



**T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ VE PRİMER  
MİYELOFİBROZ OLGULARINDA TET2 MUTASYONU**

**Dr. Can Turan**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2012**

**T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ VE PRİMER  
MİYELOFİBROZ OLGULARINDA TET2 MUTASYONU**

**Dr. Can Turan**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2012**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan ve bu mesleği sevmemi sağlayan başta Anabilim Dalı BaŐkanımız ve tez hocam Prof. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya'ya, Prof. Dr. Gökhan Demir'e, Prof. Dr. Mutlu Arat'a, Prof. Dr. Levent Erdem'e, Prof. Dr. Aslı Çurgunlu'ya, Prof. Dr. Hatice Betül Uğur Altun'a, Prof. Dr. Őule Yavuz'a, Prof. Dr. Süheyla Güven Apaydın'a, Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye, Doç. Dr. Murat Akyıldız'a ve Uzm. Dr. Yonca Çağataya'a ayrı ayrı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Veysel Sabri Hançer'e ve Hematoloji servisi çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarım ve hastane çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında her zaman benim yanımda olan aileme en içten teşekkürü borç bilirim.

Dr. Can Turan

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Miyeloproliferatif Hastalıklar	7
2.2. Polistemia Vera	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Tanı	8
2.2.3. Klinik Özellikler	8
2.2.4. Prognoz	12
2.2.5. Tedavi	12
2.3. Esansiyel Trombositemi	14
2.3.1. Epidemiyoloji	14
2.3.2. Tanı	15
2.3.3. Klinik Özellikler	15
2.3.4. Prognoz	16
2.3.5. Tedavi	17
2.4. Primer Miyelofibroz	18
2.4.1. Epidemiyoloji	18
2.4.2. Tanı	19
2.4.3. Klinik Özellikler	19
2.4.4. Prognoz	21
2.4.5. Tedavi	22
2.5. Miyeloproliferatif Neoplazilerde Mutasyonlar	23
2.5.1. JAK2V617F Mutasyonu	23
2.5.2. JAK2 exon 12 Mutasyonu	24
2.5.3. MPL Mutasyonu	24

2.5.4.	LNK Mutasyonu	24
2.5.5.	Casitas B-cell Lenfoma Mutasyonu	25
2.5.6.	SOCS 1,2 ve 3 Mutasyonları	25
2.5.7.	IDH 1/2 Mutasyonları	25
2.5.8.	IKZF Delesyon Mutasyonu	26
2.5.9.	NRAS/KRAS Mutasyonları ve NF1 Delesyon Mutasyonu	26
2.5.10.	TP53 Mutasyonu	26
2.5.11.	RUNX1 Mutasyonu	26
2.5.12.	EZH2 Mutasyonu	27
2.5.13.	ASXL1 Mutasyonu	27
2.5.14.	TET2 Mutasyonu	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	Hastalar ve Takip	31
3.2.	Metod	31
3.2.1.	Genomik DNA İzolasyonu	31
3.2.2.	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	31
3.2.3.	DNA Dizi Analizi	32
3.2.3.1.	Saflaştırma Aşaması	32
3.2.3.2.	Döngü Dizileme (Cycle Sequencing)	33
3.2.3.3.	NaAc İle Saflaştırma	33
3.3.	İstatiksel Analiz	34
4.	BULGULAR	35
5.	TARTIŞMA	68
6.	SONUÇLAR	74
7.	KAYNAKLAR	75
	ÖZGEÇMİŞ	87

## KISALTMALAR

- AML:** Akut miyeloid lösemi  
**ASXL:** Additional sex-comb like  
**BFU-E:** Burst forming unit- eritroid  
**CFU-E:** Colony forming unit -eritroid  
**DNA:** Deoksiribonükleik asit  
**ECGF:** Endoteliyal hücre büyüme faktörü  
**EGF:** Epidermal büyüme faktörü  
**EPO:** Eritropoietin  
**ET:** Esansiyel Trombositemi  
**EZH:** Enhancer of Zeste homolog  
**FGF:** Fibroblast büyüme faktörü  
**FGFR:** Fibroblast büyüme faktör reseptörü  
**G-CSF:** Granülosit stimüle edici faktör  
**GM-CSF:** Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör  
**Hb:** Hemoglobin  
**hCM:** Hidroksimetil sitozin  
**IDH:** İzositrat dehidrogenaz  
**IKZF:** İkaros Familiy Zinc Finger  
**JAK:** Janus Kinaz  
**JH:** Janus homoloji  
**KML:** Kronik miyelositer lösemi  
**KMML:** Kronik miyelomonositer lösemi  
**LAP:** Lökosit alkalen fosfataz  
**LDH:** Laktat dehidrogenaz  
**LNK:** Lenfosit spesifik adaptor protein  
**mC:** Metil sitozin  
**MCV:** Kırmızı hücre hacmi  
**MDS:** Miyelodisplastik sendrom  
**MPL:** Miyeloproliferatif lösemi virüs onkojen

**MPN:** Miyeloproliferatif neoplazi  
**PDGFR:** Platelet derived growth faktör  
**PMF:** Primer miyelofibroz  
**PRC:** Polcomb represiv complex  
**PV:** Polisitemia vera  
**PZR:** Polimeraz zincir reaksiyon  
**RUNX:** Runt related transcription factor  
**SOCS:** Suppressor of cytokine signaling  
**TET:** Ten eleven translocation  
**TGF:** Transforming growth factor  
**TPO:** Trombopoietin  
**TYK 2:** Tirozin kinaz 2  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**vWF:** von Willebrand Faktör

## ÖZET

### **Esansiyel Trombositemi ve Primer Miyelofibroz Hastalarında *TET2* Mutasyonu**

**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML)-dışı miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) başlıca polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) olarak gruplandırılır. PV eritrosit kitlesinde artış, ET trombosit sayısında artış, PMF ise kemik iliğinde fibrozis ile karakterizedir. 2005 yılında tanımlanan JAK2V617F mutasyonu ile PV hastalarının %95-98'inde, ET ve PMF hastalarının %50'sinde klonal gelişimi göstermek mümkün olmuştur. Daha sonra PV'de JAK2 exon-12 mutasyonları, PMF ve ET'de MPL mutasyonları tanımlanmıştır. MPN hastalarında olduğu gösterilen mutasyonlardan biri de *TET2* mutasyonudur. *TET2* metilsitozine hidroksil eklenmesini sağlayan 2-oksoogluterat ve Fe (II)-bağımlı hidroksilaz enzimlerini kodlayan bir gen dizisidir. İlk kez 2009 yılında tanımlanan *TET2* mutasyonu birçok miyeloid hastalıkta gösterilmiştir. *TET2* mutasyonunun sıklığı PV'de %15, ET'de %4-11, PMF'de %19 oranında bulunmuştur. *TET2* mutasyonunun prognostik öneminin olduğuna dair bulgular olmasına karşın bu konuda yeterli veri mevcut değildir. Bu çalışmada T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan KML dışı MPN hastalarında *TET2* mutasyonunun belirlenmesi ve *TET2* mutasyon varlığının hastaların klinik bulguları üzerine etkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya WHO kriterlerine göre 35 ET ve 10 PMF olmak üzere toplam 45 Ph (-) MPN hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bilgileri kayıt altına alınmıştır. Venöz kandan DNA izolasyonu yapılarak dizi analizi yöntemiyle *TET2* mutasyonu çalışılmıştır. İstatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde bağımsız t testi, ki-kare testi ve göreceli orantı (OR) kullanılmıştır.

**Bulgular:** ET hastalarının %45,7'sinde (16/35) ve PMF hastalarının %70'inde (7/10) *TET2* mutasyonları saptanmıştır. *TET2* mutasyonu pozitif hastalarda I1762V, M1907T, L1721W, H1778A, C1298Y, Q1828X mutasyonları olmak üzere toplam 6 adet *TET2* mutasyonu belirlenmiştir. *TET2* gen bölgesinde saptanan bu gen değişimlerinden L1721W ve I1762V'nin genetik polimorfizm olma olasılığı mevcuttur. ET ve PMF hastalarımızda *TET2* mutasyon sıklığının yaş ve cinsiyet farkı göstermediği tespit



edilmiştir. ET hastaları için başlangıç dalak boyutu ile *TET2* mutasyonu arasında ilişki bulunmuştur ( $p=0,011$ ). *TET2* mutasyonu olan ET hastalarında kemik iliği biyopsilerinde yüksek dereceli fibrotik değişiklik görülme olasılığı artmış bulunmuştur ( $p=0,011$ ). Ayrıca *TET2* mutasyonu olan hastalarda arteriyel tromboz ve kanama komplikasyonu görülme olasılığının *TET2* mutasyonu olmayan hastalara göre artmış olduğu sonucuna varılmıştır (ET için sırası ile OR:2,59, OR:1,7; PMF için sırası ile; OR:1,6, OR:1,6). Çalışmamızda JAK2V617F ve *TET2* mutasyonu birlikteliği ile artmış dalak boyutu arasında ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Her iki mutasyonun birlikte olduğu hastalarda arteriyel tromboz ve kanama komplikasyonu görülme olasılığı artmaktadır (ET için sırası ile OR:3,85, OR:2,8; PMF için sırası ile OR:3,67, OR:3,67). Bu oranlar tek başına *TET2* mutasyonu varlığından fazladır. ET hastalarında çift *TET2* mutasyonu varlığının trombozitoz derecesi ve splenomegali ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,008$ ,  $P=0,021$ ).

**Sonuç:** ET ve PMF hastalarında *TET2* gen bölgesinde çok sayıda gen değişimi gösterilmiştir. Bunların bir kısmının polimorfizm olma olasılığı mevcuttur. Bununla birlikte; tanımlanan gen bölgesinden bir kısmının hematolojik kanserler ile ilişkisi daha önceden gösterilmiştir. Bulunan tüm *TET2* mutasyonları birlikte değerlendirildiğinde *TET2* mutasyonlarının özellikle dalak boyutu, fibroz derecesiyle ilişkili olduğu; arteriyel tromboz ve kanama olasılığını arttırdığı gösterilmiştir. PMF hastaları için *TET2* mutasyonlarının varlığı özellikle dalak boyutunu, arteriyel tromboz ve kanama görülme olasılığını artırmaktadır. JAK2V617F ile beraber *TET2* mutasyonu görülme durumunda komplikasyonların görülme olasılığı daha da yüksektir. ET hastalarında çift *TET2* mutasyonları varlığı trombozitoz derecesi ve splenomegali ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın verileri *TET2* mutasyonlarının ET ve PMF hastalarında komplikasyonları arttırdığını işaret etmektedir. Daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalar *TET2*'nin hastalık patogenezindeki rolünü ortaya koyacaktır.

## SUMMARY

### ***TET2* Mutations in essential thrombocytemia and primary myelofibrosis cases**

**Aims:** Myeloproliferative neoplasms other than CML are grouped as polycythemia vera (PV), essential thrombocytemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). PV is associated with increase in red cell mass and ET is associated with increase in numbers of thrombocytes. In addition PF is characterized by fibrosis of bone marrow. By the identification of JAK2617f mutation in 2005; the explanation of the clonal proliferation in 90-95% of PV, 50% of ET and 50% of PMF have been possible. Thereafter JAK exon-12 mutations for PV and MPL mutations for ET and PMF have been defined. However the clonal proliferation in approximately half of the PV and PMF cases have been undetermined. One of the mutations which identified in MPNs is *TET2* mutation. The *TET2* gene codes for a 2-oxoglutarate and Fe(II) –dependent hydroxylase that is able to hydroxylate methylated cytosine. Its is first defined in 2009. In addition sequencing of *TET2* led to the identification of *TET2* in every myeloid disorders. *TET2* mutations is found positive in 15% of PV, 4-11% of ET and 19% of PMF patients. According to few cases, *TET2* mutations have prognostic value. The purpose of this research is the determination of *TET2* mutations and clinical relevance of *TET2* in the 35 ET and 10 PMF patients who are followed up in T.C. İstanbul Bilim University Avrupa Florence Nightingale Hospital Research and Practice Center Hematology Clinic.

**Material and methods:** 35 ET ve 10 PMF patients are included to this research according to WHO criteria. Patients' demographic informations and clinical and laboratory findings were registered. The patients' DNAs were isolated from venous blood samplings and *TET2* mutations were defined by sequence analysis. Datas were evaluated and t test, chi-square test and Odds Ratio were performed for statistical analysis.

**Results:** *TET2* mutations were found in 47,5% (16/35) of ET patients and 70% of PMF patients. Six mutations were defined in patients who were found *TET2* positive. These mutations were I1762V, M1907T, L1721W, H1778A, C1298Y and Q1828X. L1721W and I1762V have chance to be genetic polymorphism. The frequency of *TET2* mutation was not statistically different between males and females. We demonstrated a correlation between initial spleen size and *TET2* mutations for patients with ET (p=0.011). Rate of high grade fibrotic changes is found more often in bone marrow biopsy

examination in *TET2* mutations positive ET patients ( $p=0,011$ ). Furthermore, complications including arterial thrombosis and bleeding are found more frequent in *TET2* mutations positive ET and PMF patients than negative ones (for ET relatively OR:2,59, for PMF relatively OR:1,7; OR:1,6, OR:1,6). In our study we discovered that togetherness of JAK2V617F and *TET2* mutations associates bigger spleen size ( $p=0,001$ ). Also, risks of arterial thrombosis and bleeding are found increased in patients who have both mutations (for ET, relatively OR:3,85, OR:2,8; for PMF, relatively OR:3,67, OR:3,67). These rates are higher than only *TET2* mutations positive patients.

**Conclusion:** We demonstrated much higher *TET2* mutations in patients with ET and PMF. We firstly suggest possibility of polymorphism with these high rates. Positivity of *TET2* mutations are correlated with especially spleen size and rate of fibrosis for patients with ET; and these mutations increase risk of arterial thrombosis and bleeding. For patients with PMF, positivity of *TET2* mutations increase spleen size and also risk of arterial thrombosis and bleeding. In both illnesses, togetherness of JAK2V617F and *TET2* is associated with increased risk of complications. Double *TET2* mutations positivity are correlated with severity of thrombocytosis and splenomegaly for patients with ET. This situation is found araised risk of arterial thrombosis and bleeding for patients with both ET and PMF.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), kemik iliğinde her üç hücre serisinde klonal çoğalmayla karakterize hastalıklar grubunu oluşturur. Bu hastalık grubundan kronik miyeloid lösemi (KML) ‘Philadelphia kromozomu’ ve bunun onkogeni BCR-ABL pozitif klondan gelişir, ön planda lökositoz ile kendini gösterir, lösemi dönüşüm riski yüksektir (1). KML-dışı miyeloproliferatif neoplaziler başlıca polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) olarak gruplandırılır. PV eritrosit kitlesinde artış, ET trombosit sayısında artış, PMF ise kemik iliğinde fibrozis ile karakterizedir (2). KML dışı miyeloproliferatif hastalıkların tanısı için reaktif eritrositoz ve trombositozun dışlanması çok önemlidir. 2005 yılında tanımlanan JAK2V617F mutasyonu ile PV hastalarının %95-98’inde, ET ve PMF hastalarının %50’sinde klonal gelişimi göstermek mümkün olmuştur (3-7). Daha sonra PV’de JAK exon-12 mutasyonları, PMF ve ET’de MPL mutasyonları tanımlanmıştır (8). Ancak ET ve PMF’de hala hastaların neredeyse yarısında klonal gelişimi gösteren mutasyon saptamak mümkün olamamaktadır.

*TET2* geni 9 eksondan oluşur. Metilsitozine hidroksil eklenmesini sağlayan 2-oksogluterat ve Fe (II)-bağımlı hidroksilaz enzimlerini kodlayan bir gen dizisidir (9-11). MPN, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında Delhommeneau ve ark. tarafından 2009 yılında ilk kez tanımlanmıştır (12). Sonrasında *TET2* dizi analizi ve genin belirlenmesi birçok miyeloid hastalıkta tanımlanmasını sağlamıştır. *TET2* mutasyonunun sıklığı PV’de %15, ET’de %4-11, PMF’de %19 oranında bulunmuştur (13). Bununla birlikte JAK2617F mutasyonu ile beraber bulunan *TET2* mutasyonunun klonal değişim üzerinde sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (12,14). *TET2* mutasyonunun prognoza olumsuz etkilerininin olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur (15). Sonuç olarak *TET2* mutasyonunun prognostik öneminin olduğuna dair bulgular olmasına karşın tüm dünyada hala sınırlı sayıda çalışma mevcut olup ülkemizde bu yönde yapılmış çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji Polikliniği’nde takip edilmekte olan KML dışı MPN hastalarında *TET2* mutasyonunun belirlenmesidir. *TET2* mutasyonu dizi analizi yöntemiyle tespit edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bilgileri kayıt altına alınmıştır. Venöz kandan DNA izolasyonu yapılarak dizi

analizi yöntemiyle *TET2* mutasyonu çalışılmıştır. *TET2* mutasyon varlığının hastaların klinik bulguları üzerine etkileri araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Miyeloproliferatif Hastalıklar

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) pluripotent hematopoietik kök hücredeki bozukluk nedeni ile ortaya çıkan, hematopoietik hücre dizi öncü hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile birlikte sekonder miyelofibrozis ve nadiren de lösemik dönüşümle karakterize klonal hematolojik hastalıklardır (16). MPN'lerde hematopoietik büyüme faktörlerinin klonal sürecin gelişimine katkısı gösterilmemiştir. MPN'ler büyüme faktörüne gereksinimi olmayan hematopoietik koloni oluşumu ile karakterizedir (17).

MPN geleneksel olarak 'klasik' ve 'atipik' olarak sınıflandırılırdı. Klasik MPN; Philadelphia (Ph) translokasyonu ve bcr-abl füzyon geni taşıyan kronik miyeloid lösemi (KML) ve Ph-negatif polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozisten (PMF) oluşur. Atipik MPN grubunda ise daha nadir görülen kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, hipereozinofilik sendrom, sistemik mastositoz ve sınıflandırılmamış MPN yer alır (18,19).

Kronik miyeloid neoplazilerin sınıflandırması 2008 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından revize edilmiş ve eskiden miyeloproliferatif hastalık olarak isimlendirilen bu grup bozukluklardaki hastalıklar miyeloproliferatif neoplaziler şeklinde yeniden adlandırılmıştır. Bununla birlikte, Philadelphia (Ph) kromozomu ve bcr/abl translokasyon varlığı ve kendine özgü klinik özellikleriyle KML ayrı bir hastalık olarak görülmektedir (Tablo1) (20,21).

PV ilk defa, 1892 yılında; PMF da aynı yıllarda, ET ise 1930'larda tanımlandı. 1951 yılında William Dameshek miyeloproliferatif bozuklukları ilk kez bir hastalık grubu olarak tanımlamıştır. KML, PV, ET, PMF ve eritrolösemi bu gruptaki hastalıklar olarak değerlendirmiştir (22). Yıllar içerisinde eritrolösemi, akut eritroid lösemi veya onun varyantları olarak tekrar tanımlanmıştır. Diğer 4 hastalık ise klasik MPN olarak adlandırılmıştır (23). 1960 yılında Philadelphia kromozomu ve 1980 yılında Philadelphia kromozomu üzerine yerleşmiş onkojenik mutasyon, BCR-ABL'nin tanımlanması ile KML bu gruptan ayrılmıştır (24,25).

**Tablo I. Miyeloid neoplazmların 2008 (WHO) sınıflandırma şeması**

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

## **2.2. Polisitemia Vera**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Polisitemia vera (PV) başta kırmızı kan hücreleri olmak üzere her üç hematopoyetik hücre serisinin aşırı üretimi ile karakterize, kazanılmış miyeloproliferatif bir bozukluktur. Yıllık insidansı 100.000’de 0.5-2’dir. Erişkin yaş gurubundaki yıllık insidansı 100.000’de 18’dir (26). Doğu Avrupa Yahudilerinde daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 60 olmakla

birlikte yetişkinler arasında sık görüldüğü hiçbir özel yaş gurubu bulunmamaktadır. Erkeklerde daha çok görülür (27).

PV olgularının kemik iliği örneklerinden elde edilen kolonilerde normal Epo duyarlılığı olan “burst forming unit-eritroid” (BFU-E) kolonilerinin yanı sıra Epo olmadan çoğalan koloniler de gösterilmiştir (28). Normal eritroid progenitör hücrelerin aksine, PV eritroid progenitör hücreleri insülin-like büyüme faktörü I'e karşı olan hipersensitiviteye bağlı olarak eritropoetin yokluğunda in vitro olarak büyümektedir. Bununla birlikte PV olgularında trombositlerde TPO reseptör seviyesinde azalma, Bcl-x regülasyon bozukluğu, eritrosit öncülerinde (BFU-E, CFU-E) protein tirozin fosfataz ekspresyonu artışı, periferik kan granulositlerinde polistemia rubra vera (PRV)-1 geni aşırı ekspresyonu, 9p kromozomunda heterozigozite kaybı gibi anormallikler de tanımlanmıştır (29-31). Transforme olmuş hematopoietik progenitör hücreleri klonal hakimiyet gösterirler ve bilinmeyen bir mekanizmayla çevresel kan elemanları yalnızca bu klondan gelen hücrelerden oluşurlar (32).

JAK2V617F mutasyonunun bulunması PV hastalığının gerek patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekse tanı kriterlerinde revizyona gidilmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

### **2.3.2. Tanı**

2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri günümüzde en çok kullanılan tanı sistemidir (20) (Tablo II).

### **2.2.3. Klinik Özellikler**

PV çoğu olguda asemptomatik olup rutin yapılan laboratuvar analizleri sırasında tesadüfen bulunan hemoglobin yüksekliği sonucu saptanır. PV semptomları artmış kan viskozitesine, splenomegaliye, kanama ve hipermetabolik olaylara bağlı olabilir (33). En sık görülen semptomlar; baş ağrısı (%48), halsizlik (%47), kaşıntı (%43), baş dönmesi (%43), kilo kaybı (%29), parestezi (%29), nefes darlığı (%26), eklem semptomları (%26), epigastrik rahatsızlık hissidir (%24) (34).



**Tablo II. WHO 2008 PV sınıflandırması**

**Major kriterler:**

- 1- Artmış kırmızı hücre kitlesi: Ortalama değerden %25 fazla veya erkekte hemoglobinin >18,5 G/dL, kadında >16,5 g/dL veya yaş, cinsiyet ve yaşanan irtifaya göre hesaplanmış referans aralığının %99'undan büyük hemoglobin değeri
- 2- JAK2V617F veya benzer mutasyon varlığı

**Minör kriterler:**

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

**Tanı:** Her iki major ve bir minör kriter ya da ilk major kriter ve 2 minör kriter bulunmasıyla tanı konur.

Artmış eritrosit kitlesi kan viskozitesinin artmasına yol açar. Baş ağrısı, baş dönmesi, tinnitus, bulanık görme, senkop atakları, parmak uçlarında uyuşma, halsizlik ve efor dispnesi artan kan viskozitesinin yol açtığı başlıca belirti ve bulgulardır. Bunların arasında baş ağrısı en sık rastlanılan semptomdur (33,35). PV'de trombotik olaylar sık görülür. Bu durum artmış kan viskozitesi, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon sistemini uyarılması ile ilişkilidir. PV'de ortalama üç olgudan birinde gözlenen trombotik olaylar hastalar için önemli mortalite ve morbidite sebebidir (36). İnme, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve Budd-Chiari sendromu başlıca trombotik komplikasyonlardır (37,38). Batın içi tromboz gelişen tüm hastalarda, özellikle splenomegaliye rağmen hemogram değerleri normal veya yüksek ise mutlaka MPN akla gelmelidir. Hiperviskoziteye bağlı gelişebilen anjina pectoris ve nörolojik bulguların sorgulanması önemlidir.

Splenomegali olguların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve sol üst kadranda hassasiyet, erken doyumluk, ağrı ve şişkinlik gibi belirtiler verebilir. Hepatomegali %40 olguda görülür.

Tromboz ile çelişkili görülmekle birlikte PV hastalarında kanama sık görülür (39). Daha çok cilt, mukoz membran ve gastrointestinal sistemde görülür. Gastrointestinal kanamalar şiddetli olabilir. Edinsel von Willebrand hastalığı, kalitatif trombosit bozukluğu,

aspirin kullanımı ve artmış peptik ülser insidansı bu kanamaların en önemli sebepleridir (36).

Hiperürisemi sıkça görülür; hastalarda buna bağlı olarak gut ve böbrek taşları ortaya çıkabilir. Hipermetabolizma nedeni ile gece terlemeleri ve kilo kaybı olabilir.

Pletore sık görülen bir bulgudur. Banyo sonrası ortaya çıkan kaşıntı (akuojenik pruritis) PV'nın klasik belirtisidir ve hastaların %40'ında görülmektedir (40). Aspirine yanıtı, parmak uçlarında belirginleşen kırmızılık ve yanma hissi olan eritromelalji PV'da görülebilen bir diğer bulgudur ve çoğunlukla trombosit sayısının yüksek seyrettiği olgularda görülür (41). Ekimoz edinsel kanama bozukluğu olanlarda sıktır. Bunun dışında kuru deri, egzema, akneiform ve ürtikeryal değişiklikler, akne rozase, akne ürtikata, ürtikerya pigmentosa, lösemi kutise benzer nodüler erupsiyonlar görülebilir (33).

Hipertansiyon PV'lı hastalarda sık görülür. Sistolik kan basıncı yüksekliği (>140 mmHg) %72, diyastolik kan basıncı yüksekliği (>90mmHg) %32 oranında görülür (43). PV'lı hastalarda kapak problemlerinin görülme sıklığının artmış olduğuna dair çalışmalar olsa da aksini söyleyen çalışmalar çoğunluktadır. PV'lı hastalarda normal popülasyona göre miyokard enfarktüs riskinde artış mevcuttur (42).

PV'nın en temel laboratuvar bulgusu artmış hemoglobin ve eritrosit sayısıdır. Geçmişte tanı kriterleri içerisinde gösterilen artmış eritrosit kitlesi, pahalı ve standardizasyonu zor bir işlem olması nedeni ile günümüzde yerini hemoglobin artışına bırakmıştır. Hemoglobin değeri 16,5 mg/dl'den fazla olan (hematokrit >% 50) kadınlar ve 18,5 mg/dl'den fazla olan (hematokrit >% 56) erkekler için eritrosit kitlesinin arttığı gösterildiği için, klinik pratikte bu değerlerin üzerindeki ölçümler saptandığında eritrosit kitlesi artmış olarak kabul edilmektedir (44). Demirin artmış eritrosit kitlesince harcanması, tekrarlanan flebotomiler ve gastrointestinal sistemden kayıp nedeni ile hipokromi, mikrositoz ve poikilositoz izlenebilir. Serum demir seviyesi azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış ve ferritin azalmış olarak saptanır. Postpolisitemik miyeloid metaplazi safhasında belirgin anizopoikilositoz ve gözyaşı damlası şeklinde eritrositler gözlenir (36). Retikülosit yüzdesi hafifçe artmıştır. Hastaların yarısında lökositlerde ön planda miyelosit ve metamiyelositler olmakla birlikte artış söz konusudur. Bazofili ve eosinofili genellikle mevcuttur (36). Lökositoz PV ilişkili tromboz için önemli bir risk faktörüdür (45). Lökosit alkalin fosfat düzeyi artmıştır (36). Eritrosit kitlesi arttığı için plazma oranı azalır, in vitro testlerde PT, aPTT yalancı olarak uzun bulunabilir. Trombosit

morfolojisi normal olmakla beraber orta dereceli bir trombositoz hastaların %80'inde görülmektedir. Serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksek bulunur. Serum B12 vitamini düzeyi transkobalamin artışı nedeni ile yüksek bulunabilir (46). EPO seviyesi PV'lı hastaların %80'inde düşük bulunur ve bu durum sekonder polisitemi olgularından ayırımını sağlar (47).

Kemik iliği hiperselülerdir. Eritroid seri başta olmak üzere tüm hücre serilerinde artış söz konusudur. Retikülin lif artışı bulunur ve kemik iliği demir depoları tükenmiştir (48,49).

#### **2.2.4. Prognoz**

PV tanısı olan ve tedavi edilmeyen semptomatik hastalarda ciddi komplikasyonlara bağlı ölümler görülmekle birlikte tedavi ile yaşam süresi 10 yılın üzerinde olmaktadır (49). Tedavi görmeyen hastalar için mortalite 1,6 kat artmaktadır. Ölüm sebeplerinin çoğunluğunu kardiyovasküler olaylar oluşturmakla beraber tromboz (%29) oluşturmaktadır. Bunu sırası ile hematolojik malignansiler (%23), hematolojik olmayan malignansiler (%16), hemorajiler (%7) ve miyelofibroz (%3) izlemektedir (43).

Hastalık seyrinde akut koroner sendrom ve inme olmak üzere, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hepatik ven trombozu gibi komplikasyonlar görülebilir (44). Klinik çalışmalar ileri yaş ve geçirilmiş tromboz öyküsünün kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur (50,51).

PV'de hastalığın miyeloid metaplazili miyelobroza veya lösemiye dönüşümü olası bir mortalite nedenidir (52). İleri yaş (> 70 yıl) ve hidroksiüre dışındaki sitoredüktif ilaçlarla tedavi edilmiş olmak akut lösemi ya da MDS gelişimi için anlamlı risk teşkil etmektedir (40,51). Sekonder miyelofibroz gelişimi için ise ileri yaş (> 60 yıl) ve hastalığın süresi risk oluşturmaktadır. Hastalık süresinin 10 yılı aşması durumunda miyelofibroz gelişimi için relatif risk 15,2 olarak gösterilmektedir (39).

#### **2.2.5. Tedavi**

PV, genellikle klinik gidişatın onlarca yıl sürebildiği, asemptomatik olabildiği gibi komplikasyonlarla birlikte agresif seyredabilen bir hastalıktır. Trombotik olaylar, kanama, miyelofibroz, akut lösemi ve diğer malignansiler gibi komplikasyonlardan korunma ve semptomların giderilmesi tedavinin amaçlarıdır (39). Hemoglobini seviyesini erkeklerde

14g/dl ve kadınlarda 12 g/dl'de tutmaya çalışmak, trombotik komplikasyonlardan kaçınmak için zorunludur (26). Bu nedenle çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. PV tedavisi için hastalık aktivitesine ve risk faktörlerine göre çeşitli algoritmalar belirlenmiştir. (Tablo III) (34).

**Tablo III. PV'da risk kategorileri ve tedavi yönetimi**

**A- Düşük risk:** Düşük doz aspirin + Flebotomi

**B- Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup> den fazla:** Düşük doz aspirin (edinsel von Willebrand hastalığı yok ise) + Flebotomi

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

Flebotomi PV'nın primer tedavisidir. Hatta 50 yaşın altında ve tromboz öyküsü olmayanlarda tek başına tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (52). Her 2-3 günde bir 250-500 ml kan alınarak hematokrit seviyesi %42-45 düzeyine indirilmeye çalışılır (53). Sonrasında bu düzeyi korumaya yönelik ihtiyaca göre flebotomi uygulanmalıdır.

Hidroksiüre PV tedavisi için en sık kullanılan miyelosupresif ajandır. Kısa etki süresi ve alkilleyici ajan olmadığından diğer miyelosupresif ilaçlara göre lösemik dönüşüm potansiyelinin düşük olması avantajlarıdır (54). Önerilen doz 10-30 mg/kg/gündür. Klinik gereksinime göre doz ayarlaması yapılır.

Hidroksiüre ile hastalık kontrolü sağlanamayan veya tolere edemeyen bireylerde, gebelerde ve tedaviye dirençli kaşıntılı hastalarda bir diğer tedavi seçeneği interferon alfa'dır. Ancak fiyatı ve yan etki profili açısından dezavantajlıdır. Rekombinant interferon alfa haftada 3 kez 3 milyon ünite başlangıç dozunda uygulanır ve %50'nin üzerinde terapotik yanıt sağlamaktadır (55,56).

Düşük doz aspirin (40-325mg/gün) tromboz gelişimini önlemekte ancak daha yüksek dozlarda kanama riskini anlamlı olarak artırmaktadır (57). Trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde olan ve edinsel von Willebrand sendromu gelişen hastalarda

aspirin ile kanama riski daha fazladır. Aspirinin bir diğere faydası ise bir vazomotor bozukluk olan eritromelalji tedavisi için bir alternatif olmasıdır.

Anagrelid seçici olarak trombosit üretimini inhibe etmesi ile etkisini gösterir. Hidroksiüre ve interferona refrakter olgularda tercih edilir (58). 2 mg/gün (0,5 mg p.o., 6 saatte 1) dozunda kullanılır. Özellikle yaşlı ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (59).

Radyoaktif fosfor ve diğere alkilleyiciler lösemik transformasyon ve miyelofibroza gidiş açısından riskli olduklarından tercih edilmezler. Bununla birlikte bu etkilerinin geç dönem olması sebebi ile yaşam beklentisi 10 yıldan kısa olan refrakter hastalar için denenebilirler (60). JAK2 inhibitörleri post-polisitemik miyelofibroz olgularında gündeme gelebilir.

## **2.3. Esansiyel Trombositemi**

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Esansiyel trombositemi etyolojisi bilinmeyen, pluripotent hematopoietik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, klinik olarak açıklanabilir bir neden olmaksızın trombosit sayısındaki belirgin artış ile karakterize hematolojik klonal bir hastalıktır (61). ET'nin tahmin edilen yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 2,5'dir (26). Daha çok yaşlı hastalarda görülür. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 50-60'tır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla gözlenir (62).

Ailesel otozomal dominant ET'de TPO veya c-Mpl genlerindeki aktive edici mutasyonlar TPO ilişkili trombozitoza neden olmaktadır. Trombopoietinin (TPO) ve trombopoietin reseptörünün (c-Mpl) ET patogeneziğine katkısı gösterilebilmiş değildir (63). Bir başka deyişle ailesel olgular dışındaki ET olgularında TPO ve c-MPL mutasyonlarının rolü olduğuna dair bulgu yoktur. ET hastalarında serum TPO seviyeleri beklenmedik şekilde normal veya yüksek izlenmiştir (64). Bu nedenle reaktif trombozitoz olgularından ayırıcı tanıda kullanılacak bir parametre değildir.

JAK2 mutasyonu ET'li hastaların %50'sinde bulunur (65). Kromozomal anormallik olguların %5,3'ünde görülmüştür. 1q, 20q, 21q anormallikleri görülebilir ancak bunlar ET'ye spesifik değildir (66)

### 2.3.2. Tanı

Esansiyel trombositemi tanısı reaktif trombositoz ve kronik miyeloid bozuklukların varlığının dışlanması ile konulur (67). Tanı kriterleri oluşturulurken de bu özellik dikkate alınarak diğer sebeplerin dışlanması da kriterler içerisinde yerini almıştır. Sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan kriterler kullanılmaktadır (Tablo IV) (20).

**Tablo IV. 2008 WHO Esansiyel Trombositoz sınıflandırma kriterleri**

1. Trombosit sayısının  $>450,000/\mu\text{L}$  olması ve sürekli yüksek seyretmesi
2. Kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde megakaryositik hiperplazi
3. Rutin sitogenetik çalışmada Ph kromozomunun, ya da sitogenetik olarak maskelenmiş KML olguları için BCR/ABL füzyon geni bulunmaması
4. JAK2V617F veya diğer klonal bir belirteçin gösterilmesi veya JAK2V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması
5. Enfeksiyon, enflamasyon ve diğer reaktif trombositoz nedenlerinin bulunmaması
6. MDS veya PMF için periferik kan, kemik iliği ve karyotipik kanıtların bulunmaması
7. Demir depolarının normal olması (normal serum ferritin değeri ve ortalama kırmızı hücre hacminin (MCV) normal olması)
8. Kırmızı hücre kitlesinin normal olması

### 2.3.3. Klinik Özellikler

ET hastalarının yarısı asemptomatik olup rutin kan tahlillerinde görülen trombositoz ile tanı alırlar. Diğer yarısında sıklıkla baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral paresteziler, livedo retikularis, eritromelalji ve görme bozuklukları gibi vazomotor semptomlar ve trombohemorajik komplikasyonlar görülür (68). ET için spesifik bir semptom veya bulgu yoktur.

Hastaların yaklaşık üçte birinde mikrovasküler oklüzyonlar meydana gelir. Parmaklarda akrosiyanoz, nekroz ve gangren görülebilir. Tıpkı PV'da olduğu gibi

eritromelalji sık görülen bir bulgudur. Migren, geçici iskemik ataklar ve atipik göğüs ağrıları gözlenebilir (69-71).

Hastaların yaklaşık dörtte birinde izlem süresince büyük damar trombozları görülmektedir. Büyük damar trombozları daha çok alt ekstremitelerde olsa da koroner arterler, renal ve mezenterik arter tutulumları da görülebilir. %4 oranında Budd-Chiari sendromu görülmektedir (72). Trombohemorajik hadiselerle ilgili olarak hastalarda baş ağrısı, geçici iskemik ataklar, görme bozuklukları ve nöbet gibi nörolojik bulgular gözlenebilir.

Trombosit işlev bozukluğu, edinsel vWF eksikliği ve tedavi için kullanılan ilaçların bir sonucu olarak özellikle gastrointestinal sistem, cilt ve mukozalarda boyutu büyük olmayan kanamalar görülebilir (56). Bununla birlikte majör kanama sıklığı %5 civarındadır.

ET'nin en önemli fizik muayene bulgusu hastaların %25-48'inde gözlenebilen splenomegalidir (73). Hepatomegali ve lenfadenopati nadir bulgulardır. Parmak uçlarında renk değişikliği, eritromelalji ve gangrenler cilt bulgusu olarak görülebilir.

Trombosit sayısı hastaların tümünde  $450.000/mm^3$ 'den, çoğunda  $1.000.000/mm^3$  fazladır. Hemoglobin genellikle normaldir. Anemi görülebilir. Nötrofilik lökositoz görülür. Lökosit formülünde sola kayma, eozinofili ve bazofili sıklıkla görülür. Dev trombositler gözlenebilir (74). Lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru normal veya yüksektir. LDH ve ürik asit yüksek olma eğilimindedir. Belirgin trombositozu olan olgularda psödohiperkalemi görülebilir. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir, ancak uzamış kanama zamanı ve bozulmuş trombosit agregasyonu gibi trombosit fonksiyonu anormallikleri görülebilir (75).

Kemik iliği hiperselülerdir ve belirgin megakaryosit artışı dikkat çekicidir. Artmış ploidiye sahip dev megakaryositler kümeleşmiş olarak görülür. Sıklıkla eritroid ve granulositer dizi hiperplaziye eşlik eder. Hafif düzeyde fibrozis görülebilir. Fibrozisin belirgin olması ET aleyhine bir bulgudur, PMF'nin erken evrelerini düşündürür. Demir skoru yüksektir (76).

#### **2.3.4. Prognoz**

ET tanılı hastaların ortalama yaşam süresi 15 yılın üzerindedir. Bir başka deyişle komplikasyonların kontrole alındığı durumlarda normal yaşam süresine sahiptirler (77).

AML ve miyelofibroz gelişimi nadirdir ancak anemisi olan ve trombosit sayısı 1.500.000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda risk %6,5'e kadar yükselir (78). Bununla birlikte ileri yaş, lökositoz, sigara kullanımı, diyabetes mellitus ve venöz tromboz öyküsü de lösemik dönüşüm ve miyelofibroz için suçlanan faktörlerdir. JAK2 ile prognostik ilişkinin varlığını gösteren çalışmalar olsa da JAK2 ile lösemik dönüşüm riskinde artış gösterilememiştir.

ET için trombotik komplikasyonlar hemorojik komplikasyonlardan çok daha önemlidir. ET hastalarının %20 kadarının trombotik olaylar ile prezente olduğu bilinmektedir. Tromboz için risk faktörleri 60 yaş üzerinde olmak, tromboz öyküsü ve uzun süreli trombositoz olarak sıralanabilir. Lökositoz trombotik komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür. Hastaların ancak %5 kadarında majör kanama olmaktadır. Trombosit sayısı düşük hastalarda düşük doz aspirin kullanımının kanama üzerinde etkisi gösterilememiştir (79-82).

### 2.3.5. Tedavi

Trombozun en önemli komplikasyon olduğu düşünülerek ET tedavisi için hastalık aktivitesine ve risk faktörlerine göre çeşitli algoritmalar belirlenmiştir (Tablo V) (34).

**Tablo V. ET'da risk kategorileri ve tedavi yönetimi**

<p><b>A- Düşük risk</b> ( 60 yaş altı, tromboz öyküsü olmayan, trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup>'den az) : Düşük doz aspirin</p> <p><b>B- Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup> den fazla:</b> Düşük doz aspirin (edinsel von Willebrand hastalığı yok ise)</p> <p><b>C- Yüksek risk</b> ( 60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü): Düşük doz aspirin + Hidroksiüre</p>
---

Tromboz komplikasyonlarının önlenmesinde düşük doz aspirin önemli bir tedavi şeklidir. 40-325 mg/gün olarak önerilir. Özellikle yüksek trombosit seviyelerinde edinsel von Willebrand hastalığı olduğu durumlarda kanamaya yol açabileceğinden dikkatli



kullanılması önerilmektedir. Rekürren trombotik komplikasyonlar, özellikle digital ve serebrovasküler iskemi geçiren hastalarda aspirin idamede kullanılmalıdır.

Non-alkilleyici miyelosupresif bir ajan olan hidroksiüre başlangıç tedavisi olarak ve yüksek riskli hastalarda kullanılması yönünden iyi bir seçenektir. Başlangıç dozu 10-30 mg/kg/gün'dür. Kullanım sonrasında 2-6 hafta arasında trombosit değeri düşer. En önemli yan etkisi lökopenidir. Tedaviye başlandıktan sonra trombosit değeri 400.000/ mm<sup>3</sup> olacak şekilde ve yan etki durumuna göre tedavi kişiselleştirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin ile beraber kullanılabilir (80,81).

Anagrelid ET için birinci basamak tedavide alternatif bir ajandır. Kemik iliği megakaryosit olgunlaşmasını inhibe ederek trombosit sayısını düşürür. Gebelikte kullanılmaz. Başlangıç dozu günde 2-4 kez ağız yolu ile alınan 0.5 mg olarak önerilmektedir. Doz 0.5 mg/hafta olarak artırılarak trombositoz kontrol altında tutulmaya çalışılır. Genellikle tolere edilebilen, yan etkileri hafif ve kısa süreli olan bir ilaçtır. En sık karşılaşılan yan etkiler vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, taşikardi, aritmiler ve sıvı tutulumudur. Nadir de olsa miyokard infarktüsü ve konjesif kalp yetmezliği gelişebilir (82). Karşılaşılabilecek diğer yan etkiler ise karın ağrısı, bulantı, kusma ve cilt döküntüleridir. ET'de Anagrelidin trombotik komplikasyonları önlemediği bildirilmiştir.

Tromboferz trombosit sayısını hızlı indirir. Ciddi trombositozu ve akut komplikasyonu olan hastalarda tercih edilmelidir. Etkisi geçicidir ve genellikle trombosit sayısında artışa yol açar. Diğer tedavilerle kombine olarak kullanılır.

Hidroksiüreyi tolere edemeyen hastalarda, gençlerde ve gebelerde kullanılabilecek bir diğer ajan interferon alfadır (83). Anormal megakaryosit klon proliferasyonunu baskılar. Megakaryosit sayısında azalmaya yol açar. Başlangıç dozu haftada 3 kez 3 milyon ünitedir. Yanıtı göre doz ayarlanması yapılır.

## **2.4. Primer Miyelofibrozis**

### **2.4.1. Epidemiyoloji**

Primer miyelofibroz (PMF) Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün isimlendirmesi ile kronik idiyopatik miyelofibroz bilinmeyen bir etyolojiye sahip, multipotent hematopoietik progenitor hücrenin klonal bir bozukluğudur. Kemik iliğinin fibrozisi, ekstrameduller hematopoez ile birlikte miyeloid metaplazi ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır

(84). Yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 1,5'tur. Genellikle 60 yaş üzerinde görülmektedir (85). Erkeklerde daha sık görülür.

İyonize radyasyon, benzen ve hidrokarbonlara maruziyetin PMF nedeni olabileceği ileri sürülse de etyolojisi net olarak belli değildir.

20q- ve 13q- kromozom delesyonları başta olmak üzere del(6)t(1;6) (q21-23;p21.3), 9p, trizomi 8 veya 9, -18 - kısmi trizomi 1q gibi spesifik olmayan kromozom anormallikleri yaygın olarak görülür (84). Anöploidi veya psödoploidi sıktır. JAK2 mutasyonu PMF'li hastaların %50'sinde pozitif bulunur (86). Sıklıkla homozigottur. MPLW515L/K olguların %5'inde pozitif saptanır (87).

Fibrozis, transforming büyüme faktörü (TGF) ve metalloproteinaz doku inhibitörleri ile osteoskleroz ise bir osteoklast inhibitörü olan osteoprotegerin ile ilişkilidir. Kemik iliği anjiogenezi, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) üretiminin artışına bağlı gelişir. PMF'da artmış kollajen sentezi neoplastik bir fibroblast klonu tarafından oluşturulmaz. Başta tip 3 kollajen olmak üzere tip 1, 4 ve 5 kollajen artar. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerin başlıcaları TGF beta, PDGF, epidermal büyüme faktörü (EGF), endotelial hücre büyüme faktörü (ECGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)'dür (88,89).

#### **2.4.2. Tanı**

Primer miyelofibroz (PMF)'dan splenomegali ve miyelofitiz varlığında şüphelenilir. PMF tanısı koymak için kemik iliği biyopsisinde fibrozisin gösterilmesi ve malignitenin dışlanması şarttır. Sonrasında kemik iliğini fibroz ile sonuçlandıracak diğer nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenler kronik miyeloproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, akut lösemiler, lenfoid hastalıklar, kemik iliği metastazı yapmış solid tümörler, bağ dokusu hastalıkları, infeksiyonlar ve D vitamini eksikliği olarak sıralanabilir. PMF tanısı için kriterlerin belirlenmesi zor olsa da en güncel ve yaygın olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün belirlediği kriterlerdir (Tablo VI) (20).

#### **2.4.3. Klinik Özellikler**

Olguların %25-30 kadarı asemptomatik olmakla beraber hastaların %50-70'inde şiddetli halsizlik şikayeti mevcuttur. Bazı hastalarda kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi hipermetabolik durumun neden olduğu semptomlar görülebilmektedir (90). Belirgin splenomegali nedeni ile sol üst kadranda ağrısı ve erken doyma hissi şikayetlere eklenebilir.

Asemptomatik olan dörtte bir olguda raslantısal olarak yapılan kan tahlilinde görülen anormallikler, splenomegali ve hepatomegali tanıya götürür.

**Tablo VI. 2008 WHO Primer Miyelofibrozis tanı kriterleri**

**Major kriterler:**

- 1- Retikülin ve/veya kollojen fibrozisinin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu olmalı ve megakaryosit değişimlerine artmış ilik selülaritesi, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoez eşlik etmelidir (yani fibrotik PMF)
- 2- KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazmlar için WHO kriterlerini karşılamaması
- 3- JAK2V617F veya diğer klonal markırların gösterilmesi veya reaktif ilik fibrozu kanıtı olmaması

**Minör kriterler:**

- 1- Lökoeitroblastoz
- 2- LDH düzeyinde artma
- 3- Anemi
- 4- Palpabl splenomegali

**Tanı:** Tüm 3 major ve 2 minör kriter bulunması ile tanı konur.

Fizik muayenede en ciddi bulgu splenomegalidir ve hastaların % 90'dan fazlasında mevcuttur (91). Dalak bazı olgularda inguinal bölgeye kadar uzanım gösterecek oranda büyüyebilir. Splenomegali splanknik akım artışına, ekstramedüller hematopoez ise intrahepatik obstruksiyona neden olarak portal hipertansiyona yol açabilir. Assit, özofageal ve gastrik varisler, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ve portal venöz tromboz portal hipertansiyonun komplikasyonları olarak sayılabilir. Hepatomegali ise hastaların % 40- 70'inde mevcuttur. Bunun yanında peteşi, purpura, nodüller, eritematöz plaklar, ülser ve büller cilde ait fizik muayene bulguları olarak dikkat çeker.

PMF'de hemen her organda gelişen ekstramedüller hematopoezin yol açtığı organ tutulumlar, lenfadenopati, plevral, perikardiyal veya abdominal efüzyonlar genitoüriner, akciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumları olabilmektedir (92).

PMF'ye iskelet sistemi değişiklikleri eşlik edebilir. Bu bozukluklar ağrılı kemik ve eklem tutulumları, özellikle de alt ekstremitelerde ağrı, hassasiyet ve ısı artışı semptomlarına yol açabilir. Ürik asitin aşırı üretimine bağlı gelişen gut akut monoartiküler ya da kronik poliartiküler artrite neden olabilir.

Tanı sırasında çoğu hastada anemi mevcuttur. Hb seviyesi sıklıkla <10g/dl'dir ve hastaların % 20'sinde transfüzyon bağımlı anemi mevcuttur. Olguların yarısında granüloitoza bağlı lökositoz görülebilir. Lökopeni, eozinofili ve bazofili olabilir. Trombositoz veya trombositopeni görülebilir. Hastaların %10'unda trombosit değeri 1.000.000/ mm<sup>3</sup>'den fazla, %20'sinde ise lökosit sayısı 20.000/ mm<sup>3</sup>'nin üzerindedir. Periferik yaymada çok sayıda gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler, dev trombositler ve immatür granülositler olması tanı koydurucudur. Serum ürik asit, LDH, alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin değerleri artmış olabilir. LAP skoru düşük, normal ya da yükselmiş olabilir (93-95).

Kemik iliği genellikle aspire edilemez (Dry tap). Biyopside fibrozisin belirgin olmadığı hipersellüler bir ilikten, tamamıyla fibrotik hatta osteosklerotik iliğe varan tablo görülebilir. Megakaryositler sayıca artmış ve displazik görünümündedir. Granülositler hiper veya hipolobülasyon, edinsel Pelger-Huet anomalisi ve nükleositoplazmik asenkroni görülebilir. Karakteristik bir bulgu, dilate sinüsler içinde immatür hücre gruplarının bulunmasıdır (94).

#### **2.4.4. Prognoz**

Ortalama yaşam süresi 5 yıldır (1-15 yıl). Diğer MPN'lere göre yaşam süresi daha kısa ve semptomların görülme sıklığı ve çeşitliliği fazladır. Hastaların çoğunda klinik seyirde sık transfüzyon gerekir. Ciddi kemik iliği yetersizliği ve organ tutulumlarına bağlı olarak hastaların hayat kaliteleri düşer. Başta akciğer infeksiyonları olmak üzere infeksiyonlara yatkınlık mevcuttur.

Hastaların yaklaşık %10'unda agresif lösemi gelişir. Lösemik dönüşümden itibaren ortalama 2,6 ay içinde hastaların % 98'inde ölüm söz konusudur. (96). Hastalarda en sık ölüm nedenleri anemiye, infeksiyonlara ve kanamalara neden olan kemik iliği

yetmezliğidir. Diğer sebepler ise; lösemik dönüşüm, masif splenomegaliye bağlı portal hipertansiyondur. Önemli prognostik faktörler anemi, trombositopeni, yaş, kompleks sitogenetik anormallik varlığı, nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemeleri ya da kilo kaybı gibi semptomlardır.

Tedaviyi belirleme amacıyla çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo VII) (97).

**Tablo VII. Primer Miyelofibrozis risk skorlaması**

<p>1- Hb &lt; 10g/dl 2- Lökosit sayısı &lt; 4.000/ mm<sup>3</sup> veya &gt; 30.000/ mm<sup>3</sup> 3- Trombosit sayısı &lt; 100.000/ mm<sup>3</sup>, 4) Monosit sayısı <math>\geq</math> 1000/ mm<sup>3</sup></p>
<p><b>Skor:</b> Her biri 1 puan olmak üzere; düşük risk 0 puan, orta risk 1 puan, yüksek risk 2 ve üzeri puan</p>

#### 2.4.5. Tedavi

Risk skorlama sistemlerine göre yüksek riskli genç hastalarda PMF için küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesi allojenik hematopoitik kök hücre nakli (allo-HKHN) uygulanmaya çalışılır. Ancak hastaların genelinin yaş ortalamasının yüksek olması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Semptomatik olgular veya splenomegali varlığında ilaç tedavisi kullanılır.

Semptomatik anemiye düzeltmek için eritrosit süspansiyonu transfüzyonları kullanılır.

Kortikosteroidler hemoliz varsa azaltır. Androjenler eritropoezi indükler ancak etkileri kısmi ve geçicidir. Testosteron, oksimetalon ve fluoksimesteron kullanılmıştır ancak virilizan etkileri ve karaciğer hasarı nedeni ile kullanımından vazgeçilmiştir. Danazol 600 mg/gün kullanılmakla beraber lösemik dönüşüm riskini artırmaktadır.

Hidroksiüre PMF’de görülen lökositoz ve trombositozu kontrol ve splenomegali için kullanılır. Konstitüsyonel semptomlarda azalma ve kan tablosunda düzelme sağlar (98). Kullanılan diğer ilaçlar busulfan, melfalan ve 2-klorodeoksiadenozindir.

Prednizon ile kombine düşük doz talidomid tedavisinde miyelofibroz ilişkili anemi, trombositopeni ve splenomegali için yanıt oranı %50'dir. Lenalidomid bir talidomid analogu olup anemi ve splenomegali varlığında kullanılabilir. Hastaların dörtte birinde yanıt alınmaktadır (99,100).

Splenektomi portal hipertansiyonu olan hastalarda portal veni dekomprese etmek ve sitopeniyi düzeltmek için uygulanabilir. Cerrahi endikasyonu olan ancak opere olamayacak hastalarda splenektomiye alternatif olarak dalak ışınlanması yapılabilir ancak etkisi geçicidir ve ciddi pansitopeni tablosuna yol açabilir.

İnterferon alfa nadir bazı olgularda etkili bulunmuştur. Trombositozu suprese etmekte faydalıdır ve fibroblast proliferasyonundan sorumlu olan PDGF aktivitesini inhibe eder. PMF'de miyeloablatif ve yoğunluğu azaltılmış kemoterapi ile allojenik kök hücre transplantasyonu seçilmiş hastalarda tek küratif tedavi seçeneğidir.

## **2.5. Miyeloproliferatif Neoplazilerde Mutasyonlar**

### **2.5.1 JAK2V617F Mutasyonu**

2005 yılında JAK2V617F mutasyonunun tanımlanması MPN patogenezi anlamamızda önemli bir dönüm noktası olmuştur. Janus kinaz ailesi JAK-STAT yoluyla ile sitokin aracılı sinyallerin dönüşümünü sağlayan bir grup tirozin kinaza verilen isimdir (101). JAK ailesi JAK1, 2, 3 ve TYK2 olmak üzere 4 kinazdan oluşur. Bunlar hücrenin sitozolik kısmındaki sitokin reseptörlerine bağlıdır. JAK'ların yapısında birbirinin aynısı 2 adet fosfat transfer edici bölge mevcuttur. Bunlardan biri kinaz aktivitesi gösterirken diğeri negatif yönde regülasyondan sorumludur (102). JH1 ve JH2 domainleri bu şekilde işlev görürken JH3-JH4 domainleri Src-homoloji-2 (SH2) ile benzerlikler gösterir. Amino terminal uç kısmında yer alan JH4-JH7 kısmı ise FERM (4.1, ezrin, radixin, moesin) domain olarak adlandırılır ve sitozolik kısmına bağlanarak sitokin reseptörleri ve diğer kinazlarla olan iletişimi sağlamaktadır (103).

JAK2 eritropoetin, trombopoetin, interlekin-3, granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) reseptörleri üzerinden intraselüler sinyal iletiminde rol oynar. Reseptöre bağlanma sonrasında fosforillenmesi ve aktive olması ile reseptörde yapısal değişikliğe sebep olur. Aktive JAK2 reseptörün sitozolik parçasını fosforilleyerek intraselüler sinyal şelalesini başlatarak hücreyi proliferasyona götürür (104).

JAK2V617F mutasyonu JAK2'nin JH2 parçasındaki 617. Kodonunda valinin fenilalenin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. JH2 domainindeki bu mutasyon sonucunda JAK ileti sistemindeki inhibisyon ortadan kalkar ve her 3 dizinin de etkilendiği bir proliferasyon durumu ortaya çıkar.

MPN'lerin çoğunda (PV%95, ET %50-70, PMF %40-50) bulunmaktadır. Bununla birlikte atipik MPN'lerde de JAK2V617F mutasyonu görülmektedir.

### **2.5.2 JAK2 exon 12 Mutasyonu**

Bazı nadir JAK2V617F mutasyonu bulunmayan hastalarda bir diğer somatik kazanılmış mutasyon JAK2 exon 12 mutasyonudur. SH2 ve JH2 domainleri arasında bağ görevi görür (106,107). Her ne kadar JH2 domaini üzerinde yer almasa da tıpkı JAK2V617F mutasyonu gibi etki gösterir. Ailesel olgularda gözlenmektedir. Bununla birlikte ET ve PMF hastalarında gözlenmez ancak PV hastalarında miyelofibroza gidişle ilişkili bulunmuştur (108).

### **2.5.3 MPL Mutasyonu**

Birçok MPL (Miyeloproliferatif Lösemi Virüs Onkojen) mutasyonu exon 10 üzerinde tanımlanmıştır. 515.kodon üzerindeki triptofanın lösin, lizin, asparajin veya alanin ile yer değiştirmesi sonucu oluşur (109). Aminoasit 515 transmembran domainin önünde sitoplazmada yer alır. Bu molekül reseptörün sitozolik şekli için önemli bir rol oynar ve spontan aktivasyonunu önler. Bu yer değiştirme mutasyonlarından sonra reseptörün inhibisyon mekanizması kaybolarak hücrede anormal proliferasyon olur. Bu mutasyonlar JAK2V617F mutasyonu (-) ET ve PMF olgularının %15'inde görülmektedir.

### **2.5.4 LNK Mutasyonu**

LNK (Lenfosit-spesifik Adaptör Protein), bir başka deyişle SH2B3, SH2B gen ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin yeleri 3 ana bölümden (prolinden zengin amino bölgesi, plekstrin homoloji ve SH2 domainleri) ve C bölgesindeki tirozinden meydana gelir. LNK hematopoezde JAK2 aktivasyonunu negatif yönde etkilemesi ve EPO-R ve MPL sinyallerini inhibe etmesi ile önemli bir role sahiptir (110,111).

Son yıllarda özellikle exon 2’de tanımlanan LNK mutasyonları JAK ileti sisteminin inhibisyonunu ortadan kaldırdığı için MPN nedeni olarak düşünülmektedir. LNK mutasyonları nadirdir ancak daha sıklıkla lösemik transformasyon olan MPN olgularında daha sıklıkla görülmektedir (%13) (112).

### **2.5.5. Casitas B-cell Lenfoma Mutasyonu**

Casitas B-cell lenfoma (CBL) gen ailesi c-CBL, CBL-b ve CBL-c’yi içermektedir. CBL proteinleri ubiquitin ligaz aktivitesi olan multifonksiyonel proteinlerdir. Genellikle tirozin kinaz reseptörleri üzerinde inhibisyon yaparlar. CBL proteinlerinin birçok hedefi içerisinde JAK reseptörleri de mevcuttur. c-CBL 11q.23.3’te yerleşmiştir ve mutasyonu birçok miyeloid malignitede tanımlanmıştır (113-115).

MPN’lerin kronik fazında c-CBL mutasyonları bazı PMF hastalarında düşük yüzdelerde bulunmuştur (%6). Bununla birlikte bazı vakalarda hastalık progresyonunda JAK2V617F mutasyonunun kaybolduğu olgularda sonradan ortaya çıktığı gözlenmiştir.

### **2.5.6. SOCS 1,2 ve 3 Mutasyonları**

Sitokin sinyal supresör (SOCS) proteinleri JAK ileti sistemi için önemli negatif regülatörlerdendir. SOCS kaybı sitokinler üzerinden sinyal artışlarına sebep olurlar. MPN hastalarında çok az görülmektedirler ve hastalık patogenezindeki rolleri ve önemi açıklığa kavuşmuş değildir (116).

### **2.5.7. IDH 1/2 Mutasyonları**

IDH1 (izositrat dehidrogenaz 1) ve IDH2 (izositrat dehidrogenaz 2) genleri izositrat dehidrogenaz 1 ve 2 enzimlerini kodlar. Bu enzimler izositratı alfaketogluterata dönüştüren NADP<sup>+</sup> enzimleridir. IDH1 (R132S, R132G) ve IDH2 (R140,R172) ‘deki heterozigot mutasyonlar AML’de tanımlanmışlardır. Bununla birlikte düşük insidanslarda özellikle kronik faz ET, PV ve PMF’de bulunmuşlardır (sırası ile %0,8, %1,9 ve %4,2) (117). Bu durum göz önünde bulundurulunca bu mutasyonların lösemik transformasyon ile ilgili olduğu düşünülmekle beraber henüz yeterli çalışması bulunmamaktadır.



### **2.5.8. IKZF Delesyon Mutasyonu**

IKZF1 (Ikaros Family Zinc Finger Protein) geni Ikaros transkripsiyon faktörünü kodlayan gendir. Bu faktör B ve T lenfositlerinin gelişimini düzenler. IKZF1 delesyonu özellikle bcr-abl (+) Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında sık görülür. Diğer yandan bir çalışmada 437 kronik faz MPN hastasından 1 tanesinde; 29 MPN sonrası lösemi gelişmiş hastanın 6 tanesinde pozitif olarak saptanmıştır (118). Bu durum IKZF geninin lösemik transformasyon ile ilgili olduğu konusunda şüphe uyandırmaktadır.

### **2.5.9. NRAS/KRAS Mutasyonları ve NF1 Delesyon Mutasyonu**

RAS proteinleri membran ilişkili GTPazlardır ve birçok sinyal ileti sistemini aktive ederler. KRAS ve NRAS üzerindeki çoğu mutasyon 12. 13. ve 61. kodon üzerinde meydana gelir. Mutasyonlar GTPaz aktivitesinde inhibisyona yol açarak sinyal ileti sistemindeki pozitif etkilerini yitirmelerine sebep olur. MPN hastalarında lösemik transformasyon sonrasında blastlar üzerinde gösterilmiştir. NF1 delesyonu PMF hastalarında gözükmeyle beraber PV ve ET hastalarında çok nadir olarak görülür (119). Lösemik transformasyona sebep olduğu net bilinmemektedir (120).

### **2.5.10. Tp53 Mutasyonu**

TP53 geni p53'ü kodlar ve birçok biyolojik aktivitede bu protein tümör baskılayıcı olarak rol alır. Hücre döngüsünü kontrol ederek gereğinde hücreyi apoptozise götürmekten sorumludur. AML hastalarının %10 kadarında p53 mutasyonu (+) bulunmaktadır. Ek olarak TP53 geni post MPN-AML hastalarında %20 oranında (+) saptanmıştır. Bundan dolayı lösemik progresyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (121).

### **2.5.11. RUNX1 Mutasyonu**

RUNX1 (Runt-related transcription factor 1) geni hematopoezdeki önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Genellikle MDS ve AML hastalarında mutant olarak bulunmaktadır. Bir çalışmada 34 post-MPN-AML hastasının 11'inde pozitif olarak saptanmıştır. RUNX1 mutasyonu MPN sonrası AML'de gözlenen en sık mutasyonlardan biri olarak göze çarpmaktadır (122).

### 2.5.12. EZH2 Mutasyonu

EZH1 (The Polycomb Group Protein Enhancer of Zeste Homolog 1) ve EZH2 (The Polycomb Group Protein Enhancer of Zeste Homolog 2) proteinleri Polycomb represiv kompleks 2 (PRC2)'ye aittirler. Proliferasyon, diferansiasyon, hücre kimliğinin devamı, yaşlanma ve esneklik gibi birçok hücre sürecinde rol alırlar. Ayrıca kromatin yapı düzenlenmesine katkıda bulunurlar. EZH2 PRC2'nin iki adet alt bölümünü kodlar. EZH2 aşırı ekspresyonu prostat ve meme kanseri gibi birçok solid tümörde görülür. EZH2 mutasyonu ET görülmez ancak PV hastalarının %3'ünde ve PMF hastalarının %13'ünde görülmektedirler ve kötü prognoz ile ilişkilendirilirler (123).

### 2.5.13. ASXL1 Mutasyonu

ASXL1 (Additional sex comb-like 1) ASXL2 (Additional sex comb-like 2) ve ASXL3 (Additional sex comb-like 3) ile birlikte HOX genini baskılayan Asx (Drosophila melanogaster additional sex combs) geni ile ilişkilidir. ASXL1 mutasyonları çerçeve kayması mutasyonları şeklinde olup genin 12. exonunda yer alırlar ve genellikle karboksi terminalinde PHD domain kaybı ile kendilerini gösterirler. ET ve PV hastalarında görülme sıklığı %7'nin altında iken PMF'de bu oran %19-40 arasındadır (124-125). MPN'de görece sık görülen bir mutasyon olmasına karşın hematopoezdeki net rolü anlaşılmiş değildir.

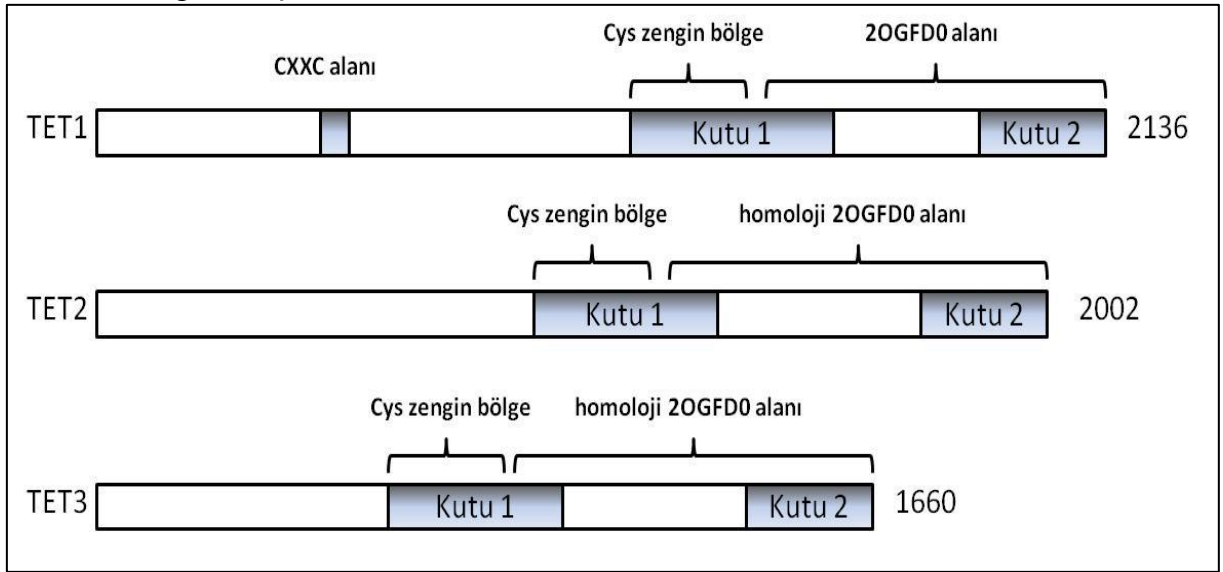
### 2.5.14. TET2 Mutasyonu

TET (Ten-Eleven Translocation) gen ailesi *TET1*, *TET2* ve *TET3* olmak üzere üç üyeden oluşur. *TET2* (Ten-Eleven Translocation 2) tıpkı ailenin diğer üyeleri gibi metilsitozine hidroksil eklenmesini sağlayan 2-oksoglutarat ve Fe (II)-bağımlı hidroksilaz enzimlerini kodlayan bir gen dizisidir (9-11). *TET2* proteinini kodlayan gen kromozom 4q24'te yer alır. 134 kb boyutunda 9 ekzondan oluşur ve *TET2* proteinlerini kodlar. Ana *TET2* proteini 2002 aminoasitlik bir zincirden oluşmaktadır (126).

*TET2* böbrek, beyin ve hematopoietik hücrelerde yaygın olarak bulunur. *TET2* geni CD34<sup>+</sup> hematopoietik kök hücrelerde, CD14<sup>+</sup> monositlerde, granülositlerde, eritrositlerde ve CD3<sup>+</sup> T hücrelerinde tespit edilmiştir. *TET2*'nin iki adet izoformu mevcuttur: izoform 1 ve enzimatik reaksiyondan sorumlu C-terminalden yoksun izoform 2. TET protein ailesi

enzimatik süreçten sorumlu olan 2 adet C-terminal bölgeye sahiptir. *TET1* ailenin diğer bireylerinden farklı olarak CXXC adlı bir kısım içerir. CXXC kısmı DNA ile DNA'ya bağlanan düzenleyici proteinler arasında bir köprü görevi görmektedir (Şekil I). Bu CXXC proteinleri DNA metilasyonu, kromatin şekillendirmesi ve transkripsiyonun inhibisyonu gibi görevlerde yer alır. Her ne kadar *TET2* ve *TET3*'te bu CXXC kısmı bulunmamasına rağmen aynı enzimatik reaksiyonları gösterirler. Muhtemelen henüz bilinmeyen bazı yardımcı proteinlerin bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

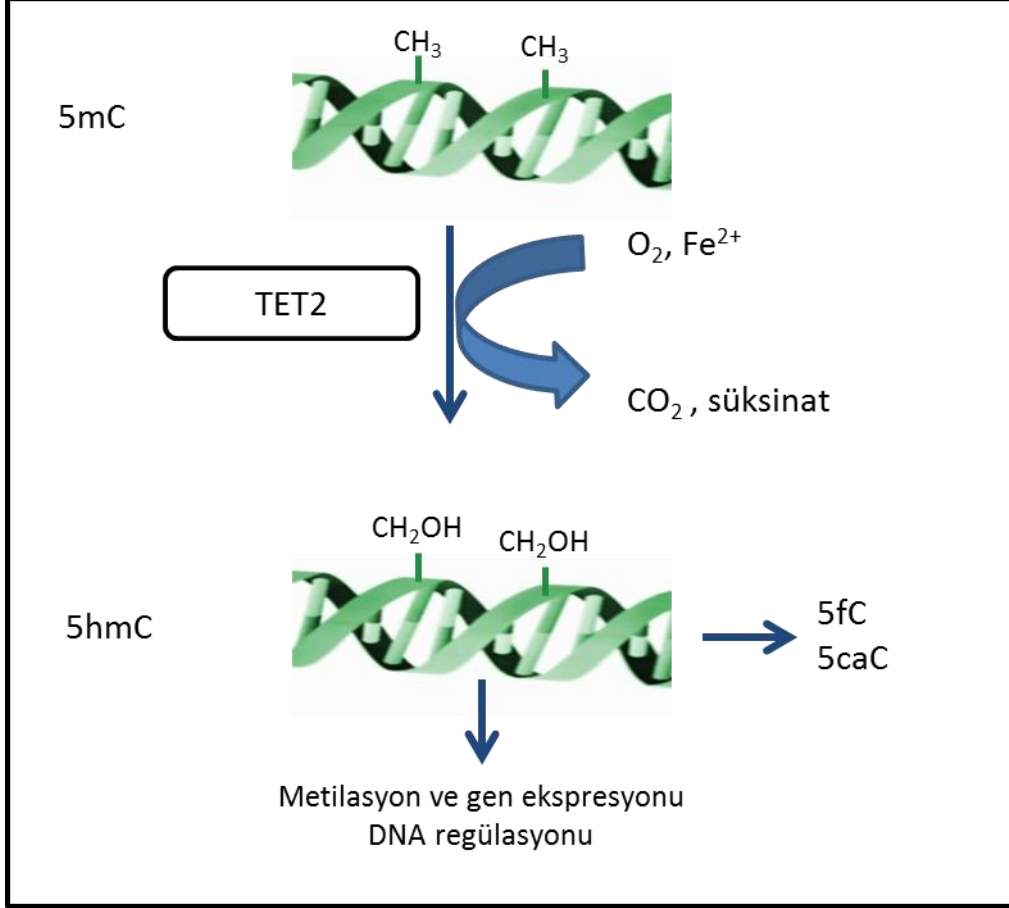
**Şekil I.** TET genetik şeması



TET'lerin katalizör aktivitesi IDH1 ve IDH2 bağımlıdır. IDH1 ve IDH2 genlerindeki bozukluk TET enzimlerinin görevlerini doğru yapmasına engel olur. TET enzimleri tüm hücre tiplerinde görülen modifiye bir nükleotid olan hidrosimetilsitozin (5hmC) oluşumundan sorumludurlar (Şekil II). Normal şartlar altında metil sitozin (5mC) molekülünün oluşması sitozin oluşumu için önemli bir epigenetik değişkendir. 5hmC ise hedef sitozinin DNA-metiltransferaz tarafından metillenmesini önler. Birçok metil-CpG-binding proteinleri (MBD1, MBD2 ve MBD4) 5hmC'ye 5mC'den daha az bağlanırlar. 5hmC bu süreçte inhibitör rol oynar. Bu sebeple TET mutasyonları sonrası azalan 5hmC nedeni baskılanma ortadan kalkar ve hematopoietik hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi bozulur. Aynı sebepten malign transformasyona zemin hazırlanmış olur (127-129). *TET2*

geni çıkarılmış (*TET2*<sup>-/-</sup>) farelerde genomik 5hmC miktarının azaldığı ve değişik miyeloid malignitelerin geliştiği gösterilmiştir.

Şekil II. *TET2* proteininin işlevi



İnsanlarda *TET2* mutasyonları geniş bir yelpazede birçok miyeloid ve bazı lenfoid malignitelerde görülmektedir. *TET2* mutasyonları MPN, MPN/MDS, MDS, AML ve sekonder AML hastalarında değişen sıklıkta görülmektedirler. Mutasyonlar genelde proteinin işlevini yitirmesine yol açan küçük insersiyon, delesyon ve anlamsız mutasyonlardan oluşmaktadır. İnsan hücrelerinde *TET2* mutasyonu varlığında in vitro olarak eritroblastik değişimin olduğu ortaya konmuştur (130). Bunlara ek olarak *TET2* mutasyonu T hücreli ve B hücreli lenfomalarda da görülmüştür. Bu bilgilerin ışığında *TET2* için hematopoezin hem erken fazında hem de miyeloid ve lenfoid farklılaşma fazında etkisi olduğu söylenebilir. *TET2* mutasyon varlığı AML hastalarında kötü

prognostik faktör olarak dikkat çekmektedir. Birçok çalışmada ileri yaş, yüksek lökosit değerleri, blast sayısı ve düşük trombosit değerleri ile ilişkili bulunmuştur.

*TET2* mutasyonu MPN'lerde ortalama %14 oranında görülmektedir (%11 ET, %19 PMF). JAK mutasyonundan önce meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar bunun tersini söylemektedir ve hatta AML'ye transforme olurken oluşabileceği düşünülmektedir (131-133). Bir başka deyişle MPN hastalarında erken dönemde oluşabileceği gibi hastalığın geç dönemlerinde de ortaya çıkabilmektedir. MPN hastalarında prognoza katkısının nasıl olduğu net değildir. Birçok mutasyon ile beraber bulunmaktadır. MPN'de JAK2V617F mutasyonu ile beraber görülebilirken MDS hastalarında KITD816V mutasyonu ile birlikteliği mevcuttur. JAK2V617F mutasyonu ile beraber görüldüğü bir çalışmada interferon alfa ile tedavi sonrasında JAK2V617F (+) klonun azaldığı ve hemogram değerlerinin normale geldiği görülmekle beraber *TET2* (+) klonun azalmadığı görülmüştür (134).

Sonuç olarak *TET2* mutasyonun MPN hastaları üzerindeki fenotipik etkilerinin ve prognoz üzerine etkilerinin ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ET ve PMF olgularında *TET2* mutasyon sıklığını ve klinik bulgular ile ilişkisini değerlendirmektir. Ülkemizde bu konuda yapılmış klinik çalışma yoktur.

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hastalar ve Takip

İstanbul Bilim Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nden Ph (-) miyeloproliferatif neoplazi tanısı ile izlenen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerini karşılayan 45 hasta (35 ET ve 10 PMF) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu amaçla hastaların demografik bilgilerine ek olarak hastalığın başlangıç zamanı, başlangıç hemoglobin, lökosit, trombosit ve LDH düzeyleri, başlangıç dalak boyutu, kemik iliği biyopsi bilgileri, tromboz ve kanama öyküleri, transfüzyon ihtiyacı, sitogenetik incelemeleri (Ph kromozomu, BCR-ABL, MPL, JAK2V617F), özgeçmişleri ve kullanılan ilaçlar taranmıştır. Hastaların dalak boyutu USG sonuçlarına göre incelenmiş olup splenomegali hastaları 160mm'ye kadar olan boyut hafif splenomegali ve 160 mm'den fazla olanlar masif splenomegali olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların venöz kanları toplanarak, İstanbul Bilim Üniversitesi Moleküler Hematoloji ve Onkoloji Laboratuvarı'nda dizi analizi yöntemi ile *TET2* mutasyonu taranmıştır. Bu çalışma için İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hastalar bilgilendirilmiş onay ile çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma İstanbul Bilim Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

### 3.2. Metod

#### 3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu

Ph (-) MPN tanılı 45 hastadan (35 ET ve 10 PMF) DNA izolasyon kiti (Roche, High Pure PCR Template Preparation kit) kullanarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Santrifüj tüpüne geçen ve genomik DNA içeren sıvı analiz zamanına kadar +4 °C'de saklandı.

#### 3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Mutasyon analizleri için, genin bu değişimleri kapsayan 3-11 eksonları tasarlanan primer çiftleri kullanılarak PZR ile çoğaltıldı (Tablo VIII).

**Tablo VIII.** Eksonların çoğaltılmasında kullanılan PZR karışımı

PZR BİLEŞENLERİ	$\mu$ l/TÜP	SON KONSANTRASYON
Steril ultra saf su	16.7	-
10X PZR tamponu	2.0	1X
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	1.0	0.25 mM
dNTP karışımı (25mM)	1.5	1.5 mM
Primer 1 (10 pmol/ $\mu$ l)	0.8	0.8 pmol
Primer 2 (10 pmol/ $\mu$ l)	0.8	0.8pmol
Taq DNA polimeraz (5U/ $\mu$ l)	0.2	1U
DNA	2	-
Toplam hacim	25	

### 3.2.3. DNA Dizi Analizi

“Sanger’in dideoksi yöntemi” temeli ile çalışan bir cihaz ile (Applied Biosystems ABI 310 Genetic Analyzer) çalışılarak dizileme ile *TET2* mutasyon tayini gerçekleştirildi. İlk olarak, incelenmesi istenen hedef bölge Tablo 3.6.’daki PZR programı kullanılarak çoğaltıldı. PZR’de çoğaltımın gerçekleşip gerçekleşmediği ürünün 5  $\mu$ l’si %2.5 (w/v)’luk agaroz jele yüklenerek kontrol edildi. Sonrasında, 4 basamaktan oluşan DNA dizileme işlemi gerçekleştirildi.

#### 3.2.3.1. Saflaştırma Aşaması

Elde edilen PZR ürünleri kolon temelli çalışan bir kit ile (Invisorb, Spin PZRapid) saflaştırıldı. PZR ürünü üzerine 130  $\mu$ l P tamponu eklenip, içerik filtreli tüpe aktarıldı. 10.000 rpm’de 30 saniye santrifüjlendi. Kolonlar temiz alt tüplere aktarılıp üzerlerine 700  $\mu$ l yıkama tamponu eklenip 10.000 rpm’de 30 saniye santrifüjlendi. Kolonlar tekrar temiz alt tüplere aktarılıp 3 dakika boyunca en yüksek hızda santrifüjlendi. Son olarak kolonlar 1.5 ml’lik mikrosantrifüj tüplerine oturtulup üzerlerine çözücü tampon solüsyonundan 30  $\mu$ l eklenip oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. 10.000 rpm’de 1 dakika santrifüjlenip, solüsyonun mikrosantrifüj tüpüne aktarımı sağlandı. Saflaştırılan örnekler %2 (w/v)’lik agaroz jelde kontrol edildi. Jelde görünmeyen ürünler için yeniden PZR uygulandı.

### 3.2.3.2. Döngü Dizileme (Cycle Sequencing)

Saflaştırılan örnekler aynı gün içinde döngü dizileme işlemine tabi tutuldu. Döngü dizileme protokolü, kitin (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems) içindeki hazır bulunan ve floresans işaretli 4 farklı dideoksi nükleotitleri de içeren “hazır reaksiyon karışımı” kullanılarak PZR cihazı ile aşağıda belirtilen protokole göre gerçekleştirildi.

Hazır reaksiyon karışımı: 8 µl  
Primer (3.2 pmol) : 4 µl  
DNA örneği : 2-5 µl  
dH<sub>2</sub>O : 3-6 µl  
Toplam hacim : 20 µl

Döngü dizilemede, PZR aşamasında kullanılmış olan ileri ve geri primerler ayrı ayrı kullanılarak dizileme karışımı hazırlandı ve aşağıda belirtilen program uygulandı.

96 0C’de 10 saniye  
50 0C’de 5 saniye 25 döngü  
60 0C’de 4 dakika  
4 0C’de sınırsız

### 3.2.3.3. NaAc İle Saflaştırma

Döngü dizileme sonrasında, ürünleri artıklardan temizlemek için yeniden bir saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. PZR ürünü üzerine 2 µl mM pH 4.6 olan NaAc eklendi. Üzerine 50 µl % 95 (v/v)’lik etil alkol eklendi. Karışım, 1.5 ml’lik tüplere aktarılıp hafifçe el ile vurularak karıştırılıp buz üzerinde 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda 13.000 rpm hızda 20 dakika santrifüjlendi. Üst sıvı pipet ile çekilip üzerine % 70 (v/v)’lik etil alkolden 250 µl eklenip yine el ile hafifçe karıştırıldı. 13.000 rpm’de 5 dakika santrifüjlendikten sonra üst sıvı tamamen atılıp, örnekler kurumaya bırakıldı. Kurutma işlemi oda ısısında gerçekleştirildi. Liyofilize hale gelen DNA örnekleri ya hemen cihaza (ABI Prism 310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems) yüklendi ya da daha sonra analiz edilecekler ise -20 0C’de 1 hafta süre ile saklandı.



### 3.3. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık dağılımları, yüzde dağılımları) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi ve göreceli orantı (OR) kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 35 ET ve 10 PMF olmak üzere toplam 45 Ph (-) MPN hastası incelendi. ET hastalarının 11 'i erkek (%31,4), 24'ü kadın (%68,6); PMF hastalarının 6'sı erkek (%60), 4'ü kadın (%40) idi. ET için ortalama yaş 50,11±16,38 (24-80), PMF için 57,60±14,35 (36-80) saptandı (Tablo IX, Tablo X).

**Tablo IX.** ET ve PMF tanısı almış hastaların klinik ve demografik özellikleri

		Min.	Max.	Mean	SS
ET (n=35)	Yaş	24	80	50,11	16,38
	Hastalığın başlangıç yaşı	18	77	42,20	16,79
	Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	4700	27500	10676,57	4666,96
	Başlangıç Hb (g/dl)	8,5	15,9	13,13	1,53
	Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	465000	1800000	893171,43	351886,55
	Başlangıç LDH (U/L)	135	903	341,11	182,37
	Dalak Boyutu (mm)	85	170	126,06	20,11
PMF (n=10)	Yaş	36	80	57,60	14,35
	Hastalığın başlangıç yaşı	18	76	47,00	18,54
	Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	4400	87580	23826,00	25915,33
	Başlangıç Hb (g/dl)	8,7	16	11,37	2,47
	Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	44000	921000	190080,00	268251,49
	Başlangıç LDH (U/L)	162	1980	671,50	576,79
	Dalak Boyutu (mm)	150	202	178,30	16,84

Hastalıklara göre veriler gruplandırıldığında; ET için ortalama hastalık başlangıç yaşı 42,20±16,79 (18-77), ortalama başlangıç lökosit değeri 10676,57±4666,96 /mm<sup>3</sup> (4700-27500), ortalama başlangıç hemoglobin değeri 13,13±1,53 g/dl (8,5-15,9), ortalama başlangıç trombosit değeri 893171,43±351886,55 /mm<sup>3</sup> (465000-1800000), ortalama başlangıç LDH değeri 341,11±182,37 U/L (135-903), ortalama başlangıç dalak boyutu 126,06±20,11 mm olarak saptandı. PMF için ortalama hastalık başlangıç yaşı 57,60±14,35, ortalama başlangıç lökosit değeri 23826,00±25915,33 /mm<sup>3</sup> (4400-87580), ortalama başlangıç hemoglobin değeri 11,37±2,47 g/dl (8,7-16,00), başlangıç trombosit değeri 190080,00±268251,49 /mm<sup>3</sup> (44000-921000), ortalama başlangıç LDH düzeyi 671,50±576,79 U/L (162-1980), ortalama başlangıç dalak boyutu 178,30±16,84 mm (150-202) olarak bulundu. ET tanılı hastalarının 17'sinin (%48.6) başlangıç trombosit değeri 450.000-900.000 arasında, 18 hastanın (%51,4) ise 900000'den büyük tespit edildi. 9

(%90) PMF hastasının başlangıç trombosit değeri 450000'den küçük iken 1 hastanın (%10) 900000'den büyük tespit edildi (Tablo IX, Tablo X, Tablo XI).

**Tablo X.** ET ve PMF tanısı almış hastaların cinsiyetleri

	<b>Cinsiyet</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Erkek</b>	11	31,4
	<b>Kadın</b>	24	68,6
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Erkek</b>	6	60
	<b>Kadın</b>	4	40
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XI.** ET ve PMF hastalarının gruplandırılmış başlangıç trombosit değerleri

	<b>Başlangıç Trombosit Gruplandırılmış</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>450,000-900,000</b>	17	48,6
	<b>&gt;900,000</b>	18	51,4
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>&lt;450,000</b>	9	90
	<b>&gt;900,000</b>	1	10
	<b>Total</b>	10	100

Hastalığın başlangıç zamanında klinik olarak tespit edilen splenomegali göz önüne alındığında ET tanılı hastaların 11'inde (31,4) hafif, 2'sinde (%5,7) masif splenomegali tespit edilirken 22 hastada (%62,9) splenomegali saptanmadı. Aynı durum PMF için 1 hastada (%10) hafif splenomegali ve 9 hastada (%90) masif splenomegali olarak bulunmuştur (Tablo XII).

**Tablo XII.** ET ve PMF hastalarında splenomegali kliniği

	<b>Splenomegali</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	22	62,9
	<b>Hafif</b>	11	31,4
	<b>Masif</b>	2	5,7
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Hafif</b>	1	10
	<b>Masif</b>	9	90
	<b>Total</b>	10	100

Hastaların kemik iliği biyopsileri incelendiğinde fibroz derecesi ET hastaları için 2 hastada (%5,7) grade 0, 17 hastada (%48,6) grade 1, 14 hastada grade 2 (%40), 2 hastada (%5,7) grade 3 olarak tespit edilmiştir. PMF hastaları için fibroz derecesi 4 hastada (%40) grade 2 ve 6 hastada (%60) grade 3 olarak bulunmuştur (Tablo XIII). Kemik iliğindeki blast oranları incelendiğinde ET hastalarının 2'sinde (%5,7) %2, 1'inde (%2,9) %2 ve 1'inde (%2,9) %3 oranında blast görülürken 31 hastada (%88,6) blast görülmedi. PMF hastalarının 1 tanesinde (%10) %2, 1 tanesinde (%10) %5 blast görülürken 8 hastada (%80) blast görülmedi (Tablo XIV).

**Tablo XIII.** ET ve PMF hastalarının kemik iliği biyopsi sonuçlarındaki fibroz derecesi

	<b>Fibroz derecesi (grade)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	2	5,7
	<b>1</b>	17	48,6
	<b>2</b>	14	40
	<b>3</b>	2	5,7
<b>PMF</b>	<b>Total</b>	35	100
	<b>2</b>	4	40
	<b>3</b>	6	60
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XIV.** ET ve PMF hastalarının kemik iliği biyopsi sonuçlarındaki blast yüzdeleri

	<b>Blast oranı (%)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>0</b>	31	88,6
	<b>1</b>	2	5,7
	<b>2</b>	1	2,9
	<b>3</b>	1	2,9
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>0</b>	8	80
	<b>2</b>	1	10
	<b>5</b>	1	10
	<b>Total</b>	10	100

Hastaların klinik olarak komplikasyon oranları incelendiğinde ET tanılı 10 hastada (%28,6) arteriyel tromboz komplikasyonu, 3 hastada (%8,6) venöz tromboz komplikasyonu, 9 hastada (%25,7) kanama komplikasyonu tespit edilmiştir. PMF tanılı 1 hastada (%10) arteriyel tromboz komplikasyonu, 1 hastada (%10) kanama komplikasyonu gözlenmiştir (Tablo XV, Tablo XVI, Tablo XVII). Arteriyel tromboz komplikasyonu olarak 6 hastada miyokard infarktüsü, 4 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada sol

brakial arter trombozu görüldü. Venöz tromboz komplikasyonu olarak 1 hastada splenik ven trombozu, 2 hastada sağ bacakta derin ven trombozu görüldü. Kanama komplikasyonu olarak 1 hastada intrakranial kanama, 1 hastada özofagus varis kanaması, 2 hastada gastrointestinal sistem kanaması, 3 hastada perioperatif kanama ve 3 hastada tekrarlayan burun kanamaları görüldü.

**Tablo XV.** ET ve PMF tanılı hastalarda arteriyel tromboz komplikasyon görülme durumu

	<b>Tromboz Komplikasyonu (Arter)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	25	71,4
	<b>Var</b>	10	28,6
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	9	90
	<b>Var</b>	1	10
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XVI.** ET ve PMF tanılı hastalarda venöz tromboz komplikasyon görülme durumu

	<b>Tromboz Komplikasyonu (Ven)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	32	91,4
	<b>Var</b>	3	8,6
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	10	100

**Tablo XVII.** ET ve PMF tanılı hastalarda kanama komplikasyonu görülme durumu

	<b>Kanama Komplikasyonu</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	26	74,3
	<b>Var</b>	9	25,7
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	9	90
	<b>Var</b>	1	10
	<b>Total</b>	10	100

Hastalarda JAK2V617F mutasyonu tarandığında ET tanısı alan hastaların 27'sinde (%77,1), PMF tanısı alan hastaların 8'inde (%80) JAK2V617F mutasyonu saptandı (Tablo XVIII). ET tanılı 16 hastada (%45,7) ve PMF tanılı 7 hastada (%70) *TET2* mutasyonu saptandı (Tablo XIX). 13 ET hastasında (%37,1) ve 5 PMF hastasında (%50) *TET2* ve JAK2V617F mutasyonu birlikteliği görüldü (Tablo XX). Çalışma dahilindeki bütün

hastalar göz önüne alındığında 5 hastada (%11,11) JAK2V617F mutasyonu görülmediği halde *TET2* mutasyonun bulunduğu görüldü (Tablo XXI).

**Tablo XVIII.** ET ve PMF tanılı hastalarda JAK2V617F mutasyonu sıklığı

	<b>JAK2V617F</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>JAK2V617F (-)</b>	8	22,9
	<b>JAK2V617F (+)</b>	27	77,1
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>JAK2V617F (-)</b>	2	20
	<b>JAK2V617F (+)</b>	8	80
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XIX.** ET ve PMF tanılı hastalarda *TET2* mutasyonu sıklığı

	<b>TET2</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>TET2 (-)</b>	19	54,3
	<b>TET2 (+)</b>	16	45,7
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>TET2 (-)</b>	3	30
	<b>TET2 (+)</b>	7	70
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XX.** ET ve PMF tanılı hastalarda JAK2V617F ve *TET2* mutasyonunun birlikte görülme durumu

	<b>JAK2V617F +TET2</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>JAK2V617F +TET2 (-)</b>	22	62,9
	<b>JAK2V617F +TET2 (+)</b>	13	37,1
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>JAK2V617F +TET2 (-)</b>	5	50
	<b>JAK2V617F +TET2 (+)</b>	5	50
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XXI.** ET ve PMF hastalarında JAK2V6F ve *TET2* mutasyonu sıklığı karşılaştırılması

		JAK		Total
		JAK (-)	JAK (+)	
<b>TET2</b>	<b>TET2 (-)</b>	5	17	22
		50,0%	48,6%	48,9%
	<b>TET2 (+)</b>	5	18	23
		50,0%	51,4%	51,1%
<b>Total</b>		10	35	45
		100,0%	100,0%	100,0%

Çalışma dahilinde *TET2* mutasyonu bulunan hastalarda I1762V, M1907T, L1721W, H1778A, C1298Y, Q1828X mutasyonları olmak üzere toplam 6 adet mutasyon belirlenmiştir. I762V mutasyonu ET tanılı hastaların 13'ünde (%37,1), PMF tanılı hastaların 4'ünde (%40); M1907T mutasyonu ET tanılı hastaların 1'inde (%2,9); L1721W mutasyonu ET tanılı hastaların 9'unda (%25,7), PMF tanılı hastaların 3'ünde (%30); H1778A mutasyonu ET tanılı hastaların 1'inde (%2,9); c1298y mutasyonu PMF tanılı hastaların 1'inde (%10); Q1828X mutasyonu PMF hastalarının 1'inde (%10) saptanmıştır (Tablo XXII -Tablo XXVII). Aynı hastada iki tane *TET2* mutasyonu görülme durumu ele alındığında 8 ET hastasında (%22,9) ve 3 PMF hastasında (%30) çift mutasyon gösterilmiştir (Tablo XXVIII).

**Tablo XXII.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda I1762V mutasyonu sıklığı

	I1762V	N	%
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	22	62,9
	<b>Var</b>	13	37,1
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	6	60
	<b>Var</b>	4	40
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XXIII.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda M1907T mutasyonu sıklığı

	<b>M1907T</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	34	97,1
	<b>Var</b>	1	2,9
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	10	100

**Tablo XXIV.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda L1721W mutasyonu sıklığı

	<b>L1721W</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	26	74,3
	<b>Var</b>	9	25,7
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	7	70
	<b>Var</b>	3	30
	<b>Total</b>	10	100

**Tablo XXV.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda H1778A mutasyonu sıklığı

	<b>H1778A</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	34	97,1
	<b>Var</b>	1	2,9
	<b>Total</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	10	100

**Tablo XXVI.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda C1298Y mutasyon sıklığı

	<b>C1298Y</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ET</b>	<b>Yok</b>	35	100
<b>PMF</b>	<b>Yok</b>	9	90
	<b>Var</b>	1	10
	<b>Total</b>	10	100



**Tablo XXVII.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda Q1828X mutasyonu sıklığı

	Q1828X	N	%
ET	Yok	35	100
PMF	Yok	9	90
	Var	1	10
	Total	10	100

**Tablo XXVIII.** ET ve PMF tanısı alan hastalarda çift *TET2* mutasyon varlığı

	Çift <i>TET2</i> mutasyonu	N	%
ET	Yok	27	77,1
	Var	8	22,9
	Total	35	100
PMF	Yok	7	70
	Var	3	30
	Total	10	100

PMF tanılı 1 hastada (%10) ayda birden fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu görülmüştür Hastaların takibinde kullanılan ilaçlar şöyle özetlenebilir: ASA (26 ET ve 4 PMF hastasında), enoxoparine (2 ET hastasında), warfarin (5 ET hastasında), clopidogrel (3 ET hastasında), hidroksiüre (26 ET ve 5 PMF hastasında), interferon alfa (5 ET hastasında), anagrelid (2 ET hastasında). Flebotomi 1 ET ve 2 PMF hastasının tedavisinde yer almıştır. Bir PMF hastasına dış merkezde splenektomi yapılmış ve yine 1 PMF hastası dış merkezde busulfan tedavisi almıştır.

**Tablo XXIX.** ET tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin *TET2* mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

ET	<i>TET2</i> mutasyonu (-)	<i>TET2</i> mutasyonu (+)	t	p
Yaş	45,63±14,37	55,44±17,46	-1,82	0,077
Başlangıç yaşı	37,53±15,4	47,75±17,15	-1,86	0,072
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	11382,63±5700,81	9838,13±2998,13	0,98	0,337
Başlangıç Hb (g/dl)	13,23±1,82	13,02±1,15	0,40	0,695
Başlangıç Trombosit (mm <sup>3</sup> )	826631,58±332027,14	972187,5±368930,39	-1,23	0,228
Başlangıç LDH (U/L)	318,32±168,22	368,19±199,97	-0,80	0,428
Dalak Boyutu (/mm)	118,32±16,71	135,25±20,4	-2,70	<b>0,011</b>
Blast Oranı (%)	0,16±0,69	0,25±0,58	-0,42	0,674

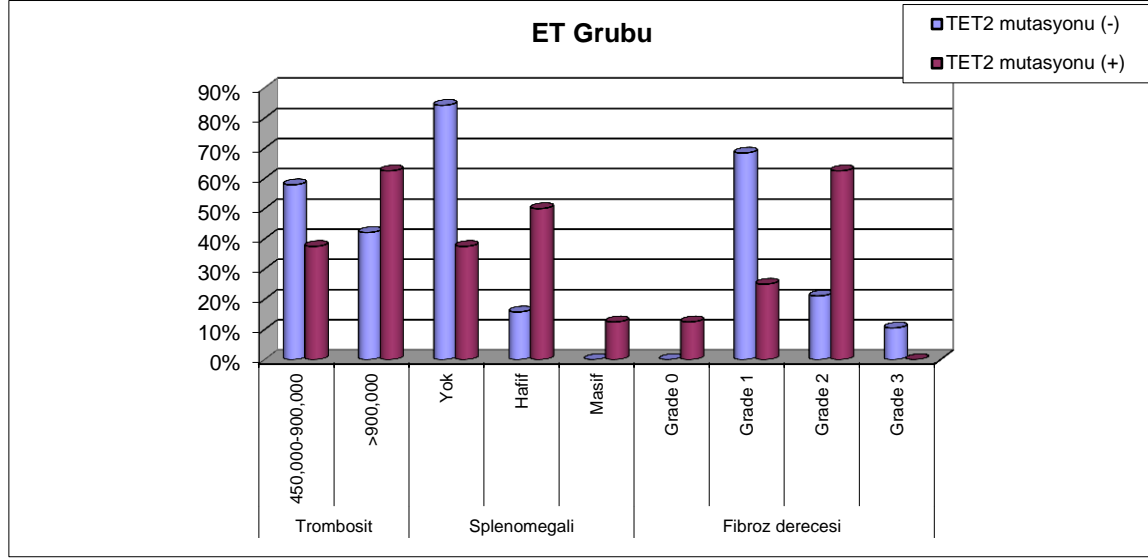
ET hastalarında *TET2* mutasyonu olan grubun dalak boyutu ortalamaları *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur (p=0,011). ET hastaları *TET2* mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte *TET2* mutasyonu olan ET hastalarının yaş ortalamalarının, hastalığın başlangıç yaşı ortalamalarının ve başlangıç trombosit değerlerinin ortalamalarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XXIX).

**Tablo XXX.** ET hastalarında *TET2* mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

ET	TET2 mutasyonu (-)		TET2 mutasyonu (+)		
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
Cinsiyet	7	36,80%	4	25,00%	$\chi^2:0,56$
	12	63,20%	12	75,00%	p=0,452
Trombosit	11	57,90%	6	37,50%	$\chi^2:1,44$
	8	42,10%	10	62,50%	p=0,229
Splenomegali	16	84,20%	6	37,50%	
	3	15,80%	8	50,00%	$\chi^2:8,62$
	0	0,00%	2	12,50%	p=0,013
Fibroz derecesi	0	0,00%	2	12,50%	
	13	68,40%	4	25,00%	
	4	21,10%	10	62,50%	$\chi^2:11,16$
	2	10,50%	0	0,00%	p=0,011

ET hastalarında *TET2* mutasyonu olan grubun splenomegali ve kemik iliği biyopsisindeki fibroz derecesi *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,013, p=0,011). Bu grup hastalar *TET2* mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XXX) (Şekil III).

**Şekil III.** ET hastalarında *TET2* mutasyonu varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

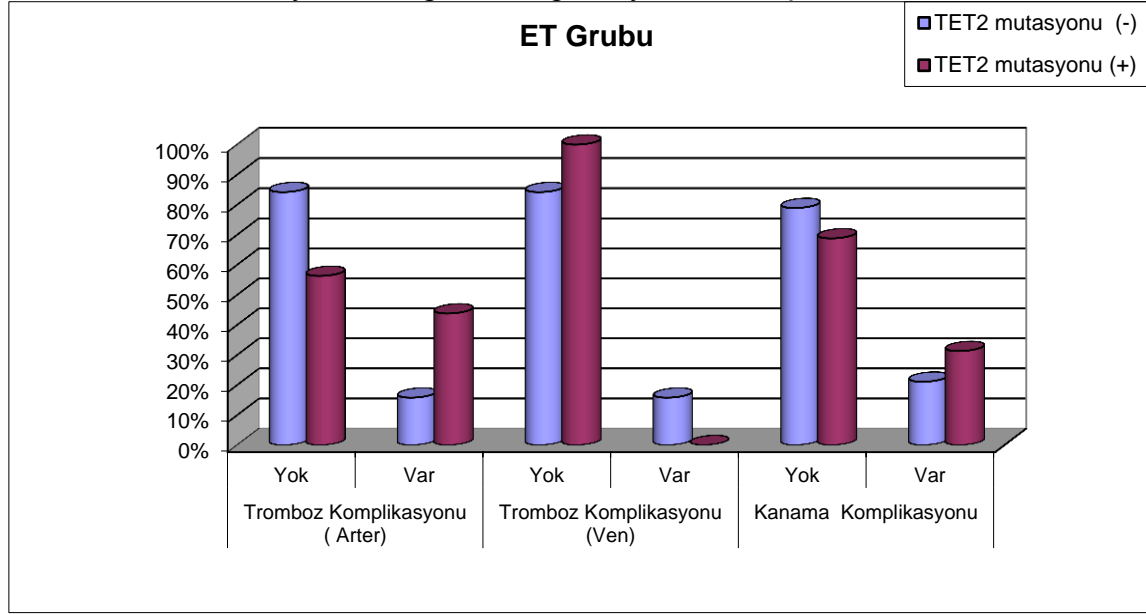


**Tablo XXXI.** ET tanıli hastalarda *TET2* mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

ET		TET2 mutasyonu (-)		TET2 mutasyonu (+)		OR	%95 GA
		Yok	Var	Yok	Var		
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	16	84,20%	9	56,30%	$\chi^2$ :3,32 p=0,068	2,59 0,51-13,2
	Var	3	15,80%	7	43,80%		
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	16	84,20%	16	100,00%	$\chi^2$ :2,76 p=0,096	0,09 0,00-1,9
	Var	3	15,80%	0	0,00%		
Kanama Komplikasyonu	Yok	15	78,90%	11	68,80%	$\chi^2$ :0,047 p=0,492	1,7 0,36-7,85
	Var	4	21,10%	5	31,30%		

ET hasta grubunda *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,068). Ancak *TET2* mutasyonu olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu olma olasılığı *TET2* mutasyonu olmayanlardan 2,59 (0,51-13,2) kat fazla bulunmuştur. ET hasta grubunda *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların venöz tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,096). Aynı grupta *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,492). Ancak *TET2* mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı *TET2* mutasyonu olmayanlardan 1,7 (0,36-7,85) kat fazla bulunmuştur (Tablo XXXI) (Şekil IV).

**Şekil IV. TET2 mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi**



**Tablo XXXII. PMF tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin TET2 mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması**

PMF	TET2 mutasyonu (-)	TET2 mutasyonu (+)	t	p
<b>Yaş</b>	48,67±11,15	61,43±14,51	-1,35	0,215
<b>Başlangıç yaşı</b>	36±18	51,71±17,92	-1,27	0,240
<b>Başlangıç WBC (/mm3)</b>	12596,67±6192,18	28638,57±30075,83	-0,89	0,401
<b>Başlangıç Hb (g/dl)</b>	10,83±1,12	11,6±2,92	-0,43	0,679
<b>Başlangıç Trombosit (/mm3)</b>	431933,33±438774,22	86428,57±44534,1	2,25	0,055
<b>Başlangıç LDH (U/L)</b>	742,33±528,03	641,14±634,43	0,24	0,816
<b>Dalak Boyutu (mm)</b>	183±12,77	176,29±18,85	0,56	0,594
<b>Blast Oranı (%)</b>	0±0	1±1,92	-0,87	0,408

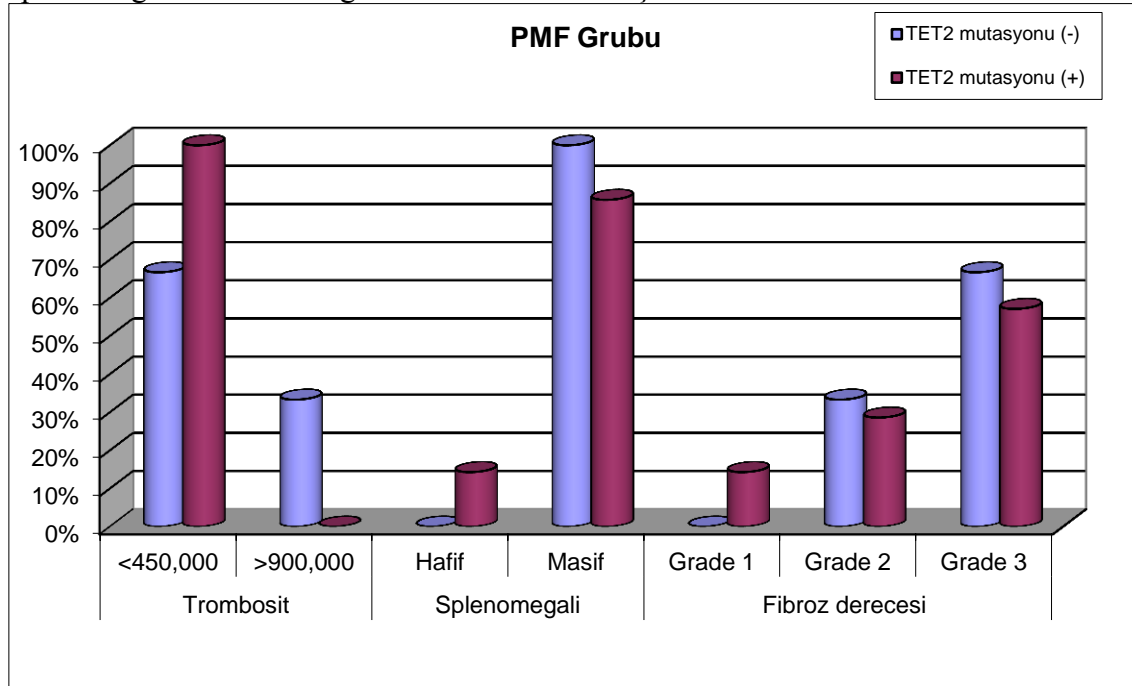
PMF hastaları TET2 mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları, kemik iliği blast oranı ortalamaları ve dalak boyutu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte TET2 mutasyonu olan PMF hastalarında yaş ortalaması, hastalık başlangıç yaşı ortalaması TET2 mutasyonu olmayan PMF hastalarından daha yüksek olma eğiliminde iken, başlangıç trombosit değeri ortalaması TET2 mutasyonu olan hastalarda daha düşük olma eğilimindedir (Tablo XXXII).

**Tablo XXXIII.** PMF hastalarında *TET2* mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

PMF		TET2 mutasyonu (-)		TET2 mutasyonu (+)		
		Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
Cinsiyet	Erkek	1	33,30%	5	71,40%	$\chi^2:1,27$ p=0,260
	Kadın	2	66,70%	2	28,60%	
Trombosit	<450,000	2	66,70%	7	100,00%	$\chi^2:2,59$ p=0,107
	>900,000	1	33,30%	0	0,00%	
Splenomegali	Hafif	0	0,00%	1	14,30%	$\chi^2:0,47$ p=0,490
	Masif	3	100,00%	6	85,70%	
Fibroz derecesi	Grade 1	0	0,00%	1	14,30%	$\chi^2:0,47$ p=0,788
	Grade 2	1	33,30%	2	28,60%	
	Grade 3	2	66,70%	4	57,10%	

PMF hastaları *TET2* mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, başlangıç trombosit değeri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XXXIII) (Şekil V).

**Şekil V.** PMF hastalarında *TET2* mutasyon varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi



**Tablo XXXIV.** PMF tanılı hastalarda *TET2* mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

PMF	TET2 mutasyonu (-)		TET2 mutasyonu (+)		$\chi^2$ :0,47	1,6
	Yok	Var	Yok	Var		
<b>Tromboz</b>	3	100,00%	6	85,70%	p=0,490	0,05-51
<b>Komplikasyonu (Arter)</b>	0	0,00%	1	14,30%		
<b>Tromboz</b>	3	100,00%	7	100,00%	$\chi^2$ :0,48	1,6
<b>Komplikasyonu (Ven)</b>	0	0,00%	1	14,30%		
<b>Kanama Komplikasyonu</b>	0	0,00%	1	14,30%	p=0,490	0,05-51

PMF hasta grubunda *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,490). Ancak *TET2* mutasyonu olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu olma olasılığı *TET2* mutasyonu olmayanlardan 1,6 (0,05-51) kat fazla bulunmuştur. Aynı grupta *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,490). Bununla birlikte *TET2* mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı *TET2* mutasyonu olmayanlardan 1,6 (0,05-51) kat fazla bulunmuştur (Tablo XXXIV).

**Tablo XXXV.** ET tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonlarının birlikte olma durumuna göre karşılaştırılması

ET	JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)	JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)	t	p
Yaş	47,23±15,17	55±17,79	-1,37	0,179
Başlangıç yaşı	39,18±15,26	47,31±18,61	-1,40	0,170
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	11015,91±5442,23	10102,31±3051,53	0,55	0,583
Başlangıç Hb (g/dl)	13,19±1,71	13,03±1,22	0,30	0,770
Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	868136,36±376610,48	935538,46±315482,86	-0,54	0,592
Başlangıç LDH (U/L)	310,55±157,21	392,85±215,33	-1,30	0,202
Dalak Boyutu (mm)	117,77±15,55	140,08±19,61	-3,72	<b>0,001</b>
Blast Oranı (%)	0,23±0,75	0,15±0,38	0,33	0,745

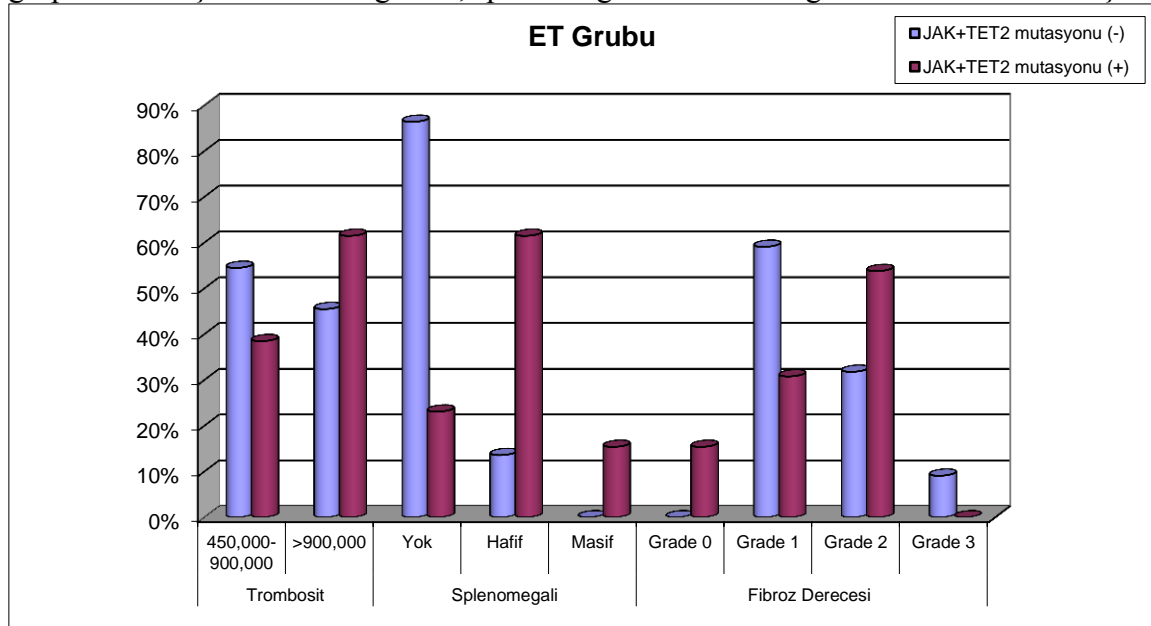
ET hastalarında *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan grubun dalak boyutu ortalamaları *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001). ET hastaları *TET2* ve *JAK2V617F*

mutasyon birlikteliğine göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber JAK2V617F ve *TET2* mutasyonunun birlikte görüldüğü ET tanılı hastalarda yaş ortalaması, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması ve başlangıç LDH düzeyi ortalamaları daha yüksek olma eğilimindedir (Tablo XXXIV).

**Tablo XXXVI.** ET hastalarında JAK2V617F ve *TET2* mutasyonu birlikteliğinin cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

ET		JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)		JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)		
Cinsiyet	Erkek	8	36,40%	3	23,10%	$\chi^2:0,66$
	Kadın	14	63,60%	10	76,90%	p=0,413
Trombosit	450,000-900,000	12	54,50%	5	38,50%	$\chi^2:0,84$
	>900,000	10	45,50%	8	61,50%	p=0,358
Splenomegali	Yok	19	86,40%	3	23,10%	
	Hafif	3	13,60%	8	61,50%	$\chi^2:14,55$
	Masif	0	0,00%	2	15,40%	p=0,001
Fibroz Derecesi	Grade 0	0	0,00%	2	15,40%	
	Grade 1	13	59,10%	4	30,80%	
	Grade 2	7	31,80%	7	53,80%	$\chi^2:6,9$
	Grade 3	2	9,10%	0	0,00%	p=0,750

**Şekil VI.** ET hastalarında JAK2V617F ve *TET2* mutasyonlarının birlikteliğinin gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi



ET hastalarında *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan grubun splenomegali derecesi *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001). Bu grup hastalar *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyon birlikteliğine göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, kemik iliği fibroz derecesi ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XXXVI) (Şekil VI).

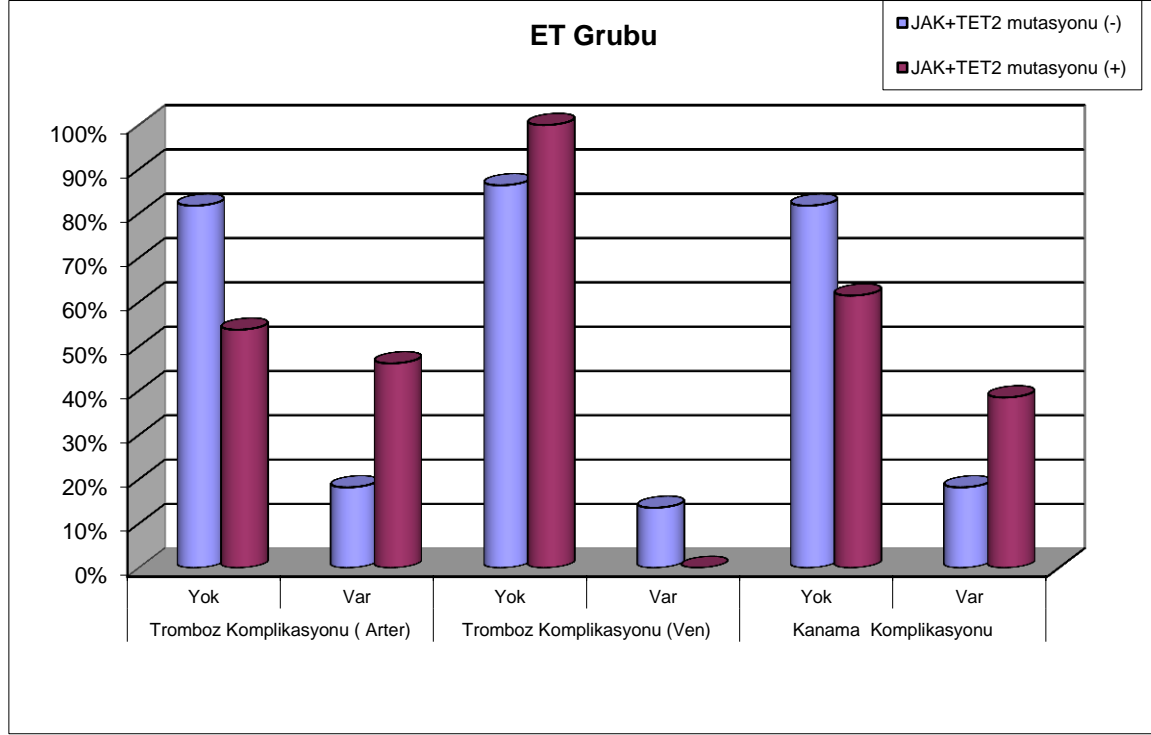
**Tablo XXXVII.** ET tanılı hastalarda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonlarının birlikteliğinin komplikasyonlar ile ilişkisi

ET	JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)		JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)		$\chi^2$ :3,13	3,85
	Yok	Var	Yok	Var		
<b>Tromboz Komplikasyonu (Arter)</b>	Yok	18 81,80%	7 53,80%		p=0,077	0,83-17,9
	Var	4 18,20%	6 46,20%			
<b>Tromboz Komplikasyonu (Ven)</b>	Yok	19 86,40%	13 100,00%		p=0,164	0,00-4,33
	Var	3 13,60%	0 0,00%			
<b>Kanama Komplikasyonu</b>	Yok	18 81,80%	8 61,50%		p=0,185	0,59-13,3
	Var	4 18,20%	5 38,50%			

ET hasta grubunda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,077). Bununla birlikte *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu var olma olasılığı *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayanlardan 3,85 (0,83-17,9) kat fazla bulunmuştur. ET hasta grubunda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan ve olmayan grupların venöz tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,164). Aynı grupta *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,185). Ancak *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayanlardan 2,8 (0,59-13,3) kat fazla bulunmuştur (Tablo XXXVII) (Şekil VII).



**Şekil VII.** ET tanılı hastalarda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonlarının birlikteliğinin komplikasyonlar ile ilişkisi



**Tablo XXXVIII.** PMF tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonlarının birlikte olma durumuna göre karşılaştırılması

PMF	JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)	JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)	t	p
Yaş	49,8±10,94	65,4±13,85	-1,98	0,084
Başlangıç yaşı	40±16,63	54±19,35	-1,23	0,255
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	26272±34669,01	21380±17152,61	0,28	0,785
Başlangıç Hb (g/dl)	11,48±2,78	11,26±2,45	0,13	0,898
Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	290160±366335,13	90000±51633,32	1,21	0,261
Başlangıç LDH (U/L)	540,2±467,79	802,8±697,57	-0,70	0,504
Dalak Boyutu (mm)	177,8±18,23	178,8±17,47	-0,09	0,932
Blast Oranı (%)	0±0	1,4±2,19	-1,43	0,191

PMF hastaları *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyon birlikteliğine göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları, kemik iliği blast oranı ortalamaları ve dalak boyutu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber *JAK2V617F* ve *TET2* mutasyonunun birlikte görüldüğü PMF tanılı hastalarda yaş ortalaması, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması ve başlangıç

LDH düzeyi ortalamaları daha yüksek olma; başlangıç trombosit ortalaması daha düşük olma eğilimindedir (Tablo XXXVIII).

**Tablo XXXIX.** PMF hastalarında JAK2V617F ve TET2 mutasyonlarının birlikteliğinin cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

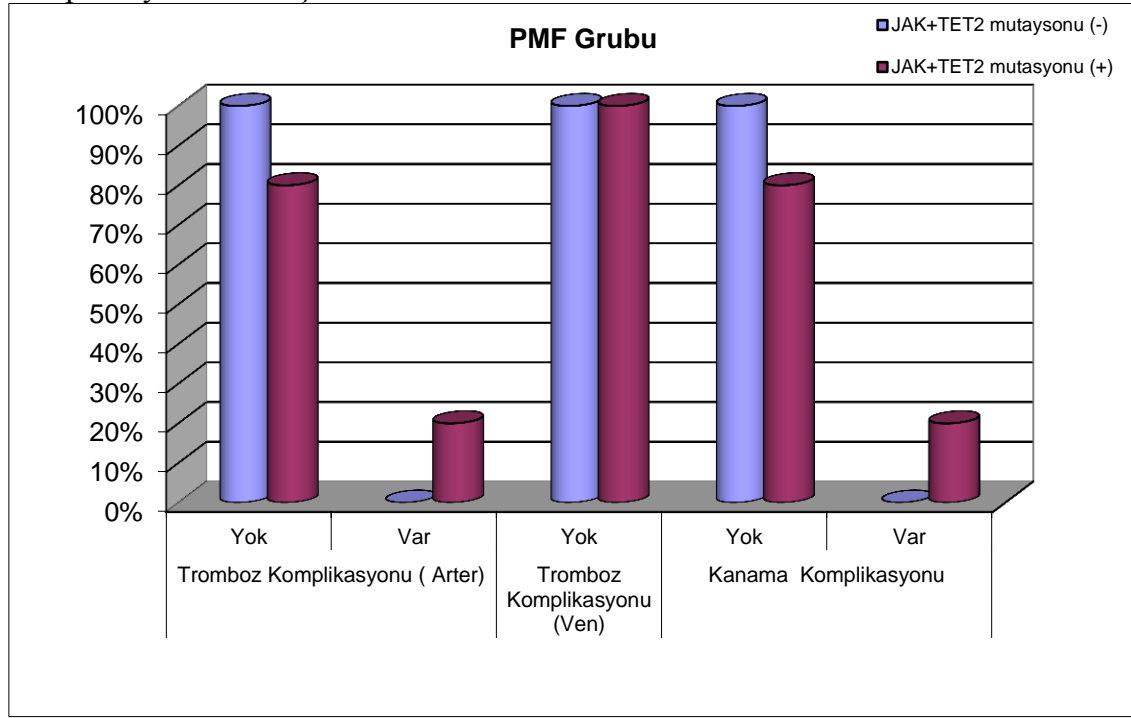
PMF	JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)		JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)			
Cinsiyet	Erkek	3	60,00%	3	60,00%	$\chi^2:0,0$
	Kadın	2	40,00%	2	40,00%	p=1
Trombosit	<450,000	4	80,00%	5	100,00%	$\chi^2:1,11$
	>900,000	1	20,00%	0	0,00%	p=0,292
Splenomegali	Hafif	1	20,00%	0	0,00%	$\chi^2:1,11$
	Masif	4	80,00%	5	100,00%	p=0,292
Fibroz derecesi	Grade 1	0	0,00%	1	20,00%	
	Grade 2	1	20,00%	2	40,00%	$\chi^2:2$
	Grade 3	4	80,00%	2	40,00%	p=0,368

PMF hasta grubunda TET2 ve JAK2V617F mutasyon birlikteliğine göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, kemik iliği fibroz derecesi, splenomegali ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XXXIX).

**Tablo XL.** PMF tanılı hastalarda TET2 ve JAK2V617F mutasyonlarının birlikteliğinin komplikasyonlar ile ilişkisi

PMF	JAK2 ve TET2 mutasyonu (-)		JAK2 ve TET2 mutasyonu (+)				
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	5	100,00%	4	80,00%	$\chi^2:1,11$	3,67
	Var	0	0,00%	1	20,00%	p=0,292	0,12-113
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	5	100,00%	5	100,00%		
	Var	0	0,00%	0	0,00%		
Kanama Komplikasyonu	Yok	5	100,00%	4	80,00%	$\chi^2:1,11$	3,67
	Var	0	0,00%	1	20,00%	p=0,292	0,12-113

**Şekil VIII.** PMF tanılı hastalarda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonlarının birlikteliğinin komplikasyonlar ile ilişkisi



PMF hasta grubunda *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,292$ ). Bununla birlikte *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu var olma olasılığı *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayanlardan 3,67 (0,12-113) kat fazla bulunmuştur. Aynı grupta *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,292$ ). Ancak *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı *TET2* ve *JAK2V617F* mutasyonu birlikte olmayanlardan 3,67 (0,12-113) kat fazla bulunmuştur (Tablo XL) (Şekil VIII).

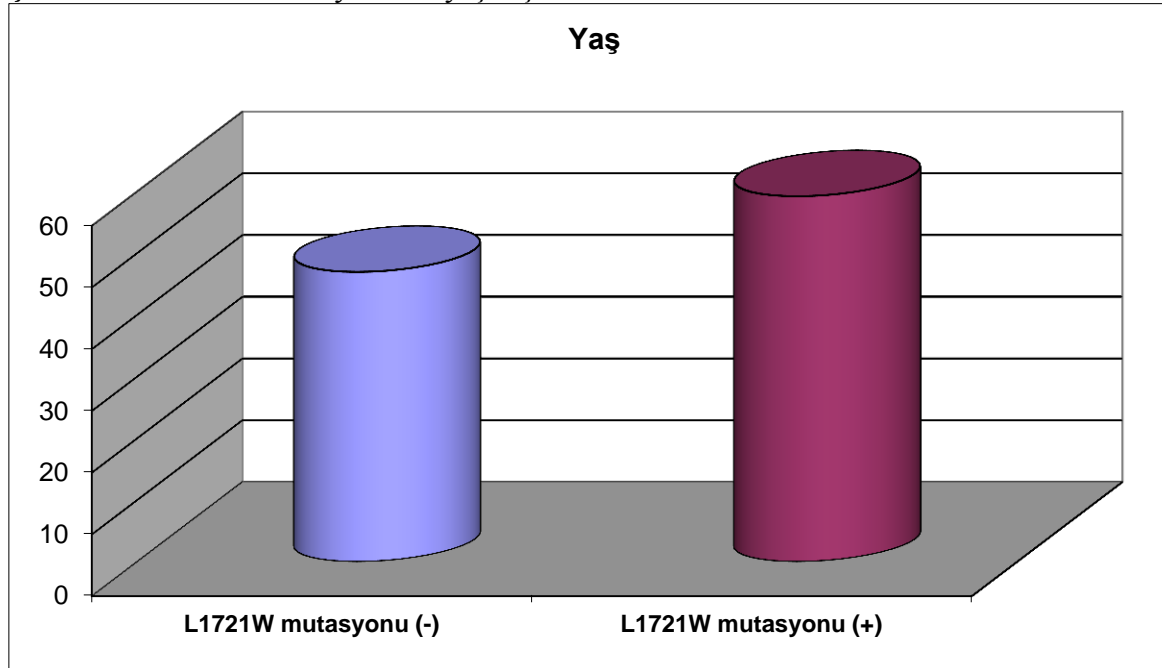
ET hastalarında L1721W mutasyonu olan grubun yaş ve dalak boyutu ortalamaları *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,049$ ,  $p=0,0001$ ). ET hastaları L1721W mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte L1721W mutasyonu olan ET hastalarının hastalığın başlangıç yaşı ortalamalarının,

başlangıç LDH ve başlangıç trombosit değerlerinin ortalamalarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XLI) (Şekil IX)

**Tablo XLI.** ET tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin L1721W mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

ET	L1721W mutasyonu (-)	L1721W mutasyonu (+)	t	p
Yaş	46,96±15,23	59,22±17,02	-2,02	<b>0,049</b>
Başlangıç yaşı	40,31±16	47,67±18,8	-1,14	0,263
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	10436,92±5178,16	11368,89±2837,21	-0,51	0,613
Başlangıç Hb (g/dl)	13,21±1,64	12,9±1,23	0,52	0,606
Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	829846,15±361573,86	1076111,11±258883,39	-1,88	0,070
Başlangıç LDH (U/L)	316,42±192,79	412,44±132,24	-1,38	0,177
Dalak Boyutu (mm)	119,12±16,29	146,11±16,77	-4,25	<b>0,0001</b>
Blast Oranı (%)	0,19±0,63	0,22±0,67	-0,12	0,905

**Şekil IX.** L1721W mutasyonu ve yaş ilişkisi



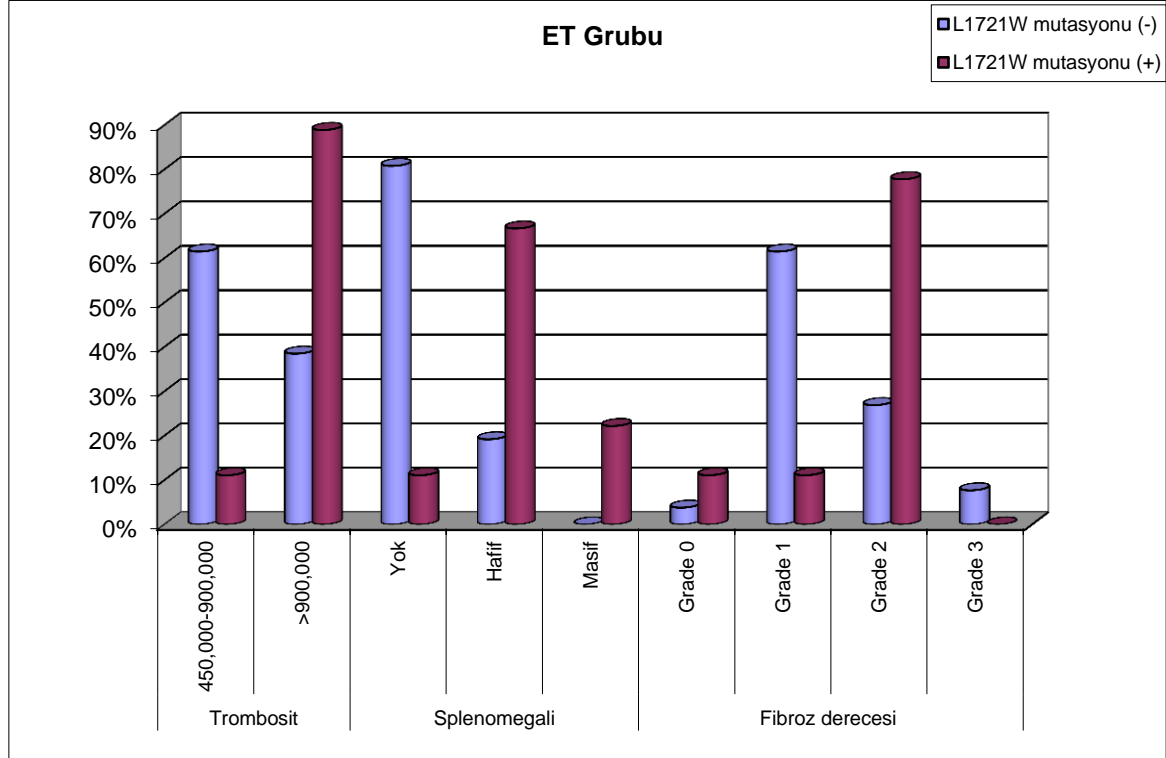
ET hastalarında L1721W mutasyonu olan grubun başlangıç trombosit değerleri splenomegali ve kemik iliği biyopsisindeki fibroz derecesi L1721W mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,009, p=0,0001, p=0,028). Bu grup hastalar L1721W mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında

grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLII) (Şekil X).

**Tablo XLII.** ET tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

ET		L1721W mutasyonu (-)		L1721W mutasyonu (+)		
Cinsiyet	Erkek	9	34,60%	2	22,20%	$\chi^2:0,47$
	Kadın	17	65,40%	7	77,80%	$p=0,490$
Trombosit	450,000-900,000	16	61,50%	1	11,10%	$\chi^2:6,80$
	>900,000	10	38,50%	8	88,90%	$p=0,009$
Splenomegali	Yok	21	80,80%	1	11,10%	
	Hafif	5	19,20%	6	66,70%	$\chi^2:15,75$
	Masif	0	0,00%	2	22,20%	$p=0,0001$
	Grade 0	1	3,80%	1	11,10%	
Fibroz derecesi	Grade 1	16	61,50%	1	11,10%	
	Grade 2	7	26,90%	7	77,80%	$\chi^2:9,13$
	Grade 3	2	7,70%	0	0,00%	$p=0,028$
	Grade 0	1	3,80%	1	11,10%	

**Şekil X.** ET tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

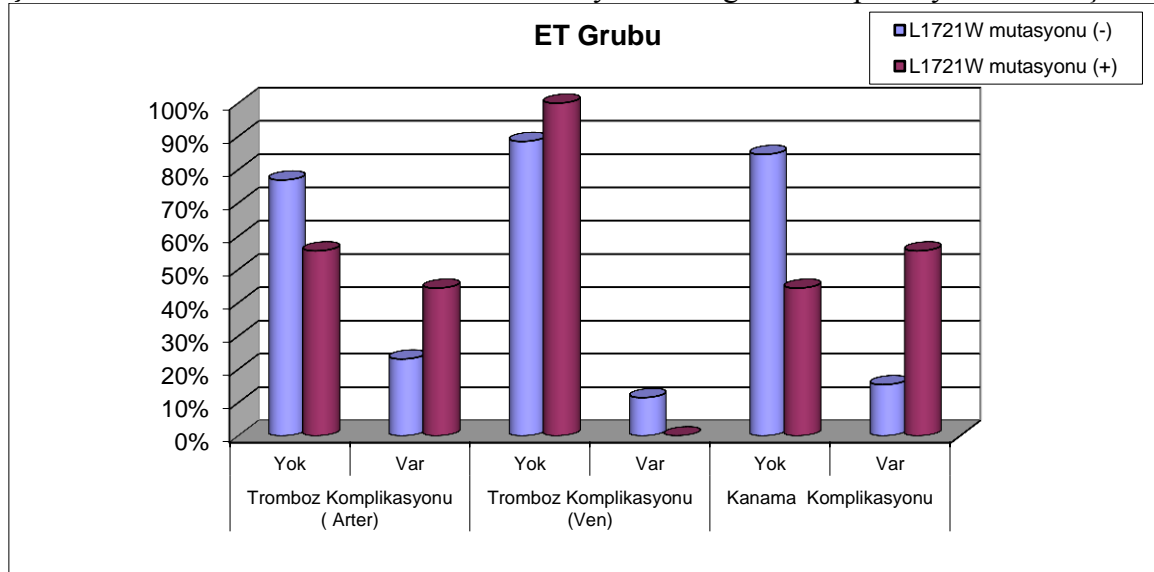


**Tablo XLIII.** ET tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

ET	L1721W mutasyonu (-)		L1721W mutasyonu (+)		$\chi^2$ :1,49	OR %95 GA
	Yok	Var	Yok	Var		
<b>Tromboz Komplikasyonu (Arter)</b>	Yok	20 76,90%	5 55,60%	4 44,40%	p=0,221	2,67 0,54-13,2
	Var	6 23,10%	4 44,40%	0 0,00%		
<b>Tromboz Komplikasyonu (Ven)</b>	Yok	23 88,50%	9 100,00%	0 0,00%	p=0,287	0,35 0,02-7,52
	Var	3 11,50%	0 0,00%	4 44,40%		
<b>Kanama Komplikasyonu</b>	Yok	22 84,60%	4 44,40%	5 55,60%	$\chi^2$ :5,64 p=0,017	6,88 1,27-37,36
	Var	4 15,40%	5 55,60%	0 0,00%		

ET hasta grubunda L1721W mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,221). Ancak L1721W mutasyonu olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu var olma olasılığı L1721W mutasyonu olmayanlardan 2,67 (0,54-13,2) kat fazla bulunmuştur. ET hasta grubunda L1721W mutasyonu olan ve olmayan grupların venöz tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,287 ). ET hastalarında L1721W mutasyonu olan grupta kanama komplikasyonu varlığı L1721W mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,017). Ancak L1721W mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı L1721W mutasyonu olmayanlardan 6,88 (1,27-37,36) kat fazla bulunmuştur (Tablo XLIII) (Şekil XI).

**Şekil XI.** ET tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi



**Tablo XLIV.** PMF tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin L1721W mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

PMF	L1721W mutasyonu		t	p
	(-)	(+)		
Yaş	61,57±15,26	48,33±6,66	1,41	0,197
Başlangıç yaşı	52,57±19,51	34±6,56	1,56	0,157
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	27624,29±30511,15	14963,33±7817,48	0,69	0,512
Başlangıç Hb (g/dl)	10,24±1,2	14±2,88	-3,07	<b>0,015</b>
Başlangıç Trombosit (mm <sup>3</sup> )	243828,57±310465,04	64666,67±30746,27	0,96	0,363
Başlangıç LDH	763±648,14	458±373,03	0,75	0,476
Dalak Boyutu (mm)	184,71±14,86	163,33±11,55	2,20	0,059
Blast Oranı (%)	0,29±0,76	1,67±2,89	-1,26	0,242

PMF hastalarında L1721W mutasyonu olan grubun başlangıç hemoglobin değeri ortalamaları L1721W mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,015). PMF hastaları L1721W mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları, dalak boyutu ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLIV).

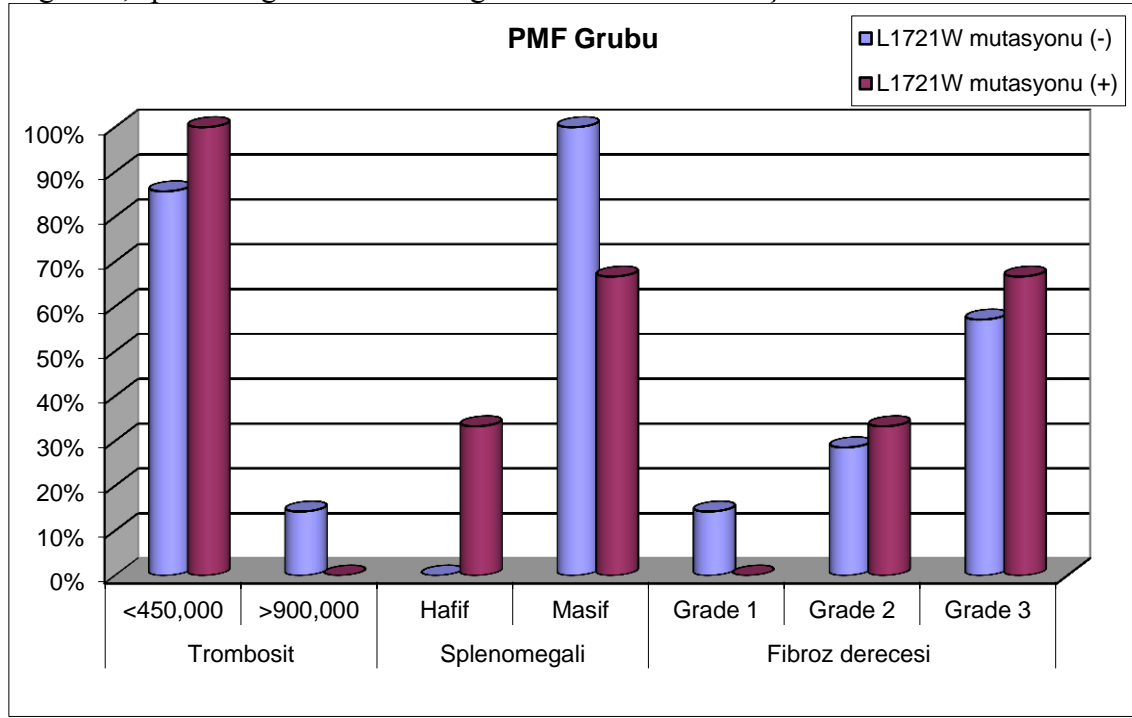
**Tablo XLV.** PMF tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

PMF	L1721W mutasyonu		L1721W mutasyonu			
		(-)	(+)			
Cinsiyet	Erkek	5	71,40%	1	33,30%	$\chi^2$ :1,27
	Kadın	2	28,60%	2	66,70%	p=0,260
Trombosit	<450,000	6	85,70%	3	100,00%	$\chi^2$ :0,47
	>900,000	1	14,30%	0	0,00%	p=0,490
Splenomegali	Hafif	0	0,00%	1	33,30%	$\chi^2$ :2,59
	Masif	7	100,00%	2	66,70%	<b>p=0,0001</b>
Fibroz derecesi	Grade 1	1	14,30%	0	0,00%	
	Grade 2	2	28,60%	1	33,30%	$\chi^2$ :0,47
	Grade 3	4	57,10%	2	66,70%	p=0,788

PMF hastalarında L1721W mutasyonu olan grubun splenomegali derecesi L1721W mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

(p=0,0001). Bu grup hastalar L1721W mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, kemik iliği fibroz derecesi ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLV) (Şekil XII)

**Şekil XII.** PMF tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi



**Tablo XLVI.** PMF tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

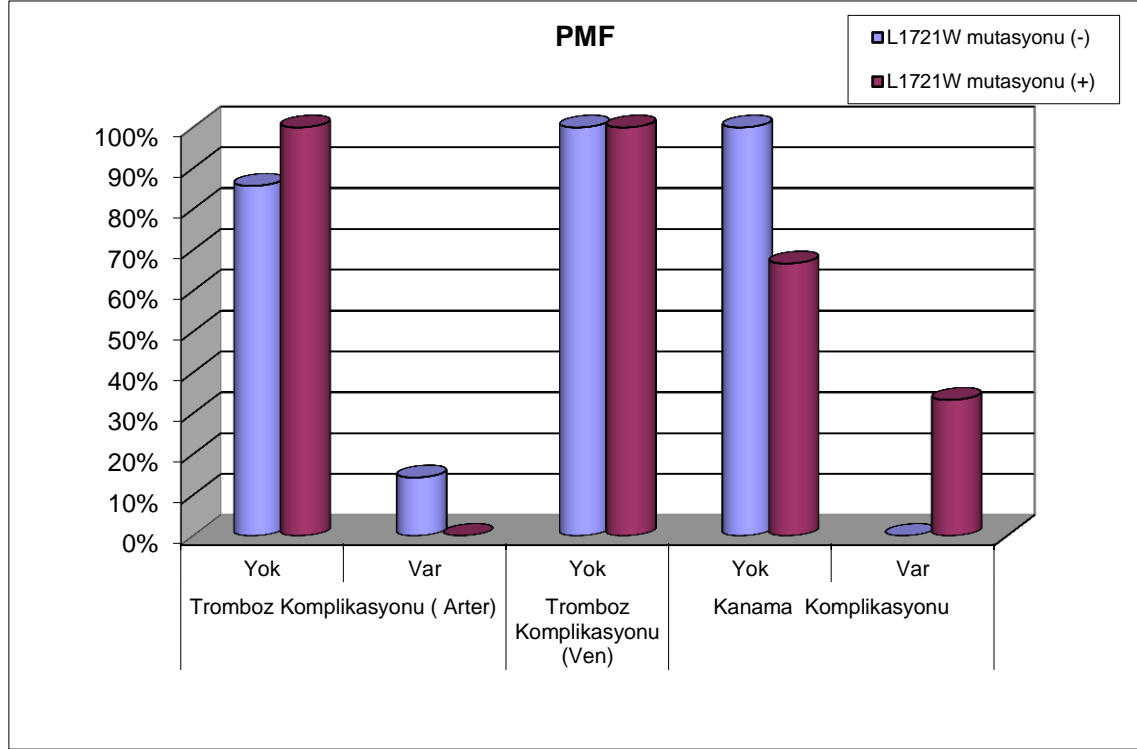
PMF		L1721W mutasyonu (-)		L1721W mutasyonu (+)		$\chi^2$ :0,47 p=0,490	OR %95 GA 0,02-19,6
		Yok	Var	Yok	Var		
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	6	85,70%	3	100,00%		
	Var	1	14,30%	0	0,00%		
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	7	100,00%	3	100,00%		
	Var	0	0,00%	0	0,00%		
Kanama Komplikasyonu	Yok	7	100,00%	2	66,70%	$\chi^2$ :2,59 p=0,107	9 0,27-300
	Var	0	0,00%	1	33,30%		

PMF hasta grubunda L1721W mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,490). Aynı grupta L1721W mutasyonu olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık



gözlenmemiştir (p=0,107). Ancak L1721W mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı I721w mutasyonu olmayanlardan 9 (0,27-300) kat fazla gözlenmemiştir (Tablo XLVI) (Şekil XIII).

**Şekil XIII.** PMF tanılı hastalarda L1721W mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi



**Tablo XLVII.** ET tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin I1762V mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

ET	I1762V mutasyonu (-)	I1762V mutasyonu (+)	t	p
Yaş	47±15,28	55,38±17,42	-1,49	0,146
Başlangıç yaşı	38,32±16,34	48,77±16,04	-1,84	0,075
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	11325,91±5303,46	9577,69±3226,23	1,07	0,291
Başlangıç Hb (g/dl)	13,31±1,77	12,82±0,98	0,91	0,367
Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	837636,36±318355,38	987153,85±397805,62	-1,22	0,230
Başlangıç LDH (U/L)	342,32±200,71	339,08±154,03	0,05	0,960
Dalak Boyutu (mm)	121,73±18,85	133,38±20,78	-1,70	0,098
Blast Oranı (%)	0,14±0,64	0,31±0,63	-0,77	0,447

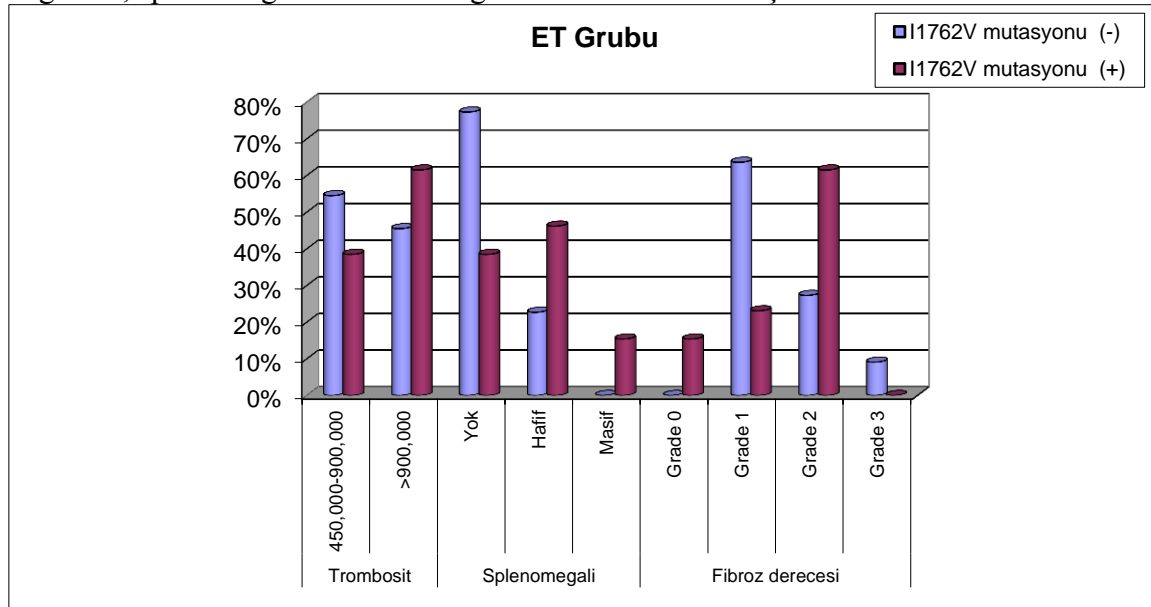
ET hastaları I1762V mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobinin, trombosit ve LDH

değerlerinin ortalamaları, dalak boyutu ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte I1762V mutasyonu olan ET hastalarının yaş ortalamalarının ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamalarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XLVII).

**Tablo XLVIII.** ET tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

ET	I1762V mutasyonu (-)		I1762V mutasyonu (+)			
Cinsiyet	Erkek	9	40,90%	2	15,40%	$\chi^2:2,47$
	Kadın	13	59,10%	11	84,60%	$p=0,116$
Trombosit	450,000-900,000	12	54,50%	5	38,50%	$\chi^2:0,84$
	>900,000	10	45,50%	8	61,50%	$p=0,358$
Splenomegali	Yok	17	77,30%	5	38,50%	
	Hafif	5	22,70%	6	46,20%	$\chi^2:6,77$
	Masif	0	0,00%	2	15,40%	$p=0,034$
Fibroz derecesi	Grade 0	0	0,00%	2	15,40%	
	Grade 1	14	63,60%	3	23,10%	
	Grade 2	6	27,30%	8	61,50%	$\chi^2:9,73$
	Grade 3	2	9,10%	0	0,00%	$p=0,021$

**Şekil XIV.** ET tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

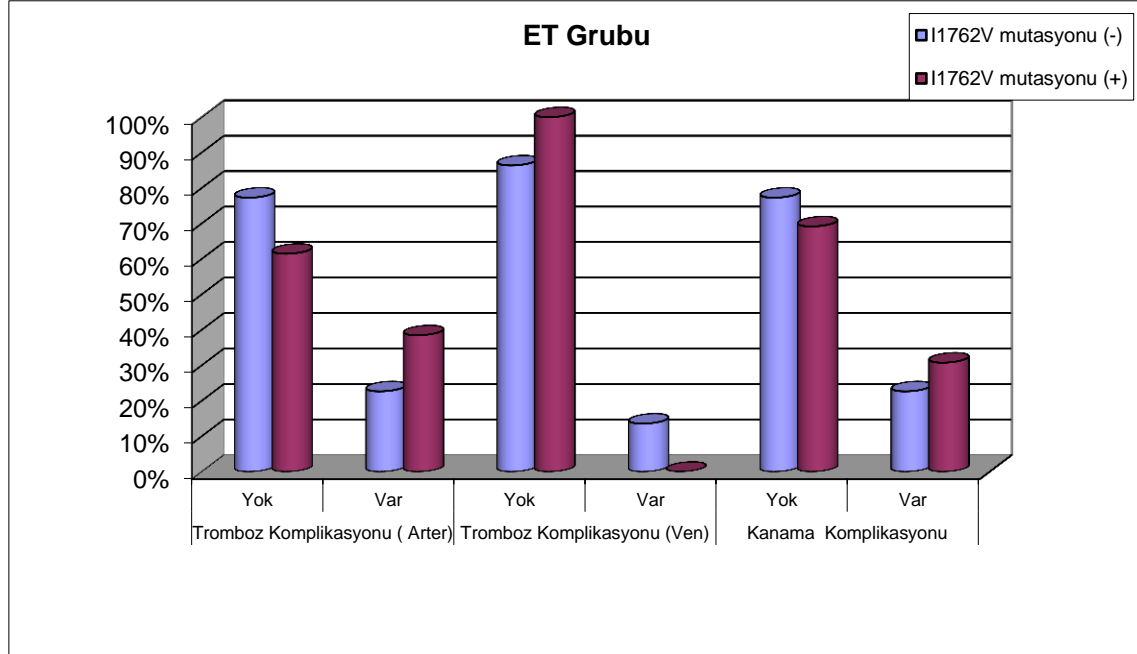


ET hastalarında I1762V mutasyonu olan grubun splenomegali ve kemik iliği biyopsisindeki fibroz derecesi I1762V mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,034, p=0,021). Bu grup hastalar I1762V mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLVIII) (Şekil XIV).

**Tablo XLIX.** ET tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

ET	I1762V mutasyonu (-)		I1762V mutasyonu (+)		$\chi^2$ :0,99	OR %95 GA
	Yok	Var	Yok	Var		
<b>Tromboz Komplikasyonu (Arter)</b>	Yok	17 77,30%	8 61,50%	5 38,50%	p=0,319	2,12 0,47-9,5
	Var	5 22,70%	5 38,50%	0 0,00%		
<b>Tromboz Komplikasyonu (Ven)</b>	Yok	19 86,40%	13 100,00%	0 0,00%	p=0,164	0,2 0,00-4,33
	Var	3 13,60%	0 0,00%	4 30,80%		
<b>Kanama Komplikasyonu</b>	Yok	17 77,30%	9 69,20%	5 38,50%	p=0,599	1,51 0,32-7,07
	Var	5 22,70%	4 30,80%	0 0,00%		

**Şekil XV.** ET tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi



ET hasta grubunda I1762V mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,319). Ancak I1762V mutasyonu olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu var olma

olasılığı I1762V mutasyonu olmayanlardan 2,12 (0,47-9,5) kat fazla bulunmuştur. ET hasta grubunda I1762V mutasyonu olan ve olmayan grupların venöz tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,164). Aynı grupta I1762V mutasyonu olan ve olmayan hastaların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,599). Bununla birlikte I1762V mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı I1762V mutasyonu olmayanlardan 1,51 (0,32-7,07) kat fazla bulunmuştur (Tablo XLIX) (Şekil XV).

**Tablo XLX.** PMF tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin I1762V mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

PMF	I1762V mutasyonu (-)	I1762V mutasyonu (+)	t	p
Yaş	53,33±15	64±12,33	-1,18	0,274
Başlangıç yaşı	43±19,94	53±16,99	-0,82	0,436
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	12663,33±5609,89	40570±36596,93	-1,89	0,095
Başlangıç Hb (g/dl)	11,32±2,54	11,45±2,74	-0,08	0,939
Başlangıç Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	250633,33±341723,41	99250±54020,83	0,86	0,414
Başlangıç LDH (U/L)	874,33±684,08	367,25±111,36	1,44	0,188
Dalak Boyutu (mm)	171,5±16,25	188,5±13,4	-1,73	0,122
Blast Oranı (%)	0,83±2,04	0,5±1	0,30	0,772

PMF hastaları I1762V mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları, dalak boyutu ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte I1762V mutasyonu olan PMF hastalarının yaş ortalamalarının ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamalarının daha yüksek, başlangıç trombosit değeri ortalamalarının daha düşük olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XLX).

PMF hastalar I1762V mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, splenomegali, kemik iliği fibroz derecesi ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLXI).

**Tablo XLXI.** PMF tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

PMF	I1762V mutasyonu (-)		I1762V mutasyonu (+)			
Cinsiyet	Erkek	3	50,00%	3	75,00%	$\chi^2:0,62$
	Kadın	3	50,00%	1	25,00%	p=0,429
Trombosit	<450,000	5	83,30%	4	100,00%	$\chi^2:0,74$
	>900,000	1	16,70%	0	0,00%	p=0,389
Splenomegali	Hafif	1	16,70%	0	0,00%	$\chi^2:0,74$
	Masif	5	83,30%	4	100,00%	p=0,389
Fibroz derecesi	Grade 1	0	0,00%	1	25,00%	
	Grade 2	1	16,70%	2	50,00%	$\chi^2:3,75$
	Grade 3	5	83,30%	1	25,00%	p=0,153

PMF hastalar I1762V mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, splenomegali, kemik iliği fibroz derecesi ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLXI).

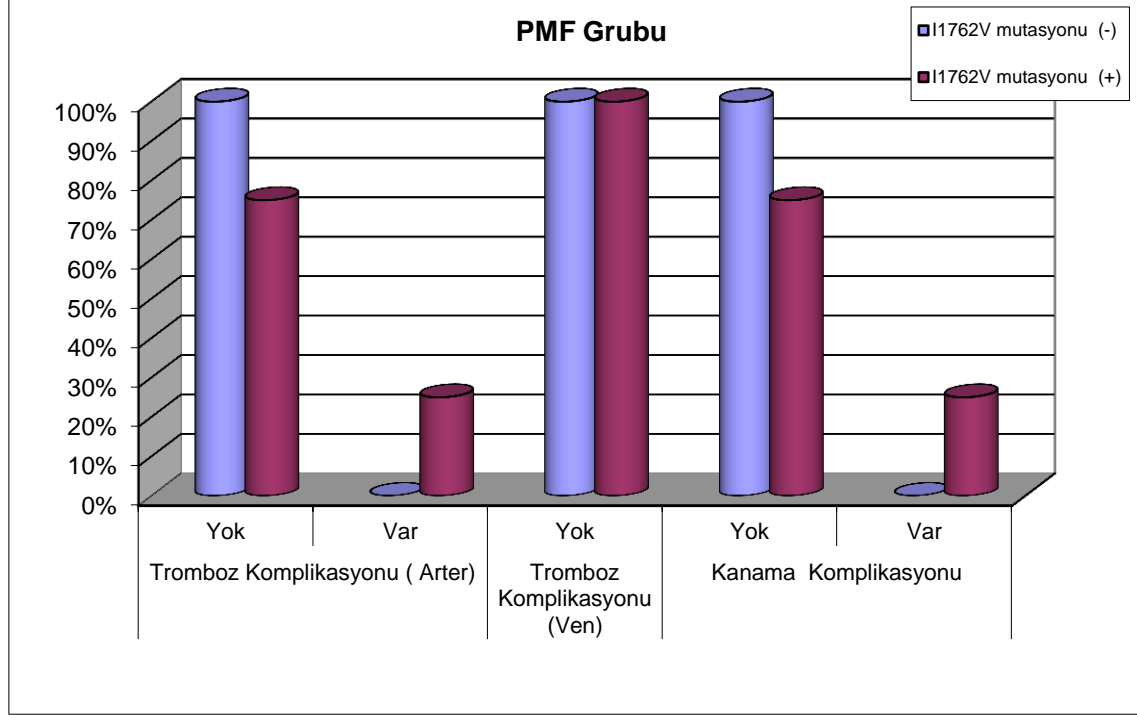
**Tablo XLXII.** PMF tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının komplikasyonlar ile ilişkisi

PMF	I1762V mutasyonu (-)		I1762V mutasyonu (+)			OR %95 GA	
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	6	100,00%	3	75,00%	$\chi^2:1,66$	5,57
	Var	0	0,00%	1	25,00%	p=0,197	0,18-176
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	6	100,00%	4	100,00%		
	Var	0	0,00%	1	25,00%	p=0,197	0,18-176
Kanama Komplikasyonu	Yok	6	100,00%	3	75,00%	$\chi^2:1,66$	5,57
	Var	0	0,00%	1	25,00%	p=0,197	0,18-176

PMF hasta grubunda I1762V mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,197). Ancak I1762V mutasyonu olanlarda arteriyel tromboz komplikasyonu var olma olasılığı I1762V mutasyonu olmayanlardan 5,57 (0,18-176) kat fazla bulunmuştur. Ancak aynı hasta grubunda I1762V mutasyonu olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,197). Bununla birlikte I1762V mutasyonu var olanlarda kanama

kompliyasyonu olma olasılığı I1762V mutasyonu olmayanlardan 5,57 (0,18-176) kat fazla bulunmuştur (Tablo XLXII) (Şekil XVI).

**Şekil XVI.** PMF tanılı hastalarda I1762V mutasyonu varlığının kompliyasyonlar ile ilişkisi



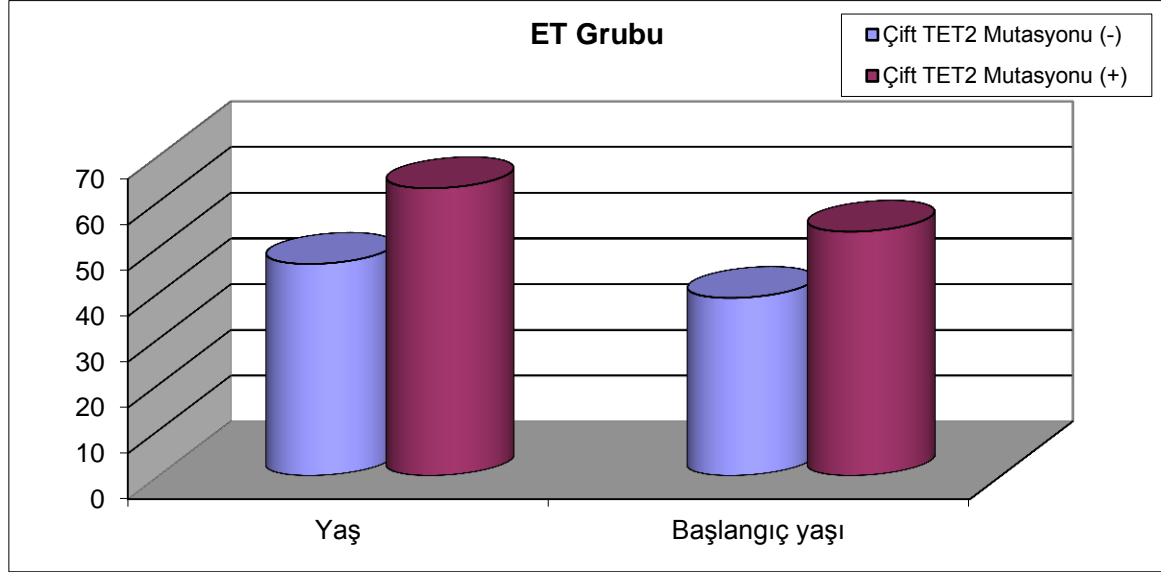
**Tablo XLXIII.** ET tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin çift *TET2* mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

ET	Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (-)	Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (+)	t	p
Yaş	46,33±14,87	62,88±15,5	-2,74	<b>0,01</b>
Başlangıç yaşı	38,89±15,65	53,38±16,57	-2,27	<b>0,03</b>
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	10587,04±5086,12	10978,75±3093,95	-0,21	0,838
Başlangıç Hb (g/dl)	13,29±1,66	12,59±0,85	1,15	0,258
Başlangıç Trombosit (mm <sup>3</sup> )	810222,22±305005,09	1173125±373883,65	-2,81	<b>0,008</b>
Başlangıç LDH	315,63±189,68	427,13±130,16	-1,55	0,131
Dalak Boyutu (mm)	121,85±18,61	140,25±19,5	-2,43	<b>0,021</b>
Blast Oranı (%)	0,19±0,62	0,25±0,71	-0,25	0,803

Sekiz ET ve 3 PMF hastasında çift *TET2* mutasyonu görülmüştür. ET hastalarında çift *TET2* mutasyonu olan grubun yaş, hastalık başlangıç yaşı, başlangıç trombosit değeri ve dalak boyu ortalamaları çift *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,01, p=0,03, p=0,008, p=0,021). ET hastaları

çift *TET2* mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında başlangıç lökosit, hemoglobin ve LDH değerlerinin ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte çift *TET2* mutasyonu olan ET hastalarının başlangıç LDH değerlerinin ortalamalarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XLXIII) (Şekil XVII).

**Şekil XVII.** ET tanısı almış hastaların yaş ve çift *TET2* mutasyonu varlığı arasındaki ilişki



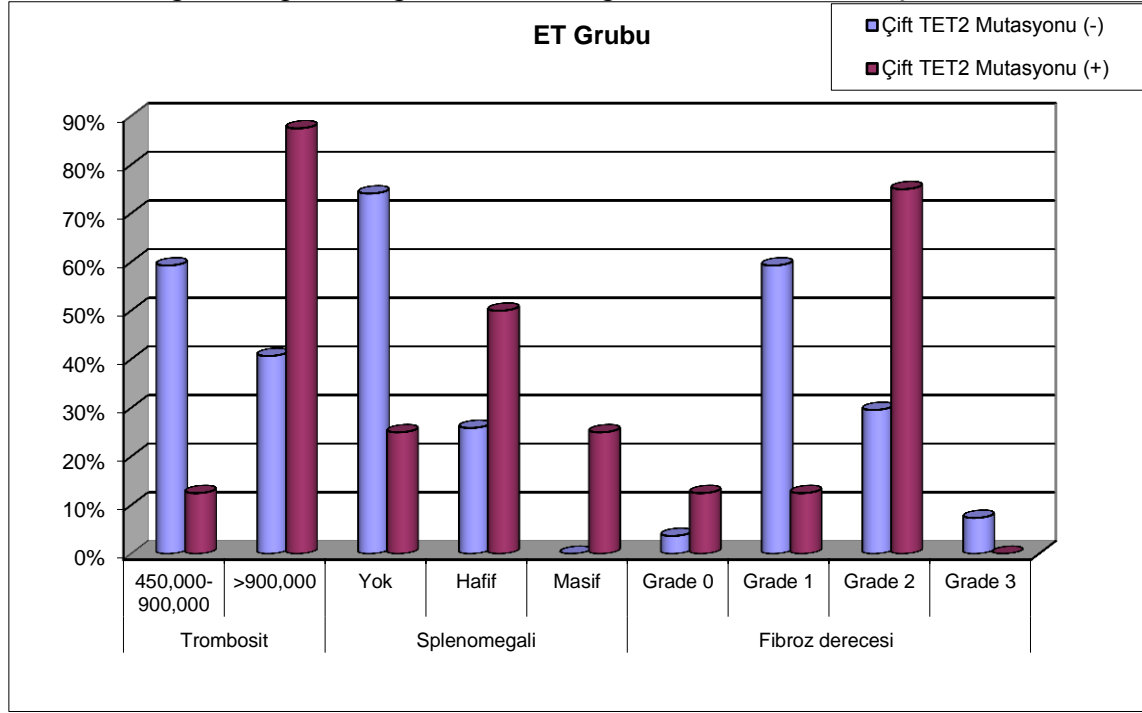
**Tablo XLXIV.** ET tanılı hastalarda çift *TET2* mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

ET		Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (-)		Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (+)		
		Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
Cinsiyet	Erkek	9	33,30%	2	25,00%	$\chi^2:0,2$ p=0,656
	Kadın	18	66,70%	6	75,00%	
Trombosit	450,000-900,000	16	59,30%	1	12,50%	$\chi^2:5,4$ p=0,02
	>900,000	11	40,70%	7	87,50%	
Splenomegali	Yok	20	74,10%	2	25,00%	$\chi^2:10,2$ p=0,006
	Hafif	7	25,90%	4	50,00%	
	Masif	0	0,00%	2	25,00%	
Fibroz derecesi	Grade 0	1	3,70%	1	12,50%	$\chi^2:7,38$ p=0,061
	Grade 1	16	59,30%	1	12,50%	
	Grade 2	8	29,60%	6	75,00%	
	Grade 3	2	7,40%	0	0,00%	

ET hastalarında çift *TET2* mutasyonu olan grubun splenomegali derecesi ve başlangıç trombosit değerleri çift *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,006, p=0,02). Bu grup hastalar çift *TET2*

mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında, grupların cinsiyet ve trombosit dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLIV) (Şekil XVIII).

**Şekil XVIII.** ET tanılı hastalarda çift *TET2* mutasyonu varlığının gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi



**Tablo XLV.** ET hastalarında çift *TET2* mutasyonu varlığı ile komplikasyonların ilişkisi

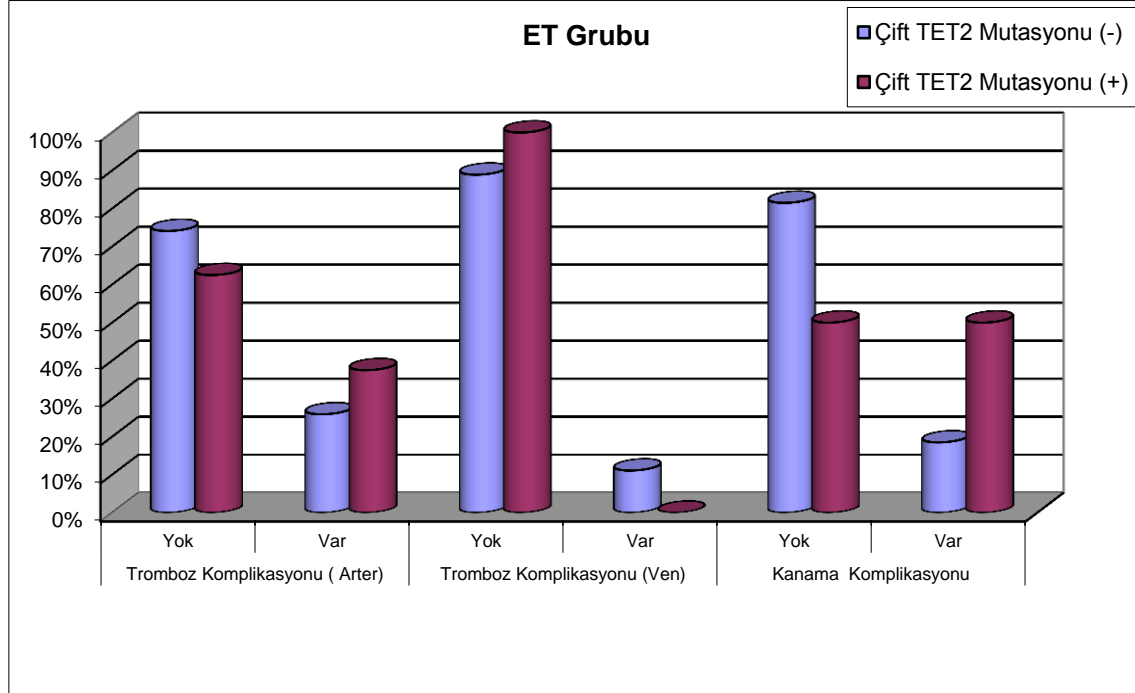
ET		Çift TET2 Mutasyonu (-)	Çift TET2 Mutasyonu (+)	OR %95 GA
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	20 74,10%	5 62,50%	$\chi^2:0,40$ 1,71
	Var	7 25,90%	3 37,50%	$p=0,524$ 0,32-9,11
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	24 88,90%	8 100,00%	$\chi^2:0,97$ 0,41
	Var	3 11,10%	0 0,00%	$p=0,324$ 0,02-8,82
Kanama Komplikasyonu	Yok	22 81,50%	4 50,00%	$\chi^2:3,2$ 8,8
	Var	5 18,50%	4 50,00%	$p=0,074$ 1,24-62,22

ET hasta grubunda çift *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,524$ ). ET hasta grubunda çift *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların venöz tromboz komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,324$ ). Aynı grupta çift *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık



gözlenmemiştir ( $p=0,074$ ). Ancak çift *TET2* mutasyonu var olanlarda kanama komplikasyonu olma olasılığı Çift *TET2* mutasyonu olmayanlardan 8,8 (1,24-62,22) kat fazla bulunmuştur (Tablo XLV) (Şekil XIX).

**Şekil XIX.** ET hastalarında çift *TET2* mutasyonu varlığı ile komplikasyonların ilişkisi



**Tablo XLVI.** PMF tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin çift *TET2* mutasyonu varlığına göre karşılaştırılması

PMF	Çift <i>TET2</i> Mutasyon (-)	Çift <i>TET2</i> Mutasyon (+)	t	p
Yaş	58±13,3	56,67±19,86	0,13	0,902
Başlangıç yaşı	47,57±16,8	45,67±26,39	0,14	0,892
Başlangıç WBC (/mm <sup>3</sup> )	28338,57±30184,9	13296,67±7159,82	0,83	0,433
Başlangıç Hb (g/dl)	10,53±0,99	13,33±4,03	-1,86	0,101
Başlangıç Trombosit (mm <sup>3</sup> )	240971,43±312481,26	71333,33±25794,06	0,91	0,391
Başlangıç LDH	605,43±382,66	825,67±1003,42	-0,53	0,610
Dalak Boyutu (mm)	186,14±12,36	160±10	3,21	<b>0,012</b>
Blast Oranı (%)	1±1,92	0±0	0,87	0,408

PMF hastalarında çift *TET2* mutasyonu olan grubun dalak boyu ortalamaları çift *TET2* mutasyonu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,012$ ). PMF hastaları çift *TET2* mutasyon varlığına göre gruplandırıldığında grupların yaş ve hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları, başlangıç

lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerlerinin ortalamaları ve kemik iliği blast oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte çift *TET2* mutasyonu olan PMF hastalarının LDH değerlerinin ortalamalarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (Tablo XLVI).

**Tablo XLVII.** PMF tanılı hastalarda çift *TET2* mutasyonu varlığının cinsiyet, gruplandırılmış trombosit değerleri, splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişkisi

PMF	Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (-)		Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (+)			
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın		
Cinsiyet	Erkek	4	57,10%	2	66,70%	$\chi^2:0,079$
	Kadın	3	42,90%	1	33,30%	p=0,778
Trombosit	<450,000	6	85,70%	3	100,00%	$\chi^2:0,476$
	>900,000	1	14,30%	0	0,00%	p=0,490
Splenomegali	Hafif	0	0,00%	1	33,30%	$\chi^2:2,59$
	Masif	7	100,00%	2	66,70%	p=0,107
Fibroz derecesi	Grade 1	1	14,30%	0	0,00%	
	Grade 2	2	28,60%	1	33,30%	$\chi^2:0,476$
	Grade 3	4	57,10%	2	66,70%	p=0,778

PMF hastaları *TET2* mutasyonu varlığına göre gruplandırıldığında grupların cinsiyet, splenomegali, kemik iliği fibroz derecesi ve başlangıç trombosit değeri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo XLVII).

**Tablo XLVIII.** PMF hastalarında çift *TET2* mutasyonu varlığı ile komplikasyonların ilişkisi

PMF	Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (-)		Çift <i>TET2</i> Mutasyonu (+)		OR %95 GA	
	Yok	Var	Yok	Var		
Tromboz Komplikasyonu (Arter)	Yok	6	85,70%	3	100,00%	$\chi^2:0,476$
	Var	1	14,30%	0	0,00%	p=0,490
Tromboz Komplikasyonu (Ven)	Yok	7	100,00%	3	100,00%	
	Var	0	0,00%	1	33,30%	p=0,107
Kanama Komplikasyonu	Yok	7	100,00%	2	66,70%	$\chi^2:2,59$
	Var	0	0,00%	1	33,30%	p=0,107

PMF hasta grubunda çift *TET2* mutasyonu olan ve olmayan grupların arteriyel tromboz ve kanama komplikasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,490, p=0,107).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Polikliniği'nde Ph (-) miyeloproliferatif neoplazi tanısı ile takip edilen 35 ET ve 10 PMF olmak üzere toplam 45 hastada *TET2* mutasyonunun hastaların klinik özellikleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 35 ET hastasının 11'i erkek, 24'ü kadın; 10 PMF hastasının 6'sı erkek 4'ü kadındır. ET için yaş ortalaması 50,11±16,38 (24-80), PMF için yaş ortalaması 57,60±14,35 (36-80) bulunmuştur. Hasta grubumuzda *TET2* mutasyonları sıklığı incelendiğinde ET hastalarının %45,7'sinde (16/35) ve PMF hastalarının %70'inde (7/10) *TET2* mutasyonu saptanmıştır.

*TET2* mutasyonu sıklığı ile ilgili olarak dünyada sayılı çalışma mevcuttur. *TET2* mutasyonları ilk kez Delhommeau ve arkadaşları tarafından 2009 yılında tanımlanmıştır (12). Fransa'da yapılan bu çalışmada 81 MDS, 198 MPN, 21 AML ve 9 KMML hastası incelenmiştir. Sonuç olarak MDS'de %19, MPN'de %12, AML'de %24, KMML'de %22 oranında *TET2* mutasyonları saptanmıştır. MPN'ler içinde mutasyonun görülme sıklığı PV için %13, ET için %11 ve PMF için %25 şeklinde bildirilmiştir (12). Aynı yılda yayınlanan Tefferi ve arkadaşlarının Rochester'da yaptığı çalışmada *TET2* mutasyonları MPN hastalarında değerlendirilmiştir. Toplam 89 PV, 57 ET ve 60 PMF hastası incelendiğinde *TET2* mutasyonları PV'de %17, ET'de %5 ve PMF'de %17 olarak bulunmuştur (13). 2009 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada Abdel-Wahab ve arkadaşları New York'ta 357 MPN hastasını *TET2* mutasyonları açısından değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda PV hastalarının %10'unda, ET hastalarının %4'ünde ve PMF hastalarının %8'inde *TET2* mutasyonları gösterilmiştir (15). Saint-Martin ve arkadaşlarının yine 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 14 PV, 12 ET ve 7 PMF hastasında *TET2* mutasyonları görülme oranları PV için %7, ET için %8 ve PMF için %43 olarak bildirilmiştir (132). Sonuç olarak MPN hastalarında *TET2* mutasyonları sıklığını bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda *TET2* mutasyon sıklıkları farklı oranlarda bildirilmektedir. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda ET hastalarının %45,7'sinde (16/35) ve PMF hastalarının %70'inde (7/10) *TET2* mutasyonları saptanmıştır. *TET2* mutasyonları görülme sıklığı bizim çalışmamızda literatüre oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Hasta sayısındaki

kısıtlılığın oranları belirleyen en önemli faktör olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda JAK2V617F mutasyon pozitifliği de literatüre göre oldukça yüksektir: ET hastaları için %77,1 (27/35) ve PMF hastaları için %80 (8/10) . Bu durum hasta popülasyonumuzun seçilmiş bir hasta grubu olduğunu düşündürmektedir. Nitekim bu çalışmaya tanısı kesinleştirilmiş, WHO kriterlerini tam olarak dolduran olgular alınmıştır; Hematoloji Polikliniğimize refere edilen hastaların büyük bir kısmı JAK2V617F pozitiflikleri önceden saptanmış olgulardan oluşmaktadır. Daha fazla hasta içeren ve JAK2V617F mutasyonu açısından dengelenmiş gruplarla çalışılması planlanmıştır.

Çalışmamız dahilinde *TET2* mutasyonu pozitif hastalarda I1762V, M1907T, L1721W, H1778A, C1298Y, Q1828X mutasyonları olmak üzere toplam 6 adet *TET2* mutasyonu belirlenmiştir. I1762V mutasyonu ET tanılı hastaların 13'ünde (%37,1), PMF tanılı hastaların 4'ünde (%40); M1907T mutasyonu ET tanılı hastaların 1'inde (%2,9); L1721W mutasyonu ET tanılı hastaların 9'unda (%25,7), PMF tanılı hastaların 3'ünde (%30); H1778A mutasyonu ET tanılı hastaların 1'inde (%2,9); C1298Y mutasyonu PMF tanılı hastaların 1'inde (%10); Q1828X mutasyonu PMF hastalarının 1'inde (%10) saptanmıştır. Aynı hastada çift *TET2* mutasyonu görülme durumu ele alındığında 8 ET hastasında (%22,9) ve 3 PMF hastasında (%30) çift mutasyon söz konusudur.

Bütçe kısıtlılığı nedeniyle ancak 10 normal bireyin *TET2* gen analizi yapılabilmektedir. Normal bireylerin dizileme sonuçlarına göre hastalarımızda sık olduğunu saptadığımız L1721W, I1762V mutasyonlarının polimorfizm olma olasılığı mevcuttur. L1721W mutasyonu 10 normal birey incelendiğinde 2'sinde pozitif bulunmuştur (%20). ET hastalarında pozitiflik oranı %25,7, PMF'de ise %30'dur. Diğer sık görülen mutasyon I1762V mutasyonudur. Bu mutasyon 10 normal bireyde 4 kişide pozitif bulunmuştur (%40). I1762V mutasyonunun ET hastalarımızda pozitiflik oranı %37,1, PMF'de ise %40 bulunmuştur. Bulgularımızı destekler biçimde, literatürde bu iki nükleotit değişiminin mutasyon olmadığı, polimorfizm olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildiren bir çalışma mevcuttur (138). Bir ET hastamızda görülen H1778A mutasyonu ise literatürde veri bankasında mevcuttur. Normal bireylerde sıklığı ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır, bu çalışmada %4,7 oranında bulunduğu bildirilmiştir (139). Bir PMF hastamızda saptadığımız C1298Y ve Q1828X mutasyonlarının ise hematopoietik kanserler ile ilişkisi daha önceden bildirilmiştir (140). Q1828X mutasyonu stop kodon oluşumuna neden olarak son 174 aminoasiti eksik olan *TET2* enziminin erken sonlanmış formunun sentezine yol açar, bu

mutasyonun molekülün fonksiyonlarını olumsuz etkileyeceği açıktır. Sonuç olarak *TET2* geninde görülen bu değişimlerin hepsinin anlamı henüz bilinmemektedir. Gerek normal bireylerde, gerekse hasta gruplarında bu mutasyonun gerçek sıklığını belirlemek için daha fazla birey içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ET ve PMF hastalarımızda *TET2* mutasyon sıklığının yaş ve cinsiyet farkı göstermediği tespit edilmiştir. Benzer çalışmalar ile kıyaslandığında yaş ve cinsiyet ile *TET2* arasındaki ilişki literatür bulguları ile paralellik göstermektedir.

*TET2* mutasyonları ile klinik özellikler ve prognoz arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. Bu konuda çok az çalışma mevcuttur. Tek kapsamlı yayın Tefferi ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmadır. Çalışmaya 239 MPN hastası dahil edilmiştir. Sonuç olarak ET ve PMF hastaları için istatistiksel olarak anlamlı tek parametre yaş olarak bulunmuştur (sırası ile  $p=0,001$ ;  $p=0,05$ ). Çalışmada ET için *TET2* mutasyonu olan hastalarda ortalama yaş 77, *TET2* mutasyonu olmayan hastalarda ortalama yaş 47 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen ET hastalarında *TET2* mutasyonu olanlarda splenomegali görülmemiştir, oysa *TET2* mutasyonu olmayanlarda %15 oranında tespit edilmiştir. *TET2* mutasyonu olan ET hastalarında hemoglobin, trombosit ve lökosit değerleri düşük olma eğiliminde bulunmuştur. Aynı çalışmada PMF hastaları göz önüne alındığında ortalama yaş *TET2* mutasyonu olan olgularda 62, *TET2* mutasyonu olmayan olgularda 57 tespit edilmiştir. Çalışmaya göre PMF hastalarında splenomegali görülme oranları *TET2* mutasyonu olan ve olmayan hastalarda sırası ile %5 ve %31'dir. PMF olgularında da *TET2* mutasyonu olanlarda hemoglobin ve trombosit değerleri düşük olma eğiliminde bulunmuş, lökosit değerleri ise daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur. Bu çalışmada PMF hastalarında tromboz komplikasyonu tespit edilmemiştir. Tüm bu klinik değerler ve komplikasyonlar gözönüne alındığında sadece yaş için istatistiksel anlam tespit edilmiştir, diğerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (13). Hussein K ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir diğer çalışmada da *TET2* mutasyonunun klinik ve prognostik bir önemi olmadığı söylenmektedir (135). Bununla birlikte Abdel-Wahab ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada *TET2* mutasyonunun AML hastalarında kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır ( $p:0,029$ ) (15). Kosmider ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı 2 çalışmada *TET2* mutasyon varlığı MDS için iyi prognostik faktör olarak değerlendirilirken KMML hastalarında kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (136,137).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak ET ve PMF grubunda hastaların ortalama yaşı *TET2* mutasyonu olan grupta daha yüksek olma eğilimindedir. ET hastalarında *TET2* mutasyon varlığında hastalığın başlangıç yaş ortalamalarının ve başlangıç trombosit değerlerinin ortalamasının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. ET hastaları için başlangıç dalak boyutu ile *TET2* mutasyonu arasında ilişki bulunmuştur ( $p=0,011$ ). *TET2* mutasyonu olan ET hastalarında kemik iliği biyopsilerinde yüksek dereceli fibrotik değişiklik görülme olasılığı artmıştır ( $p=0,011$ ). Ayrıca ET hastaları için *TET2* mutasyonu olan hastalarda arteriyel tromboz komplikasyonu görülme olasılığı *TET2* mutasyonu olmayan hastalardan 2,59 (0,51-13,2) kat; kanama komplikasyonları ise 1,7 (0,36-7,85) kat fazla bulunmuştur. PMF hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ortalaması, başlangıç lökosit düzeyi ortalamaları *TET2* mutasyonu olan hastalarda yüksek olma eğilimindedir; trombosit değeri ortalaması ise düşük olma eğilimindedir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışlardır. *TET2* mutasyonu olan PMF hastalarında arteriyel tromboz riski ve kanama olasılığı *TET2* mutasyonu olmayan PMF hastalarından 1,6 (0,05-51) kat yüksek bulunmuştur ancak hasta sayısının yetersiz olması ve geniş güven aralığı sebebi ile net bir ilişki kurmak mümkün değildir.

*TET2* mutasyonunun diğer mutasyonlar ile birlikte görülebilmektedir. Tefferi ve arkadaşlarının 2009 yılında 239 MPN hastası üzerinde yaptığı çalışma doğrultusunda *TET2* mutasyonu, JAK2V617F mutasyonuna sahip hastaların %17'sinde, JAK2V617F mutasyonu olmayan hastaların %7'sinde görülmektedir (13). Ancak bu birlikteliğin klinik ve prognostik değeri üzerine yapılan çalışma yoktur. JAK2V617F mutasyonu ve *TET2* mutasyonunun birlikteliğinin sinerjistik etki ettiğini gösteren tek çalışma Swierczek ve arkadaşlarının yaptığı in vitro bir çalışmadır. Bu çalışmaya göre 2 mutasyona sahip klonlar in vitro olarak bir süre sonrasında baskın klon haline gelmektedir (131). *TET2* mutasyonlarının her birinin ve aynı bireyde birden fazla *TET2* mutasyonu olması durumunun klinik üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda JAK2V617F ve *TET2* mutasyonu birlikteliği ET tanılı 13 (%37,1); PMF tanılı 5 (%50) hastada saptandı. Çalışmaya dahil edilen 45 hastadan 5 tanesinde (%11,11) JAK2V617F mutasyonu yok iken *TET2* mutasyonu bulundu. JAK2V617F ve *TET2* mutasyonunun birlikte görüldüğü ET tanılı hastalarda ortalama yaş, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ve ortalama başlangıç LDH düzeyi ortalamaları daha yüksek olma eğilimindedir. Dalak boyutu her iki mutasyonun pozitif olma durumunda

artmış olarak bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Her iki mutasyonun birlikte olduğu hastalarda iki mutasyonun birlikte olmadığı hastalara kıyasla arteriyel tromboz komplikasyon görülme olasılığı 3,85 (0,83-17,6); kanama komplikasyonu 2,8 (0,59-13,3) kat fazla bulunmuştur. Bu oran tek başına *TET2* mutasyonu varlığından fazladır. PMF hastalarında JAK2V617F ve *TET2* mutasyonunun birlikte olması durumunda ortalama yaş, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ve başlangıç LDH değerleri ortalaması yüksek olma eğiliminde; başlangıç trombosit değeri ortalaması düşük olma eğilimindedir. Her iki mutasyonun pozitif olduğu PMF hastalarındaki arteriyel tromboz ve kanama komplikasyonu olma olasılığı her iki mutasyonun beraber olmadığı hastalara kıyasla 3,67 (0,12-113) kat yüksek bulunmuştur. Hasta sayısının az olması nedeni ile net bir ilişki söz konusu değilse de tek başına *TET2* mutasyon varlığına göre risk daha fazladır.

*TET2* mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisi tek tek incelendiğinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili veri olmadığından sunulması uygun bulunmuştur. Çalışmamızda sık görülen 2 *TET2* mutasyonu (polimorfizmi ?) *TET2* L1271W ve *TET2* I1762V'dir.

*TET2* L1721W mutasyonunun sıklığı ET hastalarında %25,7, PMF hastalarında %30 olarak bulunmuştur. ET hastalarında bu mutasyonun varlığında ortalama yaş, ortalama hastalık başlangıç yaşı, başlangıç trombosit ve LDH değerleri yüksek olma eğilimindedir. ET hastaları için L1721W varlığında dalak boyutu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) ve kemik iliğinde daha yüksek dereceli fibrozis görülmektedir ( $p=0,028$ ). L1721W (+) ET hastalarında arteriyel tromboz ve kanama komplikasyonu görülme olasılığı artmıştır (sırası ile OR:2,67, OR:6,88). PMF hastaları göz önüne alındığında splenomegali boyutu ve L1721W mutasyonu ile bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Ayrıca artmış kanama riski söz konusudur (OR:9). Diğer sık görülen I1762V mutasyonu dikkate alındığında, ET hastaları için splenomegali ve kemik iliği fibroz derecesi ile ilişki bulunmuştur (sırası ile  $P=0,034$ ,  $P=0,021$ ). ET hastalarında I1762V mutasyonu arteriyel tromboz ve kanama komplikasyon riskini artırmaktadır (sırası ile OR:2,12, OR:1,51). PMF hastaları için I1762V mutasyonu arteriyel tromboz ve kanama olasılığını artırmaktadır (sırası ile OR:5,57, OR:5,57).

Çalışmamızda çift *TET2* mutasyon varlığı 8 ET hastasında (%22,9) ve 3 PMF hastasında (%30) görülmüştür. ET tanılı hastalarda yaş, hastalığın başlangıç yaşı, başlangıç trombosit değeri ve dalak boyutu ile ilişkili bulunmuştur (sırası ile  $p=0,01$ ,  $p=0,03$ ,

$p=0,008$ ,  $P=0,021$ ). Çift *TET2* mutasyonu varlığı ET hastalarında arteriyel tromboz görülme olasılığını ve özellikle kanama görülme olasılığını artırmaktadır sonucuna ulaşılmıştır (sırası ile OR:1,71, OR:8,8). PMF hastaları dikkate alındığında çift *TET2* mutasyonu ile dalak boyutu arasında ilişki bulunmuştur ( $p=0,012$ ). Ancak PMF hastalarında diğer veriler yeterli değildir.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada:

1. ET ve PMF hastalarında *TET2* mutasyonunun sık olduğu görülmüştür. ET hastalarının %45,7'sinde (16/35) ve PMF hastalarının %70'inde (7/10) *TET2* mutasyonu saptanmıştır. L1721W ve I1762V mutasyon sıklığının hem hasta hem de kontrol bireylerinde yüksek olması polimorfizm olasılığını akla getirmektedir. Bu konuda literatürde yeterli veri mevcut değildir, normal bireylerde ve daha fazla hasta içeren kohortlarda bu bilgilerin değerlendirilmesi gerekir. Benzer şekilde C1298Y ve Q1828X mutasyonlarının hastalıkla ilişkili olabileceği sonucu da daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar ile desteklenmelidir. Hasta grubumuzda JAK2V617F mutasyonu oranları da literatüre kıyasla fazla bulunmuştur. Bu durum hematoloji polikliniğine JAK2V617F taraması sonrası seçilmiş hastaların refere edilmesi ile ilişkilendirilmiştir.
2. ET hastaları için *TET2* mutasyonlarının pozitifliği özellikle dalak boyutu, fibroz derecesiyle ilişkilidir; arteriyel tromboz ve kanama olasılığını artırmaktadır. JAK2V617F ile beraber *TET2* mutasyonu görülme durumunda komplikasyonların görülme olasılığı daha da artmaktadır.
3. PMF hastaları için *TET2* mutasyonlarının pozitifliği özellikle dalak boyutunu, arteriyel tromboz ve kanama görülme olasılığını artırmaktadır. JAK2V617F ile beraber *TET2* mutasyonu görülme durumunda komplikasyonların görülme olasılığı daha da artmaktadır.
4. ET hastalarında çift *TET2* mutasyonları varlığı trombositoz derecesi ve splenomegali ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum hem ET hem de PMF hastalarında arteriyel tromboz ve kanama olasılığını artırmaktadır.

Sonuç olarak bulgularımız ET ve PMF hastalarında *TET2* gen değişimlerinin hastalığın progresyonu ve komplikasyonları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu konuda daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1-Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
- 2-Pierre R, Imbert M, Thiele J, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic myeloproliferative diseases. *IARC Press* 2001;61-73.
- 3-Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR: A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
- 4-Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet* 2005;365:1054-1061.
- 5-Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397.
- 6-Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB: Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-22792.
- 7-James C, Ugo V, Le Couedic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
- 8-Tefferi A. : JAK and MPL mutations in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2008 Mar;49(3):388-97.
- 9-Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature*. 2010; 466(7310):1129-1133.
- 10-Loenarz C, Schofield CJ. Oxygenase catalyzed 5-methylcytosine hydroxylation. *Chem Biol*. 2009; 16(6):580-583.
- 11-Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*. 2009;324(5929):930-935.
- 12-Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Masse A et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009; 360: 2289–2301.

- 13-Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009; 23: 905–911.
- 14-Swierczek SI, Yoon D, Bellanne-Chantelot C, et al. Extent of hematopoietic involvement by TET2 mutations in JAK2V617F polycythemia. *Haematologica*. 2011;96(5):775-778.
- 15-Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, Garcia-Manero G, Patel J, Wadleigh M, Malinge S, Yao J, Kilpivaara O, Bhat R, Huberman K, Thomas S, Dolgalev I, Heguy A, Paietta E, Le Beau MM, Beran M, Tallman MS, Ebert BL, Kantarjian HM, Stone RM, Gilliland DG, Crispino JD, Levine RL.: Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood*. 2009 Jul 2;114(1):144-7. Epub 2009 May 6.
- 16- Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, editors. *Williams Hematology*. Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001, 1085-1123
- 17-Siitonen T, Zheng A, Savolainen ER, Koistinen P. Spontaneous granulocyte-macrophage colony growth by peripheral blood mononuclear cells in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 1996; 20:187-195.
- 18-Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
- 19-Tefferi A, Gilliland DG: Classification of myeloproliferative disorders: from Dameshek towards a semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol*. In press.
- 20-Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22
- 21-Mughal TI, Goldman Jm. Chronic myeloid leukaemia: A therapeutic challenge. *Ann oncol*. 1995;6: 637-644
- 22-Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6: 372-375
- 23-Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100:2292-2302

- 24-de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G: A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982;300:765-767.
- 25-Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON: Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079-1082.
- 26-Spivak JL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases: Introduction. In: Fauci A, Kasper D.L, Longo D.L, Braunwald E, Hauser S, Jameson J.L, Loscalzo J, ditors. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edition. 2008, 750-759
- 27-Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42:206-220.
- 28-Hoffman R, Baker K, Prchal J. The polycythemias. In Hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and Practice*. Fourth Edition. Elsevier 2005, 1029-1245
- 29-Silva M, Richard C, Benito A et al. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med* 1998; 338:564-571.
- 30-Kralovics R, Buser AS, Teo SS et al. Comparison of molecular markers in a cohort of patients with chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2003; 102:1869-1871.
- 31-Teofili L, Martini M, Luongo M et al. Overexpression of the polycythemia rubra vera-1 gene inessential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:4249-4254.
- 32-Weinberg RS. In vitro erythropoiesis in polycythemia vra and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:64-69
- 33-Means Jr. Polycythemia Vera. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr, Robert T. *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition*. 2008;2031-2045.
- 34-Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol*. 2008;83:491-497
- 35-Silverstein A, Gilbert H, Wasserman LR. Neurologic complications of polycythemia. *Ann Intern Med* 1962;57:909
- 36-Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemias (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.
- 37-Acharya J, Westwood AJ, Sawyer BM, et al. Identification of latent myeloproliferative disease in patients with Budd-Chiari syndrome using X-chromosome inactivation patterns and in vitro erythroid colony formation. *Eur J Haematol* 1995; 55:315-321.

- 38-Michiels JJ, van Genderen PJ, Jansen PH, Koudstaal PJ. Atypical transient ischemic attacks in thrombocytopenia of various myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1996; 165-70.
- 39-Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-290
- 40-Abdel-Nasser MB, Gollnick H, Orfanos CE. Aquagenic pruritis as a presenting symptom of polycythemia vera. *Dermatology* 1993; 187:130-133.
- 41-Van Genderen PJJ, Michiels LL. Erythromelalgic, thrombotic, and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. *Presse Med* 1994;23:73-77.
- 42-Venegoni P, Schroth G. Myocardial infarction and polycythemia vera: how should we treat it? *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;32:259-261
- 43-Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemia (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.
- 44-Sirhan S, Fairbanks VF, Tefferi A. Red cell mass and plasma volume measurements in polycythemia: evaluation of performance and practical utility. *Cancer* 2005; 104:213-215.
- 45-Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, Tognoni G, Marchioli R. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452.
- 46-Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42:206-220.
- 47-Thiele J, Kvasnicka HM, Muehlhausen K, Walter S, Zankovich R, Diehl V, et al. Polycythemia vera versus secondary polycythemia. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. *Pathol Res Pract* 2001; 197:77-84.
- 48-Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocytopenia and polycythemia vera by the thrombocytopenia vera study group. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 339-347.
- 49-Thiele JM, Kvasnicka HM. Diagnosis of polycythemia vera based on bone marrow pathology. *Curr Hematol Rep* 2005; 4:218-223.

- 50-Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986; 23:132-143.
- 51-Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123:656-664.
- 52-Beutler E. Polycythemia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS (Eds) *Williams Hematology*. Sixth Edition. McGraw-Hill 2001; 689-701
- 53-Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borelli G, Finazzi G, Landolfi R, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007;136:249–259.
- 54-Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera-The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997;90:3370–3377.
- 55-Jones AV, Silver RT, Waghorn K, Curtis C, Kreil S, Zoi K, et al. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. *Blood* 2006;107:3339–3341.
- 56-Elliott MA, Tefferi A. Interferon alfa therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:463-472
- 57-Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114–124
- 58-Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33-45
- 59-Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocytotic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992; 92:69-76.
- 60-Balan KK, Critchley M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (Ppp) and idiopathic thrombocythaemia (It) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus- 32--a 15 year review. *Br J Radiol* 1997; 70:1169-1173.
- 61-Tefferi A. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology* Twelfth edition. 2008;1352-1360
- 62-Fruchtman S, Hoffman R. Essential Thrombocythemia. In hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and practice*. Fourth edition. Elsevier 2005, 1277-1296

- 63-Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108:3472-3476.
- 64-El-Kassar N, Hetet G, Briere J, Grandchamp B. Clonality analysis of hematopoiesis and thrombopoietin levels in patients with essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:181-188.
- 65-Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131: 208–213.
- 66-Fruchtman S, Hoffman R. Essential Thrombocythemia. In Hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and practice*. Fourth edition. Elsevier 2005, 1277-1296
- 67-Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002; 117:796-808.
- 68-Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:22-28.
- 69-Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythaemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999;13:150-154.
- 70-Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, vanVliet HH. Erythromelalgia thrombotic and haemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythaemia. *Leuk Lymph* 1996;1:47-56
- 71-Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, vanVliet HH. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythaemia. *Neurology* 1993;43:1107-1110.
- 72-Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia. Prevalance, clinical correlates, and prognostic implications. *Eur J Haematol* 2006;77:327-333
- 73-Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006: 1785-1794.
- 74-Tefferi A, Elliott MA. Schistocytes on the peripheral blood smear. *Mayo Clin Proc* 2004;79:799-809

- 75-Finazzi G, Budde U, Michiels J. Bleeding time and platelet function in essential thrombocytemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia and lymphoma* 1996;22:71-18
- 76-Bennet JM. The myelodysplastic/myeloproliferative disorders: The interface. *Haematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1095-1100.
- 77-Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75: 4-9
- 78-Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocytemia: A single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007;21:270-276
- 79-Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocytemia and relation to polycythemia vera based on JAK2V617F mutation status: A prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-195
- 80-Van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocytemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997;97:179-84
- 81-Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocytemia. *Blood* 2001;97:863-866
- 82-Ross L. Levine, Mark Heaney. New Advances in the Pathogenesis and Therapy of Essential Thrombocytemia. *Hematology Am soc Hematol Educ Progr.* 2008;76-82
- 83-Silver RT. Interferon alfa: Effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:40-50
- 84-Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000;342:1255-1265
- 85-Tefferi A. Primary Myelofibrosis. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr, Robert T. Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition. 2008;87:2045-2053
- 86-Dingli D, Grand FH, Mahaffey V, Spurbeck J, Ross FM, Watmore AE, et al. der(6)t(1;6), (q21-23;p21.3): a specific cytogenetic abnormality in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2005;130:229-232



- 87-Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-3476
- 88-Chagraoui H, Komura E, Tulliez M, Giraudier S, Vainchenker W, Wendling F. Prominent role of TGF-beta 1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. *Blood* 2002;100:3495-3503.
- 89-Schmitt A, Jouault H, Guichard J, Wendling F, Drouin A, Cramer EM. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorpho nuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood* 2000;96:1342-1347.
- 90-Smith RE, Chelmowski MK, Szabo EJ. Myelofibrosis: A review of clinical and pathologic features and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10:305-314.
- 91-Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75:4-9.
- 92-Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A et al. Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:1161-1164.
- 93-Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Rafel M, Cobo F, Rozman C, et al. Identification of „short-lived“ and „long-lived“ patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 1997;97:635-640.
- 94-Thiele J, Kvasnicka HM, Hematopathologic findings in chronic idiopathic myelofibrosis. *Semin oncol* 2005;32:380-394.- 66 -
- 95-Rupoli S, Da Lio L, Sisti S, Campanati G, Salvi A, Brianzoni MF, et al. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol* 1994;68:205-212
- 96-Mesa RA, Tefferi A. Survival and outcomes to therapy in leukemic transformation of myelofibrosis with myeloid metaplasia:a single institution experience with 91 patients. *Blood* 2003;102:917-918
- 97-Tefferi A, Huang J, Schwager S, Li CY, Wu W, Pardanani A, et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: Analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer* 2007;109:2083-2088
- 98- Lofvenberg E, Wahling A. Management of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis with hydroxiurea. *Eur J Haematol* 1988;41:375-381.

- 99-Tefferi A, Elliot MA. Serious myeloproliferative reactions associated with the use of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2000;96:4007.
- 100-Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-1164.
- 101-Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285:1-24.
- 102-Wilks AF. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction. *PNAS* 1989; 86:1603-16077.
- 103-Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285:1-24.
- 104-Royer Y, Staerk J, Costuleanu M, Courtoy PJ, Constantinescu SN. Janus kinases affect thrombopoietin receptor cell surface localization and stability. *J Biol Chem.* 2005;280(29):27251-27261.
- 105-45. Lu X, Huang LJ, Lodish HF. Dimerization by a cytokine receptor is necessary for constitutive activation of JAK2V617F. *J Biol Chem.* 2008; 283(9):5258-5266.
- 106-Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356(5):459-468.
- 107- Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)- negative myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008;111(3):1686-1689.
- 108-Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations [published online ahead of print January 11, 2011]. *Blood.* doi:10.1182/blood-2010-11-316810
- 109-Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006; 3(7):e270.
- 110-Tong W, Zhang J, Lodish HF. Lnk inhibits erythropoiesis and Epo-dependent JAK2 activation and downstream signaling pathways. *Blood.* 2005; 105(12):4604-4612.
- 111-Tong W, Lodish HF. Lnk inhibits Tpo-mpl signaling and Tpo-mediated megakaryocytopoiesis. *J Exp Med.* 2004;200(5):569-580.
- 112-Pardanani A, Lasho T, Finke C, Oh ST, Gotlib J, Tefferi A. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL

- 113-Saur SJ, Sangkhae V, Geddis AE, Kaushansky K, Hitchcock IS. Ubiquitination and degradation of the thrombopoietin receptor c-Mpl. *Blood*. 2010; 115(6):1254-1263.
- 114-Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kohlmann A, Kern W, Haferlach T. Mutations of the TET2 and CBL genes: novel molecular markers in myeloid malignancies. *Ann Hematol*. 2010;89(7):643-652.
- 115- Kales SC, Ryan PE, Nau MM, Lipkowitz S. Cbl and human myeloid neoplasms: the Cbl oncogene comes of age. *Cancer Res*. 2010;70(12):4789-4794.
- 116-Krebs DL, Hilton DJ. SOCS: physiological suppressors of cytokine signaling. *J Cell Sci*. 2000;113(Pt 16):2813-2819.
- 117-Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Mai M, McClure RF, Tefferi A. IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010;24(6):1146-1151.
- 118-Jäger R, Gisslinger H, Passamonti F, et al. Deletions of the transcription factor Ikaros in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2010; 24(7):1290-1298.
- 119-Beer PA, Delhommeau F, LeCouedic JP, et al. Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2010;115(14):2891-2900.
- 120-Kawamata N, Ogawa S, Yamamoto G, et al. Genetic profiling of myeloproliferative disorders by single-nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray. *Exp Hematol*. 2008;36(11):1471-1479.
- 121-Harutyunyan A, Klampfl T, Cazzola M, Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. *N Engl J Med*. 2011;364(5):488-490.
- 122- Pardanani A, Lasho T, Finke C, Oh ST, Gotlib J, Tefferi A. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronicphase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. *Leukemia*. 2010;24(10):1713-1718.
- 123- Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet*. 2010;42(8):722-726.
- 124- Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2009;23(11):2183-2186.
- 125-Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010;24(6):1128-1138.

- 126-Ding Y, Harada Y, Imagawa J, Kimura A, Harada H. AML1/RUNX1 point mutation possibly promotes leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2009;114(25):5201-5205.
- 127-Valinluck V, Sowers LC. Endogenous cytosine damage products alter the site selectivity of human DNA maintenance methyltransferase DNMT1. *Cancer Res* 2007; 67:946-50.
- 128-Valinluck V, Tsai HH, Rogstad DK, Burdzy A, Bird A, Sowers LC. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2
- 129-Jin SG, Kadam S, Pfeifer GP. Examination of the specificity of DNA methylation profiling techniques towards 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:e125.
- 130-Pronier E, Almire C, Mokrani H, et al.: Inhibition of TET2-mediated conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine disturbs erythroid and granulomonocytic differentiation of human hematopoietic progenitors. *Blood* 2011;118:2551–2555.
- 131-Swierczek SI, Yoon D, Bellanne-Chantelot C, et al. Extent of hematopoietic involvement by TET2 mutations in JAK2V617F polycythemia vera. *Haematologica*. 2011;96(5)775-778.
- 132-Saint-Martin C, Leroy G, Delhommeau F, et al. Analysis of the ten-eleven translocation 2 (TET2) gene in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2009;114(8):1628-1632.
- 133-Abdel-Wahab O, Manshour T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res*. 2010;70(2):447-452.
- 134-Kiladjian JJ, Masse A, Cassinat B, et al. Clonal analysis of erythroid progenitors suggests that pegylated interferon alpha-2a treatment targets JAK2V617F clones without affecting TET2 mutant cells. *Leukemia*. 2010;24:1519–23.
- 135-Hussein K, Abdel-Wahab o, LAsho TL, Van Dyke DL, Levine RL, Hanson CA et al. Cytogenetic correlates of TET2 mutations in 199 patients with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2010;85: 81-83

- 136- Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Ciudad M, Racoeur C, Jooste V, Vey N et al. TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2009; 94: 1676–1681.
- 137-Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, Grabar S, Della-Valle V, Picard F et al. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood* 2009; 114: 3285–3291.
- 138- Chou WC, Chou SC, Liu CY et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood* 2011; 118: 3803-3810.
- 139- Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM. The ClinSeq Project: piloting large-scale genome sequencing for research in genomic medicine. *Genome Res* 2009; 19: 1665-1674.
- 140-<http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=bygene&ln=TET2&start=1&end=2003&coords=AA:AA>

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Can Turan

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 06.08.1982 - Erzurum

**Medeni Durumu** : Bekar

**Adres** : Rasimpaşa Mah. İzzettin Sok. No:43/4  
Kadıköy /İSTANBUL

**Telefon** : 0-535-5694104

**e-mail** : can\_turan@mail.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Marmara Üniversitesi

**Görev Yerleri** : İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Yabancı Diller** : İngilizce