T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ ALT TİPLERİNDE EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI SIKLIĞI VE ALT TİPLERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Beyza Soylu Uslu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ ALT TİPLERİNDE EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI SIKLIĞI VE ALT TİPLERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Beyza Soylu Uslu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömür Tabak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

KISALTMALAR ..... **ii**

TABLO LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Kronik miyeloproliferatif neoplaziler 4

2.1.1.Polisitemia vera 7

2.1.2. Esansiyel trombositoz 9

2.1.3.Primer miyelofibrozis 13

2.2. EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI **19**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **24**

3.1. Etik kurul onayı 24

3.2. Hastaların seçilmesi 24

3.3. Dahil edilme kriterleri 24

3.4. Dışlama kriterleri 24

3.5. Çalışma protokolü 25

3.6. İstatistiksel analiz 26

4. BULGULAR **28**

5. TARTIŞMA **44**

6. SONUÇLAR **56**

7. KAYNAKLAR **57**

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Ömür Tabak hocama,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tezin oluşturulmasından yazımına kadar her aşamada yardımcı olan, kıymetli Uzm. Dr. Dilek Keskin'e,

Tecrübesiyle ve bilgisiyle desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç Dr. Murat Akarsu'ya,

Öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım saygıdeğer Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar hocama,

Asistanlığım süresince destekleriyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm iç hastalıkları uzmanlarına,

Eğitimimde emekleri büyük olan, yardımlarını en zor şartlarda dahi esirgemeyen kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm yan dal uzmanlarına,

Asistanlık eğitimiyle yollarımızın kesiştiği, hayatıma girdikleri için kendimi şanslı hissettiğim, bu zorlu süreci kolaylaştıran, her zaman yanımda olan çok sevdiğim arkadaşlarım Ayfer Memiş Yakışık ve Raye Sevra Özmen'e, her zorlandığımda kendisinden rahatlıkla yardım isteyebildiğim emeklerini asla unutamayacağım sevgili kıdemlim Özgür Yıldırım'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde tüm fedakarlıklarıyla yanımda olan, bu günlere gelmemde büyük emeği olan en büyük destekçilerim sevgili anneme, babama, ablama ve kardeşime,

Tüm zorlukları kolaylaştıran desteğini ve sevgisini hep hissettiğim fedakâr eşim Kaan'a

Sonsuz Teşekkür Ederim…

KISALTMALAR

AKHN: Allojenik kök hücre nakli

AML: Akut miyeloid lösemi

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASA: Asetilsalisilik asit

BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia

CALR: Calreticulin

DDVAP: Desmopressin

DIPSS: Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

ET: Esansiyel trombositoz

EVWH: Edinsel von Willebrand hastalığı

GIPSS: Genetikle ilişkili prognostik skorlama sistemi

HCT: Hematokrit

IFN-α: İnterferon-alfa

IPSS: Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi

IWG-MRT: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazi Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu

KML: Kronik miyeloid lösemi

KMPN: Kronik miyeloproliferatif neoplazm

KNL: Kronik nötrofilik lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MIPSS: Mutasyonla güçlendirilmiş uluslararası prognostik skorlama sistemi

MIPSSv2: Mutasyonla güçlendirilmiş uluslararası prognostik skorlama sistemi versiyon 2

MPL: Miyeloproliferatif lösemi virüs

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MUGS: Monoklonal gammapati of unknown significance

Ph: Philadelphia

PMF: Primer myelofibroz

Post ET-MF: Posttrombositemik miyelofibroz

Post PV-MF: Postpolisitemik miyelofibroz

PT: Protrombin zamanı

PV: Polisitemia vera

RFVIIa: Rekombinant aktive faktör VII

SMF: Sekonder miyelofibroz

USG: Ultrasonografik

VKA: Vitamin K antagonisti

VWF: Von Willebrand faktör

VWF:AG: Von Willebrand faktör antijen konsantrasyonu

VWF:CB: Von Willebrand faktörün kollajene bağlanma yeteneği

VWF:RCo: Von Willebrand ristosetin kofaktörü

VWF:RCo/VWF:Ag: Von Willebrand faktör ristosetin kofaktörün von Willebrand faktör antijenine oranı

VWH: Von Willebrand hastalığı

YD IVIg: Yüksek doz intravenöz immünoglobülinler

YMA VWF: Yüksek moleküler ağlırlıklı VWF

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Miyeloproliferatif neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflandırması…… 4
Tablo 2: Miyeloproliferatif neoplazilerde somatik mutasyonlar……..….. 6
Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Polisitemia Vera tanı kriterleri (2016)……..... 8
Tablo 4: Polisitemia vera risk sınıflandırması…….. 8
Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Esansiyel trombositoz tanı kriterleri (2016)…… 11
Tablo 6: Esansiyel trombositoz risk sınıflandırması ……...… 11
Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Primer miyelofibrozis tanı kriterleri (2016)…… 14
Tablo 8: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazi Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu tarafından önerilen post PV ve post ET miyelofibroz kriterleri…… 15
Tablo 9: Primer miyelofibrozis IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus sınıflandırması……. 15
Tablo 10: Primer miyelofibrozis MIPSS70, MIPSS70+v2.0 ve GIPSS risk sınıflandırması…… 16
Tablo 11: Edinsel von Willebrand hastalığında mekanizmalar ve altta yatan hastalıklar…….. 20
Tablo 12: Edinsel von Willebrand hastalığı ile ilişkili hastalıklar……..... 21
Tablo 13: Edinsel von Willebrand hastalığında kanama tedavisi……..... 23
Tablo 14: Kemik iliği fibrozisi derecelendirilmesi**……...…** 26
Tablo 15: Hastaların tanı ve cinsiyet dağılımları……..… 28
Tablo 16: Hasta gruplarının yaş ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması…... 29
Tablo 17: Kan gruplarına göre Vwf ristosetin kofaktör, Vwf antijeni ve Vwf ristosetin kofaktör/antijen düzeylerinin karşılaştırılması…….. 30
Tablo 18: Hasta Gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin dağılımları ……..… 30
Tablo 19: Hasta gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması …… 31
Tablo 20: Hasta gruplarının kullandıkları ilaçların dağılımları…… 32
Tablo 21: Hasta gruplarının kullandıkları ilaçların karşılaştırılması…… 33

Tablo 22: EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması…….…… 34
Tablo 23: EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, primer tanı, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması……. 35
Tablo 24: EWVH gelişen ve gelişmeyen hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılması…….……. 36
Tablo 25: Hasta gruplarında EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması…….…….. 37
Tablo 26: EVWH gelişen ve gelişmeyen PV hastalarının cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması ……..…… 40
Tablo 27: EVWH gelişen ve gelişmeyen ET hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması…….…. 41
Tablo 28: EVWH gelişen ve gelişmeyen PMF hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibrozis derecelerinin karşılaştırılması……. 42
Tablo 29: EVWH gelişen ve gelişmeyen sekonder MF hastalarının cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması……. 43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: JAK2V617, CALR ve MPL mutasyonları ve sitokin reseptörlerinin rolü… 5

Şekil 2: MIPSSv2 risk sınıflandırmasına dayalı bir tedavi algoritması …… 17

Şekil 3: GIPSS risk sınıflandırmasına dayalı bir tedavi algoritması…….. 18

ÖZET

Amaç: Edinsel von Willebrand hastalığı (EVWH), kalıtsal von Willebrand hastalığıyla benzer klinik semptomlar ve laboratuvar bulgular gösteren bir hastalıktır. Özellikle kronik miyeloproliferatif neoplazilerde (KMPN) akkiz olarak gelişir. Ancak bu hasta grubunda EVWH'nin gerçek insidansı ve hastalığın doğurduğu klinik sonuçlar netlik kazanmamıştır. Daha da önemlisi KMPN'de tedavinin önemli bir basamağı olan trombozun önlenmesi amacıyla verilen tedavinin tanısı konulmamış EVWH'yi şiddetlendirme ihtimalidir. Bu nedenle EVWH riskini belirlemek hastaların tedavisini ve prognozunu etkileyecektir. Bu çalışmada amacımız EVWH sıklığını miyeloproliferatif neoplazi alt grubu olan esansiyel trombositoz (ET), polisitemia vera (PV) ve primer myelofibrozda (PMF) belirlemek, kendi toplumumuzdaki durumunu tespit etmek, Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia (BCR-ABL) negatif KMPN'ler arasında mukayese etmek ve hastaların temel klinik parametreler, kemik iliği fibroz derecesi, JAK2 V617F allel yükü, splenomegali ilişkisini inceleyip kanama gelişmeden kanama riskini kanıta dayalı olarak öngörebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tür olarak retrospektif gözlemsel klinik bir çalışmadır. Araştırma örneklemi 01.10.2021 ile 31.07.2022 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji polikliniğine başvuran, PV, ET, PMF ve sekonder miyelofibroz (SMF) tanıları konulan EVWH açısından taranmış 122 hastadan oluşmaktadır. Hasta gruplarında EVWH taraması için kullanılan testler ile temel hemogram parametreleri, kan grubu, dalak boyutu, kemik iliğinde fibroz derecesi, JAK2 V617F mutasyonu varlığı ve allel yükü, hastanın kullandığı ilaçların bilgileri karşılaştırıldı. Hasta verileri; hastanenin veri tabanından ve dosyalarından geriye dönük taranarak elde edildi.

Bulgular: 122 hastanın %53,3'ü (n=65) kadın, %46,7'si (n=57) erkektir. Hastaların yaşları 18 ile 88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 57,89'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ü (n=54) PV, %18,0'ı (n=22) ET, %25,4'ü (n=31) PMF, %7,4'ü (n=9) postpolisitemik miyelofibroz, %4,9'u (n=6) posttrombositemik miyelofibroz tanılıdır.

Tüm KMPH olgularının % 26.2’ sinde EVWH gelişmiştir. Edinsel von Willebrand hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, primer tanı durumları, kan grubu, splenomegali varlığı ve JAK2 V617F mutasyonu pozitiflik ve negatiflik oranları benzer olarak saptanmıştır. Polisitemia vera tanılı hastaların % 25,9’unda, ET’li olgularının %41’inde, PMF’li olguların %16.1’inde, Sekonder MF olgularında ise % 26.6’sında EWVH saptanmıştır. Tüm alt gruplarda EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali varlığı ve JAK2V617F mutasyon durumları benzer olarak saptanmıştır. Tüm hasta gruplarında EVWH gelişenler ve gelişmeyenler arasında lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi, ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında fark yoktur. Aynı şekilde trombosit sayısı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) da EWVH gelişen ve gelişmeyenlerde benzer düzeylerdedir.

Sonuç: Çalışmamız hipotezine uygun olarak APTT değerinin beklenen aralıkta olmasına rağmen kanama diyatezinin hala olabileceğini ve trombosit sayısının 1.000.000/mm^3 üzerine çıkmadan da EVWH gelişebileceğine dair kanıtlar bulmuştur. Bu olgulara peroperatif VWF antijen konsantrasyonu (VWF:Ag), von willebrand ristosetin kofaktörü (VWF:RCo) ve kan grubu bakılarak kanama diyatezine dair ayrıntılı değerlendirmenin yapılmasını ve güncel pratiğe adapte edilmesinin faydalı olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Edinsel von Willebrand hastalığı, kronik miyeloproliferatif neoplazi, JAK2 V617F mutasyonu

ABSTRACT

Aim: Acquired von Willebrand disease (AVWD) is a disease with clinical symptoms and laboratory findings similar to hereditary von Willebrand disease. It develops as acquired, especially in chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN). However, the actual incidence of EVWH in this patient group and the clinical consequences of the disease have not been clarified. More importantly, the treatment given to prevent thrombosis, which is an important step in the treatment of CMPN, is the possibility of exacerbating undiagnosed AVWD. Therefore, determining the risk of AVWD will affect the treatment and prognosis of patients. In this study, our aim was to determine the frequency of AVWD in essential thrombocytosis (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF), which are the subgroup of myeloproliferative neoplasia, to determine its status in our own population, to compare BCR-ABL negative CMPNs and to compare the basic clinical parameters of the patients. The aim is to examine the relationship between bone marrow fibrosis degree, JAK2 allele load, and splenomegaly and to predict the risk of bleeding before bleeding develops, based on evidence.

Materials and Methods: Our study is a retrospective observational clinical study as a species. The research sample consisted of 122 patients diagnosed with PV, ET, PMF and secondary myelofibrosis (SMF) and screened for acquired von willebrand disease, who applied to the Adult Hematology outpatient clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 01.10.2021 and 31.07.2022. The tests used for AVWD screening in the patient groups were compared with the basic hemogram parameters, blood group, spleen size, degree of fibrosis in the bone marrow, presence of JAK2 V617F mutation and allele load, and information on the drugs used by the patient. Patient data; It was obtained by retrospective scanning from the hospital database and files.

Results: 53.3% (n:65) of 122 patients were female and 46.7% (n:57) were male. The ages of the patients ranged from 18 to 88, with a mean age of 57.89 years. Of the patients included in the study, 44.3% (n=54) had polycythemia vera, 18.0% (n=22) essential thrombocytosis, 25.4% (n=31) primary myelofibrosis, 7.4% '(n=9) were

diagnosed with postpolycytemic myelofibrosis and 4.9% (n=6) were diagnosed with post-thrombocytemic myelofibrosis. AVWD developed in 26.2% of all CMPH cases. Gender, primary diagnosis status, blood type, presence of splenomegaly and JAK2 V617F mutation positivity and negativity rates were found to be similar in patients with and without acquired von Willebrand disease. AWVD was found in 25.9% of patients with polycythemia vera, 41% of patients with ET, 16.1% of patients with PMF, and 26.6% of patients with secondary MF. Gender, blood type, presence of splenomegaly and JAK2V617F mutation status of patients with and without AVWD were found to be similar in all subgroups. There was no difference in leukocyte count, neutrophil count and percentage, mpv between those who developed and did not develop AVWD in all patient groups. Likewise, platelet count and APTT are at similar levels in patients with and without AWVD.

Conclusion: Our study found evidence that although the APTT value is within the expected range, bleeding diathesis may still occur and AVWD may develop before the platelet count rises above 1,000,000/mm3 in accordance with the hypothesis of our study. It supports that a detailed evaluation of bleeding diathesis by peroperative VWF:Ag, VWF:RCo and blood group in these cases and adapting it to current practice may be beneficial.

Key words: Acquired von Willebrand disease, chronic myeloproliferative neoplasms, JAK2V617F mutation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, kemik iliğinde bir veya daha fazla miyeloid serinin artmış proliferasyonuyla ile birlikte, periferik kanda lökositoz, eritrositoz, trombositoz ile seyreden hematopoetik bozukluklardır. Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017 yılında güncellenen lenfoid ve hematopoetik neoplaziler sınıflandırmasında 7 alt başlığa ayrılmıştır. Bunlar; kronik miyeloid lösemi (KML), polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibrozis (PMF), kronik nötrofilik lösemi, başka yerde sınıflandırılamayan kronik eozinofilik lösemi, başka yerde sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazidir. Kronik miyeloid lösemi, 22. kromozomun 11q bandındaki BCR geni ile 9. kromozomun q34 bandındaki ABL geninin 22. kromozom Philedelphia kromozomu üzerine füzyon oluşturmasıyla; p210 peptidi sentezi ve artmış tirozin kinaz aktivitesi sonucu miyeloid seri hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterizedir (1). Philadelphia kromozomu ve kodladığı BCR-ABL füzyon geni varlığına göre KMPN'ler BCR-ABL pozitif veya negatif olarak ikiye ayrılır. Esansiyel trombositoz, polisitemia vera, primer miyelofibroz BCR-ABL negatif; kronik miyeloid lösemi ise BCR-ABL pozitif kronik miyeloproliferatif neoplaziler arasında yer alır (2). Bu grup hastalıklarda farklılaşma ve olgunlaşma kusuru olmaksızın artan hücre proliferasyonu, bazen eşlik eden hepatosplenomegali, ilerleyen dönemlerde kemik iliğinde fibrozis görülür. Bu hücre proliferasyonu hemorajik ve trombotik olaylara, lösemik dönüşüme yol açabilmektedir (3). Özellikle Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazmalarda trombotik vasküler okludan tablolar ve kanamalar en sık görülen morbidite ve mortalite nedenleridir. Miyeloproliferatif neoplazilerdeki kanama nedenleri; ağır trombositoz ile ilişkili edinilmiş von Willebrand hastalığı, ilerleyici hastalığa veya sitoredüktif tedaviye sekonder trombositopeni ve antiplatelet tedavi ile ilişkili trombosit disfonksiyonu olmak üzere üç ana başlıkta toplanmaktadır (4).

Von Willebrand faktör (VWF), endotel ve trombositlerde sentez edilen ve hem primer hem sekonder hemostazda görevli kilit koagulasyon faktörüdür. Edinsel von Willebrand hastalığı, genellikle VWF' nin immün ya da proteolitik yıkımına veya üretiminin azalmasına yol açan hastalıklarla ilişkili olarak VWF' nin edinilmiş eksikliğini veya işlev bozukluğunu ifade eder. Bu hastalıklar; hipotiroidizm,

lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif bozukluklar, sistemik lupus eritematozus, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, aort stenozu, septal defektler, sol ventriküler destek cihazlarının kullanımı gibi kardiyovasküler hastalıklardır (5). Edinsel von Willebrand hastalığı, daha önce kişisel veya ailesel bir kanama öyküsü olmaksızın yaşamın ilerleyen dönemlerinde görülür. Sıklıkla ciddi bir kanama eğiliminin eşlik ettiği, nadir görülen, muhtemelen teşhis edilemeyen bir kanama bozukluğudur. Major ve minor kanamalar ile karşımıza çıkabilir. Olguların bir kısmı basit spontan mukokütanöz kanamalar ile gelebilirken, hayati tehdit edici kanamalar ile de prezente olabilir (6). Kronik myeloproliferatif neoplazilerde EVWH' nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak artan trombosit sayısının plazmada VWF multimerlerinde gözlenen azalmadan doğrudan sorumlu olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (7). Bunun yanısıra hipotiroidizm ile ilişkili olanlar haricindeki EVWH patogenezinde Tip 2 VWH patogenezine benzer şekilde yüksek moleküler ağırlıklı VWF (YMA VWF) multimer kusurunun olduğu düşünülmüştür. EVWH tanısında kullanılan laboratuvar testleri, kalıtsal von Willebrand hastalığında kullanılan testlerle benzerdir. Plazmadaki WF'nin ristosetin kofaktörü (VWF:RCo) ve VWF'nin kollajene bağlanma yeteneğinde (VWF:CB) belirgin azalma görülürken; VWF antijen konsantrasyonu (VWF:AG) normal veya hafif azalmıştır. Tıpkı Tip 2 von Willebrand hastalığında olduğu gibi VWF:RCo/vWF:Ag oranı; 0,7'nin altındadır. (6)

Edinsel von willebrand hastalığı trombositozun derecesi ile ilişkili olup, trombositlerin azaltılması ile ortadan kalktığı bilinmektedir. Ayrıca EVWH tablosuna sadece trombositoza göre karşılanmamış VWF eksikliğinin yol açmadığı bilinmektedir. Bazı hastalarda, trombositler >l000 x $l0^9$/L ise fonksiyonel bir VWF eksikliği belirginken; trombosit sayısı<l000 x $l0^9$/L olduğunda da klinik olarak anlamlı EVWH görülebilir. Bu durum da hesaba katıldığında KMPN olgularının içinde tespit edilmemiş EVWH komplikasyonun beklenenden daha sık olduğu öngörülebilir. Bu yüzden trombosit sayısından bağımsız olarak klinik şüphe varlığında hastalar EVWH açısından gerekli hallerde taranması giderek artan kanıtlarla önerilmektedir (8). Tefferi, 2010 yılında JAK2V617F pozitif bir PV vakasında normale yakın trombosit sayısına rağmen (481 × 10^9 /L) EVWH tanımlamıştır. Hastaya agresif flebotomi ve hidroksiüre tedavisinden verildikten sonra, kanama semptomlarının ortadan kalktığı ve VWF multimer dağılımının düzeltildiği belgelenmiştir. Tefferi bu vakadan sonra

PV'de EVWH gelişiminin patogenezi altında, artmış hiperviskozitenin yüksek kayma gerilimi oluşturup trombosit-VWF kompleksini proteolize uğratması olabileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle PV'de trombosit sayısına bakılmaksızın EVWH taranmasını önermiştir (9). Bu çalışmadan çıkan öneri ve güncel pratiğimizdeki Tefferi'nin önerisini destekleyen gözlemlerimiz bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir.

Kronik myelopoliferatif neoplaziler özellikle preoperatif kanama ve tromboz riskleri nedeniyle sıkça konsulte edilmektedir. Hekimlerin kanıta dayalı tıpta test ettikleri PT, APTT; hastaları kanama riski açısından öngörmede yeterli olamamaktadır. Konjenital VWH tanısında da tanısal yardımı az olan bu testler EVWH hastaları için de tahmin ettirici vasıftan uzak kalmaktadır. Bu çalışmada amacımız da EVWH sıklığını miyeloproliferatif neoplazi alt grubu olan ET, PV ve PMF' de belirlemek, kendi toplumumuzdaki durumunu tespit etmek, BCR-ABL negatif KMPN'ler arasında mukayese etmek ve hastaların temel klinik parametreler, kemik iliği fibroz derecesi, JAK2V617F allel yükü, splenomegali ilişkisini inceleyip kanama gelişmeden kanama riskini kanıta dayalı olarak öngörebilmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, bir veya daha fazla miyeloid serinin anormal ve artmış proliferasyonuyla karakterize bir hematolojik hastalık grubudur (10). Dünya Sağlık Örgütü 2016 güncellemesinde KMPN'leri; KML, PV, ET, PMF, kronik nötrofilik lösemi (KNL), başka yerde sınıflandırılamayan kronik eozinofilik lösemi, başka yerde sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazi olmak üzere 7 alt başlığa ayırmıştır (11). Esansiyel trombositoz, PV, PMF tromboz ve kanamaya meyilli Philadelphia (Ph) kromozomu negatif KMPN arasında yer alırken; Ph kromozomu pozitif bir miyeloproliferatif neoplazi olan KML, trombotik veya hemorajik komplikasyonlarla karakterize edilmez (4).

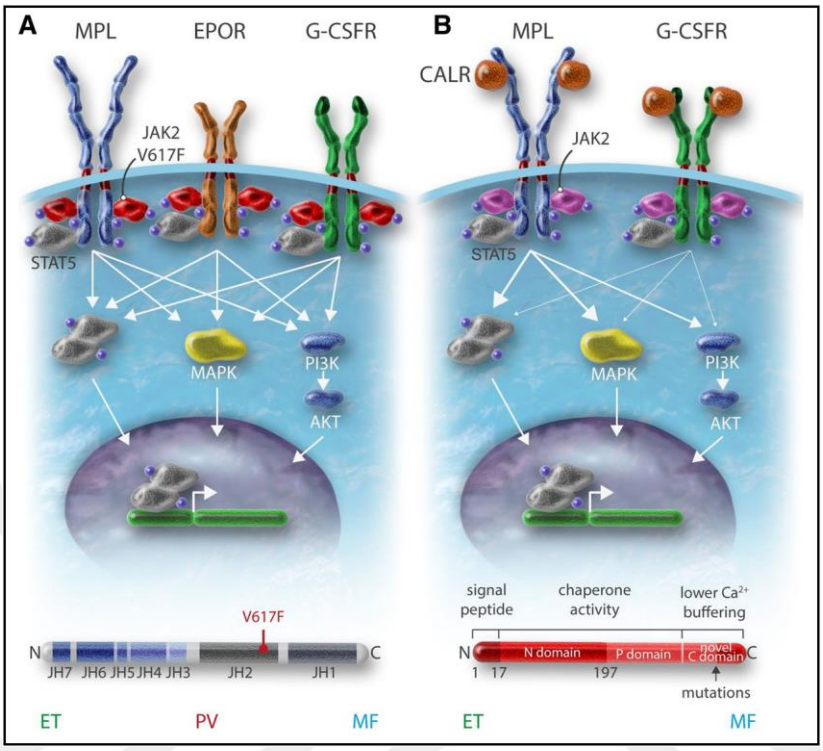
Tablo 1: Miyeloproliferatif neoplaziler Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflandırması

Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL +
Polisitemia vera (PV)
Esansiyel trombositoz (ET)
Primer miyelobroz (PMF) -Prefibrotik PMF -Aşikar PMF
Kronik nötrofilik lösemi (KNL)
Başka yerde sınıflandırılamayan kronik eozinofilik lösemi
Başka yerde sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazi

Kronik miyeloproliferatif neoplazilerin klinik sunumu alt tipine bağlı olmakla beraber ilk semptomlar eritrositoz, lökositoz, trombositoz ve değişken derecelerde sitopeni içerebilir (12). Zamanla hastalarda masif splenomegali, ekstramedüller hematopoez, vasküler komplikasyonlar, kaşeksi, yorgunluk ve kilo kaybı dahil olmak üzere ciddi yapısal semptomlar ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm görülebilir (13).

JAK-STAT aktivasyonunun, KMPN patogenezindeki temel unsur olduğu düşünülmektedir. JAK2 ve MPL mutasyonlarının JAK-STAT'ı doğrudan, CALR mutasyonun ise dolaylı olarak aktive ettiğine inanılır (14). Son on yılda bu mutasyonlarının keşfedilmesi ve moleküler patogenezin daha iyi anlaşılmasıyla tedavi paradigması değişmiştir. JAK2 mutasyonu, KMPN'lerin yaklaşık %70'inde bulunur.

JAK2'nin 14. eksonunda 1849 nükleotidindeki bir somatik mutasyon; kodon 617'de valinin fenilalanin ile yer değiştirmesiyle sonuçlanır. (JAK2V617F) (Şekil-1) (15)



Şekil 1: JAK2V617, CALR ve MPL mutasyonları ve sitokin reseptörlerinin rolü.

PV' de JAK2V617F mutasyonunun sıklığı %95, ET'de %50 ile %70 arası ve PMF'de %40 ile %50 arasındadır. JAK2 ekson 12 mutasyonu da KMPN'lerde keşfedilmiştir ve JAK2V617F negatif PV'nin çoğunda mevcuttur. Bu mutasyon varlığında sekonder miyelofibrozise dönüşüm gözlenebilir. JAK2 ekson 12 mutasyonu genellikle ET ve PMF ile ilişkili değildir (15). Calreticulin (CALR) olarak adlandırılan bir endoplazmik retikulum şaperonundaki somatik mutasyon, JAK2V617F mutasyonundan sonra ET ve PMF hastalarında en sık görülen ikinci mutasyondur. CALR mutasyonlarının keşfi, ET ve PMF'nin moleküler teşhisinin %90'a kadar artmasını sağlamıştır. Miyeloproliferatif lösemi virüs (MPL) gen mutasyonu literatüre göre ET'nin %6'sında ve PMF'nin %10'unda kadar bulunur. ET ve PMF hastalarının yaklaşık %10 ile %15'i, üçlü negatif KMPN olarak da bilinen üç sürücü mutasyonunun hepsinden (JAK2, MPL ve CALR) yoksundur (16).

Tablo 2: Miyeloproliferatif neoplazilerde somatik mutasyonlar

Mutasyonlar	Mutasyon türü	Sıklık
JAK2	JAK2V617F	PV %95 ET %50-70 PMF %40-50
	JAK2 ekson 12	PV %3
CALR		ET %20-25 PMF %25-30
MPL		ET %6 PMF %10

Bu klonal belirteçler artık KMPN'yi sekonder/reaktif eritrositoz veya trombositozdan ayırt etmede etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 güncellemesinde PV, ET ve PMF tanısında ana kriterlerden biri olarak bu mutasyonlarının varlığını eklemiştir. Ancak bu mutasyonlar özgül değildir. Esansiyel trombositozu maskeli PV veya prefibrotik PMF' den ayırt edemez. Bu nedenle, DSÖ 2016 güncellemesinde kemik iliği morfolojisi artık KMPN'nin tanısı için başka bir ana kriter olarak kabul edilmektedir. Kemik iliği morfolojisinin ana kriter olarak dahil edilmesi, PV teşhisi için eşik hemoglobin seviyesinin erkeklerde 18,5 g/dL'den 16,5 g/dL'ye; kadınlarda 16,5 g/dL' den 16 g/dL hemoglobin düzeyine düşürülmesine olanak sağlamıştır (14).

Kronik miyeloproliferatif neoplazi seyri sırasında, trombotik/tromboembolik olaylar, şiddetli kanama veya hastalığın postpolisitemik miyelofibroza (post PV-MF) veya posttrombositemik miyelofibroza (post ET-MF) hatta akut lösemiye ilerlemesi gibi komplikasyonlar görülebilir (17). Kronik miyeloproliferatif neoplazilerde trombotik ve tromboembolik olay riski genel popülasyona kıyasla artmıştır ve bu olaylar hastalığın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde değiştirir. Öte yandan yüksek riskli hastalarda majör tromboembolik komplikasyonları önlemek için gerekli olan antiagregan ve antikoagülan tedavi kanama komplikasyonlarını doğurur. Kanama komplikasyonları için bir diğer önemli risk faktörü, portal ven hipertansiyonuna bağlı özofagus veya gastrik varislerin ve/veya aşırı trombositoza bağlı EVWH'nin varlığıdır. Son on yılda, KMPN'deki tromboembolik olayların patogenezi ve risk faktörleri hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir. Geçirilmiş bir trombotik olay veya hastanın yaşı gibi bilinen trombozla ilişkili risk faktörlerinin yanı sıra, KMPN ile ilişkili tipik risk faktörleri de tanımlanmıştır. Endotel aktivasyonu, poliglobulin ve

lökosit aktivasyonu bu risk faktörlerinin başında gelir. Özellikle JAK2 pozitifliği, Ph kromozomu negatif KMPN ile karşılaştırıldığında vasküler olaylar için güçlü bir risk faktörüdür. Buna karşılık, MPL ve CALR mutasyonları, artan tromboz riski ile ilişkili değildir (18). Kronik miyeloproliferatif neoplazilerde tedavi amacı çeşitli sitoredüktif ajanlar ve semptomatik tedavi ile komplikasyonları önlemektir. Bu tedaviler küratif değildir. Allojenik kök hücre nakli küratif olabilirken, bu seçenek önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu için kötü prognozu olan hastaları için ayrılmıştır (17).

2.1.1.Polisitemia Vera

Polisitemia vera; eritrositoz ile karakterize edilen lökositoz ve trombositozun da eşlik edebildiği lösemik veya fibrotik dönüşüm riski bulunan bir miyeloproliferatif neoplazmadır (19). Trombotik, fibrotik veya lösemik olaylarla kesintiye uğramadığı sürece medyan sağkalımı 35 yılı aşan nispeten yavaş seyirli bir hastalıktır (20). Yıllık insidans 0,01/100,000 ile 2,61/100,000 arasında değişmektedir. Hastaların %10'u 40 yaşın altında olmak üzere ortanca yaş 61'dir (21).

Polisitemia veralı hastaların neredeyse tamamı bir JAK2 mutasyonu taşır. JAK2 ekson 14'de (JAK2V617F) ve ekson 12'de sırasıyla yaklaşık %96 ve %3 somatik aktive edici mutasyonlar gösterir. Polisitemia verada CALR ve MPL mutasyonları oldukça nadirdir. JAK2V617F varlığı veya artan alel yükü sağkalımı veya lösemik transformasyonu etkilemese de daha yüksek bir JAK2V617F mutant alel yükü, kaşıntı ve fibrotik transformasyon ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, JAK2V617F daha yaşlı, daha yüksek hemoglobin düzeyi, lökositoz ve daha düşük trombosit sayısı ile kümelendirilir. JAK2 ekson 12 mutasyonu pozitif hastalar genellikle ağırlıklı olarak eritroid miyelopoezi, normalin altında serum eritropoietin düzeyi ve tanı anında daha genç yaşta başvururlar. Ancak prognozları JAK2V617F'ye benzerdir (19). Dünya Sağlık Örgütü'nün son güncellemesine göre PV tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Polisitemia Vera tanı kriterleri (2016)

Majör kriterler
1-Erkeklerde hemoglobin>16.5 g/dL veya hematokrit> %49 Kadınlarda hemoglobin>16.0 g/dL veya hematokrit> %48 Veya artmış eritrosit kütlesi 2-Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği 3-JAK2V617F veya JAK2 ekson 12 mutasyonunun varlığı
Minör kriterler
1-Normalin altında serum eritropoetin düzeyi
*Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 majör kriter ile minör ölçütün varlığı gerekir.

Klinik özellikler arasında hafif-orta dereceli splenomegali, yorgunluk ve kaşıntı gibi yapısal semptomlar, hiperviskozite semptomları, baş ağrısı, sersemlik, görme bozuklukları, atipik göğüs ağrısı, eritromelalji, parestezi gibi mikrovasküler semptomlar, tromboz veya kanama komplikasyonları görülebilir (22).

Polisitemia vera mevcut risk sınıflandırması, tekrarlayan tromboz olasılığını tahmin etmek için tasarlanmıştır. Tablo 4'te PV risk sınıflandırılması özetlenmiştir. Ek olarak, aşırı trombositoz varlığı (trombosit >1000 x 109/L) EVWH ve dolayısıyla kanama riski ile ilişkili olabilir (23).

Polisitemia veradaki mevcut tedavi stratejilerinin sağkalımı, lösemik veya fibrotik ilerleme riskini azalttığı gösterilmemiştir (20). Polisitemia vera tedavisinde hedef hem kısa hem de uzun vadeli olmalıdır. Kısa vadeli hedefler; trombozun ortaya çıkma ve tekrarlama riskini azaltmak; uzun vadeli hedefler ise miyelofibroz, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve/veya akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskini azaltmaktır. Risk sınıflandırması (Tablo 4), vasküler olay riski düşük olan hastaları seçmeyi amaçlar (24).

Tablo 4: Polisitemia vera risk sınıflandırması

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Düşük	-Yaş <60 -Tromboz öyküsü yok
Yüksek	-Yaş ≥60 ve/veya -Tromboz öyküsü

Tüm hastalar, hematokriti %45'in altında tutmak için flebotomi ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) ile yönetilmelidir. Yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedavi endikedir. Flebotomiye düşük tolerans veya sık flebotomi gereksinimi, splenomegalinin ilerlemesi, hastalıkla ilgili ciddi semptomlar gelişmesi, trombosit sayısı 1,500 x 10^9/L'den fazla olması ve lökositozun artması sitoredüktif tedavi için mevcut endikasyonlardır. Hidroksiüre veya interferon-α (IFN-α) her yaşta birinci basamak sitoredüktif tedavidir. Hidroksiüre genç hastalarda (<40 yaş) dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda (yaş> 70) busulfan düşünülebilir. Tüm hastalar, kardiyovasküler risk faktörleri açısından dikkatli bir şekilde yönetilmeli ve sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri iyi kontrol edilen düşük riskli hastalarda sitoredüktif ilaçların kullanımı endike değildir. Hidroksiüreden sonra uygulanan bazı ilaçlar akut lösemi riskini artırabileceği için ikinci basamak miyelosupresif ilaçların seçiminde dikkatli olunmalıdır. İnterferon-α; lösemik olmadığı bildirildiği için mutlaka ikinci basamakta düşünülmelidir. 60 yaşından büyük veya majör trombotik veya hemorajik komplikasyonlar gelişen düşük riskli hastalarda sitoredüktif tedavinin başlatılması gerekir. Bu tür hastalarda, giderek artan lökosit ve/veya trombosit sayısı, dalak boyutu, hastalıkla ilişkili kontrol edilemeyen semptomlar ve zayıf tolere edilen flebotomi de sitoredüktif tedavinin başlatılmasını haklı kılar. Yüksek riskli hastalarda, intolerans gösterildiğinde birinci basamak tedavi değiştirilmelidir. Asetilsalisilik asit, en sık gastrointestinal olmak üzere majör kanamalarda veya nadir görülen alerji veya intolerans durumunda kesilmelidir. Polisitemia veranın ikinci basamak tedavisi, hidroksiüre tedavisine toleranssız veya dirençli hastalarda IFN-a'dır. Tersine, hidroksiüre, IFN-α ile birinci basamak tedaviye tolerans göstermeyen veya refrakter olan hastalar için ikinci basamak tedavidir. Pipobroman, busulphan ve 32P, yaşam beklentisi kısa olan hastalar için ayrılmış ikinci basamak tedavilerdir (25).

2.1.2. Esansiyel trombositoz

Esansiyel trombositoz, kemik iliği megakaryositik hiperplazisi ile trombositoza yol açan mikrovasküler bozukluklar, tromboz ve kanama dahil olmak üzere vasküler komplikasyonlar geliştirme eğilimi ile karakterize Ph kromozomu negatif bir KMPN'dir (26). Batı ülkelerinde tahmini ET insidansı yılda 0.2-

2.5/100.000 kişidir ve prevalansı 38-57/100.000 kişidir. Erkek:kadın oranı yaklaşık 1:2'dir ve tanı anındaki medyan yaş 60'tır (27).

Esansiyel trombositoz vakalarının yaklaşık %90'ı, "sürücü mutasyonu" olarak da adlandırılan moleküler klonal bir belirteç gösterir. Hastaların %50-60'ında JAK2V617F, %3-15'inde MPL ve %20-25'inde CALR mutasyonu görülür (20). Esansiyel trombositoz hastalarının yaklaşık %10'unda JAK2, MPL ve CALR mutasyonları yoktur. Bunlar triple negatif olarak adlandırılırlar (27).

Esansiyel trombositozlu hastalar sürekli ve ilerleyici trombositoz, baş ağrısı, baş dönmesi, akroparesteziler, geçici görme bozuklukları, periferik iskemi, eritromelalji gibi mikrovasküler semptomlar, sık arteriyel ve/veya venöz tromboz atakları veya kanama ile başvururlar (27). Derin ven trombozu, hepatik (Budd Chiari sendromu) veya portal ven trombozu, serebrovasküler, koroner ve periferik arteriyel dolaşımı içeren majör trombotik olaylar görülebilir. Bunlar ET'de önemli mortalite ve morbidite sebepleridir. Esansiyel trombositozda kanama genellikle morarma, deri altı hematomlar, ekimozlar, burun kanaması veya diş eti kanaması gibi belirtilerle sınırlıdır. Peteşi görülmez. Tanı anında melena/hematemez gibi gastrointestinal veya kronik gizli kan kaybı görülebilir. Travma veya ameliyattan sonra hayatı tehdit edebilen sekonder kanamalar ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında uygun koruyucu önlemler alındığında hemorajik komplikasyonların azaltılması mümkündür (28). Hafif splenomegali ve lökositoz gibi miyeloproliferasyon belirtileri görülebilir. Hastaların yaklaşık %40'ında yorgunluk, erken doyma, hareketsizlik, konsantrasyon sorunları, karında rahatsızlık hissi görülür ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinde düşüş meydana gelir (27). Esansiyel trombositoz tanı kriterleri DSÖ 2016 güncellemesiyle tablo 5'te gösterilmiştir.

Esansiyel trombositoz için önerilen prognostik skorlama sistemi PV gibi iki değişkene dayanmaktadır; yaş ve tromboz öyküsü. Bu değişkenler hastaları düşük veya yüksek risk kategorilerine ayırır (Tablo 6). Trombositoz ($>1000 \times 10^9$/l) kanama için bir risk faktörüdür ve ASA kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekir. Aşırı trombositoz ($>1500 \times 10^9$/l), ET'de tedavi endikasyonu olarak kabul edilir (24).

Tablo 5: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Esansiyel trombositoz tanı kriterleri (2016)

Majör kriterler
1-Trombosit sayısının ≥450.000/μL olması 2- Kemik iliği biyopsisinde artan sayıda büyük, hiperlobüle çekirdekli olgun megakaryositlerle birlikte megakaryositlerin proliferasyonunu görülmesi. Nötrofil granülopoezinde anlamlı sola kayma olmaması veya eritropoez olmaması. Nadiren minör (grade 1) retikülin liflerinde artış olabilir. 3- PV, PMF, BCR-ABL pozitif kronik myelositik lösemi, Myelodisplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazmlar için DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması, 4- JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı.
Minör kriterler
1-Bir klonal belirteç varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz için kanıt olmaması
*Tanı için dört majör kriterin tamamı veya ilk üç majör kriterle birlikte bir minör kriterin varlığı gereklidir.

Tablo 6: Esansiyel trombositoz risk sınıflandırması

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Düşük	-Yaş <60 -Tromboz öyküsü yok
Yüksek	-Yaş ≥60 ve/veya -Tromboz öyküsü

Esansiyel trombositozda düşük riskli asemptomatik hastalarda tedaviye ihtiyaç yoktur. Yüksek riskli hastalar hidroksiüre kullanımı açısından PV'li hastalarla aynı endikasyonlara sahiptir. Yüksek riskli hastalarda tedavi ile trombosit sayısı 400-450 × 10^9/L olarak hedeflenmiştir ancak bu kanıta dayalı değildir (29).

Esansiyel trombositozda tüm hastalar mikrovasküler semptomların varlığında düşük doz ASA ile tedavi edilmelidir. Yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedavi endikedir. Her yaş grubunda ilk sırada düşünülmesi gereken sitoredüktif tedavi; hidroksiüredir. Ancak 40 yaş altında kullanımı dikkatli düşünülmelidir. Tüm hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından titiz bir şekilde yönetilmeli ve hastalara sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Kardiyovasküler açıdan iyi kontrol edilen düşük riskli hastalarda sitoredüktif ilaçların kullanımı genellikle endike değildir. 1.500 × 10^9/L'den yüksek trombosit sayısı kanama için bir risk faktörüdür ve bu trombositoz

seviyesinde trombosit düşürücü tedavi düşünülmelidir. Birden fazla sitotoksik ajan alan ET'li hastalarda AML/MDS gelişme riski çok daha yüksektir. Bu nedenle, birinci basamak tedavide hidroksiüre kullanılan ve bu tedaviye direnç gelişen veya intoleransı olan hastalarda lösemik olmayan ilaçlardan anagrelid veya IFN düşünülmelidir.

Düşük riskli olan tedavi almayan hastalar; yaşın ilerlemesi, majör trombotik veya hemorajik olayların meydana gelmesi veya trombosit sayısının 1.500×10^9/L'yi aşması sonucu yüksek risk kategorisine geçer. Bu durumda hemen sitoredüktif tedaviye başlamalıdır. Splenomegali derecesinin ilerlemesi gibi progresif miyeloproliferasyon bulgularının varlığında veya sistemik semptomlar kontrol edilemediğinde de sitoredüksiyon gerekebilir.

Asetilsalisilik asit, gastrointestinal hemoraji başta olmak üzere majör kanama durumunda, alerji veya intolerans geliştiğinde kesilmelidir. Anagrelid, ET için önerilen ikinci basamak tedavidir (25). Anagrelid, ET'de tüm risk kategorilerinde, hastaların trombosit sayısını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılır. Konjestif kalp yetmezliği, çarpıntı gibi kardiyovasküler yan etkiler tedavinin erken kesilmesini gerektirse de çoğu hastada trombositozun kontrolünü sağlar. İlacın herhangi bir lösemojenik potansiyeli olmadığı kabul edilir; ancak gebelikte verilmemelidir (29). Polisitemia vera veya ET'li hidroksiüreye refrakter ve/veya dirençli veya zayıf toleransı olan hastaların trombosit sayısı kontrolünde anagrelid oldukça başarılıdır (30).

Interferon-alfa genç kadınlar veya anagrelid tedavisine kontrendikasyonları olan hastalar gibi seçilmiş hastalar için ayrılmalıdır. Pipobroman, busulphan ve 32P, yaşam beklentisi kısa olan hastalar için ayrılmış ikinci basamak tedavilerdir.

Esansiyel trombositozda tedavinin yanıtı, kan sayımlarının normalle dönmesi ve hastalık semptomlarının gerilemesiyle değerlendirilmelidir. Klinik takip için kemik iliği yanıtını izlemek için herhangi bir endikasyon yoktur. Kemik iliği biyopsisi, miyelofibrozis veya akut lösemiye hematolojik dönüşümün değerlendirilmesinde faydalıdır. JAK2V617F alel yükünün takip edilmesi dahil, moleküler yanıtı rutin olarak izlemek için kesin bir gösterge yoktur (25).

2.1.3.Primer miyelofibrozis

Primer miyelofibrozis (PMF), özellikle granülositik ve megakaryositik hücrelerin kemik iliğinde artan proliferasyonu ile karakterize bir KMPN'dir. Kemik iliğinde artan bu proliferasyon ilerleyen dönemde fibrozise dönüşür; bu durum ekstramedüller hematopoez ve splenomegali ile sonuçlanır (31).

Primer miyelofibrozis; prefibrotik ve belirgin fibrotik olmak üzere iki gruba ayrılır. Ayrıca, ET'li veya PV'li hastaların yaklaşık %15'inde ilerleyen dönemde PMF benzeri bir tablo meydana gelir, buna posttrombositemik MF veya postpolisitemik MF denir.

Primer miyelofibrozisli hastaların çoğu tanı anında 60 yaşın üzerindedir. Tanı anında bildirilen ortalama yaş 69 ile 79 arasında değişmektedir. İnsidansı; yılda 0.1-1/100.000 kişidir (31). Primer miyelofibroziste en sık görülen mutasyon yaklaşık %60 oranla JAK2V617F ekson 14 mutasyonu, ikinci sıklıkta %25 oranla CALR mutasyonu, üçüncü sıklıkta da %10 oranla MPL mutasyonudur. Daha nadir olarak; PV'de ve ET'de de görülen ASXL1, SRSF2, U2AF1-Q157 mutasyonları görülür. Bu mutasyonlar diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde PMF'de daha düşük yaşam beklentisi öngörür. Ayrıca -7, inv (3), i(17q), +21, +19, 12p- ve 11q- karyotipleri, kötü prognoz göstergesidir.

Klinik bulgular; derin anemi, belirgin hepatosplenomegali, yorgunluk, gece terlemeleri, ateş gibi yapısal semptomlar, kaşeksi, kemik ağrısı, dalak enfarktüsü, kaşıntı, tromboz ve kanamayı içerir. İnefektif eritropoez, aneminin; hepatosplenik ekstramedüller hematopoez ise organomegalinin ana nedenleridir. Hepatosplenik olmayan ekstramedüller hematopoez nedeniyle kord basısı, asit, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon veya yaygın ekstremite ağrısı görülebilir. Hastalığın diğer komplikasyonları arasında varis kanaması, semptomatik portal hipertansiyon vardır (32). Hastaların yaklaşık %30'u tanı anında asemptomatiktir (31).

PMF tanısı, 2016 DSÖ kriterlerine (Tablo 7); post PV-MF veya post ET-MF tanısı, Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazi Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) tarafından yayınlanan kriterlere göre konulur (Tablo 8) (32).

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Primer miyelofibrozis tanı kriterleri (2016)

PrePMF	**Aşikar PMF**
Majör kriterler	**Majör kriterler**
1)Kemik iliği biyopsisinde yaşa göre artmış hücresellik, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, grade 1'den fazla retikülin fibrozis olmadan megakaryositik proliferasyon ve atipi varlığı 2) BCR-ABL pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması 3) JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonal belirteçlerin[a] varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi[b] yokluğu	1) Kemik iliğinde grade 2/3 retikülin ve/veya kollojen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipinin varlığı 2) BCR-ABL pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması 3) JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda diğer klonalite markerlarının[a] varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi[c] yokluğu
Minör kriterler	**Minör kriterler**
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: a) Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b) Palpabl splenomegali c) Lökositoz (≥11000/μL) d) LDH yüksekliği	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: a) Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b) Palpabl splenomegali c) Lökositoz (≥11000/μL) d) LDH yüksekliği e) Lökoeritroblastozis
Tanı için 3 majör kriterin tamamı ve en az bir minör kriter gereklidir.	
a:Söz konusu 3 mutasyonun yokluğunda MF'ye en sık eşlik eden diğer mutasyonlar (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1araştırılmalıdır. b:Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen minör (derece 1) fibrozis. c:Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen kemik iliği fibrozisi.	

Tablo 8: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazi Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu tarafından önerilen post PV ve post ET miyelofibroz kriterleri

Postpolisitemik miyelofibrozis	Posttrombositemik miyelofibrozis
Gerekli kriterler 1. DSÖ'nün kriterlerine uygun PV tanısına ait önceki belgeleri. 2.Kemik iliği fibroz derecesi ≥ 2[a] **Ek kriterler[b]** -Anemi veya flebotomi ihtiyacının kalkması -Lökoeritroblastik kan yayması -Artan splenomegali -Yapısal semptomların gelişimi	**Gerekli kriterler** 1. DSÖ'nün kriterlerine uygun ET tanısına ait önceki belgeleri. 2.Kemik iliği fibroz derecesi ≥ 2[a] **Ek kriterler[b]** -Anemi ve hemoglobin düzeyinde ≥ 2 g/dL azalma -Lökoeritroblastik kan yayması -Artan splenomegali -Yapısal semptomların gelişimi -Serum laktat dehidrogenaz artışı
a:Kollajenizasyon kanıtı olan veya olmayan yaygın, genellikle kaba lif ağı (Trikrom boyasıyla) b:En az 2 kriter gerekli	

Primer miyelofibroziste tedavi kararı vermek, özellikle allojenik kök hücre nakli zamanlamasını doğru yapmak zordur. Bu nedenle, hastaların genel ve lösemisiz sağkalım açısından risk sınıflandırmasını doğru yapmak önemlidir. Bu amaçla tanı anından itibaren sağkalım Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS) tarafından değerlendirilirken, hastalık seyrinin herhangi bir anında sağkalımı tahmin etmek için dinamik bir IPSS modeli olan DIPSS kullanılır (Tablo 9).

Tablo 9: Primer miyelofibrozis IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus sınıflandırması

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Yaş> 65	1	1	1
Hb<10 gr/dL	1	2	1
Lökositoz sayısı>25.000 /µl	1	1	1
Çevre kanında blast oranı ≥%1	1	1	1
Yapısal semptomlar	1	1	1
Trombosit sayısı<100.000 /µl			1
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			1
Kötü karyotip			1
Risk grup	Puan	Puan	Puan
Düşük	0	0	0
Orta-1	1	1-2	1
Orta-2	2	3-4	2-3
Yüksek	≥3	5-6	≥4
Yapısal semptomlar: Tanıdan önceki bir yılda, bazal değerin %10'undan fazla kilo kaybı ve/veya bir aydan fazla süren açıklanamayan ateş veya aşırı terleme. Kötü karyotip metinde açıklanmıştır.			

Hem IPSS hem de DIPSS hastaları sınıflandırmak için yaş, hemoglobin, lökosit sayısı, blast oranı ve yapısal semptomları risk faktörleri olarak kullanır. Bu risk faktörlerine kan transfüzyon ihtiyacı, karyotip ve trombositopeni de eklenerek DIPSS plus modeli geliştirilmiştir ve böylelikle lösemik dönüşüm için de prognozun belirlenmesi amaçlanmıştır (33). Bu risk sınıflandırmaları Tablo 9'da özetlenmiştir.

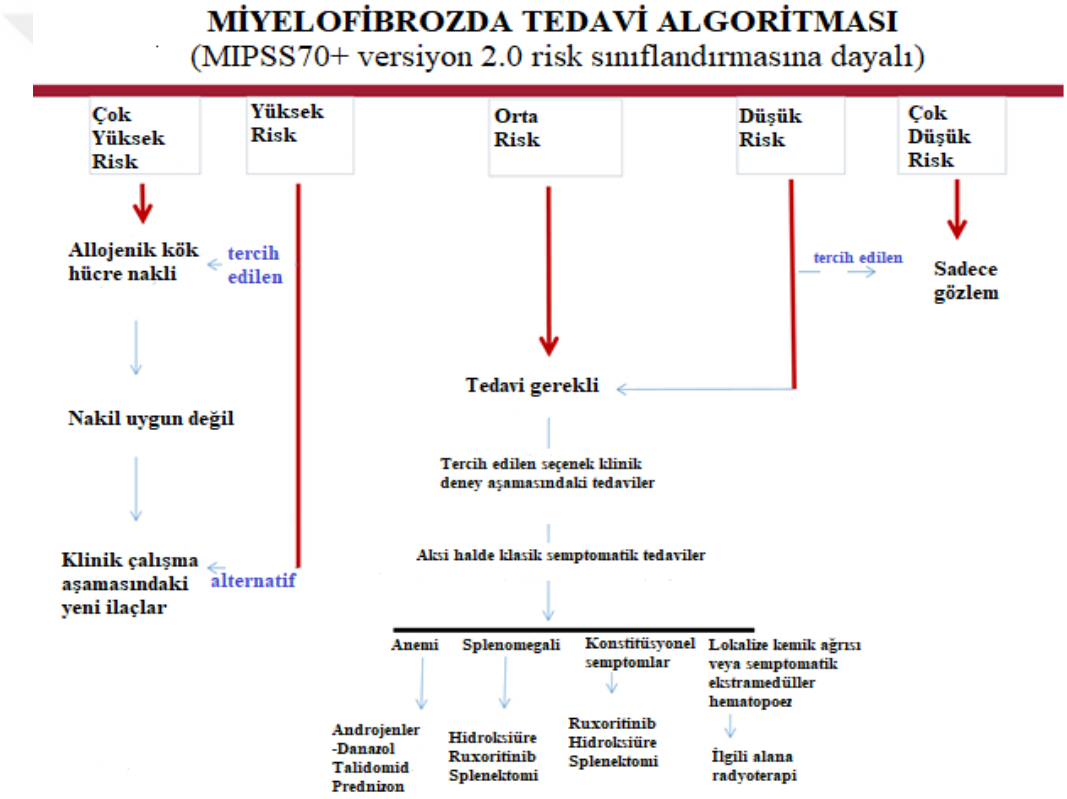
Son yıllarda PMF'de üç yeni prognostik model geliştirilmiştir. Bunlar 70 yaş altı transplantasyona uygun hastalar için mutasyonla güçlendirilmiş uluslararası prognostik skorlama sistemi olan; MIPSS70, bu skorlamanın karyotiple zenginleştirilmiş hali olan; MIPSS70+ versiyon 2.0 (MIPSSv2) ve genetikle ilişkili prognostik skorlama sistemi olan GIPSS'tir (32) (Tablo 10).

Tablo 10: Primer miyelofibrozis MIPSS70, MIPSS70+v2.0 ve GIPSS risk sınıflandırması

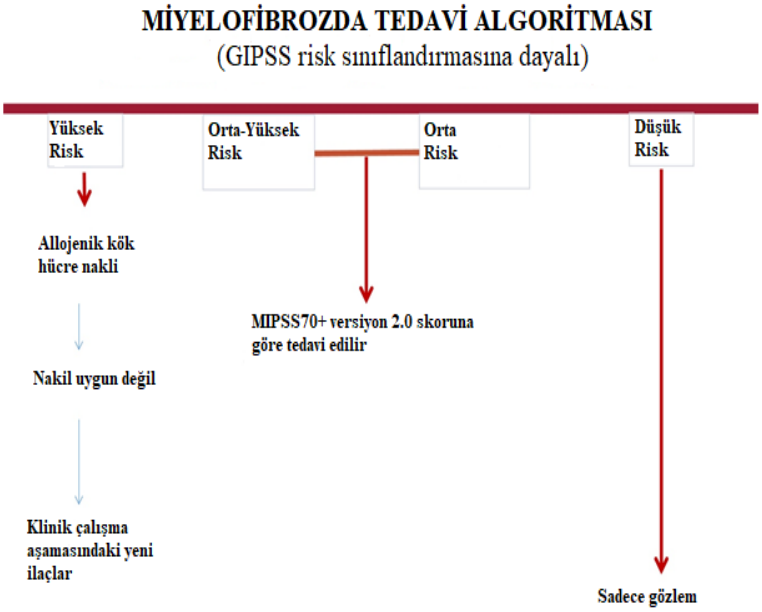
MIPSS70		**MIPSS70+ v2.0**		**GIPSS**
Genetik değişkenler	**Klinik değişkenler**	**Genetik değişkenler**	**Klinik değişkenler**	**Genetik değişkenler**
Bir YMR mutasyonu (1 puan) ≥ 2 YMR mutasyonu (2 puan) CALR tip1/benzeri mutasyonun olmaması (1 puan)	Hemoglobin <10 g/dL (1 puan) Lökosit sayısı>25.000/µl (2 puan) Trombosit sayısı<100.000 /µl (2 puan) Çevre kanında blast oranı≥%2 (1 puan) Yapısal semptomlar (1 puan) Kemik iliği fibroz derecesi ≥ 2 (1 puan)	ÇYR karyotip (4 puan) Olumsuz karyotip (3 puan) ≥ 2 YMR mutasyonu (3 puan) Bir YMR mutasyonu (2 puan) CALR tip1/benzeri mutasyonun olmaması (2 puan)	Ağır anemi (2 puan) Hb <8 g/dL (kadın) Hb<9 g/dL (erkek) Orta derece anemi (1 puan) Hb: 8-9.9 (kadın) Hb: 9-10.9 (erkek) Çevre kanında blast oranı≥ %2 (1 puan) Yapısal belirtiler (2 puan)	ÇYR karyotip (2 puan) Olumsuz karyotip (1 puan) CALR tip1/benzeri mutasyonun olmaması (1 puan) ASXL1 mutasyonu (1 puan) SRSF2 mutasyonu (1 puan) U2AF1Q157 mutasyonu (1 puan)
Düşük risk: 0-1 puan Orta risk:2-4 puan Yüksek risk: ≥5 puan		Çok düşük risk: 0 puan Düşük risk: 1-2 puan Orta risk: 3-4 puan Yüksek risk: 5-8 puan Çok yüksek risk: ≥9 puan		Düşük risk: 0 puan Orta risk:1 puan Orta yüksek risk:2 puan Yüksek risk: ≥3 puan

YMR mutasyon (Yüksek moleküler riskli mutasyon): ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 bulunur.
ÇYR karyotip (Çok yüksek riskli karyotip):-7, inv (3), i(17q), +21, +19, 12p- ve 11q-

Primer miyelofibroziste sağkalımı uzatabilen veya kür sağlayabilen tek tedavi yöntemi, allojenik kök hücre naklidir (AKHN). Ancak AKHN, en az %50 oranında nakille ilişkili ölüm veya graft versus host gibi ciddi morbiditeye neden olur. Bu nedenle, AKHN yapılmaksızın beklenen sağ kalım süresi nakil kararı vermede önemlidir. Primer miyelofibrozis için mevcut diğer tedaviler palyatiftir ve hastalıkta kür sağladığı veya sağkalımı artırdığı gösterilmemiştir. Şekil 2'de MIPSSv2'ye göre yapılan risk sınıflandırmasına dayalı bir tedavi algoritması mevcuttur (32).



Şekil 2: MIPSSv2 risk sınıflandırmasına dayalı bir tedavi algoritması



Şekil 3: GIPSS risk sınıflandırmasına dayalı bir tedavi algoritması

Primer miyelofibroziste semptomatik tedavi genel hatlarıyla Şekil 2'de özetlenmiştir. Genel olarak, PMF ile ilişkili anemi için testosteron enantat, oral fluoksimesteron gibi androjenler, prednizon, danazol, talidomid ± prednizon veya lenalidomid ± prednizon kullanılır. Lenalidomid en iyi del(5q31) varlığında yanıt verir. Pomalidomid, belirgin splenomegalisi veya blastları olmayan JAK2 mutasyonlu hastalarda anemi için seçilebilecek başka bir talidomid analoğudur. Bu ilaçların tedaviye yanıt oranı %15-25 civarındadır. Tedaviye yanıt süreleri ise ortalama 1-2 yıldır. İlaç yan etkileri arasında androjenler için hepatotoksisite ve virilizasyon, talidomid için periferik nöropati, lenalidomid için ise miyelosupresyon vardır. Eritropoez stimüle edici ajanlar transfüzyona bağımlı hastalarda etkisiz olduğu için ve splenomegaliyi şiddetlendirebileceği için tercih edilmez.

Primer miyelofibroziste splenomegali için tercih edilen ilk ilaç; hidroksiüredir. Hastaların yaklaşık %40'ında dalak boyutunu yarıya düşürür. Hidroksiüreyle dalak boyutunun küçülmesi cevabı ortalama 1 yıldır. Hidroksiürenin yan etkileri ise; miyelosupresyon ve ağrılı mukokutanöz ülserlerdir. İnterferon-α'nın ise bu tedavide yeri kısıtlıdır. Hidroksiüreye dirençli splenomegalisi olanlarda ruksolitinib etkili bir alternatif ilaçtır. Ruksolitinibin PMF'de anti-tümör aktivitesi yoktur. Kemik iliği

fibrozunu azalttığı, sitogenetik veya moleküler iyileşme sağladığı gösterilmemiştir. Etki mekanizması, enflamatuar sitokinleri nonspesifik bir şekilde baskılamaya dayanmaktadır. Aynı etki üzerinden graft versus host ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz dahil olmak üzere enflamasyonla ilişkili başka bozukluklarda da bildirilmiştir (32). Son yıllarda yeni JAK inhibitörleri faz-3 klinik deneylerinde geçmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır. Bunlar; fedratinib, momelotinib ve pakritinibtir. Fedratinib, ruksolitinibe yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir. Ancak, gastrointestinal toksisite ve Wernicke ensefalopatisi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Momelotinib, hepsidin üretimini baskılayarak anemiyi azaltır. Pacritinib, trombositopenili miyelofibroz hastalarında test edilen başka bir JAK inhibitörüdür (34).

Splenektomi, splenomegali nedeniyle inatçı semptomları olan hastalarda palyatif bir tedavi seçeneğidir (35). Primer miyelofibroziste splenektomi endikasyonları; splenomegaliye bağlı karın ağrısı, semptomatik portal hipertansiyon, şiddetli trombositopeni ve sık eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olmasıdır (32). Splenomegali için alternatif diğer bir tedavi de splenik ışınlama tedavisidir (36).

2.2. EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI

Von Willebrand faktörü; endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen multimerik bir plazma glikoproteinidir. Von Willebrand faktörün hemostazın erken evrelerinde önemli rolü vardır. Vasküler hasar olan yerlerde trombositlerin subendotelyuma yapışmasını ve trombositlerin çapraz bağlanmasıyla stabil pıhtı oluşumunu sağlar. Ayrıca bir pıhtılaşma faktörü olan faktör VIII için taşıyıcı protein görevi görür. Bu görevleri göz önüne alındığında, VWF'nin doğuştan eksikliği olan konjenital von Willebrand hastalığında olduğu gibi, niceliksel veya niteliksel bir eksikliğinin neden olduğu EVWH'de de kanama bozukluğu kaçınılmazdır (7). Edinsel von Willebrand hastalığı, kalıtsal von Willebrand hastalığına benzer klinik semptomları ve laboratuvar anormallikleri olan nadir bir kanama bozukluğudur. Edinsel von Willebrand hastalığında; daha önce yaşanmış bir kanama öyküsü olmaması, nispeten ileri yaş başlangıçlı olması ve aile öyküsü olmaması tipiktir. Ayrıca genellikle altta yatan bir sebep vardır (37). Edinsel von Willebrand hastalığı patogenezinde yatan mekanizmalar; otoantikorların varlığında

VWF'nin dolaşımdan eliminasyonu veya plazmada inaktivasyonu, VWF'nin malign hücrelere adsorbsiyonu ve bunu sonucunda artan klirensi, yüksek molekül ağırlıklı VWF'nin mekanik veya proteolitik kaybı ve nadiren VWF azalan sentezidir (37, 38). Edinsel von Willebrand hastalığının patojenik mekanizmaları ve altta yatan bozukluklar Tablo 11'de özetlenmiştir (37).

Tablo 11: Edinsel von Willebrand hastalığında mekanizmalar ve altta yatan hastalıklar

Mekanizma	**Altta yatan hastalık**
Otoantikor varlığı	Lenfoproliferatif hastalıklar Hematolojik olmayan maligniteler Otoimmün hastalıklar
Kanser hücreleri veya diğer hücreler üzerinde adsorpsiyon	-Lenfoproliferatif hastalıklar -Miyeloproliferatif neoplazmlar -Hematolojik olmayan maligniteler -Kardiyovasküler hastalıklar
Yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerin kaybı (hasar/proteoliz)	-Miyeloproliferatif neoplazmlar -Kardiyovasküler hastalıklar (kardiyak defektler, endokardit) -Vasküler malformasyonlar (osler hastalığı, kasabach-merritt sendromu) -Ateroskleroz -Hemoglobinopatiler -Üremi -İlaçlar: siprofloksasin
VWF sentezinin azalması	Hipotiroidi

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği 'ne göre, EWVH en sık olarak lenfoproliferatif hastalıklar (%48), miyeloproliferatif neoplazmalar (%15), kardiyovasküler hastalıklar (%21), solid tümörler (%5) ve otoimmün hastalıklarda (%2) görülür. Edinsel von Willebrand hastalığı ile komplike olabilen en yaygın lenfoproliferatif bozukluklar; önemi belirsiz monoklonal gammapati (MUGS) ve multipl miyelomdur. Kronik miyeloproliferatif neoplazmlardan ise ET'dir. Edinsel von Willebrand hastalığına en sık eşlik eden hastalıkların tam listesi Tablo 12'de sunulmuştur (37).

Edinsel von Willebrand hastalığı; 2-96 yaş aralığında her yaşta ortaya çıkabileceği gibi ortalama tanı yaşı 62'dir (37). Yeterince teşhis edilmediği için prevalansını tespit etmek zordur ancak hastalığın insidansı ve prevalansı giderek

artmaktadır. Eksik tanı, muhtemelen kanamanın mevcut komorbiditelere dayandırılması, nadir görülen bu hastalığın göz önünde bulundurulmaması ve subklinik EVWH' nin varlığından kaynaklanmaktadır (39). Bununla birlikte, teşhisin artması sadece hastalığı daha iyi tanımayla ilgili değildir. Aynı zamanda popülasyonun yaşlanmasının neden olduğu gerçek prevalans artmaktadır. Çünkü yaşlanmayla, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) ve aort stenozu gibi hastalıkların artması, ventriküler destek cihazları ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi mekanik dolaşım desteğinin kullanılmasının neden olduğu gerçek prevalans artmaktadır (39).

Tablo 12: Edinsel von Willebrand hastalığı ile ilişkili hastalıklar

Primer altta yatan sebep	**Örneğin;**
Lenfoproliferatif hastalıklar	-Multiple myeloma -Önemi belirsiz monoklonal gammapati (mgus) -Waldenström makroglobulinemisi -Kronik lenfositik lösemi -Saçlı hücreli lösemi -Non-Hodgkin lenfomalar -Akut lenfoblastik lösemi
Miyeloproliferatif neoplazmlar	-Esansiyel trombositoz -Polisitemia vera -Primer miyelofibroz -Kronik miyeloid lösemi
Hematolojik olmayan maligniteler	-Wilms tümörleri -Kanserler /solid tümörler -Primitif nöroektodermal tümörler
Otoimmün bozukluklar	-Sistemik lupus eritematoz -Diğer bağ dokusu hastalıkları -Graft versus host hastalığı
Kardiyovasküler hastalıklar	-Ventriküler septal defektler -Atriyal septal defektler -Aort darlığı -Mitral kapak prolapsusu -Endokardit -Anjiyodisplazi
İlaçlar Antibiyotikler Antiepileptik ajanlar Plazma hacim genişleticiler Pıhtılaşma faktörleri	 Siprofloksasin, griseofulvin, tetrasiklin Valproik asit Hidroksietil nişasta (hes) Rekombinant faktör viii
Diğer	Üremi Enfeksiyonlar (viral, parazitik) Sarkoidoz Ülseratif kolit Karaciğer sirozu

Klinik semptomlar; kalıtsal VWH'de olduğu gibi ekimoz, burun kanaması, uzamış ve/veya artmış adet kanaması, gastrointestinal kanama gibi mukokutanöz kanamalardır. Özellikle FVIII:C düşük olduğunda travma veya cerrahi sonrası ağır kanama görülebilir. Gastrointestial kanama genellikle anjiyodisplazi varlığında görülür. Kanamaya bağlı ölümler nadirdir ancak zemininde lenfoproliferatif hastalık olan EVWH'li hastalarda kanama daha şiddetlidir (6).

Tanıda kalıtsal VWH için kullanılan laboratuvar parametreleri kullanılır. Tam kan sayımı, APTT ve PT'ye ek olarak yaygın olarak kullanılan testler; VWF'nin ristosetin kofaktörü (VWF:RCo), VWF antijen konsantrasyonu (VWF:Ag), VWF'nin kollajene bağlanma yeteneği (VWF:CB)'nin plazma seviyelerini içerir. VWF:Ag; plazmada bulunan von Willebrand proteini miktarını; VWF:RCo ve VWF:CB ise von Willebrand proteinin işlevini ölçer (40).

Genellikle hemogram, APTT gibi temel laboratuvar testleri kalıtsal ve edinsel VWH'yi ayırt etmede yetersizdir. EVWH için ilk yapılması gereken detaylı bir öykü almak ve fizik muayenedir. Von Willebrand hastalığından şüphelenilen ve ailesinde böyle bir öyküsü olmayan herkeste EVWH düşünülmeli ve altta yatan hastalıklar açısından taranmalıdır. Edinsel von Willebrand hastalığında kanama zamanı ve oklüzyon zamanı (PFA-100) genellikle uzar. Von Willebrand faktör konsantrasyonu (VWF:Ag) ve faktör VIII'in prokoagülan aktivitesi tipik olarak normal veya biraz azalmıştır. Ancak VWF:RCo ve VWF:CB belirgin şekilde azalır. Ayrıca EVWH'de VWF:RCo/vWF:Ag ve VWF:RCo/vWF:CB oranları genellikle düşüktür. Tiede ve arkadaşları tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıkları olan tüm hastalar ve lenfoproliferatif neoplazmaları olan çoğu birey normal veya yüksek VWF:Ag, VWF:RCo ve VWF:CB değerleri ile başvurmuş ancak çoğunda anormal VWF:RCo/VWF:CB ve VWF:RCo/VWF:Ag oranları ile karşılaşılmıştır. Bu bulgular, EWVH şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılması gereken kollajen bağlama testinin yararlılığını göstermektedir. Von Willebrand hastalığı ile EVWH'yi ayırt etmede önemli olan bir diğer yöntem; elektroforez ve dansitometri ile VWF multimer analizi yapılmasıdır. Edinsel von Willebrand hastalığında yüksek moleküler ağlırlıklı VWF (YMA VWF) ya hiç yoktur ya da belirgin şekilde azalmıştır. Bu nedenle VWF:RCo, VWF:Ag ve VWF:CB seviyeleri normal olan hatta VWF:RCo/VWF:CB ve VWF:RCo/VWF:Ag

oranları normal olan kişilerde bile YMA VWF eksikliği görülebilir. Bu nedenle EVWH'den şüphelenilen tüm hastalarda mümkünse multimer analizi yapılmalıdır (37).

Edinsel von Willebrand hastalığı olan hastalarda tedavi hedefleri; akut kanamanın kontrolü, yüksek riskli durumlarda kanamanın önlenmesi, sendromun stabil tutulmaya çalışılması ve tedavi edilmesidir (41). Bu amaçla; desmopressin (DDAVP), VWF/FVIII konsantreleri, antifibrinolitik ilaçlar, yüksek doz intravenöz immünoglobülinler (YD IVIg), plazmaferez ve rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) kullanılır (6). Tablo 13 kanamanın tedavisi veya önlenmesi için mevcut çoklu terapötik stratejileri özetler.

Tablo 13: Edinsel von Willebrand hastalığında kanama tedavisi

Hastalık	**Tedavi**
Kardiyovasküler sebepler	VWF/FVIII konsantresi, antifibrinolitik
Lenfoproliferatif hastalıklar -IgG MGUS -IgM MGUS -Lenfoma, Myelom	 YD IVIG Plazmaferez, DDVAP, VWF/FVIII konsantresi, antifibrinolitikler, rF FVIIa DDVAP, VWF/FVIII konsantresi, antifibrinolitikler
-Otoimmun	YD IVIG, DDVAP, VWF/FVIII konsantresi
MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati YD IVIG: Yüksek doz iv immunglobulin DDVAP: Desmopressin, rF FVIIa: Aktive rekombinant faktör 7	

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul onayı

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07/07/2022 tarihinde 2022.07.168 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmamız, "Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi"ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hastaların seçilmesi

Çalışmamıza Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin hematoloji polikliniğine 01.10.2021 ile 31.07.2022 tarihleri arasında başvurmuş DSÖ 2016 güncel tanı kriterlerine göre esansiyel trombositoz, polisitemia vera, primer miyelofibrozis, sekonder miyelofibrozis (postpolisitemik miyelofibrozis, posttrombositemik myelofibrozis) tanısı almış ve aynı tanılı peroperatif danışılan ve EVWH yönünden incelenmiş toplam 125 hasta dahil edildi.

3.3. Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü olmak,
- Polistemia vera, Esansiyel trombositoz, Primer miyelofibrozis veya Sekonder miyelofibrozis tanılı olmak,
- Hemogram, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), von Willebrand faktör ristosetin kofaktör, von Willebrand faktör antijeni, JAK2 V617F düzeyi bakılmış olmak
- Ultrasonografik görüntülemesi ve kemik iliği biyopsisi yapılmış olmak

3.4. Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- Gebe olmak
- Bilinen konjenital von Willebrand hastalığı olmak

- Nadir görülen MPN grubu olan kronik nötrofilik lösemili, kronik eozinofilik lösemili ve başka yerde sınıflandırılamayan miyeloproliferatif neoplazili hasta olmak

3.5. Çalışma protokolü

Hastaların yaş, cinsiyet, lökosit, nötrofil, nötrofil yüzdesi, hematokrit, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), von Willebrand faktör ristosetin kofaktör (VWF:RCo), von Willebrand faktör antijeni(VWF:Ag), von Willebrand faktör ristosetin kofaktörün von Willebrand faktör antijenine oranı (VWF:RCo/VWF:Ag), kan grubu, dalak boyutu, kemik iliğinde fibroz derecesi, JAK2V617F mutasyonu varlığı ve allel yükü, hastanın kullandığı ilaçların bilgileri online otomasyon sistemi (panates) ve e-nabız sistemi üzerinden geriye dönük taranarak toplandı. Bu veriler hem gruplar arası hem de kendi içlerinde değerlendirildi.

Edinsel von Willebrand hastalığı tanısı aşağıdaki üç kriterin tamamını karşılayan hastalara koyuldu;

a) Von willebrand Ristosetin kofaktör düzeyi 0 kan grubu olanlarda %41'in altı, 0 dışı kan grubu olanlarda %58'in altı,

b) VWF:Ag/VWF:Rcof <0,7 olması

c) Özgeçmişinde ve soygeçmişinde kanama bozukluğu olmaması temelinde kalıtsal Von Willebrand hastalığının dışlanması (42)

Hastaların içerisinde hem von Willebrand ristosetin kofaktör düzeyi ≤ % 30 hem de von Willebrand antijeni ≤%30 olanlar Konjenital VWH kabul edildi ve çalışmadan çıkarıldı (42).

Hastaların splenomegali değerlendirilme ölçütleri 3 kategoriye ayrılarak yapıldı. Batın ultrasonografi ile incelemede dalak uzun aksı;

a) <130 milimetreden (mm) olanlar splenomegali yok,

b) 130 mm ile 200 mm arasında olanlar submasif splenomegali,

c) 200 mm ve üzerinde olanlar masif splenomegali olarak gruplandırılmıştır.

Kemik iliği fibrozis derecesi; Avrupa Konsensus Metodu'na göre 4'e ayrılarak yapıldı. Bu derecelendirmeye göre; derece 0: kemik iliğinde retikülin lif artışı yok, derece 1: kemik iliğinde hafif retikülin lif artışı mevcut, derece 2: kemik iliğinde orta derecede retikülin lif artışı mevcut, derece 3: kemik iliğinde yoğun retikülin lif artışı mevcut (43)

Tablo 14: Kemik iliği fibrozisi derecelendirilmesi (43)

Derece	Tanım
Derece 0	Çapraz geçişleri olmayan, dağınık lineer retikülin lif. Normal kemik iliğine denk gelir.
Derece 1	Özellikle perivasküler alanda bir çok çapraz geçişleri olan gevşek retikülin lif ağı
Derece 2	Belirgin çapraz geçişleri olan retikülinde diffüz ve yoğun artış, yer yer fokal kollajen bantlar ve/veya osteoskleroz
Derece 3	Belirgin çapraz geçişleri olan retikülinde diffüz ve yoğun artış, kaba kollajen bantlar ve sıklıkla osteoskleroz

3.6. İstatistiksel analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, minimum-maximum değerler kullanılarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı İndependent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İkiden fazla grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İkiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak tedavi sonucunu öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Kategorik ve sayısal veriler arasındaki ilişki Point Biserial Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: r =0,05-0,30 ise düşük veya önemsiz korelasyon, r=0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r=0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r=0,60-0,70 ise İyi derecede korelasyon,

r=0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r= 0,75-1,00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Retrospektif tipteki bu çalışmaya 01.10.2021-31.07.2022 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde polistemia vera, esansiyel trombositoz ve primer miyelofibrozis tanıları ile takip edilen 125 hasta dahil edildi. 2'si PV, 1'i PMF hastası olmak üzere toplam 3 hasta konjenital VWH kabul edilerek çalışmadan çıkarıldı ve kalan 122 hasta ile istatistik yapıldı. Hastaların %53,3'ü (n=65) kadın, %46,7'si (n=57) erkek hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 57,89±15,37 (min:18,00- max:88,00) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ü (n=54) PV, %18,0'ı (n=22) ET, %25,4'ü (n=31) PMF, %7,4'ü (n=9) post PV-MF, %4,9'u (n=6) post ET-MF tanılı idi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tanı ve cinsiyet dağılımları

		n (%)
Tanı	Polisitemia Vera	54 (44,3)
	Esansiyel Trombositoz	22 (18,0)
	Primer Miyelofibroz	31 (25,4)
	Postpolisitemik myelofibroz,	9 (7,4)
	Posttrombositemik miyelofibroz	6 (4,9)
Cinsiyet	Kadın	65 (53,3)
	Erkek	57 (46,7)

Çalışmaya dahil edilen esansiyel trombositoz tanılı hastaların WBC, Nötrofil ve APTT değerleri diğer tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,024, p=0,035, p=0,003). Polisitemia vera tanılı hastaların hematokrit (HCT) değerleri diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, Posttrombositemik miyelofibroz gelişen hastaların HCT değerleri diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,001) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta gruplarının yaş ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	PV (n=54) Ortalama±SS	ET (n=22) Ortalama±SS	PMF (n=31) Ortalama±SS	Post PV MF (n=9) Ortalama±SS	Post ET MF (n=6) Ortalama±SS	P
Yaş	57,52±15,50	54,95±15,98	58,37±14,92	59,00±14,80	68,50±10,65	0,715
WBC	10,57±4,09	7,89±2,02*	9,14±4,93	10,32±7,10	13,24±12,75	**0,024**
NEU	7,67±3,73	5,37±1,57*	6,30±4,28	8,18±6,58	10,33±11,78	**0,035**
NEU (%)	69,72±12,10	67,57±6,17	67,60±9,96	72,98±14,96	71,38±9,09	0,212
Hct	45,89±6,37*	42,25±4,85	38,79±6,06	38,85±11,90	36,81±7,18*	**<0,001**
Plt	581,45±278,76	547,62±184,92	511,65±453,28	587,66±407,03	948,66±857,50	0,202
aPTT	31,88±4,82	28,34±3,25*	30,37±5,01	33,78±7,38	32,83±4,44	**0,003**
MPV	9,61±0,82	9,28±0,95	9,60±0,99	9,57±1,05	9,68±1,62	0,683
Vwf-rcof	69,82±35,63	73,40±50,83	88,02±52,80	79,25±31,61	68,33±40,45	0,573
Vwf:ag	102,83±40,37	130,22±79,47	114,10±60,25	147,14±75,98	141,10±61,97	0,227
Vwf-rcof/ag	0,68±0,31	0,88±1,07	0,72±0,39	0,62±0,25	0,68±0,31	0,490
Jak-2 mutasyon yüzdesi (n=59)	28,42±19,62	22,98±17,51	34,31±47,46	57,52±47,48	40,00**	0,173**

***: *Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.*

****: *Post ET MF hastası JAK-2 mutasyon yüzdesi olan tek hasta var. (sekonder MF ler birleştirilerek analiz yapıldı).*

Çalışmaya dahil edilen 0 Rh kan grubuna sahip olan hastaların VWF:RCo ve VWF:Ag düzeylerinin 0 Rh harici kan grubuna sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,017, p=0,024) (Tablo 17).

Tablo 17. Kan gruplarına göre Vwf ristosetin kofaktör, Vwf antijeni ve Vwf ristosetin kofaktör/antijen düzeylerinin karşılaştırılması

	0 RH (n=44) Ortalama±SS	**0 RH dışı (n=72) Ortalama±SS**	**P**
VWF:RCo	65,73±43,85	81,74±42,81	**0,017**
VWF:Ag	106,15±54,19	126,55±61,92	**0,024**
VWF:RCo/Ag	0,66±0,35	0,75±0,64	0,502

Hasta gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2 V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin dağılımları Tablo 18'te sunuldu. PV tanılı hastaların %42,6'sının (n=23), ET tanılı hastaların %36,8'inin (n=7) 0 Rh kan grubuna sahip olduğu belirlendi. PV tanılı hastaların %39,6'sında (n=21) submasif splenomegali varlığı saptandı. JAK2V617F mutasyon sonucu olan 45 PV hastasının %93,3'ünde (n=42) pozitif olarak tespit edildi.

Tablo 18. Hasta Gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin dağılımları

	PV (n=54) n (%)	**ET (n=22) n (%)**	**PMF (n=31) n (%)**	**Post PV MF (n=9) n (%)**	**Post ET MF (n=6) n (%)**
Kan Grubu (n=116)					
0 RH	23 (42,6)	7 (36,8)	11 (37,9)	3 (33,3)	-
Diğer	31 (57,4)	12 (63,2)	18 (62,1)	6 (66,7)	5 (100,0)
Splenomegali (n=119)					
Yok	32 (60,4)	20 (95,2)	22 (71,0)	6 (66,7)	1 (20,0)
Submasif	21 (39,6)	1 (4,8)	5 (16,1)	2 (22,2)	4 (80,0)
Masif	-	-	4 (12,9)	1 (11,1)	-

JAK2 V617F mutasyonu (n=100)					
Negatif	3 (6,7)	8 (42,1)	12 (44,4)	-	-
Pozitif	42 (93,3)	11 (57,9)	15 (55,6)	7 (100,0)	2 (100,0)
Fibroz derecesi (n=66)					
0/3	5 (22,7)	4 (25,0)	2 (9,1)	-	-
1/3	11 (50,0)	9 (56,3)	10 (45,5)	3 (60,0)	-
2/3	6 (27,3)	2 (12,5)	8 (36,4)	2 (40,0)	-
3/3	-	1 (6,3)	2 (9,1)	-	1 (100,0)

Hasta gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması Tablo 19'da gösterildi. Hasta gruplarının kan grubu dağılımları benzer olarak tespit edildi (p>0,05). Verilerine ulaşabildiğimiz hasta sayısı az olduğu için splenomegali, JAK2V617F mutasyonu ve kemik iliği fibroz oranları parametrelerinde karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 19. Hasta gruplarının kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	PV (n=54) n (%)	**ET (n=22) n (%)**	**PMF (n=31) n (%)**	**SMF* (n=15) n (%)**	**□²**	**P**
Kan Grubu (n=116)						
0 RH	23 (42,6)	7 (36,8)	11 (37,9)	3 (21,4)	2,127	0,546
Diğer	31 (57,4)	12 (63,2)	18 (62,1)	11 (78,6)		
Splenomegali (n=119)						
Yok	32 (60,4)	20 (95,2)	22 (71,0)	7 (50,0)		
Submasif	21 (39,6)	1 (4,8)	5 (16,1)	6 (42,9)		
Masif	-	-	4 (12,9)	1 (7,1)		

Jak-2 mutasyonu (n=100)						
Negatif	3 (6,7)	8 (42,1)	12 (44,4)	-		
Pozitif	42 (93,3)	11 (57,9)	15 (55,6)	9 (100,0)		
Fibroz derecesi (n=66)						
0/3	5 (22,7)	4 (25,0)	2 (9,1)	-		
1/3	11 (50,0)	9 (56,3)	10 (45,5)	3 (50,0)		
2/3	6 (27,3)	2 (12,5)	8 (36,4)	2 (33,3)		
3/3	-	1 (6,3)	2 (9,1)	1 (16,7)		

**: Post ET ve Post PV Miyelofibroz hastaları birleştirildi.*

Hasta gruplarının kullandıkları ilaçların dağılımları Tablo 20'de sunuldu. PMF tanılı hastaların %58,1'inin (n=18) ASA, %16,1'inin (n=5) anagrelid kullandığı tespit edildi. Postpolisitemik miyelofibroz tanılı bir hastanın apiksaban, Primer miyelofibroz tanılı bir hastanın ise deferasiroks kullandığı saptandı.

Tablo 20. Hasta gruplarının kullandıkları ilaçların dağılımları

	PV (n=54) n (%)	**ET (n=22) n (%)**	**PMF (n=31) n (%)**	**Post PV MF (n=9) n (%)**	**Post ET MF (n=6) n (%)**
Hidroksiüre					
Almıyor	26 (48,1)	11 (50,0)	14 (45,2)	4 (44,4)	1 (16,7)
Alıyor	28 (51,9)	11 (50,0)	17 (54,8)	5 (55,6)	5 (83,3)
ASA					
Almıyor	21 (38,9)	7 (31,8)	13 (41,9)	5 (55,6)	6 (100,0)
Alıyor	33 (61,1)	15 (68,2)	18 (58,1)	4 (44,4)	-
Klopidogrel					
Almıyor	52 (96,3)	21 (95,5)	30 (96,8)	9 (100,0)	6 (100,0)
Alıyor	2 (3,7)	1 (4,5)	1 (3,2)	-	-

Anagrelid Almıyor Alıyor	51 (94,4) 3 (5,6)	20 (90,9) 2 (9,1)	26 (83,9) 5 (16,1)	8 (88,9) 1 (11,1)	4 (66,7) 2 (33,3)
Allopürinol Almıyor Alıyor	51 (94,4) 3 (5,6)	21 (95,5) 1 (4,5)	30 (96,8) 1 (3,2)	9 (100,0) -	3 (50,0) 3 (50,0)
Rivaroksaban Almıyor Alıyor	54 (100,0) -	21 (95,5) 1 (4,5)	29 (93,6) 2 (6,4)	9 (100,0) -	6 (100,0) -
DMAH Almıyor Alıyor	52 (96,3) 2 (3,7)	21 (95,5) 1 (4,5)	29 (93,6) 2 (6,4)	9 (100,0) -	6 (100,0) -
Varfarin Almıyor Alıyor	54 (100,0) -	21 (95,5) 1 (4,5)	31 (100,0) -	8 (88,9) 1 (11,1)	6 (100,0) -
Flebotomi Gerekmeyenler Gerekenler	52 (96,3) 2 (3,7)	22 (100,0) -	31 (100,0) -	9 (100,0) -	6 (100,0) -

Hasta grupları arasında hidroksiüre ve ASA kullanım oranları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta gruplarının kullandıkları ilaçların karşılaştırılması

	PV (n=54) n (%)	**ET (n=22) n (%)**	**PMF (n=31) n (%)**	**Post MF* (n=15) n (%)**	**□²**	**P**
Hidroksiüre Almıyor Alıyor	26 (48,1) 28 (51,9)	11 (50,0) 11 (50,0)	14 (45,2) 17 (54,8)	5 (33,3) 10 (66,7)	1,220	0,748
ASA Almıyor Alıyor	21 (38,9) 33 (61,1)	7 (31,8) 15 (68,2)	13 (41,9) 18 (58,1)	11 (73,3) 4 (26,7)	7,149	0,067
Klopidogrel Almıyor Alıyor	52 (96,3) 2 (3,7)	21 (95,5) 1 (4,5)	30 (96,8) 1 (3,2)	15 (100,0) -		

Anagrelid Almıyor Alıyor	 51 (94,4) 3 (5,6)	 20 (90,9) 2 (9,1)	 26 (83,9) 5 (16,1)	 12 (80,0) 3 (20,0)		
Allopürinol Almıyor Alıyor	 51 (94,4) 3 (5,6)	 21 (95,5) 1 (4,5)	 30 (96,8) 1 (3,2)	 12 (80,0) 3 (20,0)		
Rivaroksaban Almıyor Alıyor	 54 (100,0) -	 21 (95,5) 1 (4,5)	 29 (93,6) 2 (6,4)	 15 (100,0) -		
DMAH Almıyor Alıyor	 52 (96,3) 2 (3,7)	 21 (95,5) 1 (4,5)	 29 (93,6) 2 (6,4)	 15 (100,0) -		
Varfarin Almıyor Alıyor	 54 (100,0) -	 21 (95,5) 1 (4,5)	 31 (100,0) -	 14 (93,4) 1 (6,6)		
Flebotomi Gerekmeyenler Gerekenler	 52 (96,3) 2 (3,7)	 22 (100,0) -	 31 (100,0) -	 15 (100,0) -		

**: Post ET ve Post PV Miyelofibroz hastaları birleştirildi.*

Çalışmaya dahil edilen hastaların takipleri sonucunda VWF hastalığı gelişen hastaların VWF:RCo düzeyi, VWF:Ag düzeyi ve VWF:RCo/VWF:Ag oranı VWF hastalığı gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p=0,033, p<0,001). Gruplar arasında yaş ve diğer laboratuvar parametre ölçümleri (lökosit, nötrofil, hematokrit ve trombosit) benzer olarak bulundu (p>0,05) (Tablo 22). Bu tablo EWVH tanı kriterlerimizi destekliği için sunulmuştur.

Tablo 22. EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=90) Ortalama±SS	**EVWH gelişen (n=32) Ortalama±SS**	**P**
Yaş	58,55±15,01	55,31±16,05	0,323
WBC	9,98±5,21	9,50±4,82	0,619

NEU	7,16±4,76	6,87±4,23	0,731
NEU (%)	68,74±11,37	70,24±8,99	0,667
Hct	42,10±7,34	43,45±7,47	0,407
Plt	558,10±382,29	646,68±355,16	0,104
aPTT	30,76±4,92	32,07±5,34	0,285
MPV	9,60±0,96	9,41±0,92	0,321
VWF/RCo	91,50±38,84	29,02±12,53	**<0,001**
VWF:Ag	126,50±59,82	100,98±55,40	**0,033**
VWF:RCo/Ag	0,84±0,57	0,35±0,19	**<0,001**
JAK2V617F mut yüzdesi (n=59)	30,12±25,87	37,28±40,25	0,770

Tüm KMPH olgularının % 26.2' sinde EVWH gelişmişti. Edinsel von Willebrand hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, primer tanı durumları, kan grubu, splenomegali durumu ve JAK2 V617F mutasyonu pozitiflik ve negatiflik oranları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, primer tanı, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=90) n (%)	**EVWH gelişen (n=32) n (%)**	**□²**	**P**
Cinsiyet				
Kadın	48 (53,3)	17 (53,1)	0,000	0,984
Erkek	42 (46,7)	15 (46,9)		
Primer tanı				
PV	40 (44,4)	14 (43,8)		
ET	13 (14,4)	9 (28,1)	3,508	0,173
PMF	26 (28,9)	5 (15,6)		
Post MF	11 (12,3)	4 (12,5)		
Kan Grubu (n=116)			0,027	0,868
0 RH	33 (38,4)	11 (36,7)		
Diğer	53 (61,6)	19 (63,3)		

Splenomegali (n=119) Yok Submasif Masif	 62 (70,5) 22 (25,0) 4 (4,5)	 19 (61,3) 11 (35,5) 1 (3,2)	0,886	0,347
JAK2V617F mutasyonu (n=100) Negatif Pozitif	 15 (20,0) 60 (80,0)	 8 (32,0) 17 (68,0)	1,525	0,217
Fibroz derecesi (n=66) 0/3 1/3 2/3 3/3	 9 (18,4) 24 (49,0) 15 (30,6) 1 (2,0)	 2 (11,8) 9 (52,9) 3 (17,6) 3 (17,6)		

Araştırmaya alınan hastalardan EVWH gelişen ve gelişmeyenlerin kullandıkları ilaçların karşılaştırılması Tablo 24'te gösterildi. Gruplar arasında kullandıkları ilaçlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 24. EWVH gelişen ve gelişmeyen hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=90) n (%)	**EVWH gelişen (n=32) n (%)**	**□²**	**P**
Hidroksiüre Almıyor Alıyor	 42 (46,7) 48 (53,3)	 14 (43,8) 18 (56,2)	0,081	0,776
ASA Almıyor Alıyor	 41 (45,6) 49 (54,4)	 11 (34,4) 21 (65,6)	1,207	0,272
Klopidogrel Almıyor Alıyor	 86 (95,6) 4 (4,4)	 32 (100,0) -		

Anagrelid Almıyor Alıyor	 83 (92,2) 7 (7,8)	 26 (81,3) 6 (18,8)	2,985	0,101
Allopurinol Almıyor Alıyor	 86 (95,6) 4 (4,4)	 28 (87,5) 4 (12,5)	2,500	0,205
Rivaroksaban Almıyor Alıyor	 89 (98,9) 1 (1,1)	 30 (93,8) 2 (6,3)	2,599	0,168
DMAH Almıyor Alıyor	 86 (95,6) 4 (4,4)	 31 (96,9) 1 (3,1)	0,105	0,999
Varfarin Almıyor Alıyor	 89 (98,9) 1 (1,1)	 31 (96,9) 1 (3,1)	0,594	0,457
Flebotomi Gerekmeyenler Gerekenler	 88 (97,8) 2 (2,2)	 32 (100,0) -		

Araştırmaya alınan PV ve ET hastalarının VWF:RCo ve VWF:RCo/VWF:Ag düzeyleri EWVH gelişenlerde gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,027). PMF hastalarından EWVH gelişenlerde VWF:RCo, VWF:Ag ve VWF:RCo/VWF:Ag düzeyleri EWVH gelişmeyenlere göre istatistiksel olaran anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p=0,017, p=0,005). Sekonder MF hastalarında da VWF:RCo düzeyi EVWH gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (p<0,001) (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta gruplarında EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		EVWH gelişmeyen (n=90) Ortalama±SS	**EVWH gelişen (n=32) Ortalama±SS**	**P**
	Yaş	57,07±14,77	57,14±17,31	0,990
	WBC	10,24±3,13	11,73±6,12	0,245
	NEU	7,37±2,87	8,69±5,55	0,262
	NEU (%)	69,19±12,59	71,23±11,38	0,580
	Hct	45,89±6,02	46,52±7,34	0,773
	Plt	554,97±263,97	677,64±308,66	0,199

PV (n=54)	aPTT	31,84±4,85	32,30±4,95	0,769
	MPV	9,56±0,83	9,71±0,82	0,569
	VWF:RCo	82,61±30,76	29,27±14,38	**<0,001**
	VWF:Ag	108,71±35,33	90,59±49,43	0,223
	VWF:RCo/Ag	0,79±0,27	0,37±0,18	**<0,001**
	JAK2V617F mut yüzdesi (n=37)	29,94±20,95	20,58±7,03	0,291
ET (n=22)	Yaş	57,30±16,00	50,00±17,32	0,330
	WBC	8,25±2,11	7,67±2,08	0,534
	NEU	5,68±1,59	5,23±1,64	0,528
	NEU (%)	68,54±6,27	67,63±5,24	0,715
	Hct	40,62±5,15	43,57±3,83	0,139
	Plt	570,30±150,68	566,66±217,57	0,966
	aPTT	27,37±2,23	29,85±4,29	0,091
	MPV	9,62±0,95	8,92±0,90	0,098
	VWF:RCo	108,93±38,95	28,24±10,09	**<0,001**
	VWF:Ag	115,53±49,66	132,00±66,01	0,536
	VWF:RCo/Ag	1,29±1,24	0,28±0,20	**0,027**
	JAK2V617F mut yüzdesi (n=7)	16,63±10,40	38,85±26,51	0,138
PMF (n=31)	Yaş	59,69±14,88	53,60±16,62	0,478
	WBC	9,38±5,25	7,13±2,69	0,184
	NEU	6,33±4,57	5,36±2,58	0,522
	NEU (%)	66,11±9,67	73,14±10,04	0,204
	Hct	39,41±6,38	35,32±3,46	0,066
	Plt	509,65±485,69	498,20±337,90	0,951
	aPTT	29,83±4,89	33,44±5,50	0,228
	MPV	9,58±0,99	9,64±1,20	0,927
	VWF:RCo	97,50±50,17	23,52±11,75	**<0,001**
	VWF:Ag	144,66±79,51	75,62±41,82	**0,017**
	VWF:RCo/Ag	0,78±0,39	0,37±0,20	**0,005**
	JAK2V617F mut yüzdesi (n=9)	20,34±23,87	146,00 *	
Post PV MF (n=9)	Yaş	58,50±15,74	63,00*	
	WBC	10,35±7,58	10,01*	
	NEU	8,25±7,04	7,65*	
	NEU (%)	72,56±15,93	76,40*	
	Hct	36,80±10,88	55,30*	
	Plt	546,25±414,37	919,00*	
	aPTT	32,13±5,84	47,00*	
	MPV	9,62±1,11	9,20*	
	VWF:RCo	85,36±27,54	30,40*	
	VWF:Ag	158,88±71,96	53,20*	

	VWF:RCo/Ag	0,63±0,27	0,57*	
	JAK2V617F mut yüzdesi (n=5)	65,50±50,82	25,63*	
Post ET MF (n=6)	Yaş	74,00±13,11	63,00±4,58	0,281
	WBC	18,15±17,77	8,33±4,31	0,405
	NEU	15,10±16,44	5,56±2,97	0,379
	NEU (%)	76,16±11,65	66,60±1,58	0,290
	Hct	35,33±5,75	38,30±9,46	0,672
	Plt	998,33±1065,74	899,00±833,69	0,905
	aPTT	35,20±5,00	30,46±2,73	0,243
	MPV	10,20±2,27	9,16±0,80	0,521
	VWF:RCo	98,76±34,52	38,90±13,38	0,080
	VWF:Ag	167,53±69,64	114,66±51,53	0,355
	VWF:RCo/Ag	0,61±0,25	0,38±0,20	0,298
	JAK2617F mut yüzdesi (n=1)	40,00*	-	
SMF (n=15)	Yaş	62,72±16,13	63,00±3,74	0,974
	WBC	12,48±10,80	8,75±3,62	0,335
	NEU	10,12±9,94	6,08±2,64	0,241
	NEU (%)	73,54±14,41	69,05±5,06	0,388
	Hct	36,40±9,48	42,55±11,48	0,386
	Plt	669,54±626,05	904,00±680,78	0,573
	aPTT	32,97±5,56	34,60±8,56	0,741
	MPV	9,78±1,40	9,17±0,66	0,282
	VWF:RCo	89,01±28,44	36,77±11,72	**<0,001**
	VWF:Ag	161,24±67,91	99,30±52,10	0,104
	VWF:RCo/Ag	0,62±0,25	0,43±0,19	0,153
	JAK2V617F mut yüzdesi (n=6)	60,40±45,46	25,63*	

*: Tek veri mevcut

Polisitemia vera tanılı hastaların % 25,9'unda EVWH mevcuttu. Polisitemia vera olgularının içinde EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 26).

Tablo 26. EVWH gelişen ve gelişmeyen PV hastalarının cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=40) n (%)	**EVWH gelişen (n=14) n (%)**	**□²**	**P**
Cinsiyet				
Kadın	22 (55,0)	8 (57,1)	0,019	0,890
Erkek	18 (45,0)	6 (42,9)		
Kan Grubu (n=54)				
0 RH	18 (45,0)	5 (35,7)	0,366	0,545
Diğer	22 (55,0)	9 (64,3)		
Splenomegali (n=53)				
Yok	24 (61,5)	8 (57,1)	0,083	0,773
Submasif	15 (38,5)	6 (42,9)		
Masif	-	-		
JAK2V617F mutasyonu (n=45)				
Negatif	2 (5,6)	1 (11,1)	0,357	0,497
Pozitif	34 (94,4)	8 (88,9)		
Fibroz derecesi (n=22)				
0/3	4 (21,2)	1 (33,3)		
1/3	9 (47,4)	2 (66,7)		
2/3	6 (31,6)	-		
3/3	-	-		

Esansiyel trombositoz olgularının %41'inde EVWH gelişmişti. Esansiyel trombositoz tanılı hastalarda EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, kan grubu, JAK2V617F mutasyon durumları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 27).

Tablo 27. EVWH gelişen ve gelişmeyen ET hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=13) n (%)	**EVWH gelişen (n=9) n (%)**	**□²**	**P**
Cinsiyet				
Kadın	8 (61,5)	6 (66,7)	0,060	0,999
Erkek	5 (38,5)	3 (33,3)		
Kan Grubu (n=19)				
0 RH	4 (33,3)	3 (42,9)	0,172	0,999
Diğer	8 (66,7)	4 (57,1)		
Splenomegali (n=21)				
Yok	12 (100,0)	8 (88,9)		
Submasif	-	1 (11,1)		
Masif	-	-		
JAK2V617F mutasyonu (n=19)				
Negatif	4 (40,0)	4 (44,4)	0,038	0,999
Pozitif	6 (60,0)	5 (55,6)		
Fibroz derecesi (n=16)				
0/3	3 (37,5)	1 (12,5)		
1/3	4 (50,0)	5 (62,5)		
2/3	1 (12,5)	1 (12,5)		
3/3	-	1 (12,5)		

Primer myelofibrozlu olguların %16.1'inde EVWH saptandı. Primer miyelofibroz tanılı hastalarda EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet, kan grubu, JAK2 V617F mutasyon durumları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 28. EVWH gelişen ve gelişmeyen PMF hastaların cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=26) n (%)	**EVWH gelişen (n=5) n (%)**	**□²**	**P**
Cinsiyet				
Kadın	12 (46,2)	2 (40,0)	0,064	0,999
Erkek	14 (53,8)	3 (60,0)		
Kan Grubu (n=29)				
0 RH	9 (37,5)	2 (40,0)	0,011	0,999
Diğer	15 (62,5)	3 (60,0)		
Splenomegali (n=31)				
Yok	19 (73,1)	3 (60,0)		
Submasif	4 (15,4)	1 (20,0)		
Masif	3 (11,5)	1 (20,0)		
JAK2V617F mutasyonu (n=27)	9 (40,9)	3 (60,0)	0,601	0,628
Negatif	13 (59,1)	2 (40,0)		
Pozitif				
Fibroz derecesi (n=16)				
0/3	2 (11,1)	-		
1/3	8 (44,4)	2 (50,0)		
2/3	7 (38,9)	1 (25,0)		
3/3	1 (5,6)	1 (25,0)		

Sekonder MF olgularında ise % 26.6'sında EVWH olduğu görüldü. Sekonder MF tanılı hastalarda EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet ve kan grupları benzer olarak saptandı (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 29. EVWH gelişen ve gelişmeyen sekonder MF hastalarının cinsiyet, kan grubu, splenomegali durumu, JAK2V617F mutasyonu ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	EVWH gelişmeyen (n=11) n (%)	**EVWH gelişen (n=4) n (%)**	**□²**	**P**
Cinsiyet				
Kadın	6 (54,5)	1 (25,0)	1,029	0,569
Erkek	5 (45,5)	3 (75,0)		
Kan Grubu (n=14)				
0 RH	2 (20,0)	1 (25,0)	0,042	0,999
Diğer	8 (80,0)	3 (75,0)		
Splenomegali (n=14)				
Yok	7 (63,6)	-		
Submasif	3 (27,3)	3 (100,0)		
Masif	1 (9,1)	-		
JAK2V617F mutasyonu (n=9)				
Negatif	-	-		
Pozitif	7 (100,0)	2 (100,0)		
Fibroz derecesi (n=16)				
0/3	-	-		
1/3	3 (75,0)	-		
2/3	1 (25,0)	1 (50,0)		
3/3	-	1 (50,0)		

5.TARTIŞMA

BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplazmalarda morbidite ve mortalitenin en sık nedenleri; trombotik, vasküler ve kanama komplikasyonlarıdır. Kronik miyeloproliferatif neoplazilerdeki kanamanın en önemli nedenlerinden biri EVWH'dir (44). Edinsel von Willebrand hastalığı, VWF'deki kalıtsal olmayan, yapısal, işlevsel veya niteliksel kusurların sonucu kazanılmış bir kanama bozukluğudur. Kronik miyeloproliferatif neoplazilerdeki EWVH'nin insidansını net olarak belirlemek zordur. Tanıya yönelik zorluklar, gerçek insidansın tam olarak bilinmesine engel olmaktadır (45). Çalışmamızda KMPN alt grubu olan ET, PV ve PMF' de EVWH sıklığını belirlemek, kendi toplumumuzdaki durumunu tespit etmek, hastalık grupları arasında mukayese etmek ve hastaların temel klinik parametreler, kemik iliği fibroz derecesi, JAK2V617F allel yükü, splenomegali durumu ile ilişkisini inceleyip kanama gelişmeden kanama riskini kanıta dayalı olarak öngörebilmeyi amaçladık.

Çalışmamıza Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, güncel tanı kriterlerine göre tanıları konulan 54 PV, 22 ET, 31 PMF, 9 post PV-MF, 6 post ET-MF olmak üzere toplam 122 hasta dahil edildi. Hastaların %53,3'ü (n=65) kadın, %46,7'si (n=57) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 57,89±15,37 olarak saptandı. Oransal olarak bakıldığında hastaların %44,3'ü PV, %18,0'i ET, %25,4'ü PMF, %7,4'ü post PV-MF, %4,9'u post ET-MF olduğu görüldü. PV tanılı hastaların yaş ortalaması 57, ET tanılı hastaların 54, PMF tanılı hastaların 58, post PV-MF tanılı hastaların 59, post ET-MF tanılı hastaların ise 68,5 olarak saptandı. Kaifie ve ark. tarafından yapılan benzer çalışmada 454 KMPN'li hastanın %31,3'ü PV, %30,8' i ET ve %24,9' u PMF, %4,8' i post PV-MF, %4,2'si post ET-MF olarak bulundu ve hastaların %51,1'i erkek, %48,9'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60 olarak saptandı. Alt gruplar incelendiğinde ise hastaların yaş ortalaması PV'de 60, ET'de 54, PMF'de 61.5, post PV-MF 63, post ET-MF 68 olarak saptandı (18). Geniş bir hasta kitlesiyle yapılan bu çalışmanın genel yaş ortalamasının ve alt gruplardaki yaş ortalamasının çalışmamızla benzer olduğunu görülse de bizim hasta grubumuzun görece daha genç olduğu dikkati çekti. Kander ve ark. tarafından yapılan 351 hastanın dahil edildiği tek merkezli bir kohort çalışmasında 351 hastanın 144'üne ET (%41,0), 118'ine PV (%33,6), 63'üne PMF (%17,9) tanısı kondu. Bu

çalışmada ET hasta oranı bizim çalışmanıza oranla daha yüksek sayıda idi. Ortanca tanı yaş 55 idi ve kohortun %58,1'ini kadınlar oluşturuyordu (46). Finazzi ve arkadaşlarının yaptığı 891 ET ve 180 PMF tanılı hastanın oluşturduğu çalışmada, ET'deki medyan yaş 55,7, PMF'de ise 57,4 olarak saptandı. Finazzi ve arkadaşlarının çalışma kohortunda yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer olsa da çalışmamız hastalıkların tanı konduğunda beklenen yaş ortalamasının altında idi. Zira hastaların EVWH açısından alınan örneklerin hastalığın bir kısmında peroperatif olduğu düşünülürse ülkemiz için KMPN hastalığı tanısı alan olguların daha genç yaşta olduğu çıkarımı yapılabilir. Esansiyel trombositozda hastaların %42'si erkek iken %58'i kadın, PMF'te ise hastaların %41'i erkek iken %59'u kadındı ve kadın cinsiyet hakimiyeti saptandı (47). Genel olarak bakıldığında cinsiyet dağılımı bizim çalışmamızda da benzerdi.

Çalışmamıza dahil edilen PV hastalarının laboratuvar parametrelerinin ortalamaları incelendiğinde; lökosit sayıları 10,57 × 10^9 /l, nötrofil sayıları 7,67 × 10^9 /l, HCT %45,89, trombosit sayısı 581,45 × 10^9 /l olarak saptandı. Tefferi ve ark. PV'li 1545 hasta ile yaptığı çalışmada HCT ortalama %55, lökosit sayısı 10.4 × 10^9 /l, trombosit sayısı 466 × 10^9 /l, tanı öncesi veya tanı sırasında majör kanama oranı %4,2, hastaların yaklaşık %95'i JAK2V617F (%95) için pozitifti (48). Bizim çalışmamızda olguların hastalık yaşı ve tedavi almaları hesaba katıldığında HCT düzeyinin neden daha düşük ortalamaya sahip olduğu anlaşılabilir. Olgularımızda tanı aldıktan sonra major kanama hikayesi sorgulanmamış olup minor kanamaların (epistaksis, peteşi, purpura, ekimoz vb) çoğu öncelikle ASA, klopidogrel ya da warfarin gibi tedavileri ile ilişkilendirilmiştir. Polistemia vera olgularımızın %93,3'ünde JAK2V617 mutasyonu pozitif olup Tefferi'nin çalışmasından farklı değildi. Polisitemia vera olgularında % 96 oranında JAK2V617F mutasyonu pozitif beklenmekte olup bu yönden de hasta kohortumuz öngörülen ile uyumlu idi.

Çalışmamıza dahil edilen ET hastalarının laboratuvar parametrelerinin ortalamaları incelendiğinde; lökosit sayıları 7,89× 10^9 /l, nötrofil sayıları 5,37 × 10^9 /l, HCT %42,2, trombosit sayısı 547,62 × 10^9 /l olarak saptandı. Wolanskyj ve ark. 150 ET hastasıyla yaptığı kohortta ortalama hemoglobin 13.7 g/dl, lökosit sayısı 9.0 × 10^9 /l, trombosit sayısı 1000 × 10^9 /l idi (49). Çalışmamızda trombosit sayı

ortalaması tanı anına ait olmayıp hastaların bir kısmı tedavi altında idi. Bu nedenle Wolanskyj ve ark. çalışmasından daha düşük ortalamaya sahip olduğu düşünüldü.

PMF hastalarının laboratuvar parametrelerinin ortalamaları incelendiğinde; lökosit sayıları 9,14× 10^9 /l, nötrofil sayıları 6,3 × 10^9 /l, HCT %38,7, trombosit sayısı 511,65 × 10^9 /l olarak saptandı. Barbui ve ark. PMF tanılı 707 hasta ile yaptığı seride ise hemoglobin 11 g/dl, lökosit sayısı 9.0 × 10^9 /l, trombosit sayısı 277 × 10^9 /l saptandı (50). Primer myelofibrozlu olgularımızın daha yüksek sayıda trombosite sahip olması hastaların büyük kısmının erken evre vaka olması ile ilişkilendirildi. Aynı durum HCT değerinin görece daha yüksek olması için de geçerlidir. Aşikar PMF olgularının anemi ile geldiği düşünüldüğünde olgularımızın henüz hipersellüler fazda oldukları, fibrotik fazdan uzak oldukları anlaşılacaktır.

Kaifie ve ark. çalışmasında 142 PV hastasında HCT ortalama %49,5, trombosit sayısı 522,2 × 10^9 /l, JAK2V617F pozitifliği %91,5, dalak boyutu USG ölçümü ortalama 146 mm saptandı. 140 ET hastasında yaptığı çalışmada ise HCT ortalama %40,4, trombosit sayısı 789,1 × 10^9 /l, JAK2V617F pozitifliği %61,7, dalak boyutu USG ölçümü ortalama 132 mm saptandı. 113 PMF hastasında HCT ortalama %35,4, trombosit sayısı 429,4 × 10^9 /l, JAK2V617F pozitifliği %68, dalak boyutu USG ölçümü ortalama 165mm saptandı. Postpolisitemik miyelofibroz tanılı 22 hastada ortalama HCT %42,7, trombosit sayısı 446× 10^9 /l, JAK2V617F pozitifliği %100, dalak boyutu 239 mm görüldü. Posttrombositemik miyelofibrozlu 19 hastanın ise ortalama HCT %34,7, trombosit sayısı 359,3 × 10^9 /l, JAK2V617F pozitifliği %60, dalak boyutu 183 mm görüldü. Hastalık alt grupları kendi aralarında mukayese edildiğinde HCT, trombosit sayısı, JAK2V617F allel yükü ve dalak boyutu anlamlı olarak farklılık gösterdi ($p<0.0001$) (18). Çalışmamızdaki PV hastalarının %93,3'ü JAK2V617F pozitifti, hastaların %60,4'ünde splenomegali yoktu, %39,6'sı ise submasif olarak sınıflandırdığımız gruptaydı. Esansiyel trombositozlu hastaların ise %57,9'u JAK2V617F pozitifti. Hastaların %95,2'sinde splenomegali yoktu ve %4,8'inde ise submasif splenomegali vardı. Primer miyelofibrozlu hastalarımızın ise %55,6'sı JAK2V617F pozitifti. Hastaların %71'inde splenomegali yoktu, %16,1'inde submasif, %12,9'unda ise masif splenomegali vardı. JAK2V617F mutasyon sonucu ve dalak boyutu verilerine ulaşabildiğimiz hastalarımızın sayıları yeterli olmadığı için gruplar arası istatistiksel açıdan kıyaslama yapılamadı. Ancak gruplar arası

laboratuvar verileri mukayese edildiğinde ET tanılı hastaların WBC, Nötrofil ve APTT değerleri diğer tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,024, p=0,035, p=0,003). Mevcut bulgular ET olgularında beklenen sonuçlar olduğu için sadece tanıyı destekler nitelikteydi. Polisitemia vera tanılı hastaların HCT değerleri diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, post ET-MF hastalarının HCT değerleri diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu bulgular beklenen bulgular olup çalışmaya bir üstünlük katacak vasıfta kabul edilmedi. Yine aynı çalışmada hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde; genel grupta antiplatelet ilaç alanlar %57,4, P2Y12 antagonisti alanlar %6,4 idi. Antikoagülanlardan vitamin K antagonisti alanlar (VKA) %9,8, rivaroksaban alanlar %1,8, heparin alanlar ise %3,8 idi. Sitoredüktif tedavisi açısından incelendiğinde hidroksiüre kullanımı %49,2, anagrelid %15,1, ruksolitinib %19,9, IFN-alfa alanlar %9,2 idi. Alt gruplar kıyaslandığında antiagregan, antikoagülan ve IFN-alfa kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Ancak hidroksiüre, anagrelid, ruksolitinib kullananlar gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı (18). Bizim çalışmamızda ise hasta grupları arasında hidroksiüre ve ASA kullanım oranları benzer olarak saptandı.

Kander ve ark. 351 hastayla yaptığı retrospektif çalışmada, EVWH için yapılan test sıklığını ayrıca EVWH'nin ve kanamanın trombositoz, JAK2 ve CALR mutasyonu ile ve hastalığın tedavisi ile ilişkisini incelemişti. Kanaması olan 55 hastanın 13'ü (%24) dahil olmak üzere 38 hastaya EWVH açısından test yapılmıştı. Test edilen 38 hastanın 7'sinde (%18,4) EVWH saptandı, bunlardan biri konjenital VWH idi. Bu grupta tanı anındaki ortalama trombosit sayısı 956,3 x 10^9 L idi. EWVH'li hastalardan birinde menoraji, birinde de kemik iliği biyopsisinden sonra kanama dahil olmak üzere kanama komplikasyonları yaşadı. Test edilen tüm hastalar arasında, 38 hastadaki ortalama vW ristosetin kofaktör aktivitesi % 94 [standart sapma (SS):59,3)], ortalama vW antijeni %121,2 (N = 37, SD 65,5) ve ortalama faktör VIII aktivitesi %104,2 (N = 28, SD 72.2). EWVH'lilerde ortalama VWF:RCo: %35.6 (SS: 14.4); ortalama VWF:Ag %57,1 (SD 22,2) ve ortalama faktör VIII aktivitesi %50,5 (SD %24,5). Bu çalışmada kanama riski ile lökosit sayısı, trombosit sayısı, JAK2V617F mutasyonunun varlığı, KMPN alt tipi arasında bir ilişki bulunamadı. Ancak bu çalışma KMPN'li hastaların kanama riskini ön gören tek merkezli bir

kohorttu ve hastaların sadece 7'si EWVH'liydi. Edinsel von willebrand hastalığının bu parametrelerle ilişkisine ayrıca bakılmamıştı (46). Bizim olguların bir kısmına tanısal kemik iliği biyopsisi öncesi kalan kısmına da peroperatif kanama diyatezini ortaya koymak için VWF:Ag, VWF:RCo aktivitesi, APTT bakılmış idi. Sadece bir olgunun tanı anında kanaması olup PV hastasının konjenital hafif hipofibrinojenemisi (fibrinojen düzeyi 138 mg/dl) tespit edilmişti.

Rottenstreich ve ark 116 ET, 57 PV hastasıyla yaptığı retrospektif çalışmada, hastalar EVWH gelişen ve gelişmeyenler olarak ayrılarak kıyaslanmıştır. ET hastalarının 64'ünde (%55) EVWH gelişmiş, 52' sinde %45 inde ise EVWH gelişmemiştir. EVWH gelişenlerin %40,6'sı erkek, %59,4'ü kadındır. Tanı anında hastaların ortalama yaşı 50 yıldır. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde ortalama lökosit sayısı 10,4 × 10^9 /l, trombosit sayısı 920 × 10^9 /l, hemoglobin 13,4 g/dl görüldü. Hastaların %70,3 ü JAK2V617F pozitif, %32,8 i 0 Rh kan grubuna sahipti. Hastaların %10,9 u sitoredüktif tedavi alırken, %81,3'ü ASA kullanıyordu. ET tanılı ancak EVWH gelişmeyen 52 hasta incelendiğinde; Hastaların %32,7 si erkek, %67,3 ü kadındı. Tanı anında yaş ortalaması 58 idi. Laboratuvarda ortalama lökosit sayısı 8,9 × 10^9 /l, trombosit sayısı 641 × 10^9 /l, hemoglobin 11,4 g/dl görüldü. Hastaların %36,5'i JAK2V617F pozitif, %36,5'i 0 Rh kan grubuna sahipti. ET hastalarında yaşın, cinsiyetin, lökosit sayısının, ASA kullanımının ve 0 kan grubuna sahip olmanın; EVWH gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı bir farkı olmadığı gözlendi. Test sırasında EVWH gelişen ET hastalarının, EVWH gelişmeyen hastalara kıyasla sitoredüktif tedavi alma olasılığı daha düşüktü (P<0.0001). PV hastalarının 29'unde (%51) EVWH gelişmişti. EVWH gelişenlerin %42,9'u erkek, %57.1'i kadındır. Tanı anında hastaların ortalama yaşı 56 yıldır. Yaş, cinsiyet, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı ve 0 kan grubuna sahip olmanın PV grubunda EVWH gelişen ve gelişmeyenlerde farklı olmadığı gözlendi. Ancak trombosit sayısı EVWH gelişenlerde ortalama 679 × 10^9 /l iken EVWH gelişmeyenlerde ortalama 337 × 10^9 /l idi ve anlamlı olarak farklıydı. PV hasta grubunda sitoredüktif tedavi veya ASA kullanan hasta sayısının EVWH gelişen ve gelişmeyen grupta farkı yoktu. Özetle EVWH gelişmeyen ET hastalarıyla karşılaştırıldığında, EVWH'li ET hastalarında trombosit sayısı ve hemoglobin (Hb) düzeyi daha yüksekti. EVWH'li PV hastalarında ise EVWH geliştirmeyen PV hastalarına göre trombosit sayısı daha yüksekti. Ancak EVWH

oranı, trombosit sayısı 500–1000 × 10^9 /L olan hastalar ile trombosit sayısı 1000 × 10^9 /L'nin üzerinde olan hastalar arasında farklılık göstermedi (p= 0.43). Genel olarak, EVWH gelişen 43'ü ET ve 21'i PV hastası olmak üzere toplam 64 hastada (%69,5); trombosit sayısı 1000 × 10^9/L'nin altındaydı. Bu çalışmada EVWH'nin nispeten yaygın olduğu ve daha yüksek kanama oranlarıyla doğrudan ilişkili olduğu tespit edildi. Trombositoz EVWH gelişimi için güçlü bir faktördü ancak EVWH'li hastaların çoğunda trombosit sayısı 1000 × 10^9/L'nin altındaydı (51). Bizim çalışmamızda ise EVWH gelişen hastaların trombosit sayısı ortalama 646,68±355,16 × 10^9 /L iken; hastalık gelişmeyenlerde ortalama trombosit sayısı 558,10±382,29 × 10^9 /L idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuç, EWVH hastalığının trombosit sayısından bağımsız gelişebileceğini doğrular niteliktedir.

Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda aşırı trombositoz ve trombositopeni dışında kanamayı öngörebilmek için yeterli laboratuvar parametresi olmaması üzerine Krashin ve ark. KMPN'lerde kanama komplikasyonun MPV ile ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmada majör kanaması olan hastalarda, majör kanaması olmayanlara göre MPV istatistiksel olarak anlamlı ve 1,44 kat daha yüksekti. Ayrıca herhangi bir kanama olayı olan hastalarda daha yüksek MPV'ye doğru bir eğilim vardı. Bu çalışmada MPV'nin kanama ile olan ilişkisi incelenmiş olup EVWH ile ilişkisine bakılmamıştır. Literatürde bu ilişkiye bakan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda MPV'nin EVWH ilişkisini inceledik. EVWH gelişmeyen 90 hastamızın MPV değeri ortalama 9,60±0,96 iken, hastalık gelişen 32 hastanın MPV değeri ortalama 9,41±0,92 idi ve anlamlı farklılık saptanmadı. Örneklem sayısının az olmasına rağmen EVWH gelişiminde MPV'nin önemi olmadığını düşündürmektedir. İri trombositlerin daha etkin bir hücresel hemostaz yaptığı düşüncesine Krashin ve ark. çalışması ters düşmekte olup birçok başka dinamiğin de KMPH olgularında kanamaya yol açtığı gerçeği de aşikârdır.

Janjetovic ve ark yaptığı retrospektif çalışmada 37 PV, 27 ET tanılı hastada EWVH taraması yapmak amacıyla VWF:GPIbM/Ag bakılmış, 0,8'den küçük değerler EVWH için anlamlı kabul edilmişti. Buna göre PV hastalarının %51'inde, ET hastalarının %55,6'sında EVWH tespit edildi. Hematolojik parametreler açısından kıyaslandığında EVWH gelişen hasta grubunda lökosit ve trombosit sayıları daha yüksekti (52). Bizim çalışmamızda EVWH olarak kabul gören diğer bir ölçüt

VWF:RCo/VWF:Ag oranının 0.7'den küçük olmasıydı. Hem daha düşük bir cut-off değeri kullanılmış hem de Janjetovic ve ark. çalışmasına göre hasta sayısı daha fazladır (54 PV, 22 ET). Olgularımızda EVWH gelişen ve gelişmeyenler PV ve ET olguları arasında lökosit, trombosit değerleri arasında fark bulunmamıştır. Tefferi'nin 2010'da PV olgularında gösterdiği trombositoz olmaksızın EVWH'yi destekler sonuçlar elde edilmiştir. (9)

Mohri ve ark. tarafından yapılan 68 KMPH hastasının yer aldığı prospektif çalışmada ortalama trombosit sayısı 638×10^9/l idi (PV için 697×10^9/l, ET için 1249×10^9/l). Bu durum, özellikle düşük trombosit sayıları olan ET olmayan hastalarda EVWH gelişiminde trombosit fonksiyon kusurları gibi başka faktörlerin rol alabileceğini, hemoraji riskinin olabileceğini göstermektedir (53).

Hastaların kan gruplarının EVWH gelişme üzerine etkisine O ve O dışı kan grupları olarak ayrılarak bakıldı. Hasta grupları kendi içlerinde kıyaslandığında PV, ET, PMF ve SMF hastalarının tümünde O veya O dışı kan grubuna sahip olmak hem EVWH gelişenlerde hem de gelişmeyenlerde benzerdi.

Mital A.'nın yaptığı 142 PV ile yaptığı çalışmada EVWH tanısı 17 kişi (%12,0) almıştı. Edinsel WVH'li ve EWVH'siz hastalar cinsiyet dağılımı açısından farklı değildi. Her iki hasta grubunda da kadınlar %47, erkekler %53 sıklığındaydı. Edinsel WVH'li PV hastalarında ortalama yaş 52,9 iken, hastalık gelişmeyenlerde ortalama yaş 67,1 idi ve anlamlı olarak EVWH'li daha genç olduğu saptandı. Eşzamanlı EWVH'si olan ve olmayan bireyler; mevcut ve geçmiş ilaç öyküleri açısından anlamlı farklılık göstermedi. Splenomegali prevalansı hastalık olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla %17,6 ve %8,8 idi ve istatiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = 0.377$). Edinsel VWH tanısı konulan hastalar, EVWH tanısı almayanlara göre daha yüksek eritrosit, lökosit (mutlak nötrofil sayısı ve yüzdesi dahil), trombosit sayıları, daha yüksek hemoglobin konsantrasyonları ve HCT seviyeleri ile başvurdu. Ayrıca, MCV, MCH ve MCHC değerleri ve lenfosit yüzdesi önemli ölçüde düşüktü. Edinsel von Willebrand hastalarının, APTT ve PT'si daha uzundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.027$). JAK2V617F mutasyonlarının prevalansı ise 17 EWVH'li hastada %88,2 (16) ve hastalık gelişmeyen 125 hastada %89,6 (112) idi ve benzerdi ($p = 0,864$). Tanı amaçlı kullanılan parametreler; VWF:RCo aktiviteleri, faktör VIII ve IX, VWF:Ag seviyesi, VWF:RCo/VWF:Ag oranı ve VWF:CB idi. Bu parametrelerin hepsi

EWVH'li hastalarda anlamlı olarak düşüktü (54). Bizim çalışmamızda 54 PV olgusu olup EVWH gelişen ve gelişmeyenler arasında yaş, cinsiyet, lökosit, HCT, trombosit sayıları, APTT, splenomegali varlığı ya da yokluğu açısından fark yoktu. Edinsel VWH olguları, Mital A.'nın çalışmasına göre daha yüksek oranda idi (%25,9, n=14). Bizim çalışmamızda EVWH olguları kadınlarda daha sık durmaktaydı (E/K: 6/8), ancak PV olgularının E/K:24/30 olup cinsiyet açısından kadın üstünlüğü olması ile ilişkilendirildi. Edinsel VWH gelişen olgularda VWH:RCo ve VWH:RCo/VWH:Ag oranı EVWH gelişmeyenlere oranla belirgin oranda düşüktü (sırasıyla p=0,001, p=0,001). Mital' in çalışmasında Tefferi'nin önerisine karşıt birçok parametre varken, bizim çalışmamızda PV olgularının trombositoz olmadan da EVWH gelişebileceğini destekleyen sonuçlar elde edildi. Mital' in çalışmasında kan grubuna dikkat edilmeksizin EVWH tanısı konulmuşken bizim çalışmamızda O kan grubu olanlar için ayrıca EVWH tanı kriterleri belirlenmiş ve çok daha düşük VWF:Ag ve VWF:RCo aktivitesi tanımlanmıştı. Buna rağmen daha yüksek oranda EVWH yakalanmış olduğu görüldü. Polisitemia vera olgularımızda Mital'in çalışmasına göre daha yüksek oranda EVWH tespit edilmesinin; olgularımızın büyük kısmının tedavi naif dönemde olmasına, henüz kemik iliği biyopsisi öncesi test edildiği için yakalanmasına dayandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir eksik yönü olarak tanı anında EVWH olanlar ve hastalık sürecinde EVWH olanlar olarak ayrıca bakılmamasıdır. Bizim çalışmamızda daha evvel incelenmeyen JAK2V617F allel yükü ve kemik iliği fibroz derecesi ile EVWH ilişkisi bakılmış ancak herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun olguların büyük kısmının yeni tanı olması nedeniyle kemik iliği retikülin fibrozunun henüz grad 0-1 olmasından kaynaklanabileceği, zaman içinde kemik iliği fibrozunun artması ile değişebileceği düşünülmüştür. Polisitemia veralı EVWH olgularında ortalama JAK2V617F allel yükü %20,5±7,0 iken EVWH'sız olgularda bu yük % 29,9 ±20,9 dur (Toplam 37 PV vakasının allel yükü bilgisine ulaşılmıştır). Mevcut durum homojen olmayan bir dağılım ile ilişkilendirilmiş, örneklem sayısı arttığında EVWH gelişimine katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Mital A.'nın 170 ET hastasıyla yaptığı retrospektif çalışmada ise hastaların 34'ü (%20) EVWH'li idi. Hastalık olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Edinsel VWH gelişen ET hastalarında ortalama yaş 48.2 iken, hastalık gelişmeyenlerde ortalama yaş 62.19 idi. Ellialtı yaş ve altında ET tanısı alan kişilerde

EVWH; 56 yaş üzerinde ET tanısı konulanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Test sırasında, EVWH'li hastalar diğer hastalara göre önemli ölçüde daha az özellikle hidroksiüre olmak üzere daha az hematolojik tedavi alıyordu. Ayrıca, EVWH'li hastalar tıbbi öyküsünde daha az hematolojik tedavi almıştı. Splenomegali prevalansı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p= 0,461). Bu hasta örnekleminde laboratuvar parametreleri incelendiğinde EVWH'li hastalarda, EVWH olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde artmış eritrosit, monosit ve trombosit sayımlarının yanı sıra yüksek hemoglobin ve HCT seviyeleri olduğu görüldü. Daha da önemlisi EWVH'li sadece 3 hastanın (%8,8) trombosit sayıları 1000 G/l'yi aşıyorken; 26 hastanın (%76,5) trombosit sayısı 451 ile 1000 G/l arasında, 5 hastanın (%14,7) ise trombosit seviyeleri (≤450 G/l) normaldi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı EVWH gelişenlerde ortalama 35,90 ± 3,45 sn iken EVWH gelişmeyen hastalarda ise 33,86 ± 5,57 ise daha kısaydı (p=0.053). JAK2V617F mutasyonlarının prevalansı EVWH gelişenlerde %73,5 EVWH gelişmeyenlerde %70,6 idi (p= 0.489). Mital ve ark bu retrospektif çalışmada EWVH gelişenlerde APTT'yi beklenildiği gibi uzamış buldu ancak beklenilenin dışında olan ise; trombosit sayısından bağımsız olarak EWVH gelişebileceğiydi. Mital A. ET hastalarınında trombosit sayısına bakılmaksızın EWVH taranması gerektiğini öne sürdü. Hastalarda EVWH tanısında kullanılan parametreler incelendiğinde ise VWF:RCo yüzdesi, faktör VIII ve IX, VWF Ag yüzdesi, VWF:RCo/VWF:Ag oranı ve VWF:CB; EVWH gelişenlerde anlamlı olarak daha düşüktü (55). Bizim ET olgularımızda %41oranında EVWH tespit edilmiş olup Mital'in çalışmasına oranla çok yüksek idi. Ancak olgu sayısı toplam 22dir. Polisitemia vera olgularındaki gibi ET olguları içinde de EVWH gelişmiş ve gelişmemişler arasında lökosit sayısı, HCT düzeyi, trombosit sayısı, APTT, splenomegali durumu ve JAK2V617 mutasyon durumu açısından farklılık tespit edilmedi. Esansiyel trombositozlu EVWH olgularında ortalama trombosit sayısı 566,660/mm^3 olup EVWH olmayan olgularda ortalama trombosit sayısı 570,300/mm^3 tespit edilmiştir (p=0,96). Çalışmaya dahil edilen 22 ET olgusunun hiçbirinde trombosit sayısı 1.000.0000/mm^3 üzerinde olmayıp mevcut durum yeterince homojen bir dağılım göstermediğinden tartışmaya açıktır. Ancak bu halde bile %41 oranında EVWH görülmesi dikkat çekicidir. Yine çalışmamızda O kan grubu dikkate alınarak yapılan değerlendirmeler ile EVWH tanısı konulması bir diğer önemli noktasıdır.

Edinsel VWH olgularının % 35,7'si O kan grubuna sahipti. Olguların her iki grupta da APTT açısından benzer olması da APTT'nin kanama diyatezini tam olarak yansıtmadığını destekler nitelikte idi. Edinsel VWH olanlarda olmayanlara oranla daha düşük VWF:RCo aktivitesi, VWF:RCo/ VWF:Ag oranı görüldü (sırasıyla p=0.001, p=0.027). Kadın ET olgularında EVWH daha sıktı. Ancak istatiksel olarak cinsiyet dağılımında fark saptanmadı. Ayrıca ET olgularında da JAK2V617F allel yükü ve kemik iliği fibrozu ile EVWH arasında ilişki yoktu. Her ne kadar istatiksel anlama kavuşmasa da ortalama allel yükü EVWH olgularında daha yüksek idi (ET olgularının sadece 7'sinde allel yükü bilgisine ulaşılmış olup EVWH'li olgular ortalama JAK2V617F allel yükü %38,8 EVWH'sız olgular ortalama JAK2V617F allel yükü %16,6 idi). Örneklem sayısı az olması ilişkiyi ortaya koyamamış olabileceği çıkarımı yapıldı. Olguların büyük kısmının yeni tanı olması nedeniyle her safhada kemik iliği fibrozu mevcut değildir. Bu süreç içinde EVWH gelişimi için anlamlı olup olmayacağına ancak hastalar takip edilerek ve yeniden değerlendirilerek karar verilmesi gerekebilir. Şimdilik mevcut değerlendirme ve karşılaştırma için erken olması çalışmanın sonucuna etki etmekte gibi durmaktadır.

Mital A. 'nın bir diğer primer miyelofibrozis nedeniyle takip edilen 32 hastayla yaptığı retrospektif çalışmasında ise hastaların ortalama yaşı 66,1 ± 11,3 (39-88 yıl aralığı)idi. Hastaların 13'ü (%40,6) kadın ve 19'u (%59,4) erkekti. Otuziki PMFli hasta grubunda 1'i kadın, 4'ü erkek olmak üzere toplam 5 (%15,6) hastaya EVWH tanısı konuldu. Edinsel VWH gelişen PMF hastalarında ortalama yaş 65,4 iken, hastalık gelişmeyenlerde ortalama yaş 66,2 idi ve anlamlı fark yoktu. Edinsel VWH gelişen hastalar arasında cinsiyet dağılımı, diğer hastalarla kıyaslandığında farklılık yoktu (p= 0,625). Aynı şekilde splenomegali durumu da gruplar arasında benzerdi (p = 0,975). EVWH'li hastalarda trombosit sayısı da dahil olmak üzere hemogram parametrelerinin herhangi biri EVWH gelişmeyenlerden farklı değildi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; EVWH gelişenlerde ortalama 37,40 sn iken EVWH gelişmeyen hastalarda ise 35,0 idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (p= 0,619). Ayrıca her iki hastalık grubu arasında JAK2V617F mutasyonu varlığı açısından da farklılık yoktu (p = 0,773). Edinsel VWH gelişenlerde, diğer miyelofibrozlu hastalardan yalnızca VWF:RCo aktivitesi ve VWF:RCo/VWF:Ag oranı daha düşük saptandı (sırasıyla p=0.019 ve p=0.033). Tanı amaçlı kullanılan diğer parametreler olan faktör VIII ve

IX, VWF:Ag seviyesi ve VWF:CB gruplar arasında benzerdi (56). Bizim çalışmamızda PMF olgularının %16,1'inde EVWH tespit edilmiş olup olguların küçük bir kısmında tanısal kemik iliği biyopsisi öncesinde yakalanmış idi. Bu olguların EVWH gelişmeyenlere göre APTT değerinde bir farklılık yoktu, bu durum lökosit, HCT ve trombosit sayıları içinde benzerdi. Toplam 31 PMF olgusu olup Mital'in çalışması ile benzer sayıda olgu içermekteydi. Edinsel VWH'lı olguların yaş ortalaması 53,6±16,6 iken EVWH'sız olguların yaş ortalaması 59,6±14,8 idi. Hastalarımız daha genç olup EVWH olan olmayanlar arasında yaş farkı saptanmadı. Cinsiyet açısından EVWH'lı erkekler ve kan grubu açısından O dışı kan grubu daha fazla tespit edilse de sadece 5 PMF'li hastada EVWH geliştiğinden yoruma açık olmadığı düşünülmüştür. Primer MF olgularında diğer KMPH gruplarından farklı olarak VWF:Ag, VWF:RCo aktivitesi, VWF:Ag/VWF:RCo oranı EVWH gelişenlerde belirgin olarak düşüktü (sırasıyla p=0,017, p=0,001, p=0,005). Edinsel VWH, 5 olguda olup sadece 2 olguda JAK2V617F mutasyonu pozitif saptandığından istatistik yapılamamıştır. Dolayısıyla PMF olgularında JAK2V617F mutasyonu allel yükünün EVWH gelişimine katkısından bahsedilemeyeceği kabul edilmiştir.

Çalışmamızda ilk defa SMF olgularına yer verilerek bu olgularda EVWH gelişip gelişmediğine bakılmıştır. Toplam 9 post PV-MF, 6 post ET-MF olgusu dahil edilmiş ve 15 SMF olgusu geriye dönük incelenmiştir. Bu olguların %26,6'sında (n=4) EVWH saptanmıştır. Olguların yaş ortalaması EVWH'lı olgularda 63, EVWH' sız olgularda 62,7 olup benzerdir. Cinsiyet, yaş, lökosit sayısı, HCT, trombosit sayısı ve APTT düzeyi, splenomegali durumu ile EVWH gelişimi açısından gruplar arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Sekonder MF olgularında EVWH'lı olguların trombosit ortalaması 904.000/mm^3, EVWH'sız olguların trombosit ortalaması 669.540/mm^3dür. İstatiksel anlamlı olmasa da trombosit sayısının EVWH gelişenlerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat az sayıda EVWH olgusu olduğundan trombosit sayısının etkisi tam olarak ortaya konamamış olabilir. Esansiyel trombositoz olgularında trombosit sayısının EVWH gelişenlerde daha yüksek olacağı beklenirken çalışmamızda SMF olgularında bu durumu destekler bulgular saptanmıştır. Tüm KMPH olguları içinde ortalama trombosit sayısı SMF olgularında daha yüksek olduğu için böyle bir sonuç elde edilmiş olabilir. Ancak daha fazla sayıda olguların olduğu

diğer gruplarda trombosit sayısı 1.000.000/mm^3 altında iken de EVWH gelişmesi trombosit sayısının iyi bir tahmin ettirici olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ayrıca genel grupta hastaları EVWH gelişenler ve gelişmeyenler olarak ayırdığımızda hastaların yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri, APTT, JAK2V617F mutasyonu allel yükü benzer saptanmıştı. Edinsel von willebrand hastalığı taranması amaçlı bakılan VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:RCo/VWF:Ag değerlerinin hepsi EWVH gelişenlerde elbette beklendiği üzere daha düşüktü (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,033$, $p<0,001$) EVWH gelişen ve gelişmeyen hastaların, kan grubu, splenomegali varlığı ve JAK2V617F mutasyonu pozitif ve negatiflik oranları, kullandıkları ilaçlar benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Çalışmamızda tüm hasta grupları aynı sayıda hasta içermemektedir ve test yapılma zamanları arasında farklar bulunmaktadır. Olguların bir kısmı tanı anında iken test edilmiş, bir kısmı hastalık yaşı artmış dönemde cerrahi öncesi test edilmiştir. Olguların bir kısmı sitoredüktif tedavi ya da sık flebotomiler ile kontrol altında olup buna rağmen literatüre göre daha yüksek oranda EVWH geliştirmişlerdir. Edinsel VWH olgularının, Tip2 VWH olgularından ayrımı için gerekli her şartı sağlamadığı aşikardır ancak toplumdaki yaygınlığının KMPH yaygınlığına göre daha düşük olması hala EVWH olgularını iyi tanımlanmış olduğunu düşündürmektedir. Tip2 VWH olgularının karışabileceği, daha evvelden bilinen VWH olup olmadıklarına dair elde verinin olmaması çalışmamızın eksik yönleridir. Haliyle olguların daha yüksek oranda EVWH saptanmasının altındaki bir diğer önemli sebep bu olabilir. Çalışmamızda O kan grubunun VWH tanısında cut-off değerlerinin daha düşük alınmasına riayet ederek EVWH olgularını tanımlamış, zaten konjenital VWH olduğu düşünülen olgular çalışmadan çıkarılmıştır.

6. SONUÇLAR:

BCR-ABL negatif KMPH olgularında EVWH gelişebilmesi; özellikle yaşlanan ve cerrahi gereksinimi giderek artan bir hasta popülasyonunda, dahili branşlarda çalışan her hekimin güncel konsültasyon pratiğinde karşılaşabileceği akla gelmesi gereken bir sorundur. Çalışmamız hipotezine uygun olarak APTT değerinin beklenen aralıkta olmasına rağmen kanama diyatezinin hala olabileceğini ve trombosit sayısının 1.000.000/mm^3 üzerine çıkmadan da EVWH gelişebileceğine dair kanıtlar bulmuştur. Bu olgulara peroperatif VWF:Ag, VWF:RCo ve kan grubu bakılarak kanama diyatezine dair ayrıntılı değerlendirmenin yapılmasını ve güncel pratiğe adapte edilmesinin faydalı olabileceğini desteklemektedir. Güncel Hematoloji pratiğinde giderek yerini alan ruksolitinib gibi JAK2 inhibitörü tedavileri öncesi kemik iliğindeki fibrozun durumunu kontrol etmek için kemik iliği biyopsisine yeniden ihtiyaç duyulmakta olup bu olguların da EVWH açısından riskli olduğu akılda tutulmalı ve gerekli hallerde test edilmesi gerekliliği çalışmamızdan çıkarılabilecek diğer önemli bir sonuçtur. Çalışmamızda ilk defa SMF olgularında EVWH dan bahsetmiştir. Bu yönü ile eşsiz olup ulusal verilerin elde edilmesi açısından da önemlidir. Daha evvel kemik iliği fibrozu EVWH ilişkisi, JAK2V617F allel yükü EVWH ilişkisi incelenmemiş olup çalışmamız bu yönü ile eşsizdir.

7. KAYNAKLAR

1.Sevgili B, Vural F. (2021) Kronik miyeloid lösemi ve kronik miyeloproliferatif hastalık hastalarına tanısal yaklaşım. Kronik Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.1-5.

2. Kiper Ünal HD, Payzin B. BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklar sınıflaması ve patogenez. Vural F, editör. Kronik Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.32-9.

3.Rungjirajittranon, T., Owattanapanich, W., Ungprasert, P., Siritanaratkul, N., & Ruchutrakool, T. (2019). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC cancer*, *19*, 1-9.

4. Krashin, E., Cohen, O., Pereg, D., Lishner, M., & Leader, A. (2018). Mean platelet volume and risk of thrombotic and bleeding complications in patients with Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, *29*(3), 288-293.

5.Biguzzi, E., Siboni, S. M., & Peyvandi, F. (2018). Acquired Von Willebrand syndrome and response to desmopressin. *Haemophilia*, *24*(1), e25-e28.

6.Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2020). Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*, *105*(8), 2032.

7.Van Genderen, P. J., Leenknegt, H., Michiels, J. J., & Budde, U. (1996). Acquired von Willebrand disease in myeloproliferative disorders. *Leukemia & Lymphoma*, *22*(sup1), 79-82.

8.Tefferi, A., & Barbui, T. (2015). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, *90*(2), 162–173.

9.Tefferi, A., Siragusa, S., Hussein, K., Schwager, S. M., Hanson, C. A., Pardanani, A., ... & Passamonti, F. (2010). Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis—prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *American journal of hematology*, *85*(1), 14-17.

10.Tavares, R. S., Nonino, A., Pagnano, K. B. B., Nascimento, A. C. K. V. D., Conchon, M., Fogliatto, L. M., ... & Santos, F. P. D. S. (2019). Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Cellular Project guidelines: Associação Médica Brasileira–2019. *Hematology, transfusion and cell therapy*, *41*, 1-73.

11.Barbui, T., Thiele, J., Gisslinger, H., Kvasnicka, H. M., Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., ... & Tefferi, A. (2018). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood cancer journal*, *8*(2), 15.

12.Mesa, R., Vannucchi, A. M., Yacoub, A., Zachee, P., Garg, M., Lyons, R., Koschmieder, S., Rinaldi, C., Byrne, J., Hasan, Y., Passamonti, F., Verstovsek, S., Hunter, D., Jones, M. M., Zhen, H., Habr, D., & Martino, B. (2017). The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *British journal of haematology*, *176*(1), 76–85.

13.Mesa, R. A., Niblack, J., Wadleigh, M., Verstovsek, S., Camoriano, J., Barnes, S., Tan, A. D., Atherton, P. J., Sloan, J. A., & Tefferi, A. (2007). The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*, *109*(1), 68–76.

14.Tefferi A. (2016). Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *American journal of hematology*, *91*(1), 50–58.

15. Vainchenker, W., & Kralovics, R. (2017). Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, *129*(6), 667–679.

16. Saeidi K. (2016). Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Critical reviews in oncology/hematology*, *98*, 375–389.

17. Koschmieder S. (2020). How I Manage Thrombotic/Thromboembolic Complications in Myeloproliferative Neoplasms. How I treat: Thrombotische/thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien. *Hamostaseologie*, *40*(1), 47–53.

18. Kaifie, A., Kirschner, M., Wolf, D., Maintz, C., Hänel, M., Gattermann, N., Gökkurt, E., Platzbecker, U., Hollburg, W., Göthert, J. R., Parmentier, S., Lang, F., Hansen, R., Isfort, S., Schmitt, K., Jost, E., Serve, H., Ehninger, G., Berdel, W. E., Brümmendorf, T. H., … Study Alliance Leukemia (SAL) (2016). Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal of hematology & oncology*, *9*, 18.

19. Tefferi, A., & Barbui, T. (2017). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, *92*(1), 94–108.

20. Tefferi, A., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2021). Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*, *35*(12), 3339–3351

21. Büyükaşik, Y., Alİ, R., Ar, C., Turgut, M., Yavuz, S., & Saydam, G. (2018). Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turkish journal of medical sciences*, *48*(4), 698–710.

22. Tefferi, A., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2018). Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*, *8*(1), 3

23. Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, *95*(12), 1599–1613.

24. Vannucchi, A. M., Barbui, T., Cervantes, F., Harrison, C., Kiladjian, J. J., Kröger, N., Thiele, J., Buske, C., & ESMO Guidelines Committee (2015). Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *26 Suppl 5*, v85–v99.

25. Barbui, T., Barosi, G., Birgegard, G., Cervantes, F., Finazzi, G., Griesshammer, M., Harrison, C., Hasselbalch, H. C., Hehlmann, R., Hoffman, R., Kiladjian, J. J., Kröger, N., Mesa, R., McMullin, M. F., Pardanani, A., Passamonti, F., Vannucchi, A. M., Reiter, A., Silver, R. T., Verstovsek, S., … European LeukemiaNet (2011). Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical

concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(6), 761–770.

26.Cervantes F. (2011). Management of essential thrombocythemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, *2011*, 215–221.

27. Mora, B., & Passamonti, F. (2019). Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert review of hematology*, *12*(3), 159–171.

28. Brière J. B. (2007). Essential thrombocythemia. *Orphanet journal of rare diseases*, *2*, 3.

29. Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., & Tefferi, A. (2009). Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA: a cancer journal for clinicians*, *59*(3), 171–191.

30. Barosi, G., Birgegard, G., Finazzi, G., Griesshammer, M., Harrison, C., Hasselbalch, H., Kiladijan, J. J., Lengfelder, E., Mesa, R., Mc Mullin, M. F., Passamonti, F., Reilly, J. T., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2010). A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *British journal of haematology*, *148*(6), 961–963.

31. Takenaka, K., Shimoda, K., & Akashi, K. (2018). Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *The Korean journal of internal medicine*, *33*(4), 679–690.

32. Tefferi A. (2021). Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, *96*(1), 145–162.

33. Gangat, N., Caramazza, D., Vaidya, R., George, G., Begna, K., Schwager, S., Van Dyke, D., Hanson, C., Wu, W., Pardanani, A., Cervantes, F., Passamonti, F., & Tefferi, A. (2011). DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(4), 392–397.

34. Gangat, N., & Tefferi, A. (2020). Myelofibrosis biology and contemporary management. *British journal of haematology*, *191*(2), 152–170.

35. Mesa, R. A., Nagorney, D. S., Schwager, S., Allred, J., & Tefferi, A. (2006). Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*, *107*(2), 361–370.

36. Elliott, M. A., Chen, M. G., Silverstein, M. N., & Tefferi, A. (1998). Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British journal of haematology*, *103*(2), 505–511.

37. Mital A. (2016). Acquired von Willebrand Syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, *25*(6), 1337–1344.

38. Van Genderen, P. J., & Michiels, J. J. (1998). Acquired von Willebrand disease. *Bailliere's clinical haematology*, *11*(2), 319–330.

39. Langer, A. L., & Connell, N. T. (2021). Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematology/oncology clinics of North America*, *35*(6), 1103–1116.

40. Lison, S., Dietrich, W., & Spannagl, M. (2012). Review article: unexpected bleeding in the operating room: the role of acquired von Willebrand disease. *Anesthesia and analgesia*, *114*(1), 73–81.

41. Charlebois, J., Rivard, G. É., & St-Louis, J. (2018). Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, *57*(6), 721–723.

42. Geraldo, R. B., Sathler, P. C., Lourenço, A. L., Saito, M. S., Cabral, L. M., Rampelotto, P. H., & Castro, H. C. (2014). Platelets: still a therapeutical target for haemostatic disorders. *International journal of molecular sciences*, *15*(10), 17901–17919.

43. Thiele, J., Kvasnicka, H. M., Facchetti, F., Franco, V., van der Walt, J., & Orazi, A. (2005). European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*, *90*(8), 1128–1132.

44. Hasselbalch, H. C., Elvers, M., & Schafer, A. I. (2021). The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*, *137*(16), 2152–2160.

45. Jones, E., Dillon, B., Swan, D., & Thachil, J. (2022). Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. *British journal of haematology*, *199*(3), 313–321.

46. Kander, E. M., Raza, S., Zhou, Z., Gao, J., Zakarija, A., McMahon, B. J., & Stein, B. L. (2015). Bleeding complications in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: prevalence, type, and risk factors in a single-center cohort. *International journal of hematology*, *102*(5), 587–593

47. Finazzi, G., Carobbio, A., Thiele, J., Passamonti, F., Rumi, E., Ruggeri, M., Rodeghiero, F., Randi, M. L., Bertozzi, I., Vannucchi, A. M., Antonioli, E., Gisslinger, H., Buxhofer-Ausch, V., Gangat, N., Rambaldi, A., Tefferi, A., & Barbui, T. (2012). Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*, *26*(4), 716–719.

48. Tefferi, A., Rumi, E., Finazzi, G., Gisslinger, H., Vannucchi, A. M., Rodeghiero, F., Randi, M. L., Vaidya, R., Cazzola, M., Rambaldi, A., Gisslinger, B., Pieri, L., Ruggeri, M., Bertozzi, I., Sulai, N. H., Casetti, I., Carobbio, A., Jeryczynski, G., Larson, D. R., Müllauer, L., … Barbui, T. (2013). Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, *27*(9), 1874–1881.

49. Wolanskyj, A. P., Lasho, T. L., Schwager, S. M., McClure, R. F., Wadleigh, M., Lee, S. J., Gilliland, D. G., & Tefferi, A. (2005). JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *British journal of haematology*, *131*(2), 208–213.

50. Barbui, T., Carobbio, A., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., Antonioli, E., Alvarez-Larrán, A., Rambaldi, A., Finazzi, G., & Barosi, G. (2010). Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*, *115*(4), 778–782.

51. Rottenstreich, A., Kleinstern, G., Krichevsky, S., Varon, D., Lavie, D., & Kalish, Y. (2017). Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *European journal of internal medicine*, *41*, 49–54.

52. Janjetovic, S., Rolling, C. C., Budde, U., Schneppenhem, S., Schafhausen, P., Peters, M. C., Bokemeyer, C., Holstein, K., & Langer, F. (2022). Evaluation of different diagnostic tools for detection

of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Thrombosis research*, *218*, 35–43.

53. Mohri, H., Motomura, S., Kanamori, H., Matsuzaki, M., Watanabe, S., Maruta, A., Kodama, F., & Okubo, T. (1998). Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood*, *91*(10), 3623–3629.

54. Mital, A., Prejzner, W., Świątkowska-Stodulska, R., & Hellmann, A. (2015). Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera - retrospective analysis of 142 consecutive cases. *Thrombosis research*, *136*(4), 754–757.

55. Mital, A., Prejzner, W., Bieniaszewska, M., & Hellmann, A. (2015). Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, *125*(12), 914–920.

56. Mital, A., Prejzner, W., & Hellmann, A. (2015). Acquired von Willebrand Syndrome During the Course of Myelofibrosis: Analysis of 32 Cases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, *24*(6), 1001–1006.