**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

# ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ SÜREÇLERİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

**DR. ŞUURİ TURAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ SÜREÇLERİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

**DR. ŞUURİ TURAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ABDULLAH HACİHANİFİOĞLU**

**TARİH: 29.07.2025, KARAR NO: KÜ GOKAEK-2025/16/35**

**2025**

**İÇİNDEKİLER**

İÇİNDEKİLER ..... i
TEŞEKKÜR ..... ii
KISALTMALAR ..... iii
TABLO DİZİNİ ..... v
ŞEKİL DİZİNİ ..... vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2.GENEL BİLGİLER ..... 2
2.1. Miyeloproliferatif Neoplaziler ..... 2
2.2. Esansiyel Trombositoz ..... 3
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji ..... 3
2.2.2. Tarihçe ..... 4
2.2.3. Patogenez ..... 4
2.2.4. Klinik ..... 6
2.2.5. Patoloji ..... 6
2.2.6. Laboratuvar Bulguları ..... 7
2.2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı ..... 9
2.2.8. Risk Sınıflaması ..... 12
2.2.9. Tedavi ..... 14
2.2.10. Prognoz ..... 16
3.GEREÇ VE YÖNTEM ..... 17
3.1. Araştırmanın Tipi ve Çalışma Planı ..... 17
3.2. Hasta Seçimi ..... 18
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri ..... 18
3.2.2. Dışlama Kriterleri ..... 18
3.3. Etik Kurul Onayı ..... 18
3.4. İstatiksel Analiz ..... 18
4.BULGULAR ..... 19
4.1. Genel Hasta Özellikleri ..... 19
4.2. Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması ..... 26
4.3. Miyelofibrozise Progresyon Gösteren ve Göstermeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması ..... 37
4.4. Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması ..... 47
4.5. Mortalite ile İlişkili Faktörler ..... 58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ ..... 64
6. ÖZET ..... 76
7. ABSTRACT ..... 78
8. KAYNAKLAR ..... 80
9. EKLER ..... 89
9.1. Etik Kurul Onay Formu ..... 89

**TEŞEKKÜR**

Tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana her daim yol gösteren, akademik birikimi, sabrı ve anlayışıyla desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Abdullah Hacihanifioğlu'na,**

Başta Anabilim Dalı Başkanımız **Sayın Prof. Dr. Berrin Çetinarslan** olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yönlendirmeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm **İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,**

Asistanlık sürecine birlikte başladığımız, tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, dostluklarıyla bu uzun yolculuğu anlamlı kılan sevgili eşkıdemlerim **Dr. Gular Shahverdiyeva, Dr. Semra Orhan Dzhemal, Dr. Ebru Demir Şimşek, Dr. Bilal Magsudov** ve **Dr. Gulshan Gurbanova'ya**,

Tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana yol gösteren değerli kıdemlilerim **Dr. Mahmut Peynirci, Dr. Zeynep Çakar, Dr. Tuğçe Özcan** ve **Dr. Burak Çende'ye**, ayrıca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm **asistan arkadaşlarıma**,

Ve en kıymetlilerim; her zaman yanımda olan, sevgileri, sabırları ve sonsuz destekleriyle beni her koşulda motive eden canım **anneme ve babama**, ayrıca her zaman yanımda hissettiğim biricik **kardeşime**,

Tüm bu süreçte katkı ve desteklerini esirgemeyen herkese, **en içten sevgi, sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.**

**Dr. Şuuri TURAN**

## KISALTMALAR

**AML:** Akut miyeloid lösemi (*acute myeloid leukemia*)

**ARK:** Arkadaşları

**ASXL1:** Additional sex combs-like 1

**AVWS:** Edinilmiş von Willebrand sendromu (*acquired von Willebrand syndrome*)

**BCR-ABL1:** Breakpoint cluster region-Abelson 1 füzyon geni

**CALR:** Calretikulin

**CEL:** Kronik eozinofilik lösemi (*chronic eosinophilic leukemia*)

**CNL:** Kronik nötrofilik lösemi (*chronic neutrophilic leukemia*)

**CRP:** C-reaktif protein (*C-reactive protein*)

**DIPSS:** Dynamic International Prognostic Scoring System

**DIPSS-Plus:** Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus

**DM:** Diyabetes mellitus

**DNMT3A:** DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DVT:** Derin ven trombozu (*deep vein thrombosis*)

**EAA:** Eğri altı alan

**ELN:** Avrupa Lösemi Ağı (*European Leukemia Net*)

**EPO:** Eritropoietin

**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı (*erythrocyte sedimentation rate*)

**ET:** Esansiyel trombositoz

**GA:** Güven aralığı

**HT:** Hipertansiyon

**Hb:** Hemoglobin

**Hct:** Hematokrit

**ICC:** Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması (*International Consensus Classification*)

**IFN:** İnterferon

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

**r-IPSET-Thrombosis:** Revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia

**JAK:** Janus kinaz

**JAK-STAT:** Janus kinaz-sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*)

**JMML:** Juvenil miyelomonositik lösemi (*juvenile myelomonocytic leukemia*)

**KAH:** Koroner arter hastalığı

**KML:** Kronik miyeloid lösemi

**KMPN:** Kronik miyeloproliferatif neoplazm

**KİB:** Kemik İliği Biyopsisi

**KİT:** Kemik iliği transplantasyonu

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**LYM:** Lenfosit

**MF:** Miyelofibrozis

**MPL:** Trombopoietin reseptör geni

**MPN:** Miyeloproliferatif neoplazm

**MPN-NOS:** Başka türlü sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazm (*myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified*)

**MPV:** Ortalama trombosit hacmi (*mean platelet volume*)

**NEU:** Nötrofil

**NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı (*neutrophil to lymphocyte ratio*)

**OR:** Odds ratio

**P-LCR:** Trombosit büyük hücre oranı (*platelet large cell ratio*)

**PAH:** Periferik Arter Hastalığı

**PCT:** Plateletkrit

**PDW:** Trombosit dağılım genişliği (*platelet distribution width*)

**PLR:** Platelet/lenfosit oranı (*platelet to lymphocyte ratio*)

**PLT:** Trombosit

**PMF:** Primer miyelofibrozis

**PV:** Polisitemia vera

**RDW:** Eritrosit dağılım genişliği (*red cell distribution width*)

**ROC:** Alıcı işlem karakteristiği eğrisi (*receiver operating characteristic*)

**SVO:** Serebrovasküler olay

**TET2:** Tet methylcytosine dioxygenase 2

**WBC:** Lökosit

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1.** Miyeloproliferatif Neoplazmların DSÖ 2022 Sınıflaması ..... 2
**Tablo 2.** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 Sınıflamasına Göre Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri ..... 10
**Tablo 3.** Sekonder (Reaktif) Trombositoz Nedenleri ..... 11
**Tablo 4.** r-IPSET-Thrombosis Risk Sınıflaması ..... 13
**Tablo 5.** ET'de Tedavi Yanıt Kriterleri (ELN) ..... 15
**Tablo 6.** ET Tanılı Hastaların Demografik, Klinik ve Genetik Özellikleri ..... 20
**Tablo 7.** ET Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları ..... 22
**Tablo 8.** ET Hastalarında Komplikasyonların Dağılımı ..... 24
**Tablo 9.** ET Hastalarında Tedavi Basamakları ..... 26
**Tablo 10.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması ..... 27
**Tablo 11.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR mutasyon varlığının karşılaştırılması ..... 29
**Tablo 12.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması ..... 30
**Tablo 13.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Ferritin, ESR, LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması ..... 32
**Tablo 14.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması ..... 34
**Tablo 15.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında KİT, Miyelofibrozise Progresyon ve Mortalite Gelişiminin Karşılaştırılması ..... 36
**Tablo 16.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET hastalarının Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması ..... 37
**Tablo 17.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Tromboz Gelişimlerinin Karşılaştırılması ..... 39
**Tablo 18.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR Mutasyon Varlığının Karşılaştırılması ..... 40
**Tablo 19.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması ..... 42

**Tablo 20.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması ..... 43
**Tablo 21.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarında Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması ..... 45
**Tablo 22.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarında KİT ve Mortalite Gelişiminin Karşılaştırılması ..... 47
**Tablo 23.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tanı Yaşı, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması ..... 48
**Tablo 24.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tromboz Gelişimlerinin Karşılaştırılması ..... 50
**Tablo 25.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR Mutasyonu Varlığının Karşılaştırılması ..... 51
**Tablo 26.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması ..... 52
**Tablo 27.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması ..... 54
**Tablo 28.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması ..... 56
**Tablo 29.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının KİT (Kemik İliği Transplantasyonu) ve Miyelofibrozise (MF) Progresyonlarının Karşılaştırılması ..... 58
**Tablo 30.** ET Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ..... 59
**Tablo 31.** NLR Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı ..... 59
**Tablo 32.** PLR Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı ..... 61
**Tablo 33.** Hemoglobin Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı ..... 62

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1.** Mutant CALR Proteininin Trombopoietin Reseptörüne (MPL) Bağlanarak JAK-STAT Yolunu Aktive Etmesi ..... 5
**Şekil 2.** Esansiyel Trombositozda Kemik İliği Biyopsisinde Dev, Hiperlobüle Çekirdekli Megakaryositler. ..... 7
**Şekil 3.** Periferik Yaymada Post-ET Miyelofibrozise Dönüşüm Döneminde Görülen Dakriositler (Gözyaşı Hücreleri). ..... 8
**Şekil 4.** ET Hastalarında Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre Tromboz Görülme Oranları ..... 28
**Şekil 5.** ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2 mutasyonu varlığına göre Tromboz Görülme Oranları ..... 30
**Şekil 6.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre Tromboz Görülme Oranları ... 31
**Şekil 7.** ET hastalarında Ferritin, ESR, Tanı Anı LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre Tromboz Görülme Oranları ..... 33
**Şekil 8.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre Tromboz Görülme Oranları ..... 35
**Şekil 9.** ET hastalarında KİT, MF'ye Dönüşüm, Mortalite Gelişimine Göre Tromboz Görülme Oranları ..... 36
**Şekil 10.** ET Hastalarında Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ..... 38
**Şekil 11.** ET Hastalarında Tromboz Gelişimlerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ..... 39
**Şekil 12.** ET hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR mutasyon Varlığına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ..... 41
**Şekil 13.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ... 43
**Şekil 14.** ET hastalarında Ferritin, ESR, Tanı Anı LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ..... 44
**Şekil 15.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları ..... 46
**Şekil 16.** ET Hastalarında KİT ve Mortalite Gelişimine Göre MF'ye dönüşüm oranları ... 47
**Şekil 17.** ET Hastalarında Tanı Yaşı, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre Mortalite Gelişim Oranları ..... 49
**Şekil 18.** ET Hastalarında Tromboz Gelişimlerine Göre Mortalite Gelişim Oranları ..... 50
**Şekil 19.** ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2 ve CALR Mutasyonu Varlığına Göre Mortalite Gelişim Oranları ..... 52

**Şekil 20.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre Mortalite Gelişim Oranları.. 54
**Şekil 21.** ET Hastalarında Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre Mortalite Gelişim Oranları ..... 55
**Şekil 22.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre Mortalite Gelişim Oranları ..... 57
**Şekil 23.** ET Hastalarında KİT ve MF'ye Dönüşümüne Göre Mortalite Gelişim Oranları 58
**Şekil 24.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede NLR Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,637, Cut-off: 3,35) ..... 60
**Şekil 25.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede PLR Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,737, Cut-off: 455) ..... 61
**Şekil 26.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede Hemoglobin Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,777, Cut-off: 12,5) ..... 63

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel trombositoz (ET), Philadelphia kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) grubunda yer alan, hematopoietik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalık, kemik iliğinde belirgin megakaryosit proliferasyonu ve periferik kanda persistan trombositoz ile seyretmektedir.[1] ET sıklıkla orta-ileri yaşlarda tanı almakta ve kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir.[2] Moleküler düzeyde en sık görülen mutasyon JAK2 V617F (%50–60) olup, bunu CALR (%20–25) ve MPL (%3–5) mutasyonları izlemektedir.[3,4] Bu mutasyonlar, hastalığın patogenezinde kritik rol oynamakta ve aynı zamanda tromboz riskinin öngörülmesinde klinik önem taşımaktadır.[5]

Hastalığın seyri boyunca görülebilecek en önemli komplikasyonlar arasında arteriyel ve venöz tromboz, kanama eğilimi, uzun dönemde post-ET miyelofibrozis ve nadiren akut miyeloid lösemiye dönüşüm yer almaktadır.[6,7] Özellikle tromboembolik olaylar, ET'ye bağlı morbidite ve mortalitenin temel belirleyicilerindendir. Bu nedenle, tanı anındaki klinik ve laboratuvar parametrelerin komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymak, hasta yönetiminde kritik öneme sahiptir.[8,9]

Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen esansiyel trombositoz tanılı hastaların:

- Tanı anındaki demografik, klinik, laboratuvar ve moleküler özelliklerini,
- Bu parametrelerin arteriyel ve venöz trombotik komplikasyonlar ile hemorajik olaylarla ilişkili olup olmadığını,
- Uygulanan tedavi protokollerini ve zaman içindeki klinik yaklaşımlarını,
- Trombotik ve hemorajik komplikasyonların sıklığını, tiplerini
- Miyelofibrozise ve/veya akut lösemiye dönüşüm oranlarını ve bu dönüşümle ilişkili faktörleri,
- Ayrıca, mortalite oranını ve sağkalıma etki eden değişkenleri

retrospektif olarak değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Miyeloproliferatif Neoplaziler

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoietik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur.[1] Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında yayımladığı hematolojik maligniteler sınıflamasında, MPN tanısında yalnızca morfolojik bulgular değil, aynı zamanda genetik belirteçler de temel kriterler arasında yer almıştır.[1,10] Klasik MPN alt tipleri arasında kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) yer almaktadır. KML, BCR-ABL1 füzyon geni pozitifliği ile karakterize edilirken; PV, ET ve PMF ise BCR-ABL1 negatif MPN'ler olarak tanımlanmaktadır.[1,10] Bunun dışında kronik nötrofilik lösemi (CNL), kronik eozinofilik lösemi (CEL), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ve sınıflandırılamayan MPN (MPN-NOS) alt tipleri de bu gruba dahil edilmektedir (Tablo 1).[1,10]

**Tablo 1.** Miyeloproliferatif Neoplazmların DSÖ 2022 Sınıflaması

| **Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN)** |
|---|
| a. Kronik miyeloid lösemi |
| b. Polisitemi vera |
| c. Esansiyel trombositemi |
| d. Primer Miyelofibrozis |
| e. Kronik nötrofilik lösemi |
| f. Kronik eozinofilik lösemi |
| g. Juvenil miyelomonositik lösemi |
| h. Sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazmlar |

## 2.2. Esansiyel Trombositoz

### 2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Esansiyel trombositoz (ET), Philadelphia kromozomu negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) grubunda yer alan, klonal hematopoietik kök hücre kaynaklı bir hastalıktır.[11] Temel patolojik özelliği, kemik iliğinde megakaryosit proliferasyonu ve periferik kanda persistan trombositoz ile seyretmesidir. Trombosit sayısı çoğu zaman $450x10^9$/L'nin üzerinde olup, olguların bir kısmında $1000x10^9$/L'nin üstüne çıkabilmektedir.[11]

Moleküler düzeyde en sık görülen mutasyon JAK2 V617F (%50–60) olup, bunu CALR (%20–25) ve MPL (%5–10) mutasyonları izlemektedir. Yaklaşık %10–15 oranında ise bu üç mutasyonun hiçbirinin bulunmadığı "triple negatif" grup yer almaktadır.[4,11] Bu moleküler farklılıklar, hastaların klinik seyri ve komplikasyon riskinde belirleyici rol oynamaktadır.[12]

ET'nin yıllık insidansı 1–2/100.000 arasında değişmekte olup, prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir.[13] Hastalık en sık 50–60 yaş aralığında tanı almakta, pediatrik olgular ise oldukça nadir görülmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranda saptanmaktadır.[14]

Epidemiyolojik veriler ayrıca ET'nin klinik seyrinde bölgesel farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika serilerinde JAK2 mutasyonu daha baskın bulunurken, Asya serilerinde CALR mutasyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[15,16] Ortalama sağkalım, risk faktörlerine bağlı olarak değişmekle birlikte 20 yıla kadar çıkabilmektedir; bu nedenle ET, diğer MPN'lere kıyasla görece daha iyi prognozlu kabul edilmektedir. Bununla birlikte hastaların belirli bir kısmında zaman içinde post-ET miyelofibrozis veya akut lösemi gelişebilmektedir.[2]

### 2.2.2. Tarihçe

Esansiyel trombositoz (ET), ilk kez 1934 yılında Dameshek tarafından tanımlanmış ve polisitemia vera ile birlikte "miyeloproliferatif hastalıklar" başlığı altında ele alınmıştır.[17] Bu dönemde hastalık, persistan trombositoz ve kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karakterize nadir bir hematolojik tablo olarak tanımlanmıştır.

1950'li yıllarda kemik iliği biyopsilerinin klinik uygulamaya girmesiyle, ET'de tipik olan megakaryosit proliferasyonu ve morfolojik farklılıklar daha net olarak gösterilmiştir.[18]

1970 ve 1980'lerde, esansiyel trombositozun reaktif (sekonder) nedenlerden ayrılması üzerinde durulmuş; moleküler belirteçlerin henüz klinik kullanıma girmediği bu dönemde ayırıcı tanıda klinik-parametrik ölçütler ön plandaydı.[19,20]

2005 yılında JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanması ET'nin patogenezine yönelik anlayışı kökten değiştirmiştir.[21] Bu keşfi, 2013'te CALR mutasyonunun ve MPL mutasyonlarının tanımlanması izlemiştir.[3,22] Bu moleküler bulgular sayesinde ET'nin heterojen yapısı daha iyi anlaşılmış ve risk sınıflamalarının temelleri atılmıştır.[12]

DSÖ'nün 2008 ve 2016 sınıflamaları, ET'nin tanı kriterlerini moleküler ve morfolojik bulgularla zenginleştirmiştir.[23,24] En son 2022 DSÖ sınıflaması, ET'yi Philadelphia kromozomu negatif MPN'ler arasında tanımlamış ve moleküler belirteçlerin önemini vurgulamıştır.[10]

### 2.2.3. Patogenez

Esansiyel trombositozun (ET) patogenezi, klonal hematopoietik kök hücrelerde gelişen somatik mutasyonlara dayanmaktadır. Bu mutasyonlar, özellikle megakaryosit proliferasyonu ve trombosit üretimini kontrol eden sinyal yollarında sürekli aktivasyona yol açmaktadır.[22]

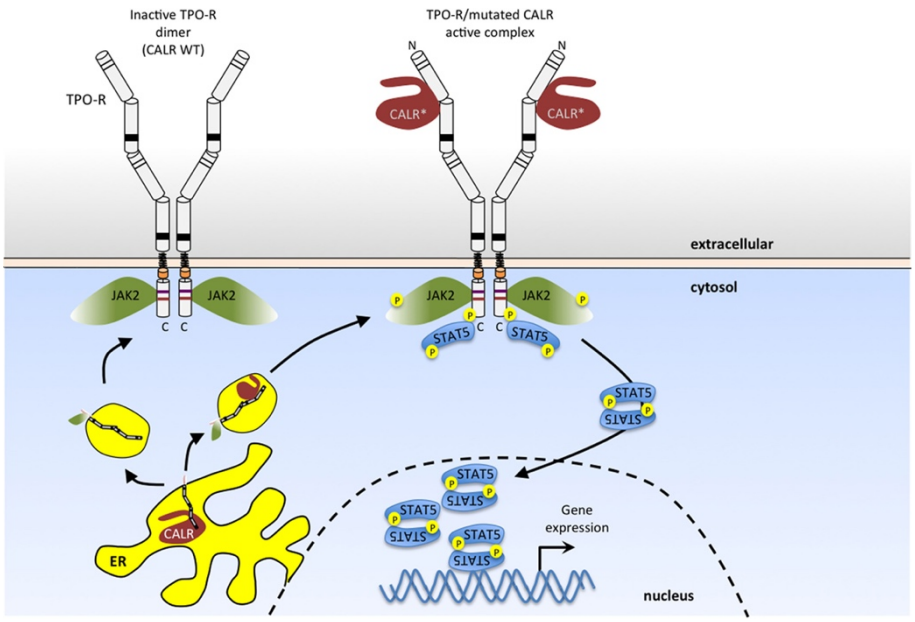
En sık görülen genetik değişiklik JAK2 V617F mutasyonudur. Bu mutasyon, trombopoietin reseptörü (MPL) üzerinden JAK-STAT yolunu sürekli aktif hale getirerek megakaryositlerin kontrolsüz çoğalmasına neden olur.[25]

İkinci en sık mutasyon CALR geninde görülür. Mutant CALR proteini, normalde yalnızca trombopoietin ligandı ile aktive olan MPL'ye bağımsız şekilde bağlanarak JAK-STAT yolunu aktive eder. Bu mekanizma özellikle JAK2 negatif ET olgularında kritik öneme sahiptir. Şekil 1'de mutant CALR proteininin MPL aracılığıyla JAK-STAT yolunu uyardığı süreç şematik olarak gösterilmektedir.[26,27]

Daha nadir görülen MPL mutasyonları, reseptörde yapısal değişikliğe yol açarak liganda ihtiyaç duymadan sinyal iletimine neden olur. Bu da megakaryositlerin sürekli proliferasyonuyla sonuçlanır.[22]

Hastaların yaklaşık %10–15'i ise "triple negatif" olarak adlandırılır; yani JAK2, CALR veya MPL mutasyonları bulunmaz. Bu olgularda ek epigenetik ve kooperatif mutasyonların (ör. ASXL1, TET2, DNMT3A) hastalık gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[28]

Sonuç olarak ET, farklı moleküler alt gruplara sahip heterojen bir hastalık olmakla birlikte, ortak mekanizma megakaryosit proliferasyonu, artmış trombosit sayısı ve trombohemorajik komplikasyonlara eğilimdir.[11]




**Şekil 1.** Mutant CALR Proteininin Trombopoietin Reseptörüne (MPL) Bağlanarak JAK-STAT Yolunu Aktive Etmesi

### 2.2.4. Klinik

Esansiyel trombositoz (ET), klinik açıdan oldukça heterojen seyirli bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümü tanı anında asemptomatik olup, tesadüfen yapılan tam kan sayımında trombositoz saptanması ile tanı alır.Bununla birlikte olguların yaklaşık yarısında semptomatik klinik tablo söz konusudur.[29]

En sık görülen bulgular arasında mikrovasküler semptomlar yer alır. Baş ağrısı, görme bozukluğu, baş dönmesi, kulak çınlaması ve eritromelalji en karakteristik klinik yansımalar arasındadır.[29] Eritromelalji, avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık, yanma ve sıcaklık artışı ile seyreden, aspirin tedavisine genellikle dramatik yanıt veren bir tablodur.[29]

Tromboembolik komplikasyonlar, ET'nin morbidite ve mortalitesini belirleyen başlıca klinik sorunlardır. Özellikle arteriyel trombozlar (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, periferik arter trombozları) daha sık görülürken; venöz trombozlar (derin ven trombozu, portal ve splanknik ven trombozları) da önemli oranda morbiditeye yol açar.[6,30]

Hastalığın bir diğer önemli komplikasyonu ise hemorajik eğilimdir. Yüksek trombosit sayısına rağmen, özellikle edinsel von Willebrand sendromu gelişimi sonucu majör kanamalar görülebilmektedir.[31]

Olguların yaklaşık üçte birinde splenomegali saptanır. Ayrıca gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir.[32]

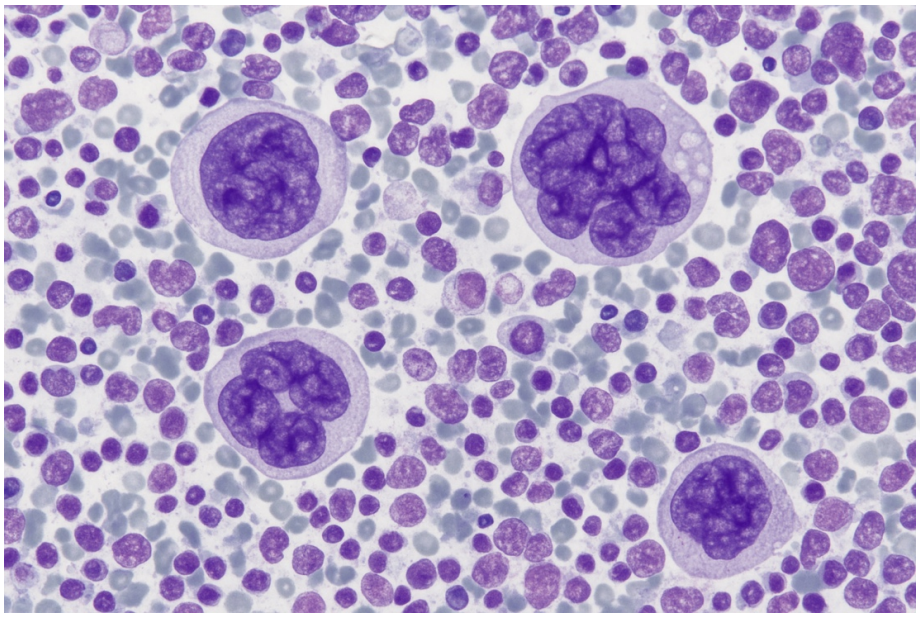
Uzun dönem takiplerde ET hastalarının belirli bir yüzdesinde post-ET miyelofibrozis ve nadiren akut lösemi gelişebilmektedir. Bu durumlar prognozu olumsuz etkileyen önemli klinik dönüşümler olarak kabul edilmektedir.[11]

### 2.2.5. Patoloji

Esansiyel trombositozda (ET) en belirgin patolojik bulgu, kemik iliğinde megakaryosit proliferasyonudur. Bu megakaryositler genellikle dev boyutlu, hiperlobüle çekirdekli olup sıklıkla kümeler halinde yerleşirler.[33] Bu morfolojik özellik, ET'yi diğer miyeloproliferatif neoplazilerden ve özellikle prefibrotik primer miyelofibrozdan ayırmada kritik öneme sahiptir.[34] Şekil 2'de, ET'ye özgü tipik megakaryosit morfolojisi görülmektedir.[35]

Tanı anında fibrozis yoktur veya minimal düzeydedir. Bu nedenle retikülin boyası ile fibrozis derecelendirmesi, ET'nin tanısında ve post-ET miyelofibrozisten ayırımında kritik öneme sahiptir.[36]

Kemik iliği biyopsisi, yalnızca tanıyı desteklemekle kalmaz; aynı zamanda hastalığın prognozu ve dönüşüm riskinin değerlendirilmesinde de temel rol oynar. Megakaryosit morfolojisi, çekirdek yapısı ve dağılım paterni, klinik sınıflamada yol gösterici kriterlerdir.[34,37]



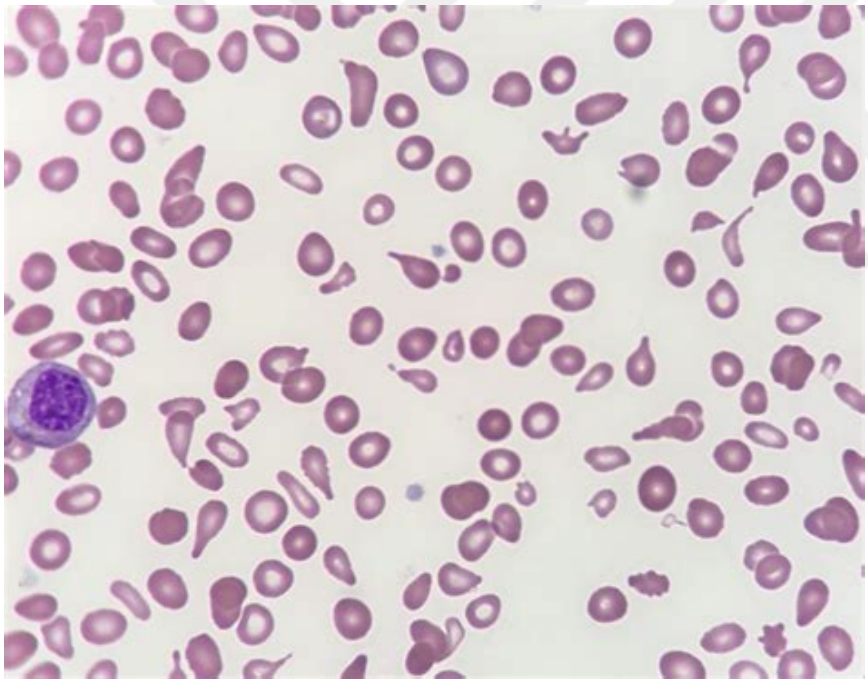
**Şekil 2.** Esansiyel Trombositozda Kemik İliği Biyopsisinde Dev, Hiperlobüle Çekirdekli Megakaryositler.[35]

### 2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Esansiyel trombositozda (ET) laboratuvar bulgularının temelini persistan trombositoz oluşturur. Tanı kriteri olarak kabul edilen eşik değer, trombosit sayısının $450\times10^9$/L'nin üzerinde olmasıdır.[1] Hastaların bir kısmında trombosit sayısı $1000\times10^9$/L'nin de üzerine çıkabilmekte, bu durumda hem trombotik hem de hemorajik komplikasyon riski artmaktadır.[38,39]

Lökosit sayısı hastaların %15–25'inde hafif düzeyde artmış bulunabilir. Bu artış, sıklıkla JAK2 mutasyonu ile ilişkili olup, tromboz riskini artıran faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.[40] Hemoglobin düzeyi genellikle normal sınırlarda kalmakla birlikte, eşlik eden demir eksikliği ya da hastalığın ileri evreye dönüşmesi durumunda hafif anemi görülebilir.[41,42]

Periferik yayma incelemesi ET'nin laboratuvar değerlendirmesinde yol gösterici bulgular sunar. Tipik olarak dev trombositler izlenir.[43] Hastalığın post-ET miyelofibroza dönüşüm sürecinde ise dakriositler (gözyaşı hücreleri) sık olarak ortaya çıkar ve fibrotik fazın varlığını destekleyen önemli bir bulgu olarak kabul edilir (Şekil 3).[44,45] Bununla birlikte, dakriositlerin yalnızca post-ET miyelofibroziste değil, primer miyelofibrozis ve miyelofitizik süreçlerde de görülebileceği unutulmamalıdır.



**Şekil 3.** Periferik Yaymada Post-ET Miyelofibrozise Dönüşüm Döneminde Görülen Dakriositler (Gözyaşı Hücreleri).[45]

Koagülasyon parametreleri, ET'de hemostatik dengeyi anlamak açısından önemlidir. Yüksek trombosit sayısına rağmen, özellikle edinsel von Willebrand sendromu gelişen olgularda belirgin kanama eğilimi ortaya çıkabilir.[31] Bu durum, trombositozun tek başına her zaman hiperkoagülabilite ile sonuçlanmadığını, aksine paradoksal hemorajik risk de taşıdığını göstermektedir.

Moleküler incelemeler tanıda ve prognostik sınıflamada kritik öneme sahiptir. ET hastalarının yaklaşık %50–60'ında JAK2 V617F, %20–25'inde CALR, %5–10'unda MPL mutasyonu saptanır. Triple negatif olgular ise %10–15 düzeyindedir.[3,46] Mutasyon tipleri yalnızca tanısal değere sahip değildir; aynı zamanda klinik seyirle de ilişkilidir. Örneğin JAK2 pozitif hastalarda arteriyel tromboz riski daha yüksekken, CALR mutasyonu pozitif olguların genellikle daha genç yaşta tanı aldığı ve tromboz riskinin nispeten daha düşük olduğu bildirilmiştir.[12,46]

Biyokimyasal testler ise destekleyici niteliktedir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde hafif–orta derecede yükselme, artmış hücresel dönüşümün göstergesidir.[47] Ayrıca hiperürisemi sık görülen bir bulgu olup, bu durum ürik asit nefropatisi veya gut artriti riskini artırabilmektedir.[48]

### 2.2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Esansiyel trombositoz (ET) tanısı, klinik, laboratuvar ve moleküler bulguların bütüncül değerlendirilmesiyle konur. Tanıda temel yaklaşım, persistan trombositozun gösterilmesi, bunun reaktif nedenlere bağlı olmadığının kanıtlanması ve kemik iliği ile moleküler bulgularla desteklenmesidir.[11] ET, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 sınıflamasında tanımlanmış olup, 2022 güncellemesinde de benzer kriterler korunmuştur.[10,24]

Tanıda kullanılan kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir.[10]

**Tablo 2.** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 Sınıflamasına Göre Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri

| **Majör Kriterler** |
|---|
| 1.Trombosit sayısı ≥450×10⁹/L |
| 2.Kemik iliği biyopsisi, esas olarak hiperlobüle çekirdeklere sahip, artan sayıda büyümüş, olgun megakaryositlerle birlikte megakaryosit soyunun proliferasyonunu göstermektedir. Nötrofil granülopoezinde veya eritropoezinde anlamlı bir artış veya sola kayma yok ve çok nadiren retikülin liflerinde küçük (derece 1) artış. |
| 3.BCR-ABL1 pozitif kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), PMF, miyelodisplastik sendromlar veya diğer miyeloid neoplazmlar için DSÖ kriterlerini karşılamamak |
| 4. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı |
| **Minör Kriter** |
| 1.Sekonder trombositoz nedenlerinin bulunmaması |

Tanı için ya dört majör kriterin tamamı ya da ilk üç major artı bir minör kriter gerekmektedir.[10]

ET'nin ayırıcı tanısında öncelikle reaktif (sekonder) trombositoz nedenleri dışlanmalıdır. Bu nedenler arasında demir eksikliği anemisi, enfeksiyonlar, kronik inflamatuar hastalıklar, maligniteler, travma ve splenektomi sonrası durumlar sayılabilir. (Tablo 3). İlaçlara bağlı trombositoz da özellikle çocuk ve genç erişkin olgularda göz önünde bulundurulmalıdır.[49,50]

**Tablo 3.** Sekonder (Reaktif) Trombositoz Nedenleri

| **Kategori** | **Örnekler** |
|---|---|
| Malign olmayan hematolojik nedenler | Demir eksikliği anemisi, hemolitik anemi, akut kan kaybı |
| Maligniteler | Solid tümörler, hematolojik maligniteler |
| Kronik inflamatuar hastalıklar | Romatoid artrit, inflamatuar barsak hastalıkları, vaskülitler |
| Enfeksiyonlar | Akut ve kronik bakteriyel/viral enfeksiyonlar |
| Doku hasarı | Travma, cerrahi girişimler, splenektomi |
| İlaçlar | Vinkristin, epinefrin, glukokortikoidler, interlökin-1β, all-trans-retinoik asit, trombopoetin ve agonistleri |

Reaktif nedenlerin yanı sıra ET'nin ayırıcı tanısında şu hematolojik tablolar da yer alır:

- Prefibrotik primer miyelofibrozis (pre-PMF): Kemik iliğinde megakaryositlerde daha düzensiz, anormal nükleer şekillenme ve retikülin fibrozisi mevcuttur.[51]
- Polisitemia vera (PV): Hemoglobin (Hb)/Hematokrit (Hct) yüksekliği ve panmiyelozis ile ayrılır. Maskelenmiş PV formlarında ET ile karışabileceğinden eritrosit kitle ölçümü, eritropoietin (EPO) düzeyi ve JAK2 mutasyonu birlikte değerlendirilmelidir.[1]
- Kronik miyeloid lösemi (KML): BCR-ABL1 füzyon geni varlığı ile ayrılır. ET'de bu mutasyon negatif olmalıdır.[52,53]

### 2.2.8. Risk Sınıflaması

Esansiyel trombositoz (ET), klinik olarak belirgin heterojenite gösteren bir hastalıktır. Bazı olgularda uzun süre herhangi bir komplikasyon gelişmezken, bir kısmında erken dönemde trombotik veya hemorajik olaylar, ileri evrelerde ise post-ET miyelofibrozise ya da akut lösemiye dönüşüm izlenebilir. Bu nedenle her hasta aynı risk profilini taşımaz. Bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi, uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel bir adımdır.[11]

Esansiyel trombositozda tromboz riskini öngörmek amacıyla ilk olarak IPSET-Thrombosis modeli geliştirilmiştir. Bu model, yaş, geçirilmiş tromboz öyküsü, kardiyovasküler risk faktörleri ve JAK2 V617F mutasyon durumunu dikkate alarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmaktadır.[5] Ancak kardiyovasküler risk faktörlerinin tromboz üzerindeki etkisinin görece sınırlı kalması, zaman içinde modelin güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Revize edilmiş modelde yalnızca üç parametre (yaş,tromboz öyküsü ve JAK2 mutasyon varlığı) dikkate alınarak hastalar dört ayrı risk grubuna ayrılmaktadır. Böylece klinik uygulamada hem daha sade hem de daha öngörücü bir sınıflama elde edilmiştir.[54] Bu modelin klinik kullanımı, daha sonraki çalışmalarda doğrulanmış ve pratik hasta yönetimi açısından da önerilmiştir.[55] Hastaların risk dağılımı ve kriterler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Günümüzde bu sınıflama, esansiyel trombositozda en yaygın kullanılan risk değerlendirme sistemi olup, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde doğrudan yol göstericidir. Çok düşük ve düşük riskli hastalarda genellikle tek başına düşük doz aspirin yeterli olurken, yüksek riskli grupta sitoredüktif tedavi gerekliliği ön plana çıkar.[11]

**Tablo 4.** r-IPSET-Thrombosis Risk Sınıflaması

| **Risk Grubu** | **Kriterler** |
|---|---|
| Çok düşük | ≤60 yaş, JAK2 negatif, tromboz öyküsü yok |
| Düşük | ≤60 yaş, JAK2 pozitif, tromboz öyküsü yok |
| Orta | >60 yaş, JAK2 negatif, tromboz öyküsü yok |
| Yüksek | Tromboz öyküsü mevcut veya >60 yaş + JAK2 pozitif |

Esansiyel trombositozun prognoz değerlendirmesinde yalnızca trombotik risk değil, uzun vadede miyelofibroz veya akut lösemiye dönüşüm olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kapsamda başlangıçta primer miyelofibroz için geliştirilen DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), post-ET ve post-PV miyelofibrozis gelişen olgularda da kullanılabilmektedir.[56]

DIPSS modelinde; yaş, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, periferik blast oranı ve konstitüsyonel semptomlar temel prognostik değişkenler olarak değerlendirilir.

Daha sonra geliştirilen DIPSS-Plus modeli, ek olarak karyotip, trombositopeni (<100×10⁹/L) ve transfüzyon bağımlılığı parametrelerini sisteme dahil ederek prognoz öngörüsünü güçlendirmiştir.[57]

Bu iki sistem, özellikle post-ET miyelofibrozis ve post-PV miyelofibrozis olgularında da prognozun belirlenmesinde günümüzde kullanılmaktadır.

### 2.2.9. Tedavi

Esansiyel trombositozlu hastaların çoğunda yaşam beklentisi genel popülasyona benzerdir. Günümüzde uygulanan tedavi yaklaşımları kür sağlayıcı değildir. Esansiyel trombositoz (ET) tedavisinde temel amaç, semptomların giderilmesi,tromboembolik komplikasyonların önlenmesi, hemorajik olayların engellenmesi ve hastalığın miyelofibrozis ya da akut lösemiye dönüşüm riskinin azaltılmasıdır. Tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmiş olup, esas olarak r-IPSET-thrombosis risk sınıflamasına göre şekillenir.[5,11]

Çok düşük risk (≤60 yaş, JAK2–, tromboz öyküsü yok): Bu grupta çoğunlukla yalnızca izlem yeterlidir. Düşük doz aspirin yalnızca mikrovasküler semptomlar (eritromelalji, geçici görme kaybı vb.) mevcutsa tercih edilir.

Düşük risk (≤60 yaş, JAK2+, tromboz öyküsü yok): Bu hastalarda genellikle düşük doz aspirin önerilir. Mikrovasküler semptomların varlığı aspirin endikasyonunu güçlendirir.

Orta risk (>60 yaş, JAK2–, tromboz öyküsü yok): Tedavi bireyselleştirilir. Çoğu olguda aspirin yeterlidir; ancak ek trombotik risk faktörleri mevcutsa sitoredüktif tedavi başlanabilir.

Yüksek risk (Tromboz öyküsü mevcut veya >60 yaş + JAK2+): Bu grupta sitoredüktif tedavi zorunludur. İlk basamakta hidroksiüre tercih edilir. Hidroksiüre intoleransı veya direnç durumunda interferon-alfa ya da anagrelid seçenekleri gündeme gelir.[11,58]

Hidroksiüre: Sitoredüktif tedavide altın standarttır. Yüksek riskli hastalarda tromboz insidansını anlamlı şekilde azaltır.

İnterferon-alfa: Özellikle genç hastalar ve gebelerde tercih edilen bir seçenektir. Pegile formları daha iyi tolere edilmektedir.

Anagrelid: Megakaryosit olgunlaşmasını baskılayarak trombosit sayısını düşürür. Hidroksiüreye intolerans veya direnç durumunda kullanılabilir.[58,59]

Aspirin, arteriyel trombozun önlenmesinde temel ajan olarak önerilmektedir. Ancak trombosit sayısının >1000×10⁹/L olduğu durumlarda, edinsel von Willebrand sendromu gelişme riski artabileceğinden, antiplatelet tedavi dikkatle uygulanmalıdır.[60]

Ruksolitinib, bir JAK1/2 inhibitörü olup, özellikle hidroksiüreye dirençli veya intoleran ET hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilmektedir. MAJIC-ET çalışması, ruxolitinibin bu hasta grubunda semptom kontrolü ve hematolojik yanıt sağladığını göstermiştir.[61] Ayrıca post-ET miyelofibrozis gelişen olgularda semptom yükünü ve splenomegaliyi azaltmada ilk tercih ilaçtır. Fedratinib ve momelotinib gibi diğer JAK inhibitörleri de benzer endikasyonlarda araştırılmaktadır.[62,63]

Gebelikte düşük doz aspirin güvenli kabul edilir. Yüksek riskli gebelerde interferon-alfa kullanılabilir. Hidroksiüre ve anagrelid teratojenik oldukları için kontrendikedir.[11,42]

Tedavi başarısı yalnızca trombosit sayısının düşmesiyle değil, aynı zamanda trombohemorajik olayların önlenmesi ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ile de değerlendirilir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) kriterlerine göre yanıt kategorileri Tablo 5'te özetlenmiştir.[64]

**Tablo 5.** ET'de Tedavi Yanıt Kriterleri (ELN)

| **Yanıt Kategorisi** | **Tanım** |
|---|---|
| Tam remisyon | Trombosit <400×10⁹/L, lökosit <10×10⁹/L, dalak normal, semptom yok |
| Parsiyel remisyon | Trombosit <600×10⁹/L, klinik olarak stabil, tromboz/hemoraji yok |
| Yanıtsızlık | Trombosit kontrol edilememesi, yeni tromboz/hemoraji gelişmesi |
| Hastalığın progresyonu | Post-ET miyelofibrozis veya akut lösemiye dönüşüm |

### 2.2.10. Prognoz

Esansiyel trombositoz (ET), genel olarak diğer miyeloproliferatif neoplazilere kıyasla daha iyi prognozlu kabul edilmektedir. Tanıdan sonra ortalama sağkalım süresi, hastaların yaşı ve eşlik eden risk faktörlerine bağlı olarak değişmekle birlikte, genel popülasyona yakın değerlere ulaşabilmektedir. Bununla birlikte, hastalığın seyri heterojen olup bazı olgularda ciddi komplikasyonlar ve hastalık progresyonu gözlenebilmektedir.[11]

Sağkalımı etkileyen başlıca faktörler arasında ileri yaş, tromboz öyküsü, JAK2 mutasyonu varlığı, yüksek lökosit sayısı, anemi ve splenomegali yer almaktadır. Bu parametrelerin her biri hem komplikasyon riskini artırmakta hem de uzun dönem prognoz üzerinde belirleyici olmaktadır.[65] Ayrıca ET hastalarının yaklaşık %10'unda 10–15 yıl içinde post-ET miyelofibrozis gelişebilirken, %2–5 kadarında ise akut miyeloid lösemiye dönüşüm bildirilmiştir. Bu dönüşümler mortalite üzerinde doğrudan olumsuz etki göstermektedir.[44]

Uzun dönem izlemde en önemli mortalite nedeni tromboembolik komplikasyonlardır.[66] post-ET miyelofibrozis gelişen olgularda prognoz belirgin şekilde daha kötü olmakta, bu hastaların değerlendirilmesinde genellikle DIPSS gibi skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır.[57]Akut lösemiye dönüşüm ise nadir görülmekle birlikte en ciddi komplikasyon olup, geliştiğinde sağkalım dramatik şekilde azalmaktadır.[67]

Genel sağkalım verilerine bakıldığında, ET'li hastalarda 10 yıllık sağkalım oranlarının %80–90 civarında olduğu bildirilmektedir.[11,37] Bununla birlikte sağkalım risk gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Düşük riskli genç hastalarda sağkalım oranları toplumun genel popülasyonuna yakın iken, yüksek riskli ileri yaşlı hastalarda trombotik komplikasyonlar ve hastalık progresyonu nedeniyle mortalite belirgin şekilde artmaktadır. Uygun antitrombotik tedavi ve sitoredüktif yaklaşımlar sayesinde ise son yıllarda sağkalımda anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir.[11]

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Araştırmanın Tipi ve Çalışma Planı

Bu çalışma retrospektif tasarımlı olup 1 Ocak 2009 – 05 Mart 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvurmuş 18 yaş ve üstü Esansiyel Trombositoz tanılı hastaların verilerinin geriye dönük olarak değerlendirildiği, gözlemsel nitelikte bir kohort çalışmasıdır. Çalışmada kullanılan veriler; Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nin elektronik hasta kayıt sistemininin (Nucleus), hematoloji polikliniği arşiv verilerinin ve poliklinik dosyalarının taranması sonucu elde edilmiştir. Çalışmaya toplamda 150 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların demografik profili, ek komorbiditeleri-Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Koroner arter hastalığı (KAH)-, genel sağkalımları (tanı tarihi,son kontrol tarihi, ölüm tarihi), tanı anında ve tedavi altında venöz ve arteriyel tromboz öyküleri ve nerede geliştiği, tanı anında ve tedavi altında kanama öyküsü, tanı anında splenomegali olup olmadığı, splenomegali olan hastaların dalak boyutları, JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının varlığı incelenmiştir.

Laboratuvar parametreleri arasında lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM) trombosit (PLT) sayısı, hemoglobin (HB), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), plateletkrit (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit büyük hücre oranı(P-LCR), ferritin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), tanı anı laktat dehidrogenaz(LDH), son kontrol veya miyelofibrozise dönüşenlerde dönüştüğü tarihteki LDH, vitamin B12, folik asit ve C reaktif protein(CRP) yer almıştır.

Aynı zamanda hastaların antiagregan ve antikoagülan kullanıp kullanmadıkları, birinci-ikinci-üçüncü basamak tedavileri ve bu tedavilerin neden değiştirildiği, miyelofibrozise ilerleme, lösemik dönüşüm, miyelofibrozise dönüşüm süresi, kemik iliği transplantasyonu yapılıp yapılmadığı, kemik iliği biyopsisi yapılıp yapılmadığı da değerlendirilmiştir.

### 3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen 150 hasta aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir.

#### 3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

-Tanı anında tam kan analizi, mutasyon analizi (bcr-abl, JAK-2, MPL, CALR), kemik iliği biyopsisi sonuçları göz önünde bulundurularak Esansiyel Trombositoz tanısı almış olmak

-Tanı anında 18 yaş ve üzeri olmak

#### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

-Tanı anında 18 yaşının altında olmak

-Trombositozun sekonder nedenlere bağlı olması

### 3.3. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 29.07.2025 tarih ve 2025/407 proje numarası ile onaylanmıştır.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

# 4.BULGULAR

## 4.1. Genel Hasta Özellikleri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2009 – 05 Mart 2025 tarihleri arasında Esansiyel Trombositoz ile takip edilen 150 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 58,9 ± 16,6 yıl olup yaş aralığı 20–96 yıl arasında değişmekteydi. Tanı anındaki yaş ortalaması 55,1 ± 17,5 yıl olarak hesaplanmıştır. (Tablo 6)

Hastaların 101'i kadın (%67,3), 49'u erkek (%32,7) idi. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, 53 hastada (%35,3) hipertansiyon (HT), 21 hastada (%14,0) diyabetes mellitus (DM), 20 hastada (%13,3) koroner arter hastalığı (KAH) eşlik etmekteydi. (Tablo 6)

Dalak boyutları incelendiğinde 42 hastada (%28) splenomegali saptanmıştır. Splenomegali için referans değer 120 mm ve üzeri olarak kabul edilmiştir. Bu hastalarda değerler 125–250 mm arasında olup, ortalama dalak uzunluğu 148,8 ± 24,8 mm olarak bulunmuştur. (Tablo 6)

Moleküler analiz sonuçlarına göre, 107 hastada (%71,3) JAK2 V617F mutasyonu pozitif, 41 hastada negatif (%27,3) saptanmıştır. 10 hastada (%6,7) MPL mutasyonu araştırılmış ve hepsi negatif saptanmıştır. Toplamda 27 hastada CALR mutasyonu araştırılmış olup 12 hastada (%8,0) CALR mutasyonu pozitif bulunmuştur. Moleküler test sonucu bulunmayan hastalar MPL için 140 olgu (%93,3) ve CALR için 123 olgu (%82,0) idi. (Tablo 6)

Ayrıca hastaların 74'ünde (%49,3) kemik iliği biyopsisi (KİB) yapılmış, 76 hastada (%50,7) ise KİB yapılmamıştır. (Tablo 6)

**Tablo 6.** ET Tanılı Hastaların Demografik, Klinik ve Genetik Özellikleri

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% | |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | | 20,0 - 96,0 | 60,5 | 58,9 ± 16,6 | |
| Tanı Yaşı | | 19,0 - 89,0 | 57,0 | 55,1 ± 17,5 | |
| Cinsiyet | Erkek | | | 49 | 32,7% |
| | Kadın | | | 101 | 67,3% |
| HT | (-) | | | 97 | 64,7% |
| | (+) | | | 53 | 35,3% |
| DM | (-) | | | 129 | 86,0% |
| | (+) | | | 21 | 14,0% |
| KAH | (-) | | | 130 | 86,7% |
| | (+) | | | 20 | 13,3% |
| Splenomegali | (-) | | | 106 | 70,7% |
| | (+) | | | 42 | 28,0% |
| Dalak Boyutu (mm) | | 125,0 - 250,0 | 140,5 | 148,8 ± 24,8 | |
| Jak2 | (-) | | | 41 | 27,3% |
| | (+) | | | 107 | 71,3% |
| MPL | (-) | | | 10 | 6,7% |
| | Veri mevcut değil | | | 140 | 93,3% |
| CALR | (-) | | | 15 | 10,0% |
| | (+) | | | 12 | 8,0% |
| | Veri mevcut değil | | | 123 | 82,0% |
| KİB Yapıldı Mı ? | Hayır | | | 76 | 50,7% |
| | Evet | | | 74 | 49,3% |

Çalışmaya dahil edilen esansiyel trombositoz hastalarının laboratuvar verileri incelendiğinde, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde geniş bir dağılım olduğu görülmektedir. (Tablo 7)

Lökosit (WBC) değerleri 4,7–32,9 $\times 10^3/\mu L$ aralığında değişmekte olup, medyan 10,2 $\times 10^3/\mu L$, ortalama 11,1 ± 4,1 $\times 10^3/\mu L$ olarak bulunmuştur. Nötrofil sayısı 2,4–28,3 $\times 10^3/\mu L$ arasında olup, medyan 6,6; ortalama 7,5 ± 3,7 $\times 10^3/\mu L$'dir. Lenfosit sayısı ise 0,8–5,0 $\times 10^3/\mu L$ aralığında değişmiş, medyan 2,3; ortalama 2,3 ± 0,8 $\times 10^3/\mu L$ olarak saptanmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) medyan 2,9; ortalama 3,6 ± 2,3 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, hastaların bir kısmında hafif lökositozun ve inflamatuvar aktivitenin eşlik ettiğini düşündürmektedir. (Tablo 7)

Hemoglobin düzeyleri 7,3–18,7 g/dL arasında değişmiş olup, medyan 13,5 g/dL, ortalama 13,3 ± 1,9 g/dL'dir. Değerlerin çoğunlukla normal sınırlarda olması, çalışmadaki hastalarda sekonder anemi bulunmadığını göstermektedir. (Tablo 7)

Trombosit sayısı (PLT) 477–3798 × $10^3$/μL arasında değişmiş, medyan 817,5 × $10^3$/μL, ortalama 939,6 ± 408,0 × $10^3$/μL olarak saptanmıştır. Bu değerler, ET tanısı için tipik olan belirgin trombositozu yansıtmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) 5,9–11,8 fL arasında olup, medyan 8,1 fL, ortalama 8,3 ± 1,2 fL'dir. Plateletcrit (PCT) 0,5–1,8 % (medyan 0,8 %, ortalama 0,8 ± 0,3 %), platelet dağılım genişliği (PDW) 0,2–20,6 fL (medyan 11,5 fL, ortalama 12,2 ± 3,4 fL), büyük trombosit oranı (P-LCR) ise 16,2–21,3 % (medyan 18,8 %, ortalama 18,8 ± 3,6 %) olarak tespit edilmiştir. Trombosit/lenfosit oranı (PLR) 123,6–1109,2 aralığında olup, medyan 396,4, ortalama 443,2 ± 200,4'tür. Bu parametrelerin tümü birlikte değerlendirildiğinde, ET hastalarında yalnızca trombosit sayısında artış değil, aynı zamanda trombositlerin morfolojik özelliklerinde de belirgin heterojenite olduğu görülmektedir. (Tablo 7)

Ferritin düzeyleri 3,4–767,5 μg/L arasında değişmiş, medyan 33,6 μg/L, ortalama 81,3 ± 130,7 μg/L olarak saptanmıştır. Bu geniş dağılım inflamatuvar yanıtın heterojen olduğunu göstermektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 1–93 mm/saat aralığında değişmiş, medyan 8 mm/saat, ortalama 14,2 ± 17,4 mm/saat bulunmuştur. (Tablo 7)

Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri tanı anında 106–833 U/L aralığında olup medyan 229,5 U/L, ortalama 249,2 ± 102,4 U/L'dir; LDH2 (Miyelofibrozise (MF) döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri) düzeyleri ise 110–859 U/L (medyan 221,5 U/L, ortalama 261,0 ± 129,0 U/L) olarak ölçülmüştür. (Tablo 7)

C-reaktif protein (CRP) düzeyleri 0,1–70 mg/L arasında değişmiş olup medyan 2,1 mg/L, ortalama 4,5 ± 9,1 mg/L'dir. Vitamin B12 düzeyleri oldukça geniş bir dağılım göstermekte (70–3747 ng/L), medyan 320 ng/L, ortalama 480,4 ± 531,7 ng/L'dir. Folik asit düzeyleri 2,2–43 μg/L arasında olup, medyan 7,4 μg/L, ortalama 8,7 ± 5,1 μg/L olarak tespit edilmiştir. (Tablo 7)

**Tablo 7.** ET Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları

| | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|
| WBC (x10³) | 4,7 - 32,9 | 10,2 | 11,1 ± 4,1 |
| Nötrofil (x10³) | 2,4 - 28,3 | 6,6 | 7,5 ± 3,7 |
| Lenfosit (x10³) | 0,8 - 5,0 | 2,3 | 2,3 ± 0,8 |
| NLR | 1,1 - 19,4 | 2,9 | 3,6 ± 2,3 |
| Hemoglobin (g/dL) | 7,3 - 18,7 | 13,5 | 13,3 ± 1,9 |
| PLT (x10³) | 477,0 - 3798,0 | 817,5 | 939,6 ± 408,0 |
| MPV (fL) | 5,9 - 11,8 | 8,1 | 8,3 ± 1,2 |
| PCT(%) | 0,5 - 1,8 | 0,8 | 0,8 ± 0,3 |
| PDW (fL) | 0,2 - 20,6 | 11,5 | 12,2 ± 3,4 |
| P-LCR (%) | 16,2 - 21,3 | 18,8 | 18,8 ± 3,6 |
| PLR | 123,6 - 1109,2 | 396,4 | 443,2 ± 200,4 |
| Ferritin (µg/L) | 3,4 - 767,5 | 33,6 | 81,3 ± 130,7 |
| ESR (mm/h) | 1,0 - 93,0 | 8,0 | 14,2 ± 17,4 |
| Tanı Anı LDH (U/L) | 106,0 - 833,0 | 229,5 | 249,2 ± 102,4 |
| LDH2* (U/L) | 110,0 - 859,0 | 221,5 | 261,0 ± 129,0 |
| CRP (mg/L) | 0,1 - 70,0 | 2,1 | 4,5 ± 9,1 |
| B12 (ng/L) | 70,0 - 3747,0 | 320,0 | 480,4 ± 531,7 |
| Folik Asit (µg/L) | 2,2 - 43,0 | 7,4 | 8,7 ± 5,1 |

LDH2* : MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri

Çalışmaya dahil edilen 150 esansiyel trombositoz hastasının 43'ünde (%28,7) herhangi bir dönemde trombotik olay saptanırken, 107 hastada (%71,3) tromboz öyküsü bulunmamaktaydı. Tanı anında tromboz oranı %21,3 (n=32) olup, 118 hastada (%78,7) tanı anında tromboz izlenmemiştir. (Tablo 8)

Tanı anında tromboz saptanan hastalarda olayların %81,3'ü (n=26) arteriyel, %18,8'i (n=6) venöz karakterdeydi. Tanı anı trombozlarının dağılımına bakıldığında 15 hastada serebrovasküler olay (SVO) (%46,9), 9 hastada koroner arter hastalığı (KAH) (%28,1), 4 hastada portal ven trombozu (%12,5), 2 hastada periferik arter hastalığı(PAH) (%6,3), 1 hastada venöz sinüs trombozu (%3,1) ve 1 hastada derin ven trombozu (DVT) (%3,1) saptandı. (Tablo 8)

Tedavi süreci içinde tromboz gelişen 12 hasta (%8,0) mevcuttu. Bu hastaların 9'unda (%75,0) arteriyel, 3'ünde (%25,0) venöz tromboz izlenmiştir. Tedavi altında gelişen trombozların dağılımına bakıldığında 5 hastada KAH (%41,7), 2 hastada SVO (%16,7), 2 hastada DVT (%16,7), 1 hastada pulmoner emboli (%8,3), 1 hastada portal ven trombozu (%8,3) ve 1 hastada retinal arter trombozu (%8,3) belirlenmiştir. (Tablo 8)

Tanı anında 7 hastada (%4,7) kanama öyküsü bulunurken, tedavi süresince 17 hastada (%11,3) kanama gelişti. Bu iki grup arasında 2 hastada hem tanı anında hem tedavi altında kanama izlendi. Buna göre toplamda 22 hastada kanama komplikasyonu saptandı ve genel kanama oranı %14,7 (n=22) olarak hesaplandı. (Tablo 8)

Hastaların 7'sinde (%4,7) miyelofibrozise (MF) progresyon gelişmiştir. Hiçbir hastada akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm izlenmemiştir (%0,0). (Tablo 8)

Hastaların miyelofibrozise dönüşüm süresinin medyan değeri 86 ay (min–mak: 69–117 ay) olup, ortalama 87,0 ± 15,1 ay olarak saptandı.

İzlem süresince 1 hastaya (%0,7) kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmıştır. Takipte 31 hastada (%20,7) mortalite saptanmış, 119 hasta (%79,3) sağ olarak izlenmiştir. (Tablo 8)

**Tablo 8.** ET Hastalarında Komplikasyonların Dağılımı

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tromboz | (-) | | | 107 | 71,3% |
| | (+) | | | 43 | 28,7% |
| Tanı Anı Tromboz | (-) | | | 118 | 78,7% |
| | (+) | | | 32 | 21,3% |
| Arteriyal/Venöz | Arteriyal | | | 26 | 81,3% |
| | Venöz | | | 6 | 18,8% |
| Tanı Anında Tromboz Yeri | KAH | | | 9 | 28,1% |
| | SVO | | | 15 | 46,9% |
| | DVT | | | 1 | 3,1% |
| | Portal ven Trombüsü | | | 4 | 12,5% |
| | Venöz Sinüs Trombozu | | | 1 | 3,1% |
| | PAH | | | 2 | 6,3% |
| Tedavi Altında Tromboz | (-) | | | 138 | 92,0% |
| | (+) | | | 12 | 8,0% |
| Arteriyal/ Venöz | Arteriyal | | | 9 | 75,0% |
| | Venöz | | | 3 | 25,0% |
| Tedavi Altında Tromboz Yeri | KAH | | | 5 | 41,7% |
| | SVO | | | 2 | 16,7% |
| | DVT | | | 2 | 16,7% |
| | Pulmoner Emboli | | | 1 | 8,3% |
| | Portal ven Trombüsü | | | 1 | 8,3% |
| | Retinal Arter Trombozu | | | 1 | 8,3% |
| Tanı Anı Kanama | (-) | | | 143 | 95,3% |
| | (+) | | | 7 | 4,7% |
| Tedavi Altında Kanama | (-) | | | 129 | 86,0% |
| | (+) | | | 17 | 11,3% |
| Miyelofibroza Progresyon | (-) | | | 143 | 95,3% |
| | (+) | | | 7 | 4,7% |
| Lösemik Dönüşüm | (-) | | | 150 | 100% |
| | (+) | | | 0 | 0,0% |
| KİT | (-) | | | 149 | 99,3% |
| | (+) | | | 1 | 0,7% |
| Mortalite | (-) | | | 119 | 79,3% |
| | (+) | | | 31 | 20,7% |

Tablo 9'e göre, çalışmaya dâhil edilen 150 hastanın 148'i (%98,7) antiagregan tedavi almakta olup yalnızca 2 hasta (%1,3) antiagregan kullanmamaktaydı. (Tablo 9)

Birinci basamak tedavi olarak en sık tercih edilen ajan hidroksiüre olup 122 hastada (%81,3) kullanılmıştır. Bunu sitoredüktif tedavisiz izlenen 17 hasta (%11,3), anagrelid kullanan 6 hasta (%4,0) ve interferon (IFN) tedavisi alan 5 hasta (%3,3) izlemiştir. (Tablo 9)

Birinci basamak tedavinin kesilme nedenleri incelendiğinde 17 hastada (%46,0) yanıtsızlık, 15 hastada (%40,5) yan etki, 3 hastada (%8,1) gebelik, gebelik planı veya gebelik bitişi ve 2 hastada (%5,4) hastalık progresyonu (miyelofibrozise dönüşüm) nedeniyle tedavi sonlandırıldığı belirlenmiştir. (Tablo 9)

İkinci basamak tedavide en sık tercih edilen ajan anagrelid olup 19 hastada (%54,3) kullanılmıştır. Bunu hidroksiüre + anagrelid kombinasyonu (n = 5, %14,3), hidroksiüre (n = 4, %11,4), IFN (n = 4, %11,4) ve ruksolitinib (n = 3, %8,6) izlemiştir. İkinci basamak tedavinin kesilme nedenleri arasında yanıtsızlık (%60, n = 3) en sık saptanan nedendir; bunu yan etki (%20, n = 1) ve hastalık progresyonu (%20, n = 1) izlemiştir. (Tablo 9)

Üçüncü basamak tedaviye geçilen 5 hastada, 2'sinde (%40,0) hidroksiüre + anagrelid kombinasyonu, 1'er hastada (%20,0) anagrelid, IFN ve ruksolitinib tedavileri uygulanmıştır. (Tablo 9)

Antikoagülan tedavi açısından hastaların 16'sı (%10,7) antikoagülan kullanırken, 131 hasta (%87,3) antikoagülan tedavi almamaktaydı. (Tablo 9)

**Tablo 9.** ET Hastalarında Tedavi Basamakları

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% | |
|---|---|---|---|---|---|
| Antiagregan | Almıyor | | | 2 | 1,3% |
| | Alıyor | | | 148 | 98,7% |
| 1.Basamak Tedavi | Sitoredüktif tedavisiz | | | 17 | 11,3% |
| | Hidroksiüre | | | 122 | 81,3% |
| | Anagrelid | | | 6 | 4,0% |
| | IFN | | | 5 | 3,3% |
| 1.Basamak Kesilme Nedeni | Yan Etki | | | 15 | 40,5% |
| | Yanıtsızlık | | | 17 | 46,0% |
| | Gebelik, Gebelik Planı, Gebelik Bitişi | | | 3 | 8,1% |
| | Hastalık Progresyonu (Miyelofibroza Dönüşüm) | | | 2 | 5,4% |
| 2.Basamak Tedavi | Hidroksiüre | | | 4 | 11,4% |
| | Anagrelid | | | 19 | 54,3% |
| | IFN | | | 4 | 11,4% |
| | Hidroksiüre + Anagrelid | | | 5 | 14,3% |
| | Ruksolitinib | | | 3 | 8,6% |
| 2.Basamak Kesilme Nedeni | Yan Etki | | | 1 | 20,0% |
| | Yanıtsızlık | | | 3 | 60,0% |
| | Hastalık Progresyonu (Miyelofibroza Dönüşüm) | | | 1 | 20,0% |
| 3.Basamak Tedavi | Anagrelid | | | 1 | 20,0% |
| | IFN | | | 1 | 20,0% |
| | Hidroksiüre+ Anagrelid | | | 2 | 40,0% |
| | Ruksolitinib | | | 1 | 20,0% |
| Antikoagülan | Almıyor | | | 131 | 87,3% |
| | Alıyor | | | 16 | 10,7% |

### 4.2. Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması

Tromboz olan grupta yaş, tanı yaşının tromboz olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

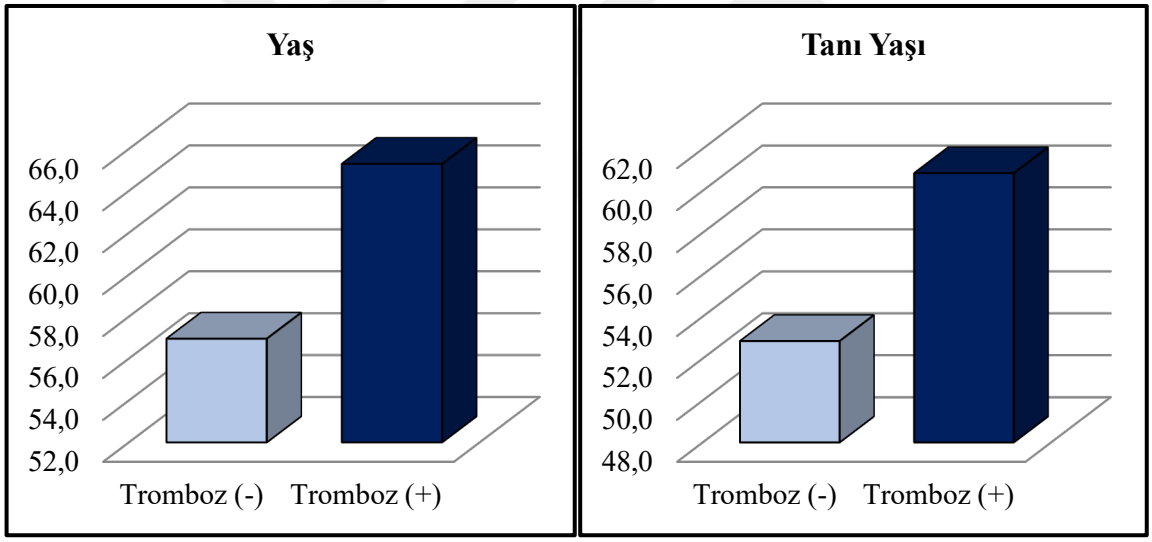
Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında HT oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Tromboz olan grupta DM, KAH oranı tromboz olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

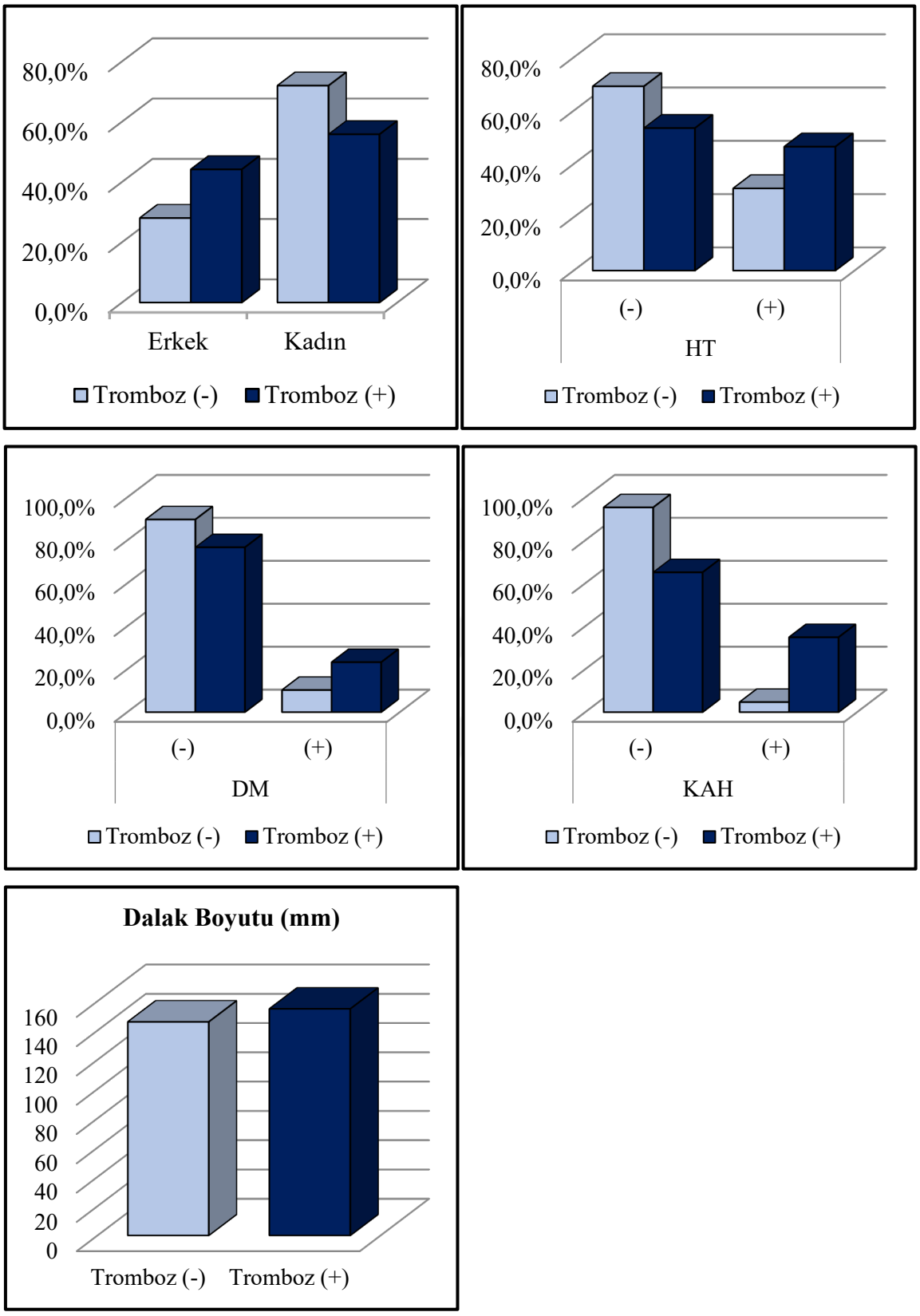
Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında dalak boyutu anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

**Tablo 10.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması

| | | Tromboz (-) (n:107) | | | Tromboz (+) (n:43) | | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | | |
| Yaş | | 56,9 ± 16,5 | | 59,0 | 65,3 ± 15,8 | | 67,0 | ***0,019*** | t |
| Tanı Yaşı | | 52,8 ± 17,6 | | 54,0 | 60,8 ± 16,1 | | 62,0 | ***0,011*** | t |
| Cinsiyet | Erkek | 30 | 28,0% | | 19 | 44,2% | | 0,057 | $X^2$ |
| | Kadın | 77 | 72,0% | | 24 | 55,8% | | | |
| HT | (-) | 74 | 69,2% | | 23 | 53,5% | | 0,069 | $X^2$ |
| | (+) | 33 | 30,8% | | 20 | 46,5% | | | |
| DM | (-) | 96 | 89,7% | | 33 | 76,7% | | ***0,038*** | $X^2$ |
| | (+) | 11 | 10,3% | | 10 | 23,3% | | | |
| KAH | (-) | 102 | 95,3% | | 28 | 65,1% | | ***0,000*** | $X^2$ |
| | (+) | 5 | 4,7% | | 15 | 34,9% | | | |
| Dalak Boyutu (mm) | | 145,9 ± 19,7 | | 140,0 | 154,8 ± 33,2 | | 144,0 | 0,582 | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test





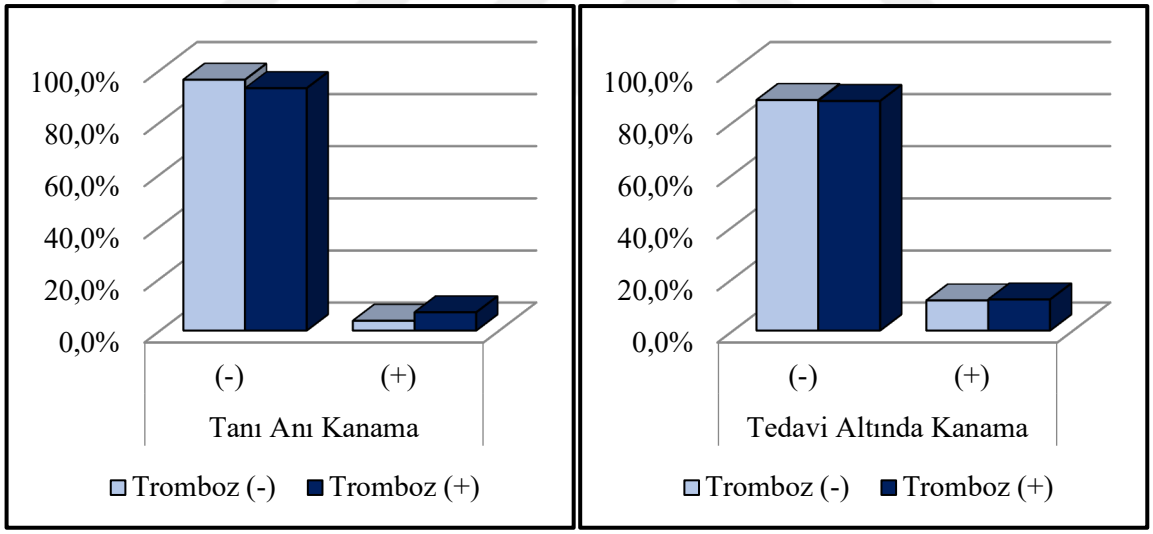

**Şekil 4.** ET Hastalarında Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre Tromboz Görülme Oranları

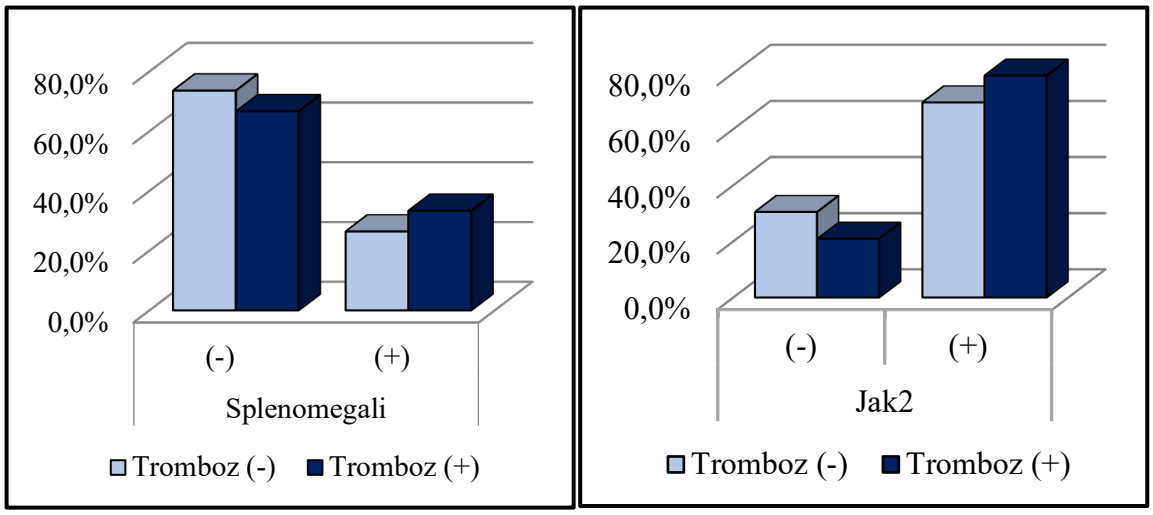
Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı, tedavi altında kanama oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında splenomegali, JAK2, CALR oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

**Tablo 11.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR mutasyon varlığının karşılaştırılması

| | | Tromboz (-) (n:107) | | Tromboz (+) (n:43) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| Tanı Anı Kanama | (-) | 103 | 96,3% | 40 | 93,0% | 0,395 $X^2$ |
| | (+) | 4 | 3,7% | 3 | 7,0% | |
| Tedavi Altında Kanama | (-) | 92 | 88,5% | 37 | 88,1% | 0,950 $X^2$ |
| | (+) | 12 | 11,5% | 5 | 11,9% | |
| Splenomegali | (-) | 78 | 73,6% | 28 | 66,7% | 0,400 $X^2$ |
| | (+) | 28 | 26,4% | 14 | 33,3% | |
| Jak2 | (-) | 32 | 30,5% | 9 | 20,9% | 0,239 $X^2$ |
| | (+) | 73 | 69,5% | 34 | 79,1% | |
| CALR | (-) | 13 | 56,5% | 2 | 50,0% | 1,000 $X^2$ |
| | (+) | 10 | 43,5% | 2 | 50,0% | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)





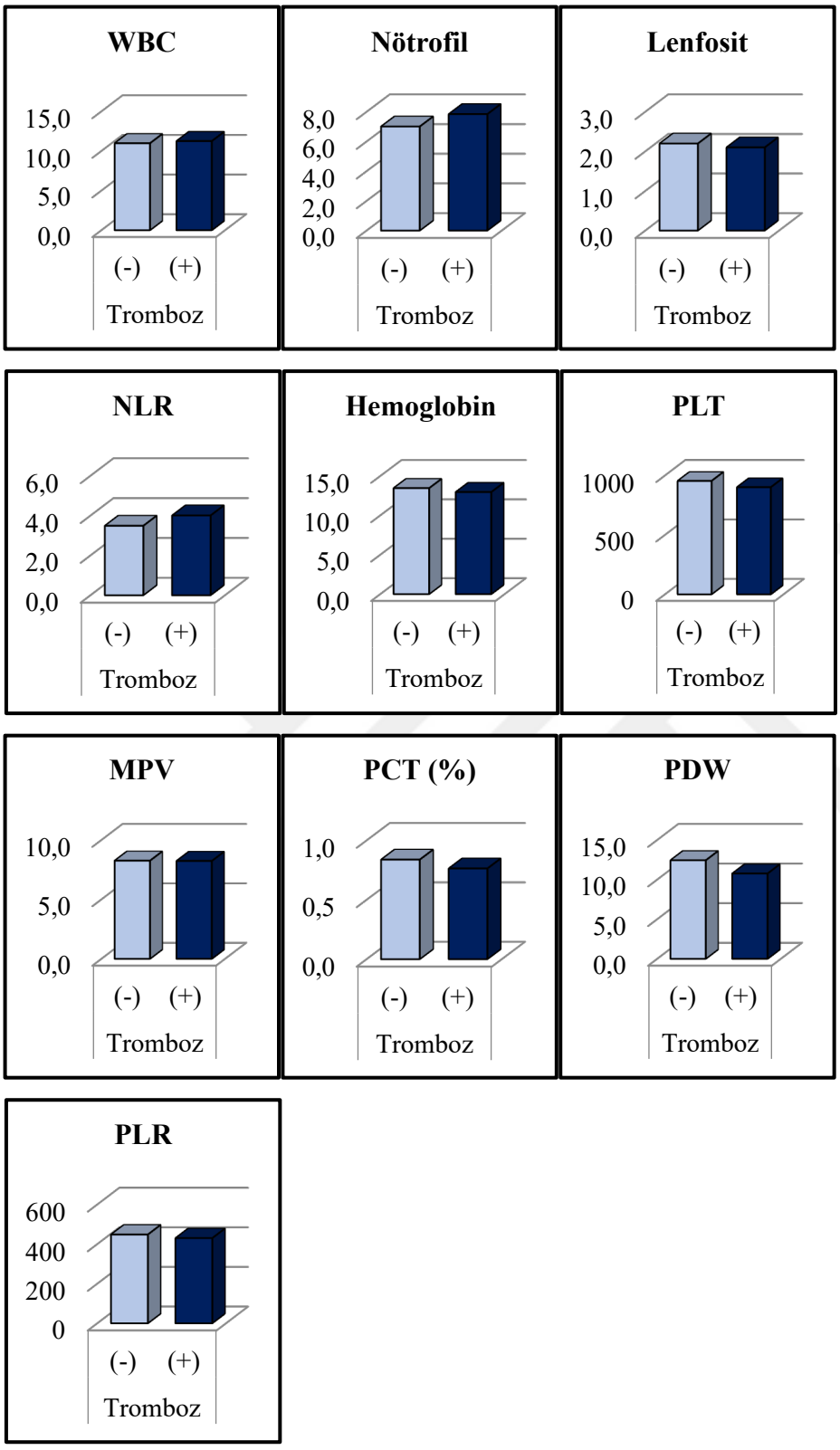

**Şekil 5.** ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2 mutasyonu varlığına göre Tromboz Görülme Oranları

Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında WBC, nötrofil, lenfosit, NLR, hemoglobin, PLT, MPV, PCT, PDW, PLR değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

**Tablo 12.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | Tromboz (-) (n:107) | | Tromboz (+) (n:43) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| WBC (x10³) | 11,0 ± 3,8 | 10,2 | 11,2 ± 4,8 | 10,3 | 0,927 | m |
| Nötrofil (x10³) | 7,0 ± 3,8 | 6,4 | 7,8 ± 4,3 | 7,3 | 0,778 | m |
| Lenfosit (x10³) | 2,2 ± 0,9 | 2,3 | 2,1 ± 0,9 | 2,1 | 0,285 | m |
| NLR | 3,5 ± 1,9 | 2,9 | 4,0 ± 3,0 | 3,3 | 0,218 | m |
| Hemoglobin(g/dL) | 13,5 ± 1,8 | 13,8 | 13,0 ± 2,2 | 12,6 | 0,165 | t |
| PLT (x10³) | 954,3 ± 343,5 | 854,0 | 901,3 ± 545,0 | 782,0 | 0,071 | m |
| MPV(fL) | 8,3 ± 1,2 | 8,1 | 8,2 ± 1,3 | 8,3 | 0,918 | m |
| PCT(%) | 0,8 ± 0,3 | 0,8 | 0,8 ± 0,1 | 0,8 | 0,779 | m |
| PDW(fL) | 12,4 ± 3,6 | 11,9 | 10,8 ± 1,9 | 10,5 | 0,277 | t |
| PLR | 448,3 ± 205,5 | 376,3 | 430,1 ± 188,8 | 404,8 | 0,729 | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test




**Şekil 6.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre Tromboz Görülme Oranları

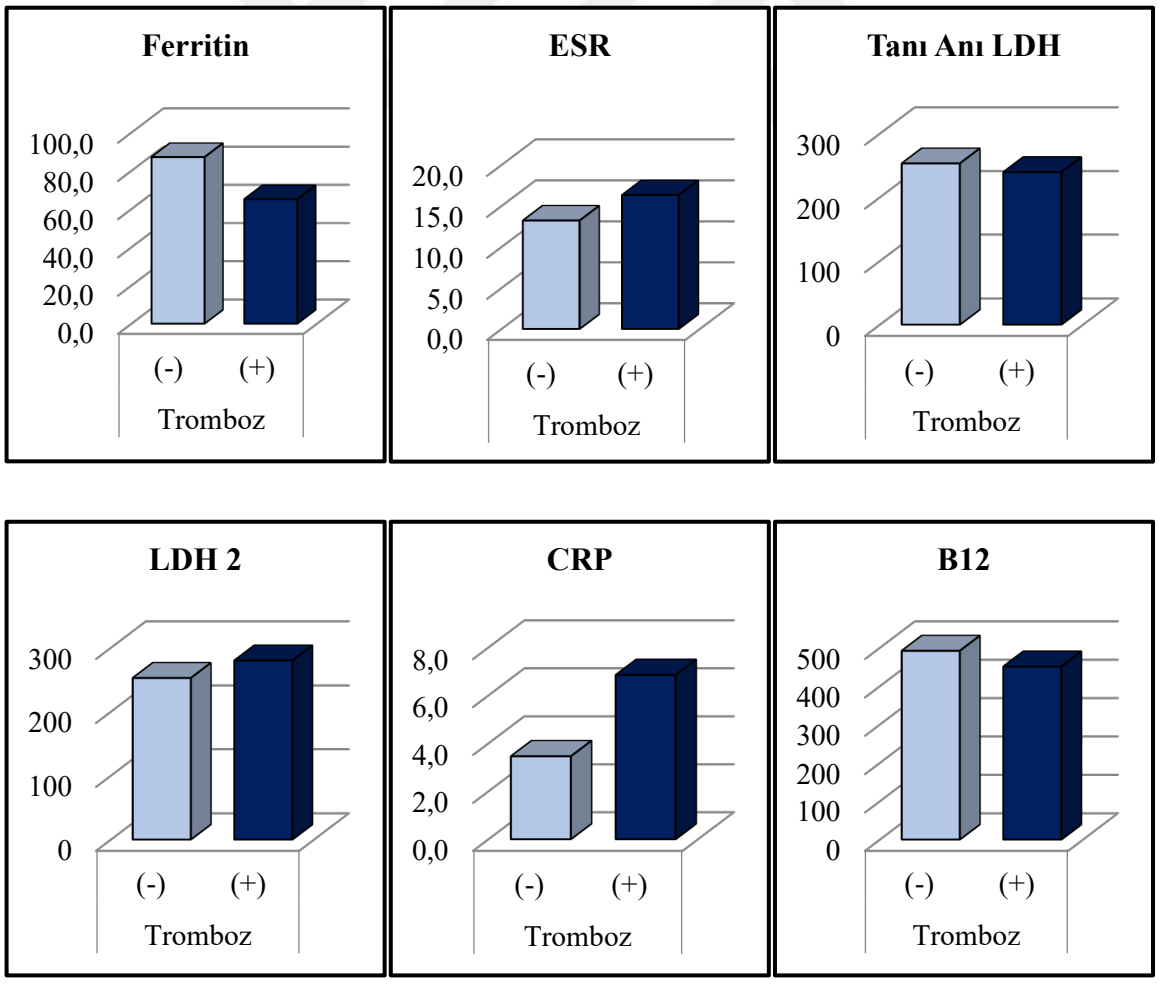
Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında ferritin, ESR, tanı anında LDH, LDH 2 (MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri), CRP, B12 vitamini, folik asit değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

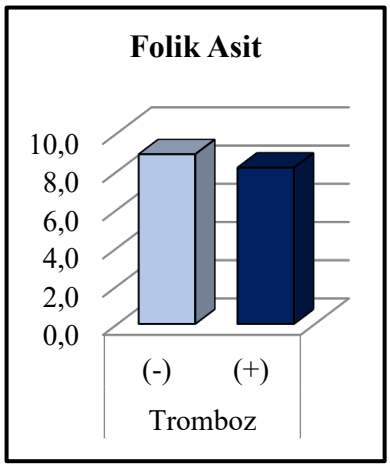
**Tablo 13.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Ferritin, ESR, LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | Tromboz (-) (n:107) | | Tromboz (+) (n:43) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| Ferritin (µg/L) | 87,1 ± 144,1 | 34,7 | 65,1 ± 82,1 | 23,0 | 0,318 [m] |
| ESR (mm/h) | 13,2 ± 17,5 | 8,0 | 16,3 ± 17,4 | 10,5 | 0,162 [m] |
| ***LDH (U/L)*** | | | | | |
| Tanı Anı | 253,2 ± 110,2 | 232,5 | 239,4 ± 80,0 | 226,5 | 0,668 [m] |
| LDH 2* (U/L) | 252,7 ± 129,8 | 213,5 | 280,0 ± 126,8 | 236,5 | 0,223 [m] |
| CRP (mg/L) | 3,5 ± 5,3 | 2,0 | 6,9 ± 14,4 | 2,4 | 0,348 [m] |
| B12 (ng/L) | 492,1 ± 596,3 | 327,5 | 451,1 ± 320,1 | 310,5 | 0,627 [m] |
| Folik Asit (µg/L) | 8,9 ± 5,5 | 7,5 | 8,2 ± 4,1 | 7,4 | 0,587 [m] |

[m] Mann-whitney u test

LDH2* : MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri





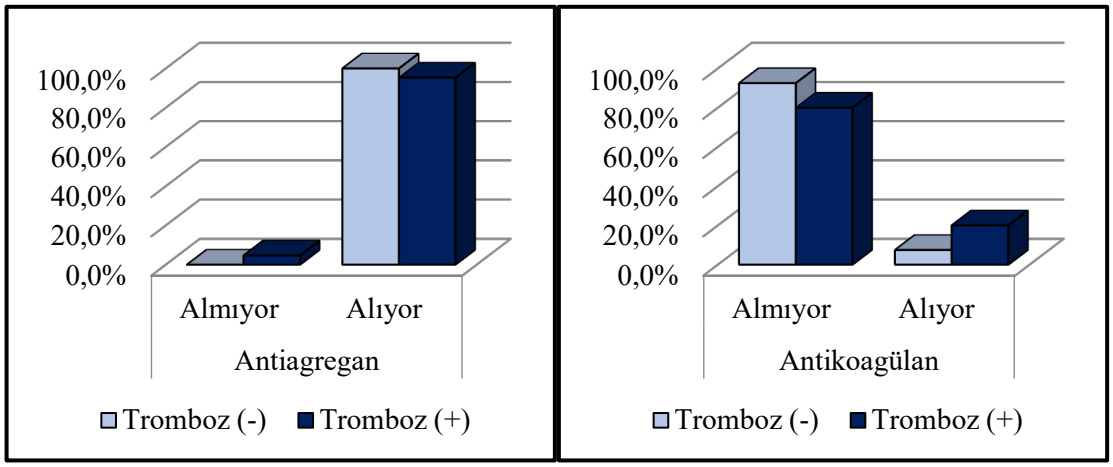

**Şekil 7.** ET hastalarında Ferritin, ESR, Tanı Anı LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre Tromboz Görülme Oranları

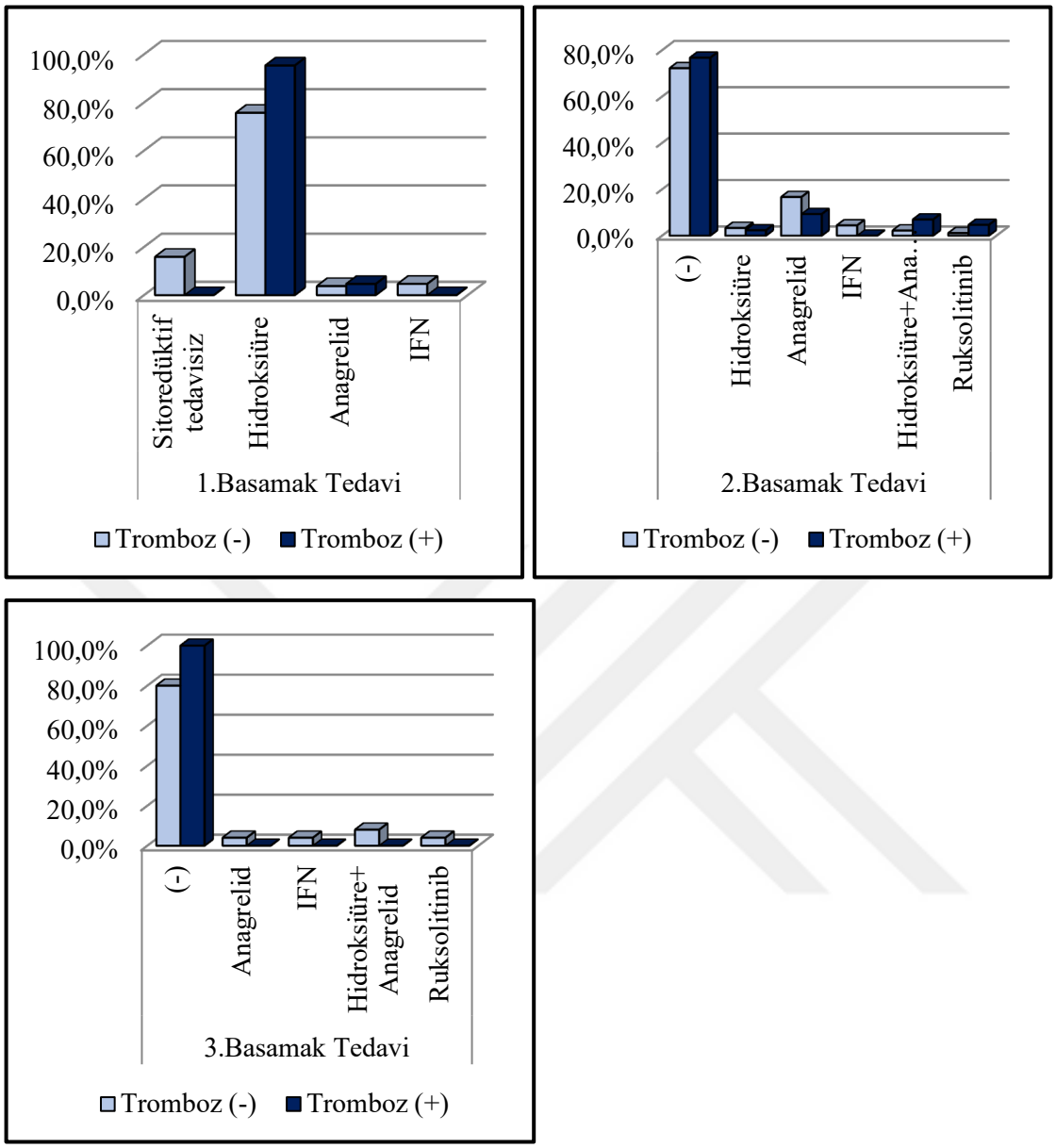
Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında antiagregan kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Tromboz olan grupta 1. basamak tedavi alma oranı tromboz olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında 2. basamak, 3. basamak tedavi alma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Tromboz olan grupta antikoagülan alma oranı tromboz olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 14)

**Tablo 14.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması

| | | Tromboz (-) (n:107) | | Tromboz (+) (n:43) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| Antiagregan | Almıyor | 0 | 0,0% | 2 | 4,7% | 0,081 | X² |
| | Alıyor | 107 | 100,0% | 41 | 95,3% | | |
| 1.Basamak Tedavi | Sitoredüktif tedavisiz | 17 | 15,9% | 0 | 0,0% | ***0,006*** | X² |
| | Hidroksiüre | 81 | 75,7% | 41 | 95,3% | | |
| | Anagrelid | 4 | 3,7% | 2 | 4,7% | | |
| | IFN | 5 | 4,7% | 0 | 0,0% | | |
| 2.Basamak Tedavi | (-) | 65 | 72,2% | 33 | 76,7% | 0,580 | X² |
| | Hidroksiüre | 3 | 3,3% | 1 | 2,3% | | |
| | Anagrelid | 15 | 16,7% | 4 | 9,3% | | |
| | IFN | 4 | 4,4% | 0 | 0,0% | | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 2 | 2,2% | 3 | 7,0% | | |
| | Ruksolitinib | 1 | 1,1% | 2 | 4,7% | | |
| 3.Basamak Tedavi | (-) | 20 | 80,0% | 10 | 100% | 0,292 | X² |
| | Anagrelid | 1 | 4,0% | 0 | 0,0% | | |
| | IFN | 1 | 4,0% | 0 | 0,0% | | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 2 | 8,0% | 0 | 0,0% | | |
| | Ruksolitinib | 1 | 4,0% | 0 | 0,0% | | |
| Antikoagülan | Almıyor | 99 | 92,5% | 32 | 80,0% | ***0,030*** | X² |
| | Alıyor | 8 | 7,5% | 8 | 20,0% | | |

X² Ki-kare test (Fischer test)





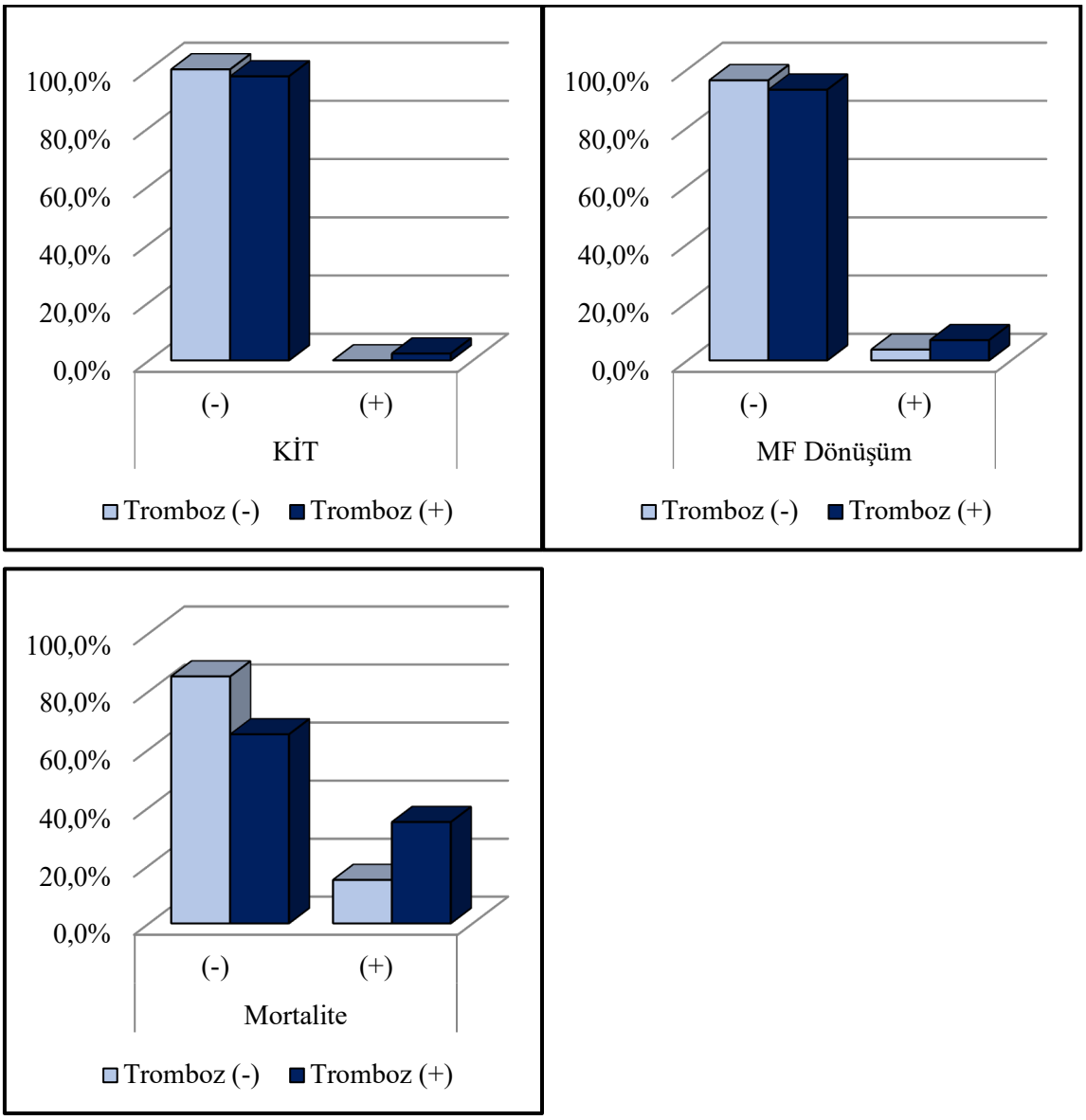

**Şekil 8.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre Tromboz Görülme Oranları

Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında Kemik İliği Transplantasyonu (KİT), Miyelofibrozise (MF) progresyon ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Tromboz olan grupta mortalite oranı tromboz olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 15)

**Tablo 15.** Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarında KİT, Miyelofibrozise Progresyon ve Mortalite Gelişiminin Karşılaştırılması

| | | Tromboz (-) (n:107) | | Tromboz (+) (n:43) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| KİT | (-) | 107 | 100% | 42 | 97,7% | 0,282 | $X^2$ |
| | (+) | 0 | 0,0% | 1 | 2,3% | | |
| MF'ye Progresyon | (-) | 103 | 96,3% | 40 | 93,0% | 0,395 | $X^2$ |
| | (+) | 4 | 3,7% | 3 | 7,0% | | |
| Mortalite | (-) | 91 | 85,0% | 28 | 65,1% | ***0,006*** | $X^2$ |
| | (+) | 16 | 15,0% | 15 | 34,9% | | |

$X^2$ Ki-kare test




**Şekil 9.** ET hastalarında KİT, MF'ye Dönüşüm, Mortalite Gelişimine Göre Tromboz Görülme Oranları

### 4.3. Miyelofibrozise Progresyon Gösteren ve Göstermeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması

MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında yaş, tanı taşı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

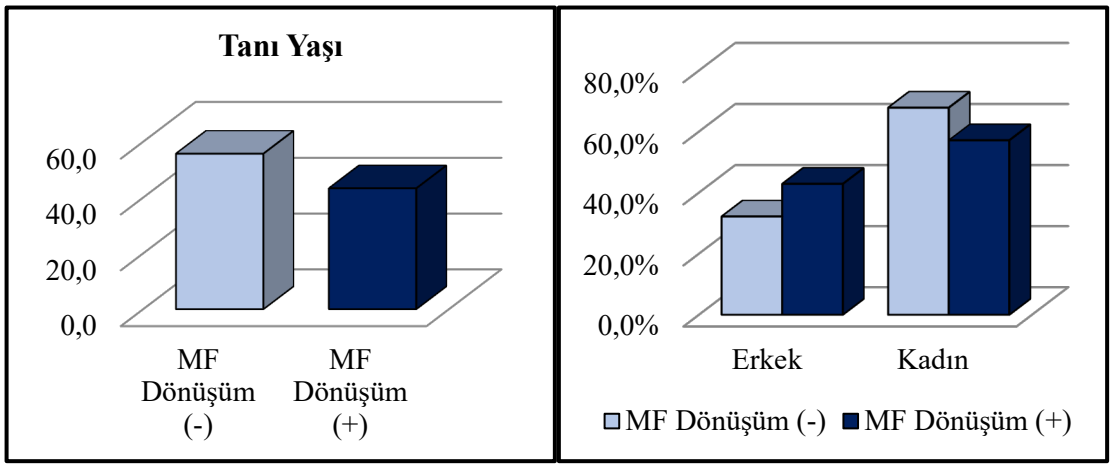
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında HT, DM, KAH oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

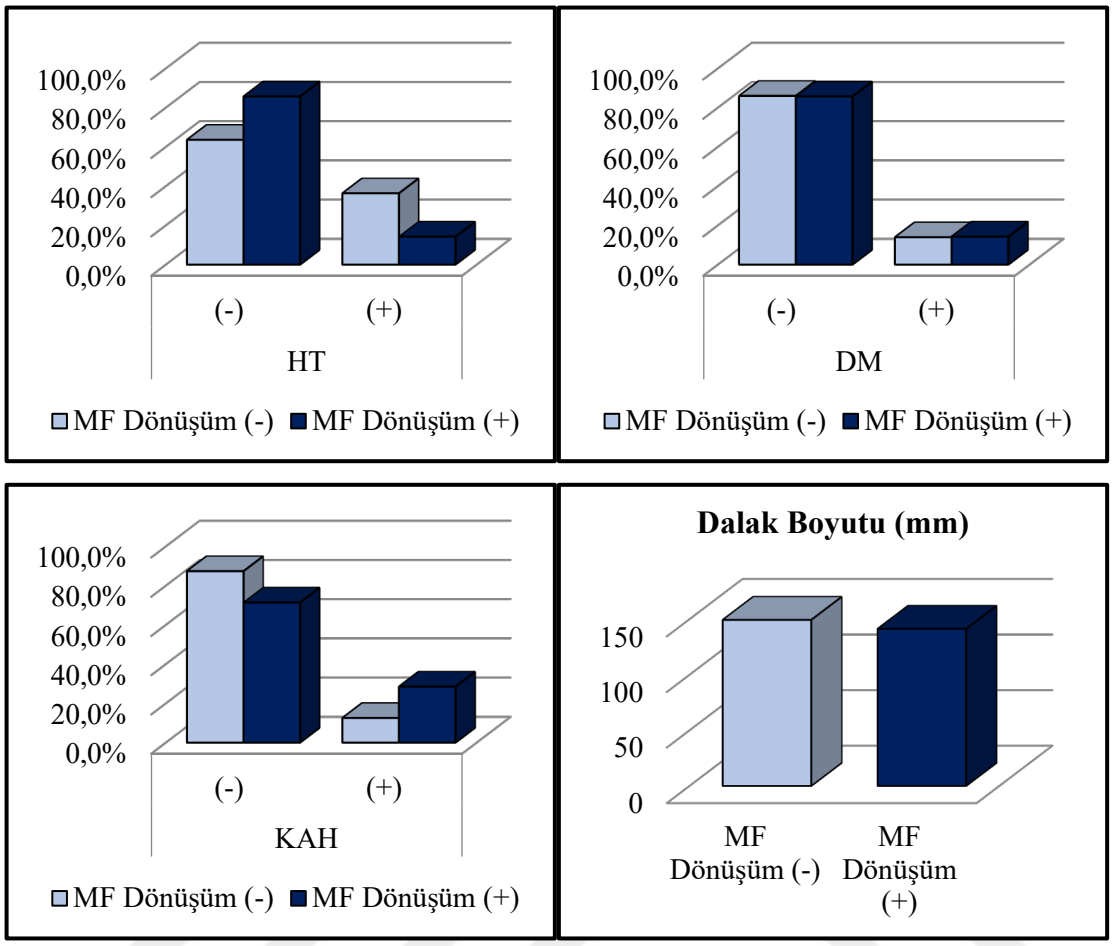
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında dalak boyutu anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

**Tablo 16.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET hastalarının Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması

| | | MF Dönüşüm (-) (n:143) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | Medyan | Ort.±ss/n-% | Medyan | |
| Yaş | | 59,2 ± 16,6 | 60,5 | 53,8 ± 17,8 | 55,0 | 0,448 [m] |
| Tanı Yaşı | | 55,7 ± 17,4 | 57,0 | 43,3 ± 15,7 | 38,0 | 0,066 [t] |
| Cinsiyet | Erkek | 46 32,2% | | 3 42,9% | | 0,556 [X²] |
| | Kadın | 97 67,8% | | 4 57,1% | | |
| HT | (-) | 91 63,6% | | 6 85,7% | | 0,233 [X²] |
| | (+) | 52 36,4% | | 1 14,3% | | |
| DM | (-) | 123 86,0% | | 6 85,7% | | 1,000 [X²] |
| | (+) | 20 14,0% | | 1 14,3% | | |
| KAH | (-) | 125 87,4% | | 5 71,4% | | 0,235 [X²] |
| | (+) | 18 12,6% | | 2 28,6% | | |
| Dalak Boyutu (mm) | | 149,4 ± 25,7 | 140,0 | 141,3 ± 6,5 | 141,0 | 0,979 [m] |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)






**Şekil 10.** ET Hastalarında Yaş, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tromboz oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

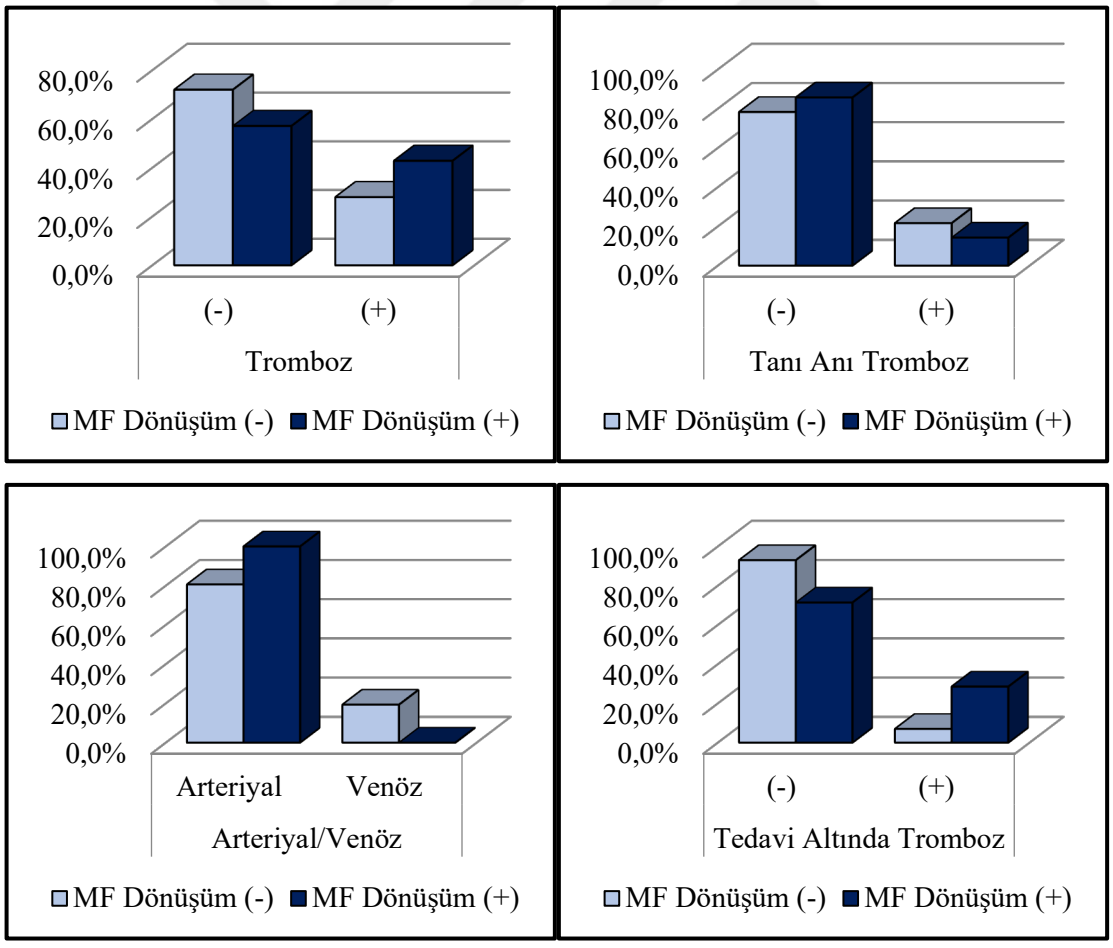
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı tromboz oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı arteriyal/ venöz tromboz dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tedavi altında tromboz oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tedavi altında arteriyal/ venöz tromboz dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

**Tablo 17.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Tromboz Gelişimlerinin Karşılaştırılması

| | | MF Dönüşüm (-) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| Tromboz | (-) | 103 | 72,0% | 4 | 57,1% | 0,395 | $X^2$ |
| | (+) | 40 | 28,0% | 3 | 42,9% | | |
| Tanı Anı Tromboz | (-) | 112 | 78,3% | 6 | 85,7% | 1,000 | $X^2$ |
| | (+) | 31 | 21,7% | 1 | 14,3% | | |
| Arteriyal/Venöz | Arteriyal | 25 | 80,6% | 1 | 100% | 1,000 | $X^2$ |
| | Venöz | 6 | 19,4% | 0 | 0,0% | | |
| Tedavi Altında Tromboz | (-) | 133 | 93,0% | 5 | 71,4% | 0,099 | $X^2$ |
| | (+) | 10 | 7,0% | 2 | 28,6% | | |
| Arteriyal/ Venöz | Arteriyal | 7 | 70,0% | 2 | 100% | 1,000 | $X^2$ |
| | Venöz | 3 | 30,0% | 0 | 0,0% | | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)



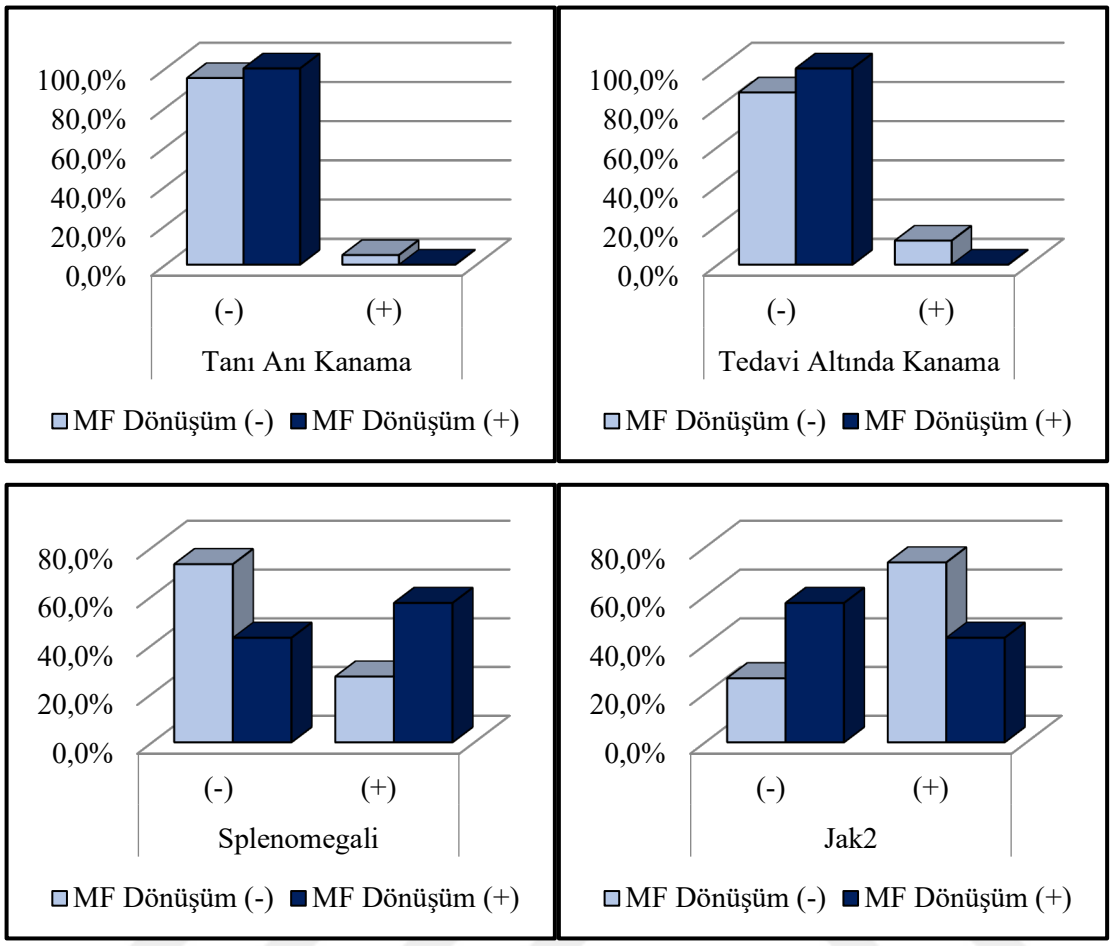

**Şekil 11.** ET Hastalarında Tromboz Gelişimlerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

MF’ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı kanama, tedavi altında kanama oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. MF’ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında splenomegali, JAK2, CALR oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18)

**Tablo 18.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR Mutasyon Varlığının Karşılaştırılması

| | | MF Dönüşüm (-) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| Tanı Anı Kanama | (-) | 136 | 95,1% | 7 | 100% | 1,000 | $X^2$ |
| | (+) | 7 | 4,9% | 0 | 0,0% | | |
| Tedavi Altında Kanama | (-) | 122 | 87,8% | 7 | 100% | 1,000 | $X^2$ |
| | (+) | 17 | 12,2% | 0 | 0,0% | | |
| Splenomegali | (-) | 103 | 73,0% | 3 | 42,9% | 0,101 | $X^2$ |
| | (+) | 38 | 27,0% | 4 | 57,1% | | |
| Jak2 | (-) | 37 | 26,2% | 4 | 57,1% | 0,093 | $X^2$ |
| | (+) | 104 | 73,8% | 3 | 42,9% | | |
| CALR | (-) | 15 | 60,0% | 0 | 0,0% | 0,188 | $X^2$ |
| | (+) | 10 | 40,0% | 2 | 100% | | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)



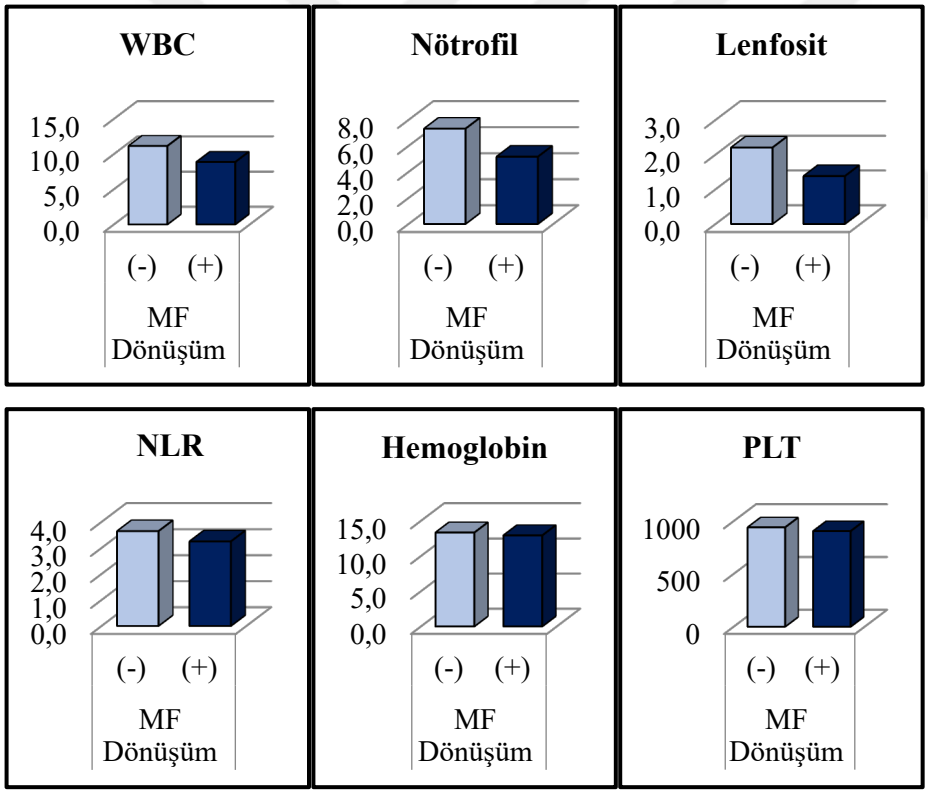

**Şekil 12.** ET hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR mutasyon Varlığına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

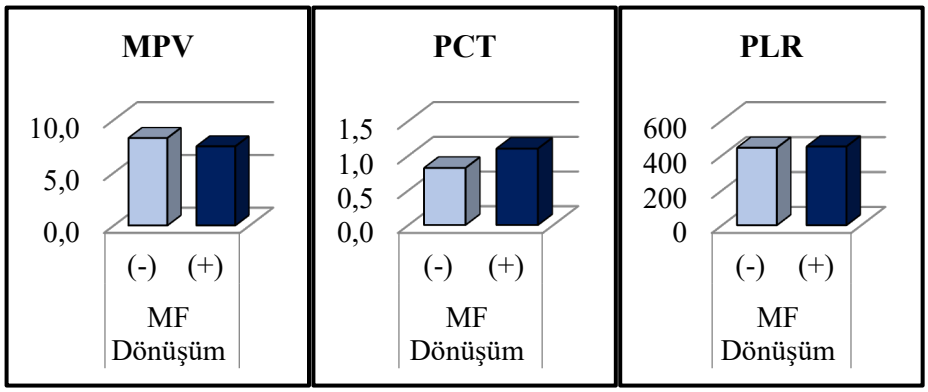
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında WBC, nötrofil, lenfosit, NLR, hemoglobin, PLT, MPV, PCT, PLR değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19)

**Tablo 19.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | MF Dönüşüm (-) (n:143) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| WBC (x10³) | 11,1 ± 4,1 | 10,3 | 8,9 ± 3,2 | 8,4 | 0,084 [m] |
| Nötrofil (x10³) | 7,3 ± 4,0 | 6,5 | 5,2 ± 3,4 | 5,5 | 0,338 [m] |
| Lenfosit (x10³) | 2,2 ± 0,9 | 2,2 | 1,4 ± 1,3 | 1,3 | 0,592 [m] |
| NLR | 3,6 ± 2,3 | 2,9 | 3,3 ± 1,5 | 2,8 | 0,796 [m] |
| Hemoglobin(g/dL) | 13,3 ± 1,9 | 13,5 | 12,9 ± 1,3 | 13,0 | 0,475 [m] |
| PLT (x10³) | 941,1 ± 414,1 | 817,0 | 905,3 ± 235,4 | 924,0 | 0,793 [m] |
| MPV(fL) | 8,3 ± 1,2 | 8,1 | 7,5 ± 1,3 | 7,5 | 0,214 [t] |
| PCT(%) | 0,8 ± 0,3 | 0,7 | 1,1 ± | 1,1 | 0,197 [m] |
| PLR | 443,0 ± 203,0 | 376,7 | 450,5 ± 87,3 | 427,6 | 0,512 [m] |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test






**Şekil 13.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

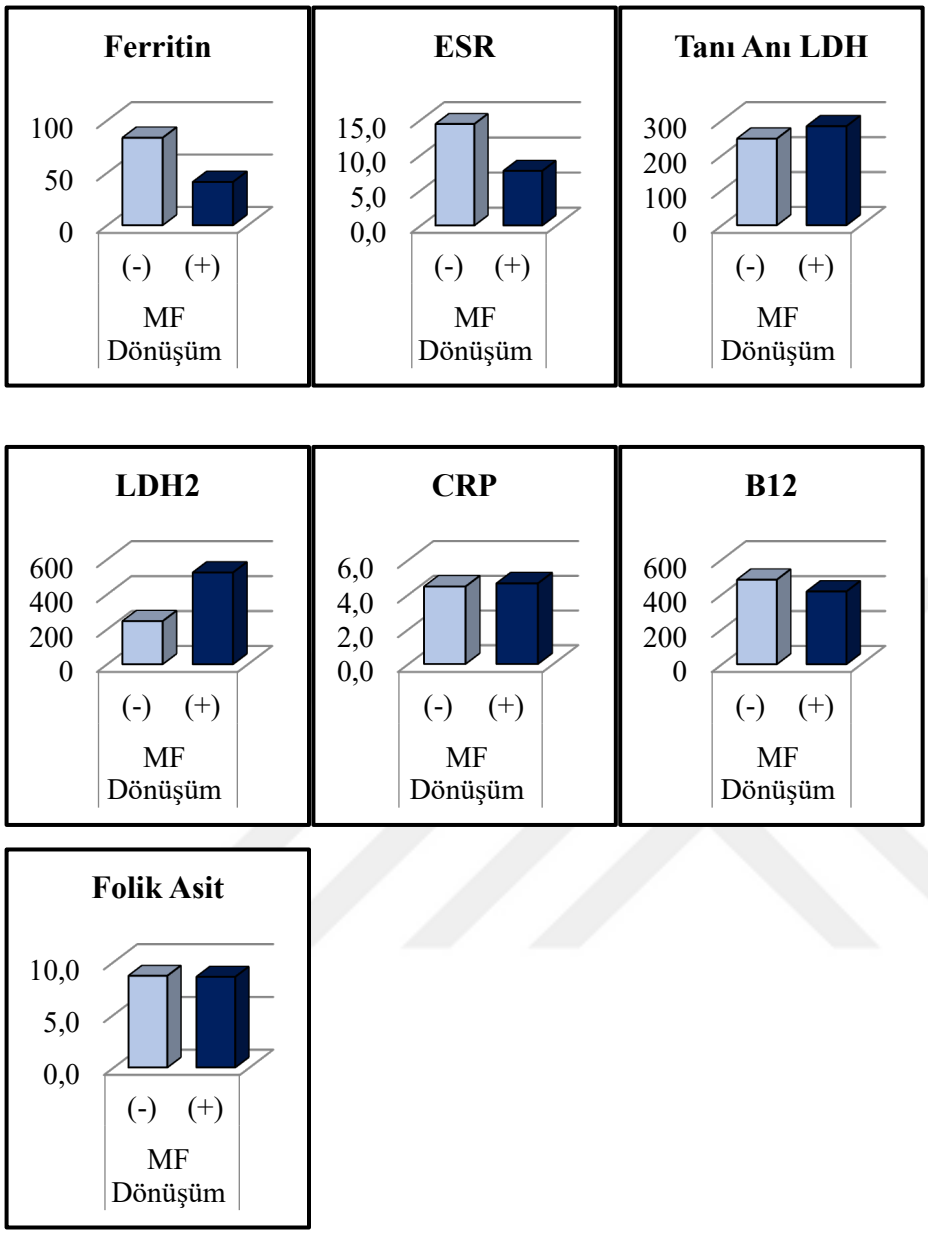
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında ferritin, ESR, tanı anı LDH, CRP, B12 vitamin, folik asit değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. MF'ye dönüşüm olan grupta LDH2 (MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri) değeri MF'ye dönüşüm olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. (Tablo 20)

**Tablo 20.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarının Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | MF Dönüşüm (-) (n:143) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| Ferritin (µg/L) | 83,4 ± 133,6 | 33,6 | 41,2 ± 33,3 | 35,7 | 0,718 [m] |
| ESR (mm/h) | 14,4 ± 17,7 | 8,0 | 7,8 ± 5,6 | 8,0 | 0,606 [m] |
| ***LDH (U/L)*** | | | | | |
| Tanı Anı | 247,7 ± 103,5 | 228,5 | 283,3 ± 71,1 | 264,5 | 0,098 [m] |
| LDH2* (U/L) | 246,2 ± 111,4 | 213,0 | 524,7 ± 146,6 | 511,0 | ***0,000*** [m] |
| CRP (mg/L) | 4,5 ± 9,3 | 2,0 | 4,6 ± 1,7 | 4,4 | 0,053 [m] |
| B12 (ng/L) | 483,8 ± 543,7 | 317,0 | 416,3 ± 207,3 | 420,5 | 0,773 [m] |
| Folik Asit (µg/L) | 8,7 ± 5,2 | 7,4 | 8,6 ± 3,7 | 8,1 | 0,835 [m] |

[m] Mann-whitney u test

LDH2* : MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri




**Şekil 14.** ET hastalarında Ferritin, ESR, Tanı Anı LDH, LDH 2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

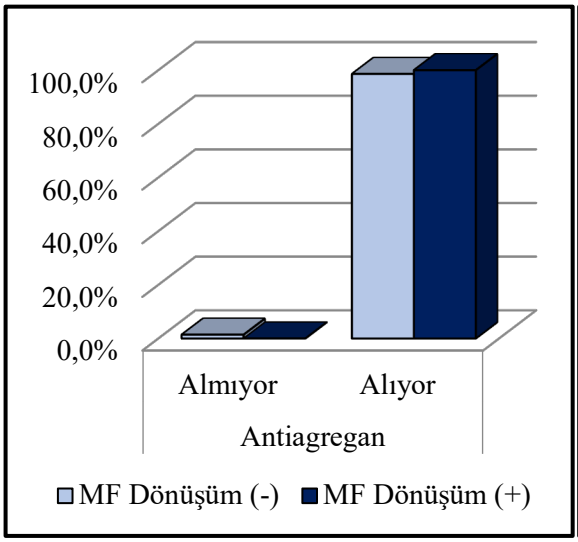
MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında antiagregan kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında 1.Basamak tedavi alma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. MF'ye dönüşüm olan grupta 2.Basamak tedavi alma oranı MF'ye dönüşüm olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında 3.Basamak tedavi alma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. MF dönüşüm olan

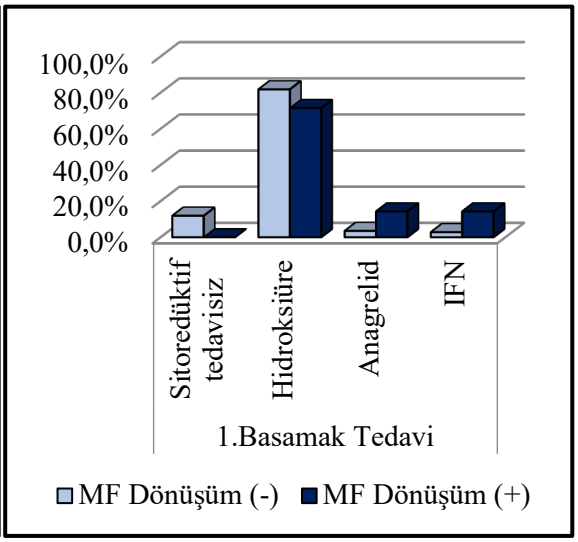
ve olmayan gruplar arasında antikoagülan kullanım oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 21)

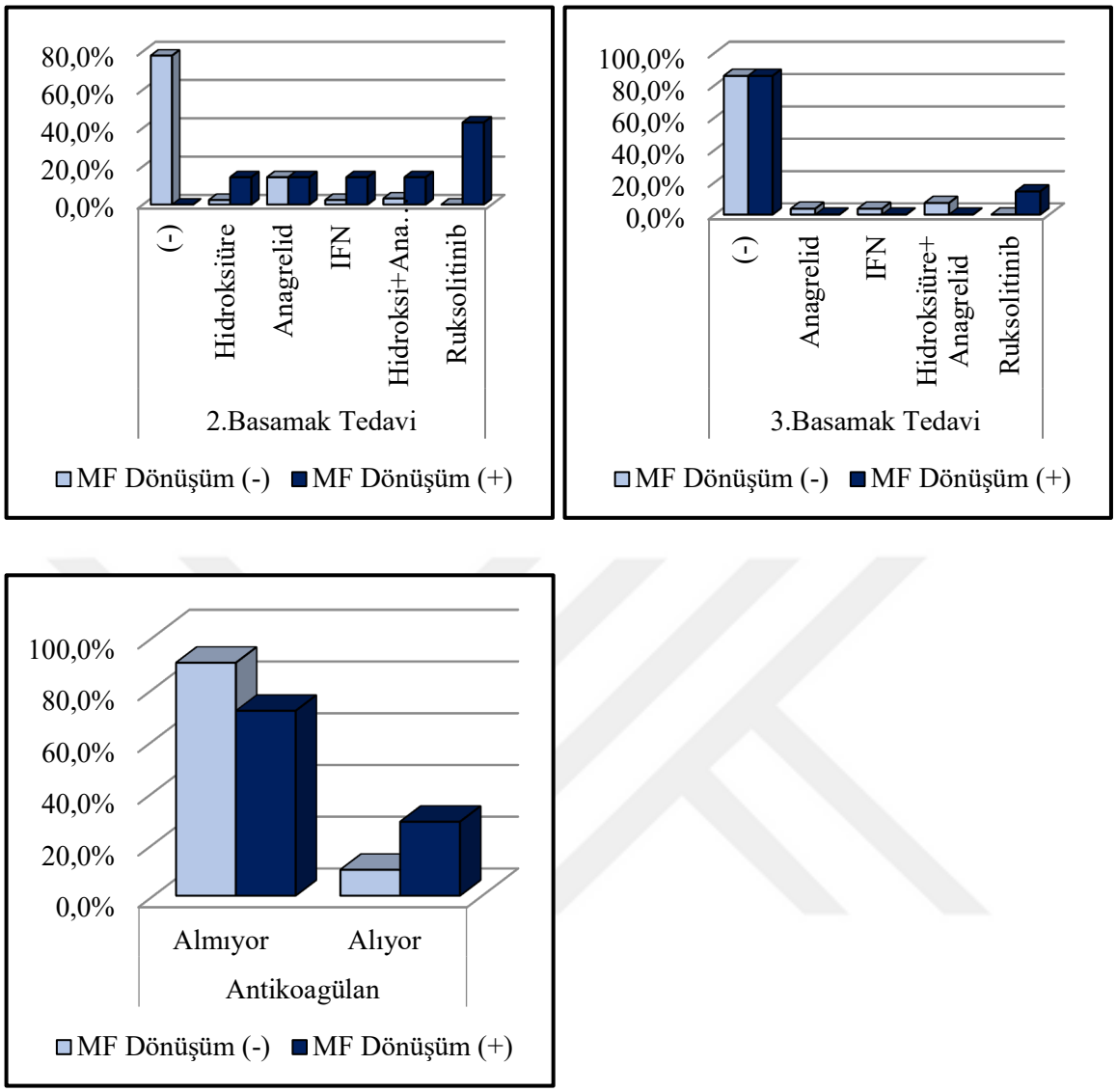
**Tablo 21.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarında Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması

| | | MF Dönüşüm (-) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| Antiagregan | Almıyor | 2 | 1,4% | 0 | 0,0% | 1,000 $X^2$ |
| | Alıyor | 141 | 98,6% | 7 | 100% | |
| 1.Basamak Tedavi | Sitoredüktif tedavisiz | 17 | 11,9% | 0 | 0,0% | 1,000 $X^2$ |
| | Hidroksiüre | 117 | 81,8% | 5 | 71,4% | |
| | Anagrelid | 5 | 3,5% | 1 | 14,3% | |
| | IFN | 4 | 2,8% | 1 | 14,3% | |
| 2.Basamak Tedavi | (-) | 98 | 77,8% | 0 | 0,0% | ***0,000*** $X^2$ |
| | Hidroksiüre | 3 | 2,4% | 1 | 14,3% | |
| | Anagrelid | 18 | 14,3% | 1 | 14,3% | |
| | IFN | 3 | 2,4% | 1 | 14,3% | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 4 | 3,2% | 1 | 14,3% | |
| | Ruksolitinib | 0 | 0,0% | 3 | 42,9% | |
| 3.Basamak Tedavi | (-) | 24 | 85,7% | 6 | 85,7% | 1,000 $X^2$ |
| | Anagrelid | 1 | 3,6% | 0 | 0,0% | |
| | IFN | 1 | 3,6% | 0 | 0,0% | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 2 | 7,1% | 0 | 0,0% | |
| | Ruksolitinib | 0 | 0,0% | 1 | 14% | |
| Antikoagülan | Almıyor | 126 | 90,0% | 5 | 71,4% | 0,169 $X^2$ |
| | Alıyor | 14 | 10,0% | 2 | 28,6% | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)





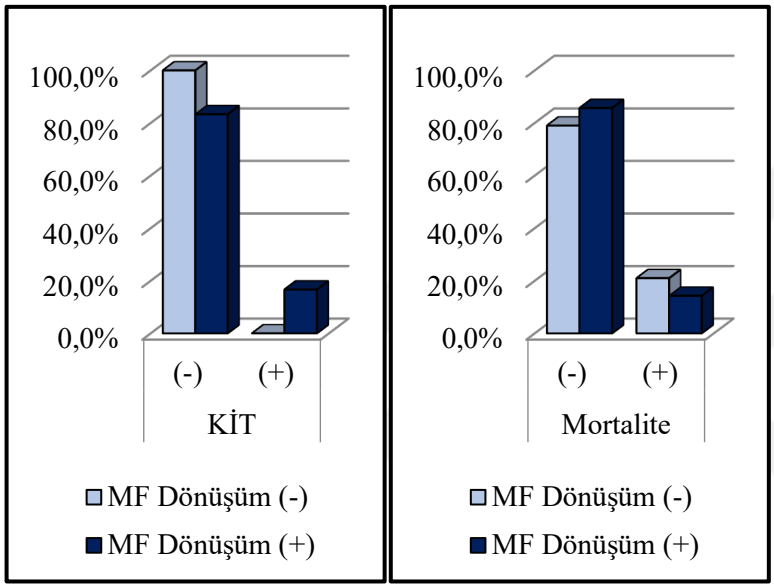

**Şekil 15.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre MF'ye Dönüşüm Oranları

Miyelofibrozise (MF) dönüşüm olan grupta Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) oranı MF'ye dönüşüm olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. MF'ye dönüşüm olan ve olmayan gruplar arasında mortalite oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 22)

**Tablo 22.** MF'ye Dönüşen ve Dönüşmeyen ET Hastalarında KİT ve Mortalite Gelişiminin Karşılaştırılması

| | | MF Dönüşüm (-) | | MF Dönüşüm (+) (n:7) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| KİT | (-) | 143 | 100% | 6 | 85,7% | ***0,046*** [X²] |
| | (+) | 0 | 0,0% | 1 | 14,3% | |
| Mortalite | (-) | 113 | 79,0% | 6 | 85,7% | 1,000 [X²] |
| | (+) | 30 | 21,0% | 1 | 14,3% | |

[X²] Ki-kare test (Fischer test)




**Şekil 16.** ET Hastalarında KİT ve Mortalite Gelişimine Göre MF'ye dönüşüm oranları

### 4.4. Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Karşılaştırılması

Mortalite olan grupta tanı yaşı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

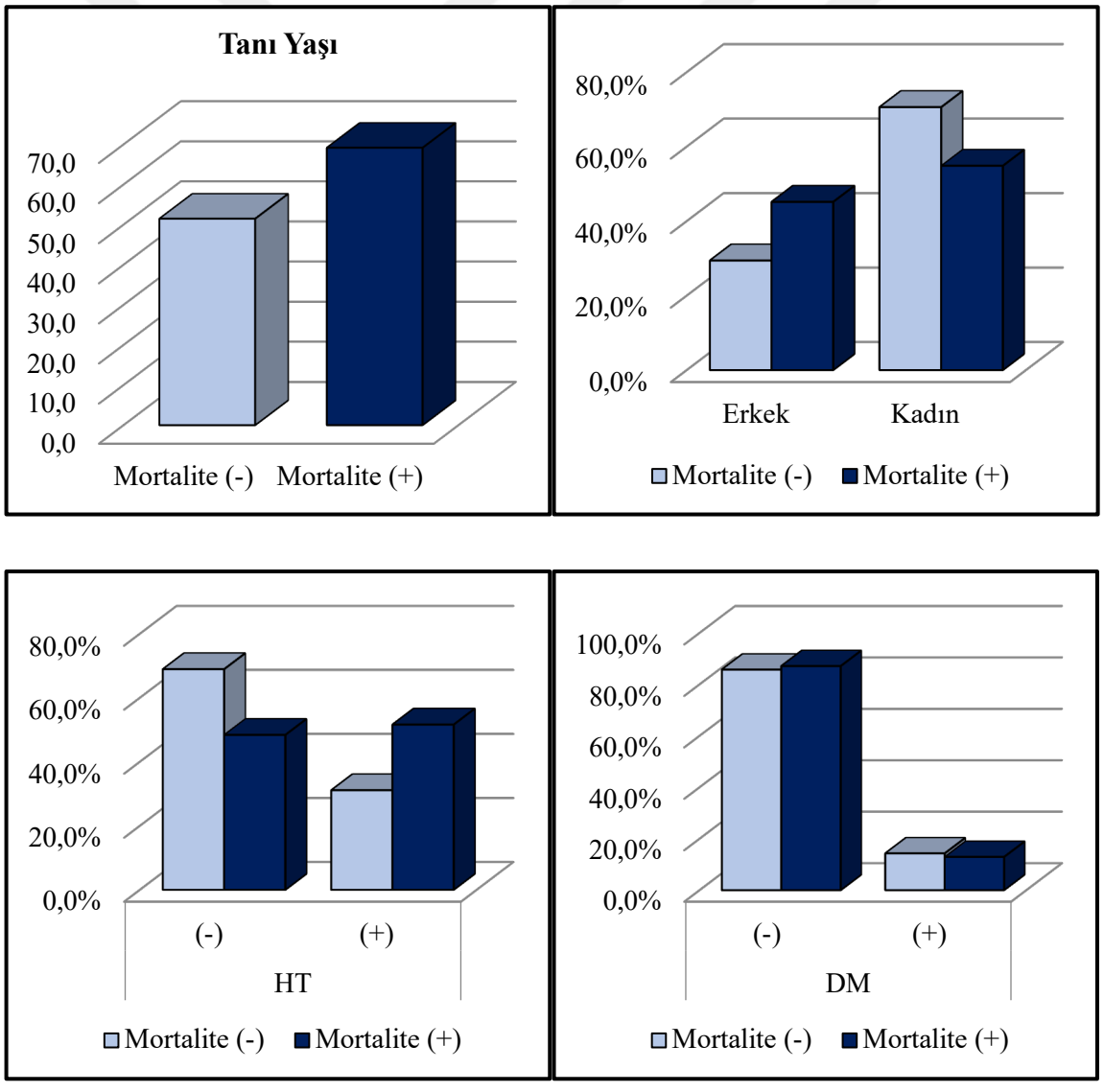
Mortalite olan grupta HT oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında DM, KAH oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

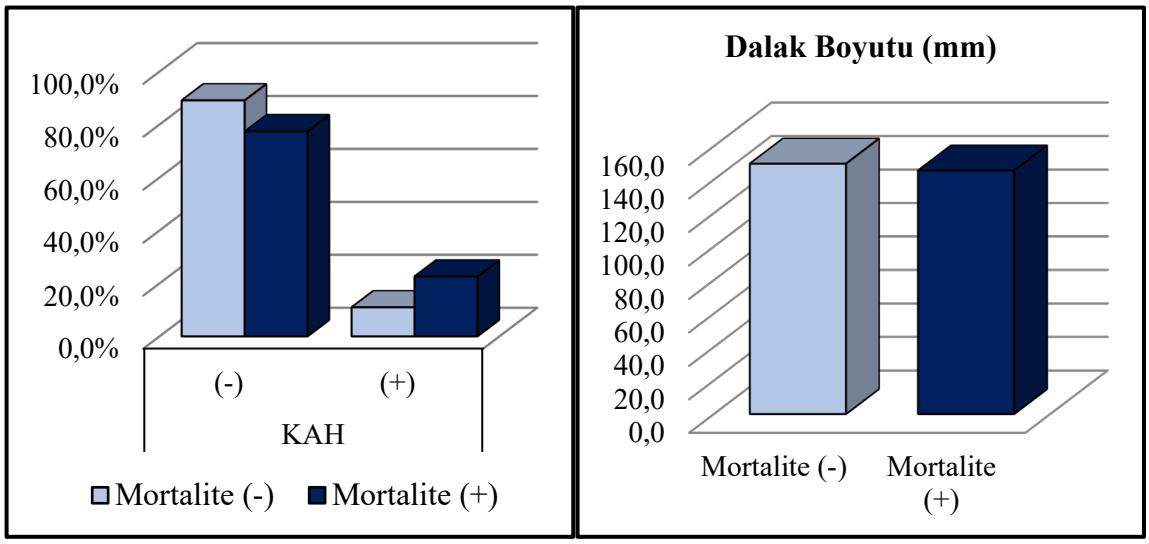
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında dalak boyutu anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

**Tablo 23.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tanı Yaşı, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarının Karşılaştırılması

| | | Mortalite (-) (n:119) | | | Mortalite (+) (n:31) | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | |
| Tanı Yaşı | | 51,5 ± 16,5 | | 53,0 | 69,2 ± 13,9 | | 73,0 | ***0,000*** [m] |
| Cinsiyet | Erkek | 35 | 29,4% | | 14 | 45,2% | | 0,096 [X²] |
| | Kadın | 84 | 70,6% | | 17 | 54,8% | | |
| HT | (-) | 82 | 68,9% | | 15 | 48,4% | | ***0,033*** [X²] |
| | (+) | 37 | 31,1% | | 16 | 51,6% | | |
| DM | (-) | 102 | 85,7% | | 27 | 87,1% | | 0,843 [X²] |
| | (+) | 17 | 14,3% | | 4 | 12,9% | | |
| KAH | (-) | 106 | 89,1% | | 24 | 77,4% | | 0,089 [X²] |
| | (+) | 13 | 10,9% | | 7 | 22,6% | | |
| Dalak Boyutu (mm) | | 149,6 ± 26,4 | | 142,0 | 145,5 ± 17,9 | | 139,0 | 0,879 [m] |

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test






**Şekil 17.** ET Hastalarında Tanı Yaşı, Cinsiyet, Komorbidite ve Dalak Boyutlarına Göre Mortalite Gelişim Oranları

Mortalite olan grupta tromboz, tanı anı tromboz oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 24)

Mortalite olan grupta tanı anında arteriyel tromboz oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 24)

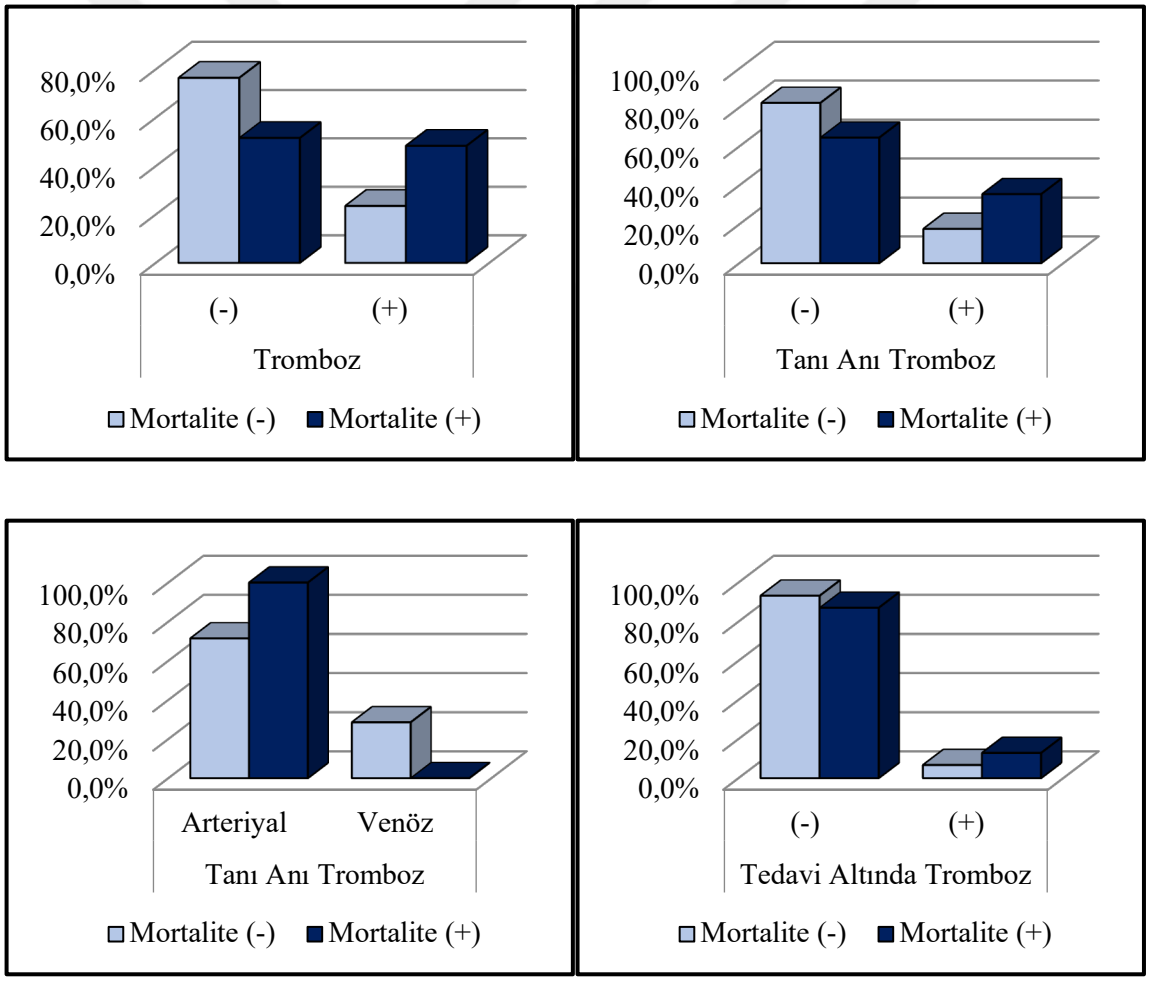
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında tedavi altında tromboz oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında tedavi altında arteriyel tromboz oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

**Tablo 24.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tromboz Gelişimlerinin Karşılaştırılması

| | | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| Tromboz | (-) | 91 | 76,5% | 16 | 51,6% | ***0,006*** | $X^2$ |
| | (+) | 28 | 23,5% | 15 | 48,4% | | |
| Tanı Anı Tromboz | (-) | 98 | 82,4% | 20 | 64,5% | ***0,031*** | $X^2$ |
| | (+) | 21 | 17,6% | 11 | 35,5% | | |
| Arteriyal/Venöz | Arteriyal | 15 | 71,4% | 11 | 100% | ***0,049*** | $X^2$ |
| | Venöz | 6 | 28,6% | 0 | 0,0% | | |
| Tedavi Altında Tromboz | (-) | 111 | 93,3% | 27 | 87,1% | 0,259 | $X^2$ |
| | (+) | 8 | 6,7% | 4 | 12,9% | | |
| Arteriyal/ Venöz | Arteriyal | 6 | 75,0% | 3 | 75,0% | 1,000 | $X^2$ |
| | Venöz | 2 | 25,0% | 1 | 25,0% | | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)




**Şekil 18.** ET Hastalarında Tromboz Gelişimlerine Göre Mortalite Gelişim Oranları

Mortalite olan grupta tanı anı kanama oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. (Tablo 25)

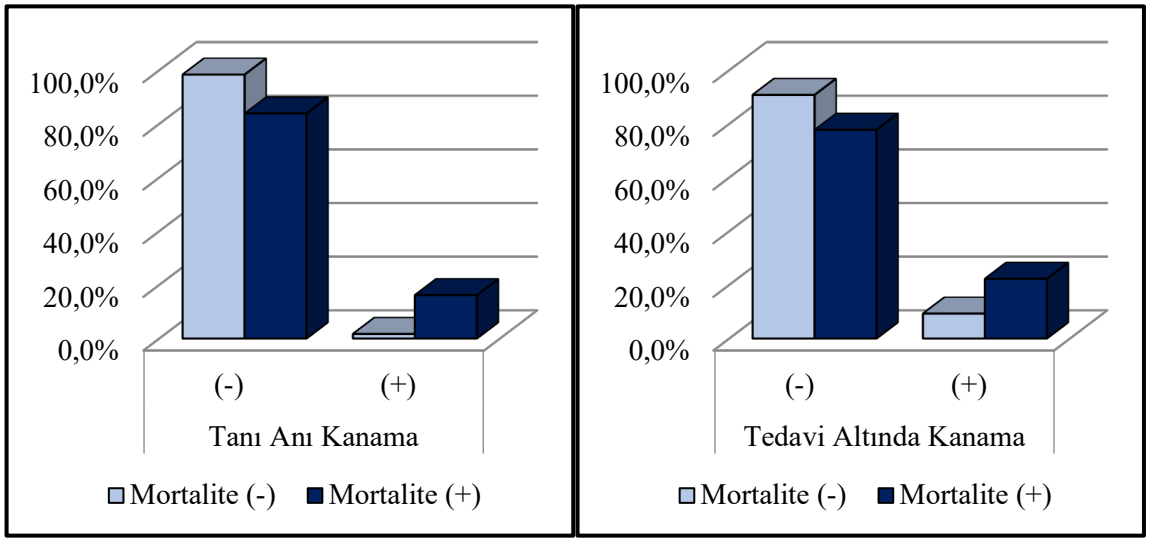
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında tedavi altında kanama oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 25)

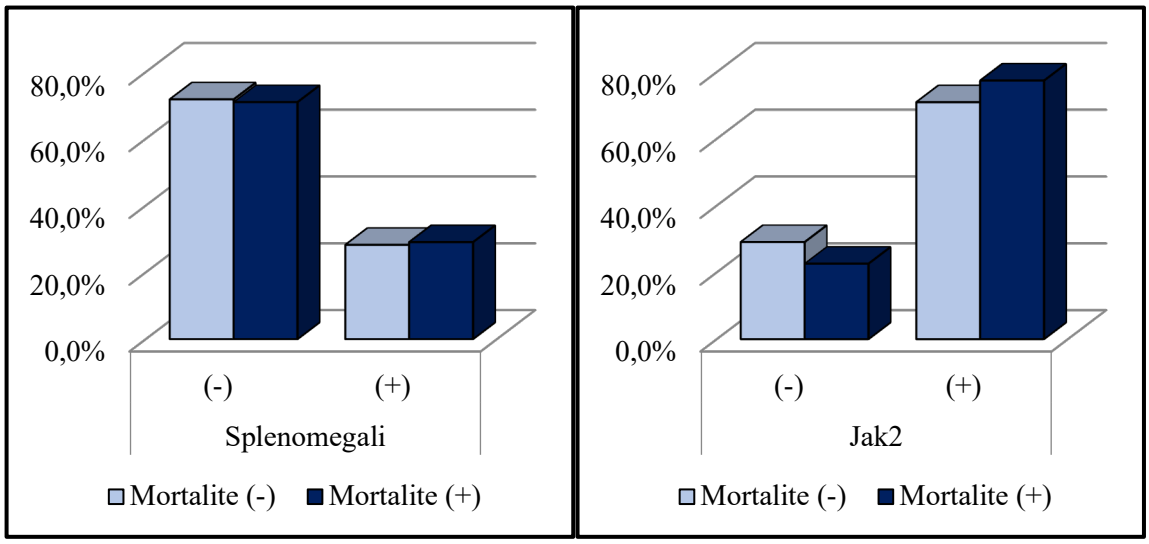
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında splenomegali, JAK-2, CALR oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 25)

**Tablo 25.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2, CALR Mutasyonu Varlığının Karşılaştırılması

| | | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | | |
| Tanı Anı Kanama | (-) | 117 | 98,3% | 26 | 83,9% | ***0,004*** | X² |
| | (+) | 2 | 1,7% | 5 | 16,1% | | |
| Tedavi Altında Kanama | (-) | 108 | 90,8% | 21 | 77,8% | 0,058 | X² |
| | (+) | 11 | 9,2% | 6 | 22,2% | | |
| Splenomegali | (-) | 84 | 71,8% | 22 | 71,0% | 0,928 | X² |
| | (+) | 33 | 28,2% | 9 | 29,0% | | |
| Jak2 | (-) | 34 | 29,1% | 7 | 22,6% | 0,474 | X² |
| | (+) | 83 | 70,9% | 24 | 77,4% | | |
| CALR | (-) | 15 | 60,0% | 0 | 0,0% | 0,188 | X² |
| | (+) | 10 | 40,0% | 2 | 100% | | |

X² Ki-kare test (Fischer test)






**Şekil 19.** ET Hastalarında Kanama Durumu, Splenomegali, JAK-2 ve CALR Mutasyonu Varlığına Göre Mortalite Gelişim Oranları

Mortalite olan grupta WBC, NLR, PLT, PLR değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 26)

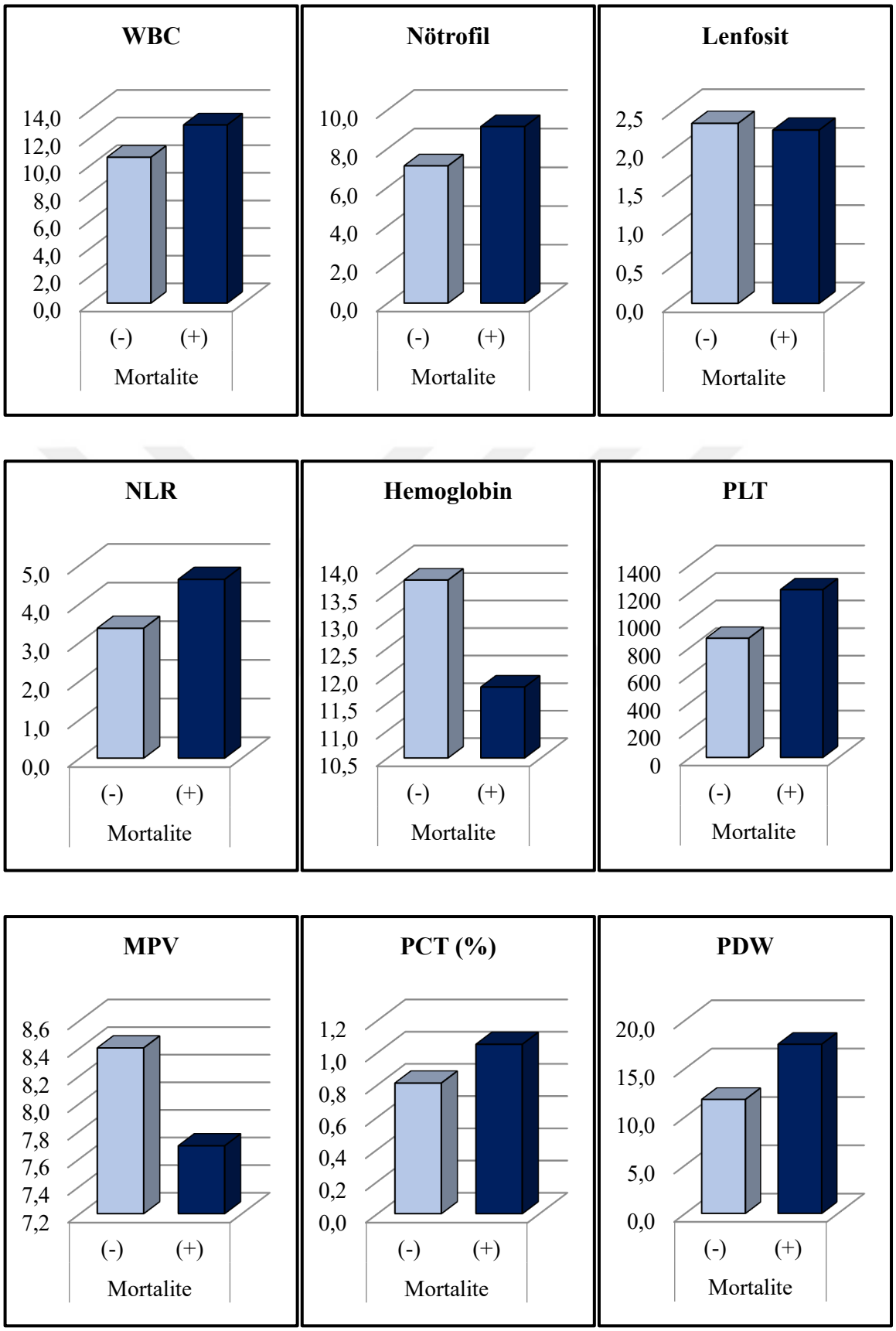
Mortalite olan grupta hemoglobin, MPV değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 26)

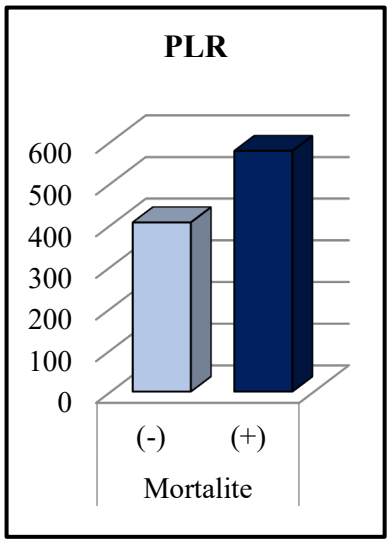
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında nötrofil, lenfosit, PCT, PDW değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 26)

**Tablo 26.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| WBC (x10³) | 10,6 ± 3,3 | 10,0 | 12,9 ± 6,1 | 12,0 | ***0,035*** | m |
| Nötrofil (x10³) | 7,1 ± 2,8 | 6,5 | 9,1 ± 5,8 | 7,6 | 0,107 | m |
| Lenfosit (x10³) | 2,3 ± 0,8 | 2,3 | 2,2 ± 0,8 | 2,1 | 0,592 | t |
| NLR | 3,4 ± 1,7 | 2,8 | 4,6 ± 3,5 | 4,0 | ***0,022*** | m |
| Hemoglobin (g/dL) | 13,7 ± 1,7 | 13,9 | 11,8 ± 2,0 | 11,6 | ***0,000*** | t |
| PLT (x10³) | 866 ± 297 | 795 | 1218 ± 611 | 981 | ***0,000*** | m |
| MPV(fL) | 8,4 ± 1,3 | 8,3 | 7,7 ± 1,0 | 7,7 | ***0,004*** | t |
| PCT (%) | 0,81 ± 0,27 | 0,73 | 1,05 ± 0,32 | 0,95 | 0,105 | m |
| PDW (fL) | 11,8 ± 3,1 | 11,4 | 17,5 ± 3,2 | 17,7 | 0,147 | t |
| PLR | 406,2 ± 176,6 | 362,5 | 577,8 ± 226,1 | 518,5 | ***0,000*** | m |

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test


WBC
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
(-)
(+)
Mortalite
Nötrofil
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
(-)
(+)
Mortalite
Lenfosit
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
(-)
(+)
Mortalite
NLR
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0,0
(-)
(+)
Mortalite
Hemoglobin
14,0
13,5
13,0
12,5
12,0
11,5
11,0
10,5
(-)
(+)
Mortalite
PLT
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
(-)
(+)
Mortalite
MPV
8,6
8,4
8,2
8,0
7,8
7,6
7,4
7,2
(-)
(+)
Mortalite
PCT (%)
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
(-)
(+)
Mortalite
PDW
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
(-)
(+)
Mortalite




**Şekil 20.** ET Hastalarında Hemogram Parametrelerine Göre Mortalite Gelişim Oranları

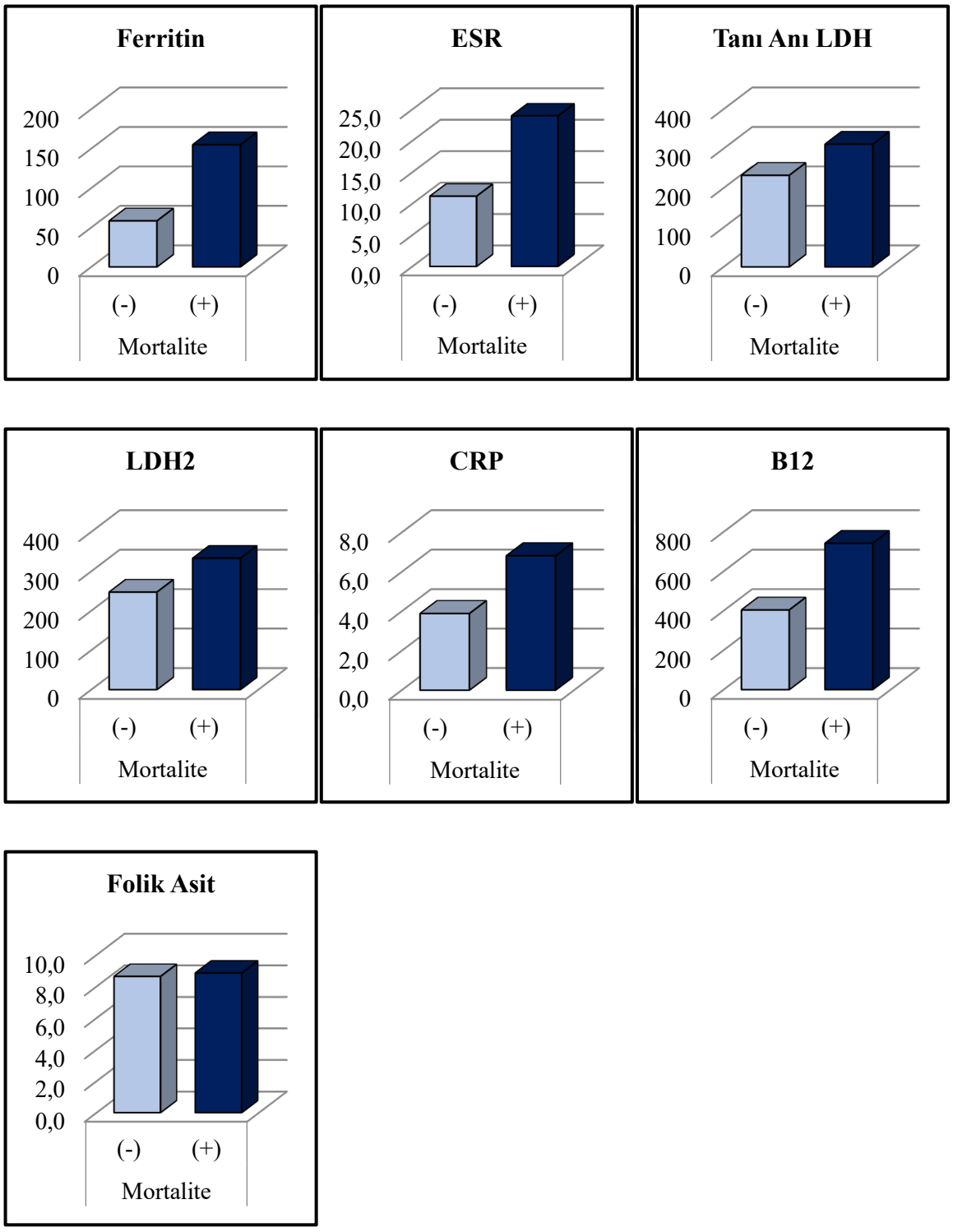
Mortalite olan grupta tanı anı LDH, LDH2 (MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri), B12 vitamin değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında ferritin, ESR, CRP, folik asit değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

**Tablo 27.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| Ferritin(µg/L) | 58,4 ± 72,1 | 32,3 | 154,9 ± 222,3 | 60,2 | 0,140 [m] |
| ESR (mm/h) | 11,2 ± 13,0 | 8,0 | 24,0 ± 25,3 | 13,5 | 0,053 [m] |
| ***LDH (U/L)*** | | | | | |
| Tanı Anı | 232,3 ± 67,0 | 220,0 | 311,2 ± 168,3 | 242,5 | ***0,005*** [m] |
| LDH2 (U/L) | 247,4 ± 118,6 | 212,0 | 333,1 ± 158,5 | 285,0 | ***0,005*** [m] |
| CRP (mg/L) | 3,9 ± 7,3 | 2,0 | 6,8 ± 14,1 | 3,5 | 0,250 [m] |
| B12 (ng/L) | 404,4 ± 304,9 | 313,0 | 742,4 ± 934,4 | 433,0 | ***0,025*** [m] |
| Folik Asit (µg/L) | 8,6 ± 4,8 | 7,5 | 8,9 ± 6,4 | 7,0 | 0,465 [m] |

[m] Mann-whitney u test

LDH2* : MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri



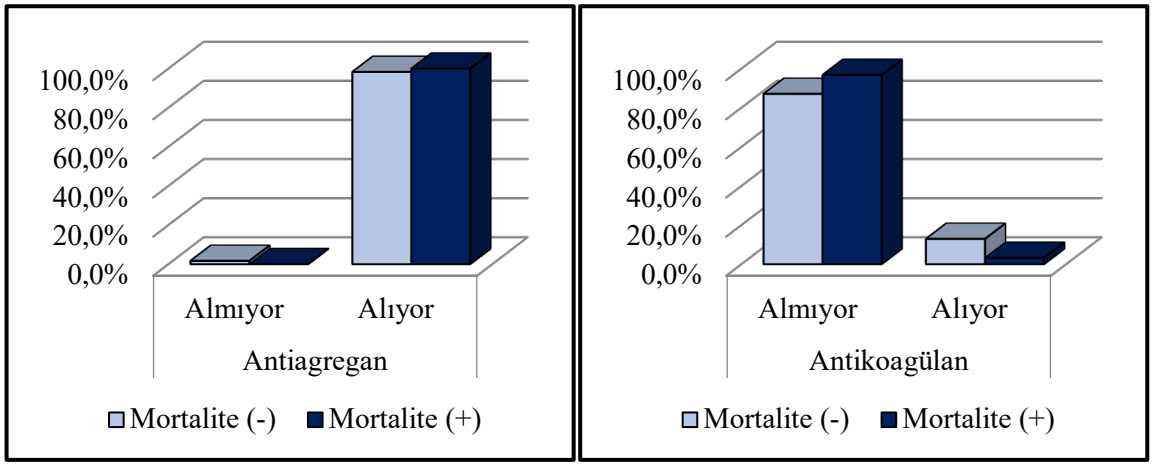

**Şekil 21.** ET Hastalarında Ferritin, ESR, LDH, LDH2, CRP, B12, Folik Asit Düzeylerine Göre Mortalite Gelişim Oranları

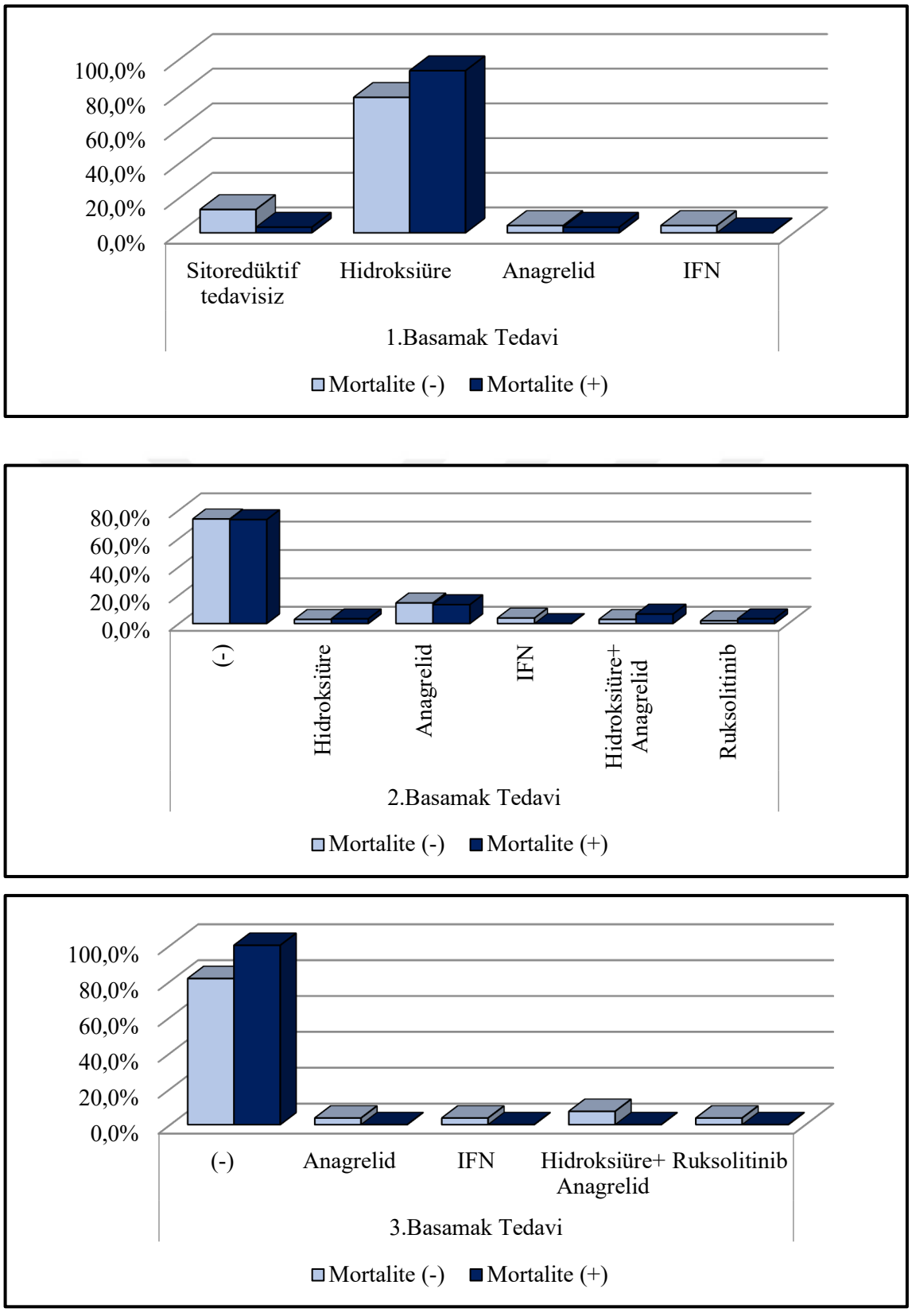
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antiagregan alma oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında 1.basamak, 2.basamak, 3.basamak tedavi alma oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antikoagülan alma oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 28)

**Tablo 28.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Tedavi Basamaklarının Karşılaştırılması

| | | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| Antiagregan | Almıyor | 2 | 1,7% | 0 | 0,0% | 1,000 $X^2$ |
| | Alıyor | 117 | 98,3% | 31 | 100% | |
| 1.Basamak Tedavi | Sitoredüktif tedavisiz | 16 | 13,4% | 1 | 3,2% | 0,110 $X^2$ |
| | Hidroksiüre | 93 | 78,2% | 29 | 93,5% | |
| | Anagrelid | 5 | 4,2% | 1 | 3,2% | |
| | IFN | 5 | 4,2% | 0 | 0,0% | |
| 2.Basamak Tedavi | (-) | 76 | 73,8% | 22 | 73,3% | 0,960 $X^2$ |
| | Hidroksiüre | 3 | 2,9% | 1 | 3,3% | |
| | Anagrelid | 15 | 14,6% | 4 | 13,3% | |
| | IFN | 4 | 3,9% | 0 | 0,0% | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 3 | 2,9% | 2 | 6,7% | |
| | Ruksolitinib | 2 | 1,9% | 1 | 3,3% | |
| 3.Basamak Tedavi | (-) | 22 | 81,5% | 8 | 100% | 0,315 $X^2$ |
| | Anagrelid | 1 | 3,7% | 0 | 0,0% | |
| | IFN | 1 | 3,7% | 0 | 0,0% | |
| | Hidroksiüre+Anagrelid | 2 | 7,4% | 0 | 0,0% | |
| | Ruksolitinib | 1 | 3,7% | 0 | 0,0% | |
| Antikoagülan | Almıyor | 101 | 87,1% | 30 | 96,8% | 0,123 $X^2$ |
| | Alıyor | 15 | 12,9% | 1 | 3,2% | |

$X^2$ Ki-kare test (Fischer test)





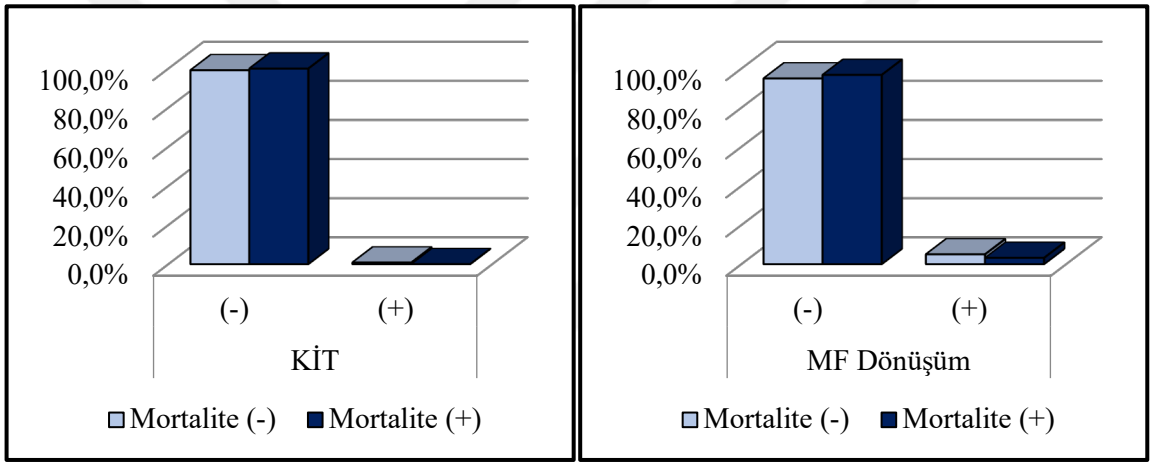

**Şekil 22.** ET Hastalarında Tedavi Basamaklarına Göre Mortalite Gelişim Oranları

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında KİT oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında MF dönüşüm oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 29)

**Tablo 29.** Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının KİT (Kemik İliği Transplantasyonu) ve Miyelofibrozise (MF) Progresyonlarının Karşılaştırılması

| | | Mortalite (-) (n:119) | | Mortalite (+) (n:31) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| KİT | (-) | 118 | 99,2% | 31 | 100,0% | 1,000 $^{X^2}$ |
| | (+) | 1 | 0,8% | 0 | 0,0% | |
| MF'ye progresyon | (-) | 113 | 95,0% | 30 | 96,8% | 1,000 $^{X^2}$ |
| | (+) | 6 | 5,0% | 1 | 3,2% | |

$^{X^2}$ Ki-kare test (Fischer test)




**Şekil 23.** ET Hastalarında KİT ve MF'ye Dönüşümüne Göre Mortalite Gelişim Oranları

### 4.5. Mortalite ile İlişkili Faktörler

Tek değişkenli modelde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında tanı yaşının, HT, tromboz varlığının, tanı anı tromboz, kanama oranının, WBC, NLR, hemoglobin, PLT, MPV, PLR, tanı anı LDH, LDH2 (MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri), B12 vitamini değerinin anlamlı (p<0,05) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 30)

Çok değişkenli modelde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında tanı yaşının, tromboz varlığının, hemoglobin, PLR değerinin *anlamlı-bağımsız* (p<0,05) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 30)

**Tablo 30.** ET Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

| | Tek Değişkenli Model | | | Çok Değişkenli Model | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | %95 GA | p | OR | %95 GA | p |
| Tanı Yaşı | 1,080 | 1,044 - 1,117 | ***0,000*** | 1,171 | 1,026 - 1,336 | ***0,020*** |
| HT | 2,364 | 1,058 - 5,284 | ***0,036*** | | | |
| Tromboz | 3,047 | 1,339 - 6,931 | ***0,008*** | >100 | 3,772 - >100 | ***0,015*** |
| Tanı Anı Tromboz | 2,567 | 1,071 - 6,149 | ***0,034*** | | | |
| Tanı Anı Kanama | 11,250 | 2,068 - 61,213 | ***0,005*** | | | |
| WBC (x10³) | 1,130 | 1,029 - 1,241 | ***0,011*** | | | |
| NLR | 1,253 | 1,039 - 1,511 | ***0,018*** | | | |
| Hemoglobin(g/dL) | 0,543 | 0,416 - 0,709 | ***0,000*** | 0,338 | 0,118 - 0,966 | ***0,043*** |
| PLT (x10³) | 1,002 | 1,001 - 1,003 | ***0,000*** | | | |
| MPV(fL) | 0,584 | 0,387 - 0,882 | ***0,011*** | | | |
| PLR | 1,004 | 1,002 - 1,006 | ***0,000*** | 1,021 | 1,003 - 1,040 | ***0,022*** |
| LDH1(tanı anı)(U/L) | 1,007 | 1,003 - 1,012 | ***0,003*** | | | |
| LDH2* | 1,004 | 1,001 - 1,007 | ***0,010*** | | | |
| B12 Vitamini (ng/L) | 1,001 | 1,000 - 1,002 | ***0,025*** | | | |

Lojistik Regresyon (Forward LR)

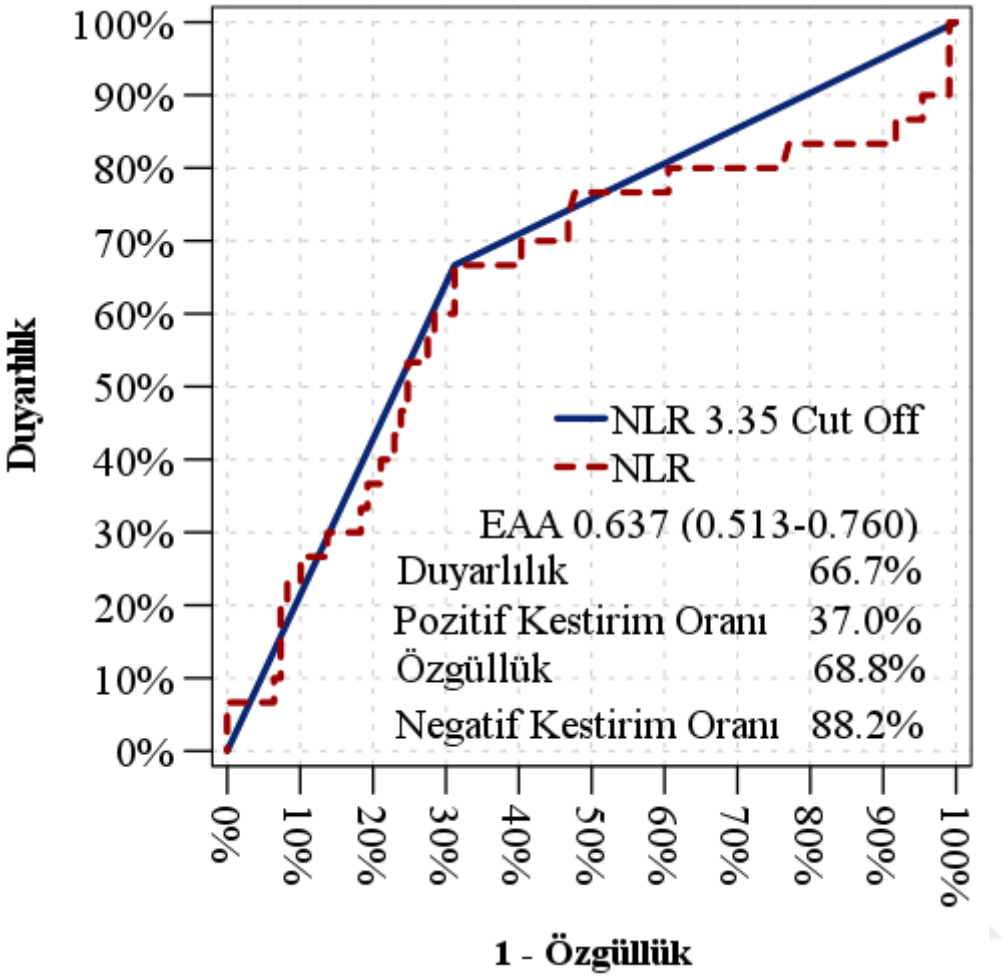
LDH2* : MF'ye döndüğü andaki ya da MF'ye dönmeyenlerin son kontrol tarihindeki LDH değeri

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında NLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,637 (0,513-0,760)] etkinliği gözlenmiştir. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında NLR için **3,35** *cut off* değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,677 (0,567-0,787)] etkinliği gözlenmiştir. NLR 3,35 *cut off* değerinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmada duyarlılık %66,7; pozitif kestirim oranı %37,0; özgüllük %68,8; negatif kestirim oranı %88,2'ydi. (Tablo 31,Şekil 24)

**Tablo 31.** NLR Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı

| | | Eğri Altı Alan | | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|---|---|
| NLR | | 0,637 | | 0,513 - 0,760 | ***0,022*** |
| NLR 3.35 Cut off | | 0,677 | | 0,567 - 0,787 | ***0,003*** |
| | | Mortalite (-) | Mortalite (+) | | % |
| NLR | ≤ 3.35 | 75 | 10 | Duyarlılık | 66,7% |
| | > 3.35 | 34 | 20 | Pozitif Kestirim Oranı | 37,0% |
| | | | | Özgüllük | 68,8% |
| | | | | Negatif Kestirim Oranı | 88,2% |

ROC Eğrisi

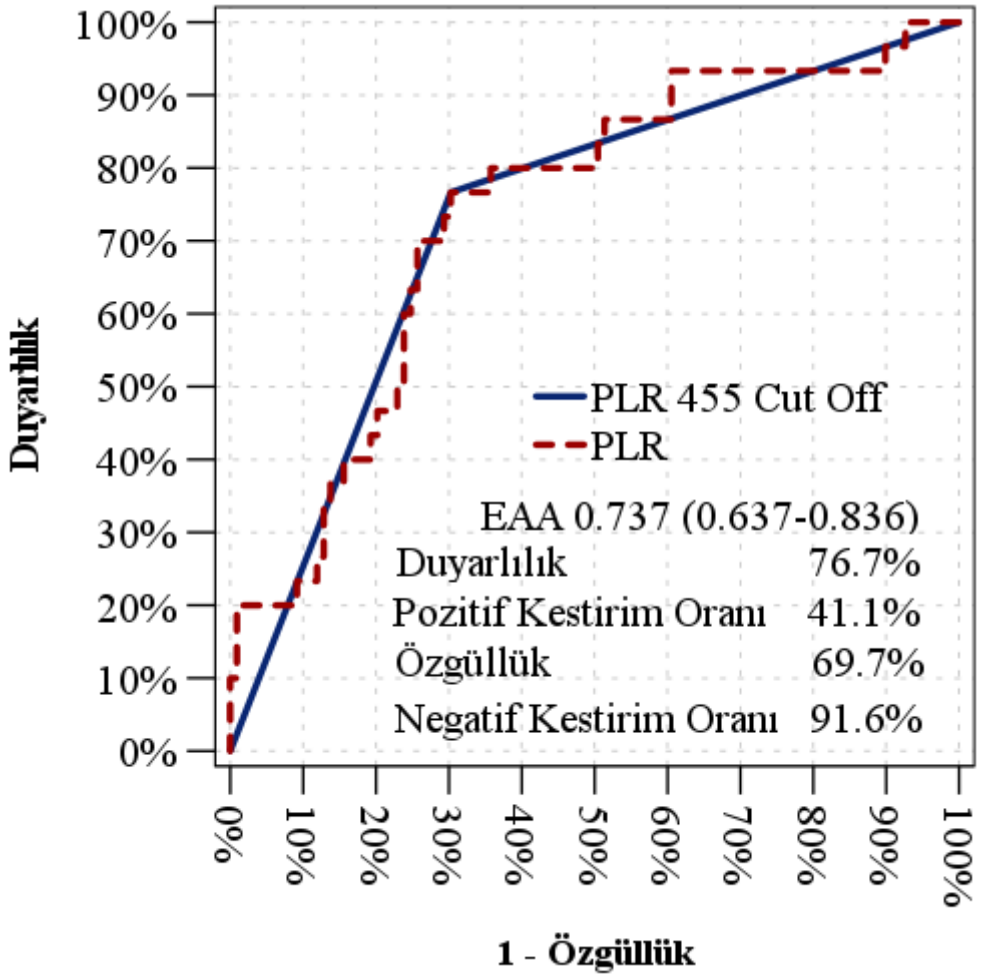



**Şekil 24.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede NLR Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,637, Cut-off: 3,35)

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında PLR değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,737 (0,637-0,836)] etkinliği gözlenmiştir. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında PLR için **455** *cut off* değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,732 (0,631-0,833)] etkinliği gözlenmiştir. PLR 455 *cut off* değerinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmada duyarlılık %76,7; pozitif kestirim oranı %41,1; özgüllük %69,7; negatif kestirim oranı %91,6'ydı. (Tablo 32, Şekil 25)

**Tablo 32.** PLR Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı

| | | Eğri Altı Alan | | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|---|---|
| PLR | | 0,737 | | 0,637 - 0,836 | ***0,000*** |
| PLR 455 Cut off | | 0,732 | | 0,631 - 0,833 | ***0,000*** |
| | | Mortalite (-) | Mortalite (+) | | % |
| PLR | ≤ 455 | 76 | 7 | Duyarlılık | 76,7% |
| | > 455 | 33 | 23 | Pozitif Kestirim Oranı | 41,1% |
| | | | | Özgüllük | 69,7% |
| | | | | Negatif Kestirim Oranı | 91,6% |
| ROC Eğrisi | | | | | |

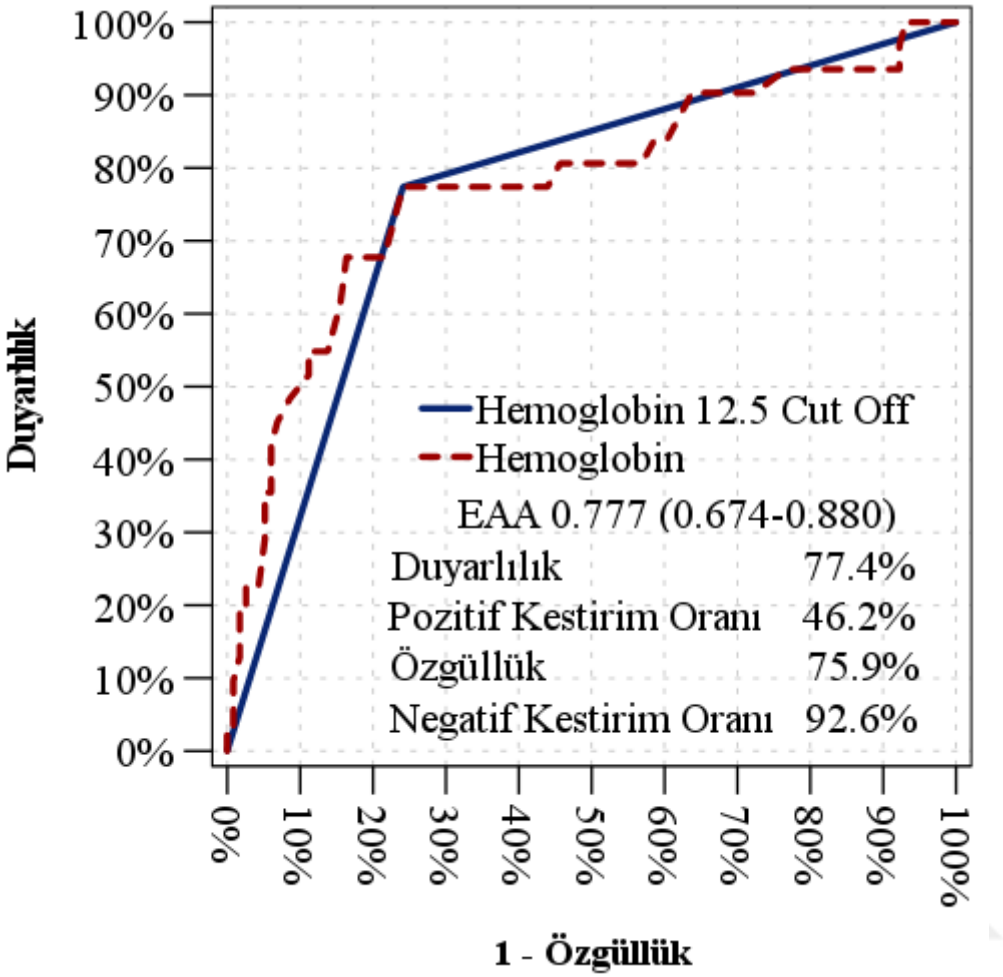



**Şekil 25.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede PLR Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,737, Cut-off: 455)

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında hemoglobin değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,777 (0,674-0,880)] etkinliği gözlenmiştir. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ayrımında hemoglobin için **12,5** *cut off* değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,766 (0,670-0,863)] etkinliği gözlenmiştir. Hemoglobin 12,5 *cut off* değerinde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmada duyarlılık %77,4; pozitif kestirim oranı %46,2; özgüllük %75,9; negatif kestirim oranı %92,6'ydı. (Tablo 33, Şekil 26)

**Tablo 33.** Hemoglobin Değerine Göre Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen ET Hastalarının Dağılımı

| | | Eğri Altı Alan | | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Hemoglobin | | 0,777 | | 0,674 - 0,880 | ***0,000*** |
| Hemoglobin 12.5 Cut off | | 0,766 | | 0,670 - 0,863 | ***0,000*** |
| | | Mortalite (-) | Mortalite (+) | | % |
| Hemoglobin | ≤ 12.5 | 28 | 24 | Duyarlılık | 77,4% |
| | > 12.5 | 88 | 7 | Pozitif Kestirim Oranı | 46,2% |
| | | | | Özgüllük | 75,9% |
| | | | | Negatif Kestirim Oranı | 92,6% |
| ROC Eğrisi | | | | | |




**Şekil 26.** ET Hastalarında Mortaliteyi Öngörmede Hemoglobin Değerinin ROC Analizi (EAA: 0,777, Cut-off: 12,5)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Esansiyel trombositoz (ET), BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) grubunda yer alan klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Genellikle kronik seyirli olmakla birlikte, uzun dönem sağkalım çoğu zaman normal popülasyona yakındır. Bununla birlikte, arteriyel ve venöz trombozlar, kanama, miyelofibrozise dönüşüm ve akut lösemik transformasyon gibi komplikasyonlar hastalığın seyrinde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle ET hastalarının izleminde komplikasyonların öngörülebilmesi, mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi ve risk değerlendirmesinin doğru şekilde yapılması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen ET tanılı 150 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi süreçleri, komplikasyonları ve mortaliteyle ilişkili faktörleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, ET'nin klinik seyri, komplikasyon gelişimi ve sağkalımı etkileyen faktörler açısından mevcut literatür ışığında tartışılmıştır.

Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortalaması 55,1 ± 17,5 yıl, medyan yaş ise 57 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların büyük kısmını kadınlar (%67,3) oluştururken, erkek oranı %32,7 idi. Esansiyel trombositoz (ET), genellikle orta-ileri yaşlarda ortaya çıkan ve kadınlarda hafif baskın seyreden bir miyeloproliferatif neoplazidir. Gangat ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladıkları 1000 hastalık geniş seride medyan yaş 59 yıl, kadın oranı %61 olarak bildirilmiştir.[68] Benzer şekilde, Roaldsnes ve ark. tarafından yapılan popülasyon temelli Norveç çalışmasında da ET insidansının yaşla birlikte belirgin biçimde arttığı ve kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.[69] Bu veriler, çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımının hem klinik hem epidemiyolojik düzeyde literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı sırasıyla %35,3, %14,0 ve %13,3 oranlarında saptanmıştır. Bu oranlar, literatürde bildirilen büyük serilerle benzerlik göstermektedir. Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaklaşık yarısında en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunduğu bildirilmiştir,[68]

benzer şekilde Loscocco ve ark. nın *Florence-CRIMM* 1000 hastalık serisinde de bu oran %52 olarak rapor edilmiştir.[70]

Çalışmamızda tanı anında %28 oranında splenomegali saptanmıştır. Loscocco ve ark. nın 2024 yılında yayımladıkları aynı çalışmasında palpabl splenomegali oranı %13 olarak bildirilmiştir,[70] Accurso ve ark. nın 2019 yılında yaptıkları ultrasonografik ölçüme dayalı çalışmada ise dalak uzunluğu ≥ 14 cm kriterine göre oran %15,5 bulunmuştur.[32] Narlı Özdemir ve ark. nın 2024 yılında yayımladıkları çok merkezli Türk serisinde tanı anında %24,8 oranında splenomegali saptanmıştır.[71] Bizim çalışmamızdaki oran bu değerlerden bir miktar yüksek bulunmuştur. Bu farkın, bazı çalışmalarda splenomegalinin yalnızca palpabl olarak, bazılarında ise referans uzunluğun daha büyük bir değer olarak tanımlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda %71,3 oranında JAK2 V617F saptanmış, CALR mutasyonu 27 hastada araştırılmış ve 12 hastada (%8) saptanmış, MPL mutasyonu ise 10 hastada araştırılmış ve araştırılan olguların tamamında negatif bulunmuştur. Yukarıdaki anlatılan mutasyonların üçüne birden bakılan hasta çok nadir olduğu için triple negatif hasta sayısı hakkında bilgi verilememektedir. Loscocco ve arkadaşlarının 1000 hastalık serisinde (JAK2 %67, CALR %24 ve MPL %5 oranında bildirilmiştir.[70] Furuya ve ark. nın 2023 yılında Japonya'da yürüttükleri çalışmada ($n$ = 579) JAK2 %51,6, CALR %24,9 ve MPL %3,8 oranında saptanmıştır.[72] Bu farklılıkların, popülasyon kaynaklı genetik varyasyonlar ve moleküler test yapılan olgu sayısındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri incelendiğinde; hemoglobin medyanı 13,5 g/dL, lökosit medyanı 10,2 $\times 10^3/\mu L$, trombosit sayısının ise 477 $\times 10^3/\mu L$ ile 3.798 $\times 10^3/\mu L$ arasında değiştiği ve medyanının 817,5 $\times 10^3/\mu L$ olduğu görülmüştür. Narlı ve arkadaşlarının 302 hastalık çalışmasında medyan trombosit sayısı 784 $\times 10^9/L$, medyan hemoglobin düzeyi 13,8 g/dL ve medyan lökosit sayısı 9,6 $\times 10^9/L$ olarak bildirilmiştir.[71] Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) çalışmamızda medyan 8,1 fL olarak saptanmıştır. Eren ve ark. nın 2019 Türk ET kohortunda MPV medyanı 8,8 fL (aralık 6,6–11,5 fL) olarak bildirilmiştir.[73] Bu bulgu, çalışmamızdaki hastalarda trombosit morfolojisinin

literatürle uyumlu olduğunu ve megakaryosit aktivasyonunun benzer düzeylerde seyrettiğini düşündürmektedir.

LDH düzeyleri tanı anında medyan 229,5 U/L olarak bulunmuştur. Rumi ve ark.nın 2017'deki çalışmasında ET hastalarında medyan LDH yaklaşık 200 U/L olarak rapor edilmiştir.[74]

Vitamin B12 düzeyleri çalışmamızda medyan 320 ng/L olarak saptanmıştır. Aydın ve ark. nın[75] yaptığı çalışmasında medyan 310 pg/mL, Tefferi ve ark. nın[76] çalışmasında medyan 340 pg/mL olarak bildirilmiştir. Bu benzerlik, ET ve diğer KMPN hastalarında sıklıkla gözlenen artmış granülosit kaynaklı transkobalamin I salınımına bağlı sekonder B12 yükselmesiyle uyumludur.

Kohortumuzda herhangi bir dönemde tromboz oranı %28,7, tanı anında ise %21,3'tü. Bu oran, Gangat ve ark. nın[68] 1000 olguluk serisinde bildirilen %26, Loscocco ve ark. nın[70] Floransa kohortundaki %25,2, Pemmaraju ve ark. nın[77] 867 olguluk serisinde bildirilen %24,5 tromboz oranlarıyla benzerdir. Tanı anındaki olayların %81,3'ü arteriyel, %18,8'i venöz karakterde olup bu dağılım, geniş dış serilerle uyumludur. Loscocco ve ark. [70] tanı anında majör trombozu %19 (arteriyel %13, venöz %6) bildirmiştir; izlemde de arteriyel-venöz ayrımı benzer şekilde baskındır. Arteriyel trombozlar arasında en sık serebrovasküler olay (SVO) görülmüş ve tüm trombozların %46,9'unu oluşturmuştur. Bunu %28,1 ile koroner arter hastalığı (KAH), %12,5 ile portal ven trombozu, %6,3 ile periferik arter hastalığı, %3,1 ile derin ven trombozu ve %3,1 ile venöz sinüs trombozu takip etmiştir. Benzer şekilde Pemmaraju ve ark. nın[77] çalışmasında da SVO %42,5 ile en sık arteriyel tromboz tipi olarak bildirilmiştir.

Tedavi süreci içinde tromboz gelişen hasta oranı %8 olarak bulunmuştur. Loscocco ve ark. nın[70] serisinde bu oran %7,9, Pemmaraju ve ark. nın[77] çalışmasında %8,4 ve Carobbio ve ark. nın[8] analizinde %8 olarak rapor edilmiştir. Bu oranlar, antiagregan ve sitoredüktif tedavi altında dahi rezidüel trombotik riskin tamamen ortadan kalkmadığını göstermektedir. Bu grupta KAH %41,7, SVO %16,7 ve Derin Ven Trombozu %16,7 ile öne çıkmıştır. Tedavi altında KAH ve DVT oranlarının yüksek olması, sadece trombosit sayısının kontrolünün değil, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve venöz stazın da sürekli yönetiminin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda genel kanama komplikasyonu oranı %14,7 olarak hesaplanmıştır. Bu oran %10 ile %20 arasındaki genel literatür oranlarıyla uyumlu bulunmuştur.[38] Kanama öyküsünün, tanı anında %4,7 bulunmasına karşın, tedavi süresince %11,3 daha sık izlenmesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, literatürde Randi ve ark.[78] gibi araştırmacıların vurguladığı, yüksek trombosit sayılarına bağlı edinsel Von Willebrand Sendromu (AVWS) gelişimi veya anti-trombosit ajanların kullanımı ile artan hemorajik risk ile ilişkilidir. Bu bulgu, tedavi protokollerinin kanama ve tromboz riski arasındaki dengeyi sürekli gözetmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %4,7'sinde (n=7) miyelofibrozise (MF) dönüşüm saptanmış olup, bu oran literatürde bildirilen değerlerle uyumludur. Miyelofibrozise progrese olan 1 hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Dönüşüm süresinin medyan 86 ay (yaklaşık 7 yıl) olarak hesaplanmıştır. Gangat ve ark.[68] tarafından 1000 hastalık Mayo Clinic kohortunda MF dönüşüm oranı %5,4 olarak, Loscocco ve ark.[70] tarafından Florence-CRIMM serisinde %6 olarak bildirilmiştir. Rumi ve ark.[74] tarafından yapılan geniş serili bir çalışmada, post-ET miyelofibrozise dönüşüm oranı %4,2, medyan dönüşüm süresi ise 100 ay (yaklaşık 8,3 yıl) olarak bildirilmiştir. Bulgularımız, bu verilerle paralellik göstermekte olup, hastalığın uzun dönem seyrinde fibrotik progresyonun nadir ancak klinik açıdan önemli bir komplikasyon olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hiçbir hastada akut lösemik transformasyon izlenmemiştir (%0,0). Literatürde esansiyel trombositozda lösemik dönüşüm oranı genellikle düşük olup, uzun dönem izlemlerde %1–5 arasında bildirilmektedir. Rumi ve ark.[74] ET ve pre-PMF olgularını içeren geniş serilerinde, ET grubunda 10 yıllık kümülatif lösemik dönüşüm insidansını %1,9 olarak saptamışlardır. Barbui ve ark. nın[36] ise 2019'daki derlemelerinde, 10–15 yıllık izlemde lösemik transformasyon riskinin genellikle %2–5 aralığında olduğunu, bu riskin özellikle ileri yaş, uzun hastalık süresi, JAK2 pozitifliğinde belirginleştiğini bildirmişlerdir. Bizim serimizde lösemik dönüşüm saptanmamış olması, ortalama izlem süresinin görece kısa olması, bazı hastaların takiplerine devam etmemesi ile açıklanabilir. Bu nedenle, bulgumuz literatürde bildirilen düşük lösemik dönüşüm oranlarıyla genel olarak uyumlu kabul edilebilir.

Çalışmamızın izlem süresince saptanan %20,7 mortalite oranı, büyük retrospektif kohort çalışmalarında bildirilen oranlarla uyumludur. Tefferi ve ark.[65] tarafından bildirilen 605 olguluk seride 10 yıllık sağkalım oranı %80 civarındadır. Benzer şekilde, Passamonti ve ark.[79] tarafından yapılan derlemede de ET hastalarının medyan sağkalımının 20 yılın üzerinde olduğu ve genel popülasyona yakın bir yaşam beklentisine sahip oldukları vurgulanmıştır.

Esansiyel trombositozda prognozu belirleyen temel unsurlar arasında tromboembolik komplikasyonlar ve miyelofibrozise progresyon yer almaktadır. Bu komplikasyonların erken dönemde öngörülebilmesi, hastalık yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, çalışmamızda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguları karşılaştırarak, bu olayların gelişmeden önce öngörülebilir olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda tromboz gelişen hastalarda tanı yaşının, tromboz gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgu, ileri yaşın ET'de tromboz riskini artıran en güçlü belirteçlerden biri olduğunu vurgulayan çalışmalarda da bildirilmiştir. Tefferi ve ark. nın[2] güncel derlemesinde, 60 yaş üzerindeki hastalarda trombotik komplikasyon oranlarının belirgin şekilde arttığı ve yaşın "revised IPSET-Thrombosis" skorlamasında temel kriterlerden biri olarak yer aldığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Carobbio ve ark.[8] da yaşın hem arteriyel hem venöz tromboz için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir

Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır**.** Literatürde de cinsiyetin tromboz gelişimi üzerindeki etkisi net değildir. Tefferi ve ark. nın[2] güncel derlemelerinde, cinsiyetin tromboz risk sınıflandırmalarında temel bir değişken olmadığı vurgulanmıştır. Ancak Jantunen ve arkadaşlarının[80] 132 hastalık çalışmasında erkeklerde arteriyel tromboz sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmişse de, çok değişkenli analizde bu ilişkinin bağımsız olmadığı belirtilmiştir. Genel olarak, cinsiyetin tromboz gelişimi üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığı kabul edilmektedir.

Ek komorbiditelere göre iki grup incelendiğinde hipertansiyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşın, çalışmamızda tromboz gelişen grupta diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuç, klasik kardiyovasküler komorbiditelerin ET'de

tromboz riskini artırdığı yönündeki bulgularla paralellik göstermektedir. Barbui[54] ve Finazzi'nin[66] çok merkezli analizlerinde, DM ve KAH varlığının özellikle arteriyel tromboz insidansını belirgin şekilde yükselttiği bildirilmiştir.

Splenomegali varlığı ve dalak boyutu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu da literatürle uyumludur; Passamonti ve arkadaşları[37] splenomegalinin trombotik komplikasyon riskine doğrudan etkisinin sınırlı olduğunu, daha çok hastalığın proliferatif aktivitesiyle ilişkili bir parametre olarak değerlendirilebileceğini bildirmiştir.

Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında lökosit, nötrofil, lenfosit, NLR, hemoglobin, PLT, MPV, PCT, PDW, PLR, ferritin, ESR, LDH, CRP, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde de bu parametrelerin tromboz gelişimiyle ilişkisine dair sonuçlar genelde ilişkisinin olmadığı yönündedir. Çoğu çalışmada trombosit sayısı ve trombosit indeksleri ile trombotik komplikasyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.[2,8,66]. Eren ve ark. nın[73] MPV yüksekliğini değerlendirdikleri çalışmalarında trombozla anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Zhao ve ark.[81] da myeloproliferatif neoplazmlarda trombosit parametrelerini incelemiş ve PDW ile PCT yüksekliğinin arteriyel komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Özellikle trombosit indeksleriyle yapılmış çalışma sayısı sınırlı olup, daha geniş örneklemlerle desteklenecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tromboz olan ve olmayan gruplar arasında JAK2 ve CALR mutasyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde ise JAK2 mutasyonunun trombotik riskle, özellikle arteriyel trombozlarla ilişkili olduğu; buna karşın CALR mutasyonunun genellikle daha düşük tromboz insidansı ile seyrettiği bildirilmektedir. Rumi ve ark.[12], JAK2 mutasyonu taşıyan hastalarda trombotik olayların daha sık, CALR mutasyonu bulunanlarda ise belirgin olarak daha az görüldüğünü belirtmiştir. Benzer şekilde Barbui ve ark.[54], revize IPSET-Thrombosis modelinde CALR-negatifliğinin tromboz riskinde artışla ilişkili olduğunu ve dolaylı olarak CALR-pozitifliğinin daha koruyucu bir fenotip sunduğunu göstermiştir. Narlı Özdemir ve ark. nın[71] çok merkezli Türk serisinde de benzer şekilde JAK2 pozitif olguların trombotik komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığı, CALR mutasyonlu hastalarda ise tromboz oranlarının

daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim serimizde bu ilişkinin gözlenmemesi, hasta sayısının sınırlı olması, mutasyon analizinin tüm olgularda yapılmamış olması ve retrospektif tasarımından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda tromboz olan grupta 1. basamak sitoredüktif tedavi alma oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum, bu hastaların başlangıçta daha yüksek tromboz riski taşıdıklarını ve bu nedenle erken dönemde tedavi başlandığını düşündürmektedir. Harrison ve ark. nın[59] uzun dönem sonuçlarını bildirdikleri MRC PT1 çalışmasında da sitoredüktif tedavinin yüksek riskli hastalarda trombotik komplikasyonları anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, trombotik olay sonrası dönemde sekonder koruma amacıyla tedaviye başlanmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tromboz olan grupta mortalite oranı, tromboz olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Bu bulgu, trombotik komplikasyonların esansiyel trombositozda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden biri olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur.

Esansiyel trombositozun uzun dönem seyrinde ortaya çıkabilen miyelofibrotik dönüşüm, hastalığın önemli bir komplikasyonunu oluşturmaktadır. Bu dönüşümün erken dönemde tanımlanması, klinisyenlerin hastalığın ilerleyişini yönetmek için kanıta dayalı ve hedefe yönelik müdahaleler geliştirmesine olanak tanır. Bu nedenle çalışmamızda, miyelofibrozise dönüşen ve dönüşmeyen ET hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır.

Literatürde post-ET miyelofibrozis (MF) gelişimini öngörmeye yönelik çeşitli klinik ve moleküler faktörler tanımlanmıştır. Xiang ve ark.[82] tarafından yapılan geniş ölçekli çalışmada ileri yaş, anemi, artmış RDW (eritrosit dağılım genişliği), yüksek lökosit sayısı ve splenomegalinin MF dönüşüm riskiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, önceki çalışmalarda CALR ve MPL mutasyonlarının da fibrotik progresyonla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Buna karşın, Lewandowski ve ark.[83] tarafından yürütülen klinik temelli çalışmada ileri yaş ve uzun hastalık süresi dışında MF'ye dönüşüm açısından anlamlı bir klinik, hematolojik veya moleküler belirteç saptanmamıştır. Hemoglobin, lökosit, trombosit

düzeyleri ile JAK2 mutasyon durumu MF dönüşümünde bağımsız belirleyici olarak gösterilmemiştir.

Bizim çalışmamızda da MF'ye dönüşen ve dönüşmeyen olgular arasında LDH dışında yaş, cinsiyet, genetik mutasyon durumu, klinik ve laboratuvar özellikler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, MF dönüşümünün multifaktöriyel yapısını ve farklı hasta popülasyonlarında değişken klinik seyir gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hasta sayısının görece az olması, izlem süresinin sınırlı kalması ve tüm olgularda moleküler analizlerin tamamlanmamış olması gibi faktörler, olası ilişkilerin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasına neden olmuş olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensüs Sınıflaması (ICC) 2022'ye göre post-ET miyelofibrozis tanısı, önceden ET tanısı olan bir hastada kemik iliğinde grade ≥2 retikülin veya kollajen fibrozisinin gelişmesiyle birlikte major ve minör kriterlerin varlığına dayanır. Minör tanı kriterleri arasında bazal hemoglobin düzeyinde ≥2 g/dL düşüşle seyreden anemi, periferik kanda lökoeritroblastozis tablosunun görülmesi, yeni gelişen veya mevcut splenomegalinin ≥5 cm artması, konstitüsyonel semptomlardan (örneğin gece terlemeleri, nedeni açıklanamayan ateş veya altı ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı) en az birinin bulunması ve artmış serum LDH düzeyi yer almaktadır.[10] Tanı kriterlerinin gösterdiği üzere, hemoglobin düzeyinde azalma, splenomegali gelişimi ve artan LDH düzeyleri gibi bulgular, tanı anındaki ölçümlerden çok hastalığın izlem sürecinde ortaya çıkan dinamik değişimleri yansıtmaktadır.

Bu kriterlerden LDH düzeyi hem ET'nin prognostik göstergesi olarak hem de post-ET MF'nin minör tanı kriterlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. Çalışmamızda, tanı anındaki LDH düzeyleri MF'ye dönüşen ve dönüşmeyen gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Ancak MF'ye dönüşen hastalarda dönüşüm anındaki LDH düzeyleri, diğer hastaların son kontrol LDH değerlerine göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur.

Bu bulgu, LDH'nin yalnızca tanısal veya prognostik açıdan statik bir parametre değil, aynı zamanda hastalığın fibrotik progresyonunu yansıtan dinamik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. LDH artışının artmış hücresel yıkım, inflamasyon ve klonal proliferasyon süreçlerini yansıttığı düşünüldüğünde, düzenli LDH takibi ET'nin

fibrotik faza ilerleyebileceğine dair erken bir biyokimyasal uyarı sinyali olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda mortalite oranı %20,7 olarak saptanmıştır. Mortalite olan grupta tanı yaşı, mortalite olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu, ileri yaşın ET hastalarında olumsuz prognozla ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Passamonti ve ark.[37] on yıllık izlemde 60 yaş üzeri olgularda sağkalımın belirgin biçimde azaldığını bildirmiştir. Benzer şekilde Cervantes ve ark.[67] yaşın hem trombotik komplikasyonlar hem de mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır.

Hipertansiyon (HT) varlığı da mortaliteyle anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Carobbio ve ark.[8] ve Tefferi ve ark.[65] tarafından yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle hipertansiyonun, ET olgularında mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda, tanı anında tromboz öyküsü bulunan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Özellikle arteriyel tromboz varlığı mortaliteyle güçlü ilişki göstermiştir. Bu durum, arteriyel trombotik olayların ET'de yalnızca morbidite değil, aynı zamanda mortalite açısından da belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Barbui ve ark.[5] tarafından geliştirilen IPSET-thrombosis modeli ve bunu temel alarak oluşturulan revize IPSET-thrombosis skoru[54], yaş >60 yıl, JAK2 pozitifliği ve tromboz öyküsünü yüksek mortalite ve tromboz riskiyle ilişkilendirmiştir. Bulgularımız da bu modelin öngörüsünü desteklemektedir.

Benzer şekilde, tanı anında kanama öyküsü de mortaliteyle anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Ruggeri ve ark.[38] kanama öyküsünün hem mortalite hem de yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir. Ancak çalışmamızda tedavi altındaki tromboz ve kanama oranları açısından mortalite olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, uygun antitrombotik ve sitoredüktif tedavinin izlem döneminde komplikasyonlara bağlı mortalite riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Cinsiyet, DM, koroner arter hastalığı (KAH), splenomegali ve JAK2/CALR mutasyon durumları açısından gruplar arasında anlamlı mortalite farkı saptanmamıştır. Rumi ve ark.[12] JAK2-mutant, CALR-mutant ve triple-negatif ET alt tipleri arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Benzer şekilde Gangat ve ark.[68] da sürücü mutasyon tipinin (JAK2, CALR veya MPL) genel sağkalımı veya lösemik dönüşümü etkilemediğini bildirmiştir. Dolayısıyla genetik mutasyonların klinik prezentasyon üzerindeki etkisi belirgin olsa da sağkalım üzerindeki etkileri sınırlı görünmektedir.

Çalışmamızda mortalite olan grupta WBC, PLT, NLR, PLR, LDH ve B12 anlamlı derecede yüksek; Hemoglobin ve MPV anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). Nötrofil ve lenfosit sayıları tek başına mortaliteyle ilişkili bulunmazken, NLR/PLR gibi bileşik göstergelerin anlamlı yüksekliği, inflamatuvar yük ve tromboinflamatuvar dengenin sağkalım üzerinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde bu bulgularla uyumlu olarak, Palandri ve ark.[84] tarafından bildirilen 532 ET hastasını içeren geniş seride, yüksek lökosit düzeyi, düşük hemoglobin ve ileri yaş sağkalım üzerinde bağımsız olumsuz etkiler göstermiştir. Bu çalışma, hematopoetik proliferasyonun ve aneminin mortaliteyle yakından ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

MPN'ler genelinde yapılan araştırmalar da NLR ve PLR'nin prognostik değerini desteklemektedir. Larsen ve ark.[85] Danimarka kohortunda NLR artışının hem genel popülasyonda hem de MPN alt tiplerinde (özellikle ET ve PV) tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığını göstermiştir. Cvetković ve ark.[86] ise NLR $\geq 4,5$ ve PLR $\geq 500$ değerlerinin hem trombotik olaylarla hem de genel sağkalım ile bağımsız biçimde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu veriler, inflamatuvar aktiviteyi yansıtan hücresel oranların, basit hematolojik parametrelerden daha güçlü prognostik belirteçler olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca LDH ve B12 düzeylerinin mortal grupta anlamlı olarak yüksek bulunması, bu parametrelerin hücresel dönüşüm, doku yıkımı ve proliferatif aktivitenin göstergeleri olarak rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda mortaliteyle ilişkili klinik ve laboratuvar değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli modelde yaş, hipertansiyon varlığı, tromboz

öyküsü, tanı anı tromboz ve kanama oranı, WBC, NLR, hemoglobin, PLT, MPV, PLR, LDH ve B12 düzeylerinin mortaliteyle anlamlı ilişkili olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ancak çok değişkenli modelde, bu değişkenlerden yalnızca yaş, tromboz varlığı, hemoglobin ve PLR bağımsız olarak mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Bu durum, bazı parametrelerin tek değişkenli düzeyde anlamlı olmasına karşın diğer değişkenlerle yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle bağımsız etkilerinin ortadan kalktığını düşündürmektedir.

Yaşın mortalite üzerindeki belirgin etkisi, ET'de uzun süredir bilinen bir bulgudur. Tefferi ve ark. nın[2] güncel rehberinde, 60 yaş üzeri hastaların artmış trombotik komplikasyon ve mortalite riski taşıyan yüksek risk grubunu oluşturduğu belirtilmiştir. Benzer biçimde Palandri ve ark.[84] ileri yaşın sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Çalışmamızda tromboz öyküsünün mortaliteyi yaklaşık dört kat artırması, ET seyrinde trombotik komplikasyonların belirleyici rolünü vurgulamaktadır. Barbui ve ark. nın[5] geliştirdiği IPSET-Thrombosis modeli, tromboz öyküsünü hem yeni tromboz hem de mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak tanımlamıştır.

NLR ve PLR değerleri inflamatuvar belirteçler olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda NLR'nin ROC analizinde anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır [EAA = 0,637 (0,513–0,760); cut-off = 3,35; duyarlılık %66,7; özgüllük %68,8; pozitif kestirim oranı %37,0; negatif kestirim oranı %88,2]. Bu bulgu, artmış nötrofil/lenfosit oranının inflamatuvar aktivite ve hastalık yüküyle ilişkisini göstermektedir. Ancak çok değişkenli modelde NLR anlamlılığını korumamıştır; bu durum, NLR'nin mortalite üzerindeki etkisinin diğer inflamatuvar parametrelerle ve yaş gibi klinik değişkenlerle örtüşmesinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde de benzer şekilde, Cvetković ve ark.[86] BCR-ABL-negatif MPN kohortunda NLR ≥ 4,5 ve PLR ≥ 500'ün hem tromboz hem de genel sağkalımla ilişkili olduğunu bildirmiş, ancak ET'ye özel verilerin sınırlı olduğunu vurgulamıştır.

Buna karşılık PLR, çalışmamızda hem ROC analizinde hem de çok değişkenli modelde bağımsız prognostik anlamını korumuştur. ROC analizinde 455 cut-off değeri mortalite açısından en uygun eşik olarak belirlenmiş [EAA = 0,737 (0,637–0,836); duyarlılık %76,7; özgüllük %69,7; pozitif kestirim oranı %41,1; negatif kestirim oranı %91,6]; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır

(OR = 1,021; %95 GA 1,003–1,040; p = 0,022). Bu sonuç, trombosit/lenfosit oranının ET'de sistemik inflamasyon ve tromboinflamatuvar sürecin yansıması olarak mortaliteyi etkileyebileceğini düşündürmektedir. PLR'nin sağkalımla ilişkisi MPN-genel kohortlarda daha önce bildirilmiş olsa da ET'ye özgü veriler sınırlıdır; bu nedenle bulgumuz, ET popülasyonunda PLR'nin prognostik değerine ilişkin literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır.

Hemoglobin düzeyi de hem ROC analizinde hem de çok değişkenli modelde anlamlı bulunmuş, düşük hemoglobinin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ROC analizinde 12,5 g/dL cut-off değeri anlamlı ayırt edici güç sağlamış [EAA = 0,777 (0,674–0,880); duyarlılık %77,4; özgüllük %75,9; pozitif kestirim oranı %46,2; negatif kestirim oranı %92,6]; çok değişkenli analizde de hemoglobinin koruyucu yönde bağımsız etkisi belirlenmiştir (OR = 0,338; p = 0,043). Bu bulgu, düşük hemoglobin düzeylerinin ileri fibrotik dönüşüm, artmış inflamatuvar yük veya hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Gangat ve ark.[87] 605 ET hastasında hemoglobinin normal altı olmasının sağkalım ve lösemik dönüşüm açısından bağımsız olumsuz prognostik faktör olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tanı yaşı, tromboz öyküsü, hemoglobin ve PLR mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuş; bu bulgular ET hastalarında yaş, trombotik komplikasyonlar ve inflamatuvar yükün sağkalım üzerindeki belirleyici rolünü desteklemiştir. Özellikle PLR'nin bağımsız prognostik değeri, ET özelinde literatüre yeni ve özgün bir katkı olarak değerlendirilebilir.

## 6. ÖZET


### ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ SÜREÇLERİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

**Giriş ve Amaç:** Esansiyel trombositoz (ET), tromboz, kanama, miyelofibrozise dönüşüm ve mortalite riski taşıyan kronik bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Bu çalışmada ET'de komplikasyonları öngörebilecek klinik ve laboratuvar parametreleri ile mortaliteyle ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif kohort çalışmasında, 1 Ocak 2009–5 Mart 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen 150 ET hastasının demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Trombotik, hemorajik ve fibrotik komplikasyonlar ile mortalite durumları incelendi.

**Bulgular:** 150 hastanın median yaşı 59 olup, %67'si kadındı. Tromboz %28,7, kanama %14,7, miyelofibrozise dönüşüm %4,7 ve mortalite %20,7 oranında izlendi. Tromboz gelişen hastalarda yaş, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı sıklığı daha yüksekti. Miyelofibrozise dönüşenlerde yalnızca takiplerdeki LDH düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Mortal grupta tanı yaşı, hipertansiyon, tromboz ve tanı anı kanama oranları anlamlı derecede yüksekti; WBC, NLR, PLT, LDH ve B12 düzeyleri artmış, hemoglobin ve MPV daha düşüktü. Çok değişkenli analizde tanı yaşı, tromboz öyküsü ve PLR mortalite için bağımsız risk faktörleri; hemoglobin ise koruyucu değişken olarak saptandı. Ayrıca NLR >3,35, PLR >455 ve hemoglobin ≤12,5 g/dL olan hastalarda mortalite anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamız, ET'de mortaliteyi öngörmede tanı yaşı, tromboz öyküsü, düşük hemoglobin ve yüksek PLR'nin bağımsız belirleyiciler olduğunu göstermiştir. PLR'nin kolay erişilebilir bir inflamatuvar parametre olarak mortalite üzerindeki bağımsız etkisi, literatürdeki sınırlı veri nedeniyle dikkat çekici ve özgün bir bulgudur. İzlem sırasında LDH artışının miyelofibrozise progresyon ile ilişkili olması ise LDH'nin hastalık ilerleyişini yansıtan dinamik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** esansiyel trombositoz, tromboz, miyelofibrozis, platelet/lenfosit oranı (PLR), LDH

## 7. ABSTRACT


### CLINICAL FEATURES, COMPLICATIONS AND TREATMENT PROCESSES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

**Introduction and Objective:** Essential thrombocytosis (ET) is a chronic myeloproliferative neoplasm with risks of thrombosis, bleeding, myelofibrosis and mortality. This study aimed to evaluate clinical and laboratory parameters of complications and mortality-related factors in ET.

**Materials and Methods:** This retrospective cohort included 150 ET patients followed at Kocaeli University Hospital between January 1, 2009 and March 5, 2025. Demographic, clinical and laboratory data, and thrombotic, hemorrhagic and fibrotic complications and mortality were evaluated.

**Results:** The median age was 59 years, and 67% were female. Thrombosis 28.7%, bleeding 14.7%, transformation to myelofibrosis 4.7% and mortality 20.7% were observed. Age and frequencies of diabetes mellitus and coronary artery disease were higher in patients with thrombosis. Among those progressing to myelofibrosis, only follow-up LDH levels were increased. In the mortal group, diagnosis age, hypertension, thrombosis and bleeding at diagnosis were higher; WBC, NLR, PLT, LDH and vitamin B12 levels were elevated, while hemoglobin and MPV were lower. In multivariate analysis, diagnosis age, thrombosis history and PLR were independent mortality predictors, whereas hemoglobin was protective. Mortality was higher in patients with NLR> 3.35, PLR> 455 and hemoglobin ≤ 12.5 g/dL.

**Conclusion:** Diagnosis age, thrombosis history, low hemoglobin and high PLR were independent mortality predictors. The independent effect of PLR, an easily accessible inflammatory marker, represents a notable and novel finding. Rising LDH during follow-up, being associated with myelofibrosis progression, suggests that LDH may be a dynamic biomarker of disease advancement.

**Keywords:** essential thrombocytosis, thrombosis, myelofibrosis, platelet/lymphocyte ratio (PLR), LDH

## 8. KAYNAKLAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.

2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2023;98(1):184-201.

3. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379-2390.

4. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391-2405.

5. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128-5133.

6. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Morbidity and mortality in essential thrombocythemia: focus on thrombosis and bleeding. Semin Thromb Hemost. 2006;32(4):362-368.

7. Vannucchi AM, et al. Mutations and prognosis in essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2017;7(12): e659.

8. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117(22):5857-5859.

9. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. Am J Hematol. 2023;98(1):130-146.

10. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1703-1719.

11. Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2024;99(1):3–19.

12. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014;123(10):1544-1551.

13. Johansson P, Kutti J, Andreasson B, et al. Epidemiology of essential thrombocythemia: trends and regional differences. Leuk Lymphoma. 2020;61(10):2306-2314.

14. Gisslinger H, Klampfl T, Gisslinger B, et al. Clinical presentation and disease features of essential thrombocythemia: a population-based study. Am J Hematol. 2019;94(9):999-1006.

15. Kvasnicka HM, et al. CALR mutation-associated ET shows distinct clinical features in Asian and European populations. Leukemia. 2019; 33:880–891.

16. Kim SY, Im K, Park SN, et al. CALR, JAK2, and MPL mutations in Korean patients with essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Ann Lab Med. 2016;36(6):501–505.

17. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951;6(4):372–375.

18. Michiels JJ, et al. The 1950s discovery of megakaryocytic proliferation in essential thrombocythemia. Leuk Res. 2006;30(5):511–518.

19. Fabris F, Randi ML. Essential thrombocythemia: past and present. Intern Emerg Med. 2009;4(5):381–388.

20. Thiele J, Vardiman JW, Orazi A, et al. The revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms and mastocytosis. Blood. 2008;112(2):231–239.

21. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005;365(9464):1054–1061.

22. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. PLoS Med. 2006;3(7): e270.

23. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008:48–50.

24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–2405.

25. Kralovics R, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779-1790.

26. Rotunno G, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in ET. Blood. 2014;123(10):1552-1555.

27. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, et al. Activation of the thrombopoietin receptor (MPL) by the CALR mutant protein involves direct interaction and activation of JAK–STAT signaling. Blood. 2016;127(10):1307–1316.

28. Grinfeld J, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2018; 379:1416–1430.

29. Tefferi A, Pardanani A. Clinical manifestations and natural course of essential thrombocythemia. Blood Rev. 2009; 23:99–109.

30. Carobbio A, et al. Risk factors for arterial vs venous thrombosis in essential thrombocythemia. Blood. 2010;115(4):778–782.

31. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Acquired von Willebrand syndrome in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Haematologica. 2009;94(6):775–779.

32. Accurso V, Santoro M, Raso S, et al. Splenomegaly Impacts Prognosis in Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: A Single Center Study. Hematol Rep. 2019; 11:8281.

33. Kvasnicka HM, Thiele J, Buesche G, Krause J, Kreft A, Gisslinger H, Gisslinger B. Histopathology of essential thrombocythemia — findings and diagnostic criteria on 320 cases including early/prefibrotic stages.Pathobiology. 2011; 78(5): 261 – 270.

34. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic impact of bone marrow features in ET. Histol Histopathol. 2006;21(6):651–662.

35. Thiele J, et al. Reticulin fibrosis in ET. Haematologica. 2009;94(6):891–898.

36. Barbui T, et al. Diagnostic criteria and molecular markers in essential thrombocythemia. Blood Reviews. 2019; 35:23–35.

37. Passamonti F, et al. Clinical relevance of thrombocytosis and leukocytosis in ET. Haematologica. 2008; 93:1645–1651.

38. Ruggeri M, et al. Risk of bleeding in ET and prefibrotic PMF. Blood Cancer J. 2016;6(12): e488.

39. Campbell PJ, et al. Retrospective analysis of arterial and venous thrombosis in ET. Blood. 2012;119(10):2325-2331.

40. Carobbio A, et al. Leukocytosis and thrombosis in ET. Blood. 2007;109(6):2310–2313.

41. Namdaroğlu S, Öztürk A, Doğan M, Çetin G, Akyol G. Coexistence of Essential Thrombocythemia and Iron Deficiency Anemia. Case Rep Hematol. 2016; 2016:9372832.

42. Robinson AJ, Harrison CN, Mead AJ. Low-Risk Essential Thrombocythemia: A Comprehensive Review. J Blood Med. 2021; 12:855–868.

43. Kvasnicka HM, Thiele J. Bone marrow histopathology in essential thrombocythemia: diagnostic features and evolution to myelofibrosis. Ann Hematol. 2010;89(12):1239–1248.

44. Cervantes F, et al. post-ET myelofibrosis: natural history and prognostic factors. Leukemia. 2009; 23:1862–1869.

45. Gütgemann I, Heimpel H, Nebe CT. Significance of teardrop cells in peripheral blood smears. Lab Med. 2014;45(1): e14–e17.

46. Lo RS, Patel KP, Verstovsek S, et al. Low-risk essential thrombocythemia: a comprehensive review. HemaSphere. 2021;5(2): e576.

47. Hehlmann R. Essential thrombocythemia: clinical characteristics and course. Ann Hematol. 1988;56(1-2):49–55.

48. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Hyperuricemia and gout in myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol. 2005;84(3):167–172.

49. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD. Occasional thrombocytosis: causes, laboratory features, and clinical significance. Am J Clin Pathol. 1994;101(4):430–434.

50. Schafer AI. Thrombocytosis. N Engl J Med. 2004;350(12):1211–1219.

51. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018;8(2):15.

52. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2009;114(5):937–951.

53. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966–984.

54. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of the revised International Prognostic Score of thrombosis for essential thrombocythemia (r-IPSET-thrombosis). Blood. 2015;126(5):784–789.

55. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis. Blood Cancer J. 2015;5: e369.

56. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: the DIPSS model. Blood. 2010;115(9):1703–1708.

57. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. *DIPSS Plus*: A refined dynamic prognostic model for primary myelofibrosis that incorporates karyotype and transfusion status. Blood. 2011;117(24):5851–5858.

58. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica. 2016;101(8):926–931.

59. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Hydroxycarbamide compared with interferon alfa for patients with essential thrombocythemia (the MRC PT1 trial): long-term results. Lancet Haematol. 2017;4(3): e143–e151.

60. Elliott MA, Tefferi A, Hanson CA, et al. Hemorrhagic complications in essential thrombocythemia: prevalence, risk factors, and prognostic significance. Mayo Clin Proc. 1996;71(2):183–188.

61. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for essential thrombocythaemia resistant or intolerant to hydroxycarbamide (MAJIC-ET): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017;4(12): e563–e575.

62. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Fedratinib versus placebo in patients with primary or secondary myelofibrosis (JAKARTA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;389(10082): 1756–1767.

63. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Momelotinib versus ruxolitinib in JAK inhibitor–naive patients with myelofibrosis (SIMPLIFY-1): a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Haematol. 2017;4(5): e225–e236.

64. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013;121(23):4778–4781.

65. Tefferi A, Barbui T, Finazzi G, et al. Prognostic factors in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. Leukemia. 2012;26(4):891–897.

66. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombosis as a major prognostic factor in essential thrombocythemia: a study of 1000 patients. Haematologica. 2008;93(10):1645–1651.

67. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Prognostic factors and survival in post–essential thrombocythemia and post–polycythemia vera myelofibrosis: a study by the Spanish Myelofibrosis Group. Blood. 2012;119(11):2657–2664.

68. Gangat N, Tefferi A, Patnaik MM, et al. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience. Blood Cancer J. 2024; 14: 11.

69. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. Eur J Haematol. 2017; 98(1): 85-93.

70. Loscocco GG, Randi ML, Vianelli N, et al. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience. Blood Cancer J. 2024; 14(1): 10.

71. Narlı Özdemir Z, Şahin Ö, Akadam-Teker B, et al. Impact of CALR and JAK2 V617F mutations on clinical course and disease outcomes in essential thrombocythemia: a multicenter retrospective study in Turkish patients. Turk J Haematol. 2024;41(1):26-36.

72. Furuya C, Yokohama A, Kuramochi S, et al. MPL gene mutation is a possible risk factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia in Japan. Hematology (Amsterdam). 2023;28(1):2229131.

73. Eren R, et al. Platelet indices in essential thrombocythemia and their clinical correlations. Anatol J Hematol. 2019;4(3):145-152.

74. Rumi E, et al. Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and pre-PMF diagnosed according to the 2016 WHO criteria. Oncotarget. 2017;8(52):89470-89484.

75. Aydın Ş, et al. Serum vitamin B12 levels in myeloproliferative neoplasms. Turk J Haematol. 2020;37(2):88-93.

76. Tefferi A, Hanson CA, Ingle JN. Plasma vitamin B12 levels and the JAK2 V617F mutation in myeloproliferative disorders. Leuk Res. 2005;29(11):1381-1385.

77. Pemmaraju N, Mesa R, Verstovsek S, et al. Thrombotic events and mortality risk in patients with newly diagnosed polycythemia vera or essential thrombocythemia. Leuk Res. 2022; 114:106809.

78. Randi ML, Stasi R, Cavatton G, Fabris F, Girolami A. Acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia. Haematologica. 2007;92(8):1024–1030.

79. Passamonti F, Maffioli M, Tefferi A. The genetics and the biology of myeloproliferative neoplasms: an update on molecular pathogenesis and clinical consequences. Blood Rev. 2015;29(6):399-408.

80. Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2001;80(2):74-78.

81. Zhao S, Chen Y, Ren X-W. Predictive value of platelet parameters for arterial complications in patients with myeloproliferative neoplasms. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2025 Feb;33(1):198-205.

82. Xiang D, Zhang W, Chen H, Liu L, Wu Z, Zhou Y, et al. Development and validation of a model for the early prediction of progression from essential thrombocythemia to post-essential thrombocythemia myelofibrosis. eClinicalMedicine. 2024; 69:102385.

83. Lewandowski K, Wojtaszewska M, Kanduła Z, Kornafel J, Lewandowski T, Konopka L, et al. Essential thrombocythaemia progression to the fibrotic phase: a Polish–Czech study. Ann Hematol. 2022;101(7):1361-1372.

84. Palandri F, Polverelli N, Catani L, et al. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in essential thrombocythemia: analysis of 532 cases. Ann Hematol. 2011;90(8):933-938.

85. Larsen MK, Skov V, Kjær L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and all-cause mortality with and without myeloproliferative neoplasms—a Danish longitudinal study. Blood Cancer J. 2024;14(1):28.

86. Cvetković M, Janković G, Joksimović D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as novel prognostic biomarkers in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol. 2024;103(9):2241-2252.

87. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. Leukemia. 2007;21(2):270–276.

# 9. EKLER

## 9.1. Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.08.2025-E.818856

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Etik Kurul Bilgileri** | Adı | Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu | |
| | Adres | Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ | |
| | Tel / Faks / E-posta | 0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr | |
| **Başvuru Bilgileri** | Araştırmanın Adı | Esansiyel trombositoz hastalarında klinik özellikler, komplikasyonlar ve tedavi süreçleri: Tek merkezli retrospektif bir çalışma | |
| | Sorumlu Araştırmacı | **Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu** | |
| | Sorumlu Arş. Uzmanlığı | İç Hastalıkları | |
| **Karar ve Dayanak** | **Tarih : 29.07.2025** | **Karar No: KÜ GOKAEK-2025/16/35** | **Proje No: 2025/407** |
| | Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan,<br>☒ Uygun bulunmuştur.<br>☐ Uygun bulunmamıştır.<br>☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir. | | |

| ETİK KURUL ÜYELERİ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Unvanı/Adı/Soyadı** | **Uzmanlık Alanı** | **Kurumu** | **Cinsiyet** | **Toplantıda Bulunma** | **İmza** |
| Prof. Dr. Bülent KARA<br>Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Erkek | Evet | |
| Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR<br>Raportör | Tıp Tarihi ve Etik | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Evet | |
| Prof. Dr. Canan BAYDEMİR<br>Üye | Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Evet | |
| Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR<br>Üye | Tıbbi Biyokimya | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Evet | |
| Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ<br>Üye | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Evet | |
| Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ<br>Üye | Tıbbi Biyoloji | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Hayır | |
| Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU<br>Üye | Anesteziyoloji ve Reanimasyon | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Erkek | Hayır | |
| Dr. Öğr. Üyesi Seda DUMAN ÖZTÜRK<br>Üye | Tıbbi Patoloji | Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi | Kadın | Evet | |
| Dr. Öğr. Üyesi Burcu KANAT ERTÜRK | Protetik Diş Tedavisi | Kocaeli Üni. Diş Hekimliği Fakültesi | Kadın | Evet | |

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 05.08.2025 09:37

| | Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su: | Sayfa |
|---|---|---|---|
| KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu | Onay formu | 01.02.2024/KOGOEK00.1 | 1/1 |

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.