, Hogan WJ, McClure RF, Litzow MR, Gilliland DG, Tefferi A. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108:3472-3476.
78. Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:1785-1794.
79. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill; 2006:1237-1294.
80. Beer AP, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 621-628.
81. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, Zahrieh D, Lee S, Chagnon P, Gilliland DG, Busque L.. 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.
82. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999; 61(1):10-15. 79

83. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA: South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 2006; 91:1400.
84. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983–99. *J Intern Med* 2004; 256:161.
85. Gugliotta L, Epidemiological, diagnostic, therapeutic, and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997; 90:348.
86. Hoagland HC, Silverstein MN: Primary thrombocythemia in the young patient. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:578.
87. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:22-28.
88. Schafer, AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107:4214-4222.
89. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128:275-290.
90. Meisel S, Shpilberg O, Ramor B, ve ark. Essential thrombocythaemia: A relatively benign long-term course. *Isr J Med Sci* 1993; 29:190.
91. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, ve ark. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001; 120(3):801-808.
92. van Genderen PJ, van Vliet HH, Prins FJ, van de Moesdijk D, van Strik R, Zijlstra FJ, Budde U, Michiels JJ. Excessive prolongation of the bleeding time by aspirin in essential thrombocythemia is related to a decrease of large von Willebrand factor multimers in plasma. *Ann Hematol*. 1997 75(5-6):215-20.
93. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549-556.
94. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58:2440-2447.

95. Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A, la Verde G, Ferrazza G, Dragoni F, Vitale A, Arcieri R, Mandelli F.. Essential thrombocythemia: A retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* 1990; 75:537-540.
96. Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: Pathogenesis diagnosis and management. *Blood Rev* 2001; 15:121-131.
97. Iland HJ, Laszlo J, Peterson P, Murphy S, Brière J, Weinfeld A, Rosenthal DS, Landaw SA, Ellis JT, Silverstein MN. Essential thrombocythaemi: Clinical and laboratory characteristics at presentation. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96:165-174.
98. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ. Bleeding time and platelet function in Essential thrombocythaemi and other myeloproliferative syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996; 28:71-78.
99. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythaemi: An interim report from Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23:177-182.
100. Buhr GT, Buesche G, Kreft A, Choritz H. Classification of Ph-negative myeloproliferative disorders by histopathology and staging from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:15-29
101. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/Er ythrocytosis. British Committee for Standards in Haematology (2010). www.beshguidelines.com/pdf/polycythaemia.pdf
102. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. 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.
103. Budde U, Schaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri Z, Zimmerman T. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984; 64:981-985
104. Vannucchi AM, Guglielmelli P. and Tefferi A. Advances in Understanding and Management of MyeloproliferativemNeoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:171-191.

105. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR. Hydroxyurea compared anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353:33-45
106. Lengfelder E, Griesshammer M, Hehlmann R, Interferon alpha in the treatment of essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:135–142.
107. Gisslinger H, Chott A, Scheithauer W, Gilly B, Linkesch W, Ludwig H. Interferon in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1991; 79: 42–47.
108. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342:1255-1265.
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. Dingli D, Grand FH, Mahaffey V, Spurbeck J, Ross FM, Watmore AE, Reilly JT, Cross NC, Dewald GW, Tefferi A. 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
111. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, Gianni L, Zuffa E, Aloe Spiriti MA, Latagliata R Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75:4-9.
112. Smith RE, Chelmowski MK, Szabo EJ. Myelofibrosis: A review of clinical and pathologic features and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10:305-314.
113. 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
114. 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
115. Lichtman MA, Idiopathic Myelofibrosis (Myelofibrosos with Myeloid Metaplasia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K,

- Prchal JT, Eds. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 2006; 1295-1313.
116. Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A, Cupps RE, Mullan BP, Trastek VF. Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:1161-1164.
117. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, Rosti V, Villani L, Antonioli E, Bosi A, Barosi G, Vannucchi AM Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl(W515L/K) mutation. *Br J Haematol* 2007; 137:244-247.
118. 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
119. 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.
120. Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, Grossi A, Leoni P, Liberato NL, Petti MC; Pogliani E, Ricetti M, Rupoli S, Visani G, Tura S. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia: *Br J Haematol* 1999; 104:730-737.
121. Tefferi A, Huang J, Schwager S, Li CY, Wu W, Pardanani 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
122. Tefferi A, Mesa RA, Nagarney DM, Shroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95:2226-2233.
123. 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.

124. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2199-204
125. Crisà E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, Gai V, Ciocca Vasino MA, Bazzan M, Vaccarino A, Boccadoro M, Ferrero D. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematology* 2010 ;89(7):691-9
126. 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
127. 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.
128. Palandri F, Catani L, Testoni N, Ottaviani E, Polverelli N, Fiacchini M, De Vivo A, Salmi F, Lucchesi A, Baccarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of 386 consecutive patients with essential thrombocythemia: safety of cytoreductive therapy. *Am J Hematol*. 2009;84:215-220.
129. Lan HF, Fang ZH, Zhang Y, Wang XY, Xue F, Zhang L, Guo ZX, Dong XW, Li SZ, Zheng YZ, Zhang FK, Qian LS, Ji LX, Xiao ZJ, Yang RC. Clinical analysis of 438 patients with essential thrombocythemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2008 ;29:587-91.
130. Kadikoylu G, Onbasili A, Tekten T, Barutca S, Bolaman Z. Functional and morphological cardiac changes in myeloproliferative disorders (clinical study). *Int. J. Cardiol*. 2004 97:213-220.
131. Murat BAYRAM, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Rıdvan ALİ, Mutlu KARKUCAK, Tülay ÖZÇELİK, Gönül IRMAK, Tahsin YAKUT, Gökhan OCAKOĞLU, Taner AYDIN, Ahmet TUNALI. Esansiyel Trombositoz

- Tanıyla İzlenen Olgularda JAK-2 Gen Mutasyonu ve Komplikasyonlarla İlişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 37:13-16.
- 132.Sagripanti A, Ferreti A, Nicolini A, Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed& Pharmacother* 1996;50:376-382
- 133.De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, Micò C, Tieghi A, Cacciola RR, Santoro C, Gerli G, Vianelli N, Guglielmelli P, Pieri L, Scognamiglio F, Rodeghiero F, Pogliani EM, Finazzi G, Gugliotta L, Marchioli R, Leone G, Barbui T; GIMEMA CMD-Working Party. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008 93(3):372-380
- 134.De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, Micò C, Tieghi A, Cacciola RR, Santoro C, Vianelli N, Guglielmelli P, Pieri L, Scognamiglio F, Cacciola E, Rodeghiero F, Pogliani EM, Finazzi G, Gugliotta L, Leone G, Barbui T; GIMEMA Chronic Myeloproliferative Neoplasms Working Party. Increased risk of recurrent thrombosis in patients with essential thrombocythemia carrying the homozygous JAK2 V617F mutation. *Ann Hematol.* 2010 ;89:141-6
- 135.Faurschou M, Nielsen OJ, Jensen MK, Hasselbalch HC. High prevalence of hyperhomocysteinemia due to marginal deficiency of cobalamin or folate in chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol.* 2000 65(2):136-140
- 136.Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005;105:973-7.
- 137.Zhang SJ, Li WD, Song JH, Xu W, Qiu HX, Li JY: The investigation of JAK2 V617F point mutation in myeloproliferative disorders by allele-specific polymerase chain reaction in combination with sequence analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:2109-12.
- 138.Fei HR, Zhang R, Chen SN, Pan JL, Cen JN, Xue YQ: The clinical implication of JAK 2 mutation expression in patients with myeloproliferative disorders. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007;46:271-3.

- 139.Sazawal S, Bajaj J, Chikkara S, Jain S, Bhargava R, Mahapatra M, Saxena R. Prevalence of JAK2 V617F mutation in Indian patients with chronic myeloproliferative disorders. *Indian J Med Res.* 2010;132:423-7.
- 140.Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996 ;88:1013-8.
- 141.Vaidya R, Siragusa S, Huang J, Schwager SM, Hanson CA, Hussein K, Pardanani A, Tefferi A. Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:1114-9.
- 142.Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watmore A, Potter A. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases.*Br J Haematol.* 1997 ;98:96-102.
- 143.Gupta R, Perumandla S, Patsiornik Y, Niranjana S, Ohri A.Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J Natl Med Assoc.* 2006 ;98:1779-82.
- 144.Altintas A, Karahan,Z,Pasa S,Cil T,Boyras T,Iltumur K,Ayyildiz O. Pulmonary hypertension in patients with essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leukemia & Lymphoma,* 2007;48:1981-1987
- 145.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

