

Özgün Çalışma

Esansiyel Trombositozlu Hastaların Tedavi Yaklaşımları ve Klinik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients With Essential Thrombocytosis in Terms of Treatment Approaches And Clinical Properties

Cenk Sunu¹, Gülten Korkmaz Akat², Yasin Kalpakçı¹, Ahmet Kürşad Güneş²,
Simten Dağdaş², Funda Ceran², Gülsüm Özet²

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Sakarya

²Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Introduction: Thrombocytosis, leukocytosis, and a small risk of disease progression into acute myeloid leukemia or myelofibrosis may be observed in essential thrombocythemia (ET). Aim of the study was to investigate sociodemographic and clinicopathologic characteristics of ET in Turkish sample.

Methods: In this study, 200 patients who were followed up with the diagnosis of ET between 2000-2013 were included.

Results: 121 (60.5%) of the patients were female, and 79 (39.5%) were male. The average age (\pm SD) was 54.93 (\pm 14.21) years. The WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) and platelet ($p < 0.001$) values measured before the treatment were statistically significantly higher than the WBC, Hb and platelet values measured after the treatment. Hydroxyurea to 76 (38%), hydroxyurea+acetylsalicylic acid to 92 (46%), hydroxyurea+ anagrelide to 1 (0.5%), acetylsalicylic acid to 15 (7.5%), 3 (1.5%) interferon, 1 (0.5%) interferon+ acetylsalicylic acid, 2 (1%) interferon+ hydroxyurea, and 1 (0.5%) hydroxyurea+ warfarin sodium treatment was started. Additional treatment was started in 92 (46%) of the cases, and was not started in 108 (54%). In total, 54% of cases were treated with acetylsalicylic acid. There were 7 (3.5%) cases who had thrombopheresis, and 193 (96.5%) cases did not. Treatment of 67 of the cases (33.5%) due to insufficient treatment, and 25 of them (12.5%) due to side effects was changed. There were 7 (3.5%) cases with myelofibrosis/acute leukemia transformation, and 193 (96.5%) cases without. Only 4 (2%) of the cases had a history of seconder malignancy.

Discussion and conclusion: It was similar in terms of age and gender with previous studies. It was observed that the WBC values of the cases decreased significantly after the treatment. In previous studies, the decrease in Hb value achieved with treatment was similar in our study. It was determined that there was a significant decrease in platelet levels of ET cases with treatment. Cytoreductive treatment was preferred in high-risk cases and antiplatelet treatment was preferred in the low-risk group. Hydroxyurea treatment was discontinued or anagrelid treatment was initiated in those who did not respond with hydroxyurea treatment and/or were unable to tolerate this treatment or observed undesirable events.

Keywords: Essential thrombocythemia, white blood cell, platelet, treatment, seconder malignancy.

ÖZET

Giriş ve amaç: Esansiyel trombositomide (ET), trombositoz, lökositoz ve düşük riskli olmak üzere akut miyeloid lösemi veya miyelofibrozis gözlemlenebilir. Bu çalışmanın amacı; Türkiye'deki ET hastalarının yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini yansıtmaktır.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında ET tanısıyla izlenen 200 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 121'i (%60.5) kadın ve 79'u (%39.5) erkekti. Örneklemimizin yaş ortalaması (\pm SS) 54.93 (\pm 14.21) yıldır. Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit

($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Olgulardan 76'sına (%38) hidroksiüre, 92'sine (%46) hidroksiüre+asetilsalisilik asit, 9'na (% 4.5) anagrelid, 1'ine (%0.5) hidroksiüre+anagrelid, 15'ine (%7.5) asetilsalisilik asit, 3'üne (%1.5) interferon, 1'ine (%0.5) interferon+asetilsalisilik asit, 2'sine (%1) interferon+hidroksiüre ve 1'ine (% 0.5) hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan 92'sine (%46) ek tedavi başlandı, 108'ine (%54) ek tedavi başlanmadı. Toplamda, olguların % 54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir. Tromboferez uygulanan 7 (%3.5) olgu, uygulanmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (% 12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü olan 7 (%3.5) olgu, olmayan 193 (%96.5) olgu vardı. Olguların sadece 4'ünde (%2) ikincil malignite öyküsü saptandı.

Tartışma ve sonuç: Örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Önceki çalışmalarda Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Ayrıca, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı. Yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositemi, beyaz küre, trombosit, tedavi, ikincil malignite.

Giriş

Esansiyel trombositemi (ET); izole trombositoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlar ile karakterize bir klonal kök hücre bozukluğudur (1, 2).

Çeşitli çalışmalar, ET olgularında cinsiyet dağılımı açısından kadın baskınlığı olduğunu göstermiştir (Kadın: Erkek oranı yaklaşık 2:1) (3, 4). Tanı sırasında ortalama yaş 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4).

ET'de uygulanan sitoredüktif tedavi, bilinen risk faktörlerine göre hastaların sınıflandırılmasını takiben öncelikle trombotik komplikasyonların sıklığını azaltmayı hedeflemektedir. Günümüzde sitoredüktif tedavinin uygulanması, yaş 60'ın üzerinde ve tromboz öyküsü olan hastalarda genellikle zorunludur. Trombositoz derecesi; trombotik veya hemorajik risk için güvenilir bir gösterge olmasa da, birçok klinisyen çok yüksek trombosit sayısı (örneğin, $>1500 \times 10^9/L$) olan hastalarda sitoredüktif tedaviyi uygulamaktadır. Lökositoz, mutasyon durumu ve kemik iliği fibrozis gibi diğer risk faktörlerinin tedavi sınıflandırılmasında kullanılmadan önce gözden geçirilmesi öngörülmektedir. PT-1 çalışmasında, orta riskli hastalar için hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kombinasyonu ile tek başına asetilsalisilik asit tedavisi karşılaştırılmakta

ve düşük riskli hastaların tek başına asetilsalisilik asit ile tedavi sonuçları gözlenmektedir (5).

Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalar için birinci sıra tedavi olarak kabul edilmektedir ve randomize kontrollü bir çalışmada trombotik olayları azalttığı kanıtlanmıştır sitoredüktif tek tedavidir (6). Hidroksiüre ile tedavi edilen hastalarda olası bir akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü riski olabileceği düşünülmektedir. Bunu değerlendirmek amacıyla yapılan klinik çalışmalar; çoklu tedavi kullanımı, uygun kontrol grubu yokluğu, retrospektif veri toplama, göreceli kısa izlem süresi ve AML'nin sitoredüktif tedavi yokluğunda da meydana gelebileceği gibi faktörler nedeniyle çelişkili sonuçlar vermiştir (7, 8).

Anagrelid, megakaryosit farklılaşmasını seçici olarak önleyerek trombosit sayısını azaltmaktadır. PT-1 çalışmasında, yüksek riskli ET hastalarında hidroksiüre/asetilsalisilik asit kombinasyonunun anagrelid/asetilsalisilik asit kombinasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (9). Anagrelid, trombozdan kısmi koruma sağlıyor olsa da, hidroksiürenin yetersiz olduğu veya iyi tolere edilemediği hastalarda ikinci sıra tedavi olarak akılda tutulmalıdır. Anagrelid tedavisi, progresif anemi ve kemik iliği fibrozisinde artış ile ilişkili bulunmuştur (5). Anagrelid ile

hidroksiüreyi karşılaştırılan ANAHYDRET çalışmasının sonuçları, ET tedavisinde anagrelidin hidroksiüre kadar başarılı olduğunu göstermiştir (10).

Konvansiyonel ve pegile rekombinant interferon- α 'nın, ET'deki trombozun önlenmesinde etkinliğini gösteren randomize çalışma sonuçlarına dayalı kanıtlar olmamasına karşın, trombosit sayısının kontrol edilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. İnterferonun (INF) lökomojenik veya teratojenik etkileri olduğu düşünülmendiğinden, genellikle genç hastalarda ve gebelerde kullanılmaktadır (11).

Tromboferez, aşırı yüksek trombosit sayıları olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik akut, ciddi trombotik ya da hemorajik olaylarda kullanılmaktadır (12).

JAK2 mutasyonları, JAK2 inhibitörlerinin özellikle primer miyelofibrozis (PMF) veya akselere faz hastalığında etkili olabileceğini akla getirmiştir (13). AML'ye ilerleme ET hastalarının küçük bir kısmında gözlenmektedir. Bu ilerleme, daha fazla sayıda genetik olayın gerçekleşmesini gerektirmektedir. Çalışmalar, hücre dizeleri ve insan progenitör çalışmaları, JAK2V617F ekspresyonunun artmış DNA hasarı ve anormal DNA tamiri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (14).

Türkiye'de ET'lu hastaların demografik özelliklerini, hastalık özelliklerini ve tedavi stratejilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı; takip ettiğimiz 200 ET'lu hastanın yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, verilen tedavi, ikincil malignite öyküsü, miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü gibi klinik/patolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmada, 2000-2013 yılları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde ET tanısıyla izlenen 200 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç (tedavi öncesi) hemoglobin, beyaz küre (WBC), trombosit değerleri incelendi. Son kontrollerinde (tedavi sonrası)

hemoglobin (Hb), WBC, trombosit değerleri yeniden ölçüldü.

Olgu veri formuna, hastaların yaş ve cinsiyetleri, dosyadaki ve son kontroldeki WBC, Hb, trombosit değerleri; başlangıç tedavileri, tedavisi değişen hastaların yeni tedavi stratejileri, tedavi değişim nedenleri, tromboferez uygulanıp uygulanmadığı, miyelofibrozis ve akut lösemi dönüşümü ve ikincil malignite öyküleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, "Statistical Package for the Social Science" (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, medyan [minimum-maksimum]); hemogram parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Testi; Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda Fisher Exact Test ve Yates Ki-kare Testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların ($n=200$) yaş ortalaması ($\pm SS$) 54.93 ± 14.21 yıl olarak saptandı. Olguların 9'u (%39.5) erkek, 121'i (%60.5) kadındı.

Olguların tedavi öncesi ölçülen WBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) ve trombosit ($p < 0.001$) değerleri, tedavi sonrası ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1).

Olgulardan %38'ine hidroksiüre, %46'sına hidroksiüre+asetilsalisilik asit, %4.5'ine anagrelid, %0.5'ine hidroksiüre+anagrelid, %7.5'ine asetilsalisilik asit, %1.5'ine INF, %0.5'ine INF+asetilsalisilik asit, %1'ine INF+hidroksiüre ve %0.5'ine hidroksiüre+warfarin sodyum tedavisi başlandı. Olgulardan %46'sına ek tedavi başlandı. Toplamda, olguların %54'üne asetilsalisilik asit tedavisi verilmiştir (Tablo 2). Olgulardan 67'sinin (%33.5) tedavi yetersizliği nedeni ile ve 25'nin (%12.5) yan etki nedeni ile tedavisi değiştirildi. Olgulardan 108'inde (%54)

Tablo 1: Olguların farklı zaman noktalarında ölçülen WBC, Hb ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

	Zaman noktası										p
	Tedavi öncesi					Tedavi sonrası					
	Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.6	7.7	12	4.1	80.9	7.3	2.4	7.3	2.8	21.8	<0.001
Hb (g/dl)	13.6	2.1	13.5	7.5	18.4	12.8	1.88	12.8	7.8	17.4	<0.001
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1074	446	997	514	4213	431	154	431	98	1150	<0.001

*WBC: beyaz küre, Hb: hemoglobin, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Medy: medyan, Min: minimum, Maks: maksimum

Tablo 2: Olgulara ilk tedavi ve eklenen tedavi dağılımları.

		N	% n
Başlanan tedavi	Hidroksiüre	76	38.0
	Hidroksiüre +Asetilsalisilik asit	92	46.0
	Anegrelid	9	4.5
	Hidroksiüre + Anegrelid	1	0.5
	Asetilsalisilik asit	15	7.5
	INF	3	1.5
	INF+ Asetilsalisilik asit	1	0.5
	INF+ Hidroksiüre	2	1.0
	Hidroksiüre + Warfarin sodyum	1	0.5
Eklenen tedavi	Var	92	46.0
	Yok	108	54.0

*INF: interferon- α

Tablo 3: Olguların ilk tedavilerine bağlı yan etki dağılımları.

Başlanan tedavi	Yan etki	N
Hidroksiüre	HT	1
	Trombositopeni	1
	Anemi	3
	Ayak bileğinde yara	8
	Nötropeni	1
	GİS kanama	1
Hidroksiüre + Asetilsalisilik asit	HT	1
	Trombositopeni	1
	Hematüri	1
	Ciltte reaksiyon	1
	Nötropeni	2
	Miyelofibrosiz	2
Anagrelid	Miyelofibrosiz	1
Hidroksiüre + Anagrelid	Baş ağrısı	1

*HT: hipertansiyon, GİS: gastrointestinal sistem

Tablo 4: Olguların miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm ve ikincil malignite öyküsü dağılımları.

		N	% n
Miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü	Var	7	3.5
	Yok	193	96.5
İkincil malignite öyküsü	Mesane tümörü	2	1
	Sistemik mastositoz	1	0.5
	Kronik lenfositik lösemi	1	0.5
	Yok	196	98

tedavi değişikliği yapılmadı. Tromboferez uygulanan 7 (% 3.5) olgu vardı.

Yan etki gelişen olguların yan etki dağılımları; hidroksiüre kullanan olgulardan 1'inde hipertansiyon (HT), 1'inde trombositopeni, 3'ünde anemi, 8'inde ayak bileğinde yara, 1'inde nötropeni ve 1'inde gastrointestinal sistem (GİS) kanaması görüldü. Hidroksiüre+asetilsalisilik asit kullanan olgulardan 1'inde HT, 1'inde trombositopeni, 1'inde hematüri, 1'inde ciltte reaksiyon, 2'sinde nötropeni ve 2'sinde myelofibrosiz görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan 1'inde myelofibrosiz görüldü. Hidroksiüre+anagrelid kullanan olgulardan 1'inde baş ağrısı görüldü. Olgulardan biri gebelik planladığı için hidroksiüre kesildi (Tablo 3). Olguların %3.5'inde miyelofibroz/akut lösemi dönüşümü, %1'inde mesane tümörü, %0.5'inde sistemik mastositoz ve %0.5'inde kronik lenfositik lösemi saptandı. (Tablo 4).

Tartışma

Hastalarımızın sonuçları, genel olarak literatür bulguları ile uyumludur. Hidroksiüre en yaygın kullanılan sitoredüktif tedaviydi. Çalışmamız, Türkiye'deki ET hastalarının demografik özelliklerini, hasta özelliklerini ve tedavilerini yansıtmaktadır.

ET'de; tanı sırasında yaş ortalaması 60'dır ve hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır (4). Bizim çalışmamızda da dahil edilen olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu biçimde yaklaşık 55 olarak saptandı.

Çeşitli çalışmaların sonuçları, ET'de kadın cinsiyet baskınlığı olduğunu göstermektedir. ET'nin kadınlarda yaklaşık iki kat yüksek oranda gözlendiği bildirilmiştir (3, 4). Gangat

ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, olguların üçte ikisinden fazlası kadındır (15). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, olguların sadece %45.2'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (16). Carobbio ve arkadaşlarının iki farklı merkezde gerçekleştirdiği çalışmasında, 657 ET olgusu değerlendirilmiş ve bu olguların %68'inin kadın olduğu bildirilmiştir (17). Carabbio ve arkadaşlarının diğer çalışmasında, 439 ET olgusunun 264'ünün (%60) kadın olduğu bildirilmiştir (18). De Stefano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının %61.7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bölümünün kadınlar (%60.5) olduğu gözlendi. Bu bağlamda, örneklemimizin cinsiyet dağılım özelliklerinin literatürde çoğunlukta olan yayınların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $11.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.7-51.7 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının WBC medyan değeri $9.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $4.1-29 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulunmuştur (20). Bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısı medyanının $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $1.7-23 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu belirlenmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının WBC sayısının $8.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu belirlenmiştir (15). Carobbio ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularının WBC medyan değeri $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $3.3-35 \times 10^3/\text{mm}^3$) olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ET olgularının tedavi öncesi WBC değerlerinin

diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterdiği söylenebilir. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan 120 ET hastasının değerlendirildiği çalışmada, tedavi öncesi WBC sayısının $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve tedavi sonrası WBC sayısının $10.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu bulunmuştur (21). Sözü edilen son çalışmada, WBC değerlerinin tedavi uygulaması ile belirgin biçimde azalmadığı, ancak bizim çalışmamızdaki olguların WBC değerlerinin tedavi sonrasında belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ET olgularının Hb değerinin 13.8 g/dl olduğu bulunmuştur (15). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki Hb medyan değeri 13 (aralık; 8.2-15.9) g/dl olarak bulunmuştur (16). Carobbio ve arkadaşları, ET olgularının Hb medyan değerini 14 (aralık; 8.9-17.6) g/dl olarak bildirmiştir (17). Carobbio ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada, ET olgularının Hb medyan değeri 14 (aralık; 9.7-17.6) g/dl olarak bildirilmiştir (18). Diğer bir çalışmada, ET olgularının ortalama Hb değeri 13.5g/dl olarak bildirilmiştir (20). Biz, ET olgularının Hb düzeylerinin önceki çalışmalardakine benzer olduğunu bulduk. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tedavi öncesi Hb düzeyi 13.8 g/dl olarak saptanmış iken, tedavi sonrasında 12.9 g/dl olarak bulunmuştur (21). Thiele ve arkadaşlarının çalışmasında, Hb değerinde tedaviyle sağlanan azalma bizim çalışmamızda da benzer düzeyde gerçekleşmiştir. Carobbio ve arkadaşları, ET olgularındaki trombosit medyan değerini $772 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $450-2269 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (17). Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $813 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $455-2608 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak saptanmıştır (16). Duletic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ET olgularının trombosit medyan değeri $682 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $423-2692 \times 10^3/\text{mm}^3$) bulunmuştur (20). Gangat ve arkadaşlarının çalışmasında, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $1027 \times 10^3/\text{mm}^3$ (aralık; $600-3460 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bildirmiştir (15). Diğer bir çalışmada, ET olgularındaki trombosit medyan değeri $784 \times 10^3/\text{mm}^3$

(aralık; $145-2149 \times 10^3/\text{mm}^3$) olarak belirlenmiştir (18). ET olgularının tedavi öncesi trombosit düzeyleri ile ilgili sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Ayrıca, çalışmamızda, tedaviyle ET olgularının trombosit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu da saptandı.

Chou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ET tedavisinde olguların %60.2'sinde hidroksiüre, % 31.5'inde ana-grelid, %50'sinde asetilsalisilik asit, %8.2'sinde dipiridamol ve %6.2'sinde diğer anti-trombotik ajanlar kullanılmıştır (16). De Stefano ve arkadaşları, ET olgularının %68.3'üne sitoredüktif ajan tedavisi ve ilk trombozu takiben %80'ine antiplatelet ajan tedavisi uygulamışlardır (19). Bir çalışmada, ET olgularının %59'una hidroksiüre ve %68'ine asetilsalisilik asit tedavisi uygulandığı bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada, ET olgularının % 52'sine hidroksiüre ve % 47'sine asetilsalisilik asit tedavisi verildiği bildirilmiştir (18). Hidroksiüre, sitoredüktif tedavi gereken hastalarda birinci seçenek tedavidir ve trombotik olayları azalttığı randomize kontrollü bir çalışmada kanıtlanmış sitoredüktif tek maddedir (6). Bizim çalışmamızda da, tedavide en sık hidroksiüre (%86) kullanılmıştır. Ayrıca, önceki çalışmalardaki antiplatelet seçimlerinde asetilsalisilik birinci sıradadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların tedavisinde de, en sık kullanılan antiplatelet ajan asetilsalisilik asittir (% 54). Ek olarak, çalışmamızda, yüksek riskli olgularda sitoredüktif tedavi ve düşük riskli grupta öncelikle antiplatelet tedavisi tercih edildi.

Hidroksiürenin; anemi, allerjik reaksiyon, alt ekstremitede ağrılı ülser ve miyelodisplaziye neden olduğu bilinmektedir (22, 23). Ana-grelid; WBC sayısı anormallikleri, miyelofibrozis, hiperbilirubinemi, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, bulantı, dismenore, nezle benzeri sendrom, kusma ve karın ağrısı gibi istenmeyen olaylara neden olabilmektedir (24). Bizim çalışmamızda, hidroksiüre tedavisi uygulanan olgulardan ikisinde HT, ikisinde trombositopeni, üçünde anemi, sekizinde ayak bileğinde yara, üçünde nötropeni, birinde miyelofibrozis, birinde cilt reaksiyonu, birinde hematüri ve ikisinde GİS

kanama görüldü. Anagrelid kullanan olgulardan birinde miyelofibrozis ve hidroksiüre+ anagrelid kullanan olgulardan birinde baş ağrısı görüldü. Çalışmamızda karşılaşılan, tedavi değişikliğine neden olan yan etkiler, literatürde daha önce bildirilen yan etkilere benzerdi. Bizim çalışmamıza dahil edilen ET olgularından, hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya tolere edilemeyen komplikasyonlar gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya ek olarak anagrelid tedavisi başlandı.

Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan ve 254 ET olgusunun dahil edildiği çalışmada, olguların %11'inde miyelofibroz ve sadece %3'ünde akut lösemi dönüşümü olduğu gösterilmiştir (15). Dan ve arkadaşları, ET olgularındaki akut lösemi ve miyelofibrozis dönüşüm oranlarını sırasıyla %2.9 ve %2.6 olarak bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda miyelofibroz/akut lösemi dönüşüm oranı %3.5 olarak bulunmuştur.

ET'de uygulanan hidroksiüre tedavisinin; akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve solid tümör sıklığını arttırdığını bildiren yayınlar vardır (7, 8). Anagrelid tedavisi, hidroksiüreden daha sık olarak miyelofibroz dönüşüme neden olmaktadır (9). Sistemik mastositoz, ET ile ilişkilendirilen bir antitedir (26). ET'nin, kronik lenfositik lösemi (KLL) ile birlikte ortaya çıkabileceği (27, 28) veya KLL'nin bir öncülü olabileceği bildirilmiştir (29). Literatürde, ET ile mesane tümörünün birlikte görüldüğünü ve hidroksiüre veya anagrelid tedavisi ile ilişkili olduğunu bildiren bir yayınla karşılaşılmamıştır. JAK2 ile mesane tümörü arasında ilişki olabilir (30). Bizim çalışmamızda, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptandı. Bu alandaki çalışmalar, zamansal değerlendirme ve ikincil malignitenin ilaç ve/veya ET'nin kendisi ile ilişkisini göstermek açısından güçlükler

taşımaktadır. Çünkü, ET'nin herhangi bir maligniteye öncüllük edip etmediğinin saptanması için hastalığın doğal seyrinde gözlenmesi gerekmektedir.

ET'de hidroksiüre gibi sitoredüktif tedavi ajanlarının kullanımının uygun olmadığı çocuk ve genç hastalarda, ve gebelik gibi durumlarda, lökomojenik veya teratojenik etkileri olmadığı düşünülen INF tedavisi önerilmektedir (31, 32, 33). Bizim çalışmamızda da, INF tedavisi uygulanan hastalar, genç ve/veya gebe idi.

Tromboferez; yüksek riskli hastalarda, cerrahi öncesinde, gebelikte ve akut belirtileri (nörolojik vb.) olan hastalarda, trombosit sayısını hızlıca azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (12, 34). Çalışmamıza dahil edilen olgulara benzer durumlarda tromboferez uygulandı.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları; örneklemimizin yaş, cinsiyet açısından önceki çalışmalarla benzer olduğunu gösterdi. Önceki çalışmaların yapıldığı kliniklerde olduğu gibi, bizim kliniğimizde de, sitoredüktif tedavide birinci tercih ilacın hidroksiüreydi. Hidroksiüre tedavisi ile yanıt alınamayanlara ve/veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya yan etki gözlenenlerde hidroksiüre tedavisi kesildi veya anagrelid tedavisi başlandı. Biz, 200 olgudan ikisinde mesane tümörü, birinde sistemik mastositoz ve birinde KLL saptadık. Mesane tümörü ile ET ve tedavisi arasındaki ilişki çok zayıf görünmekle birlikte diğer ikincil malignitelerin ET veya tedavisinde gözlenebileceği bildirilmiştir.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin, ileriye dönük yapacağımız çalışmalara ışık tutacağını ve ET tanılı hastaların takiplerine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Campbell, PJ, Green, AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med, 2006. 355: 2452-66.

2. Levine, RL, Pardanani, A, Tefferi, A, Gilliland, DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer, 2007. 7: 673-83.

3. Bellucci, S, Janvier, M, Tobelem, G, Flandrin, G, Charpak, Y, Berger, R, Boiron, M. Essential

- thrombocythemas. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986. 58: 2440-7.
4. Gugliotta, L, Marchioli, R, Fiacchini, M. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood*, 1997. 90: 348.
 5. Campbell, PJ, Bareford, D, Erber, WN, Wilkins, BS, Wright, P, Buck, G, Wheatley, K, Harrison, CN, Green, AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2991-9.
 6. Cortelazzo, S, Finazzi, G, Ruggeri, M, Vestri, O, Galli, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 1995. 332: 1132-6.
 7. Sterkers, Y, Preudhomme, C, Lai, JL, Demory, JL, Caulier, MT, Wattel, E, Bordessoule, D, Bauters, F, Fenaux, P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 1998. 91: 616-22.
 8. Finazzi, G, Ruggeri, M, Rodeghiero, F, Barbui, T. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*, 2000. 110: 577-83.
 9. Harrison, CN, Campbell, PJ, Buck, G, Wheatley, K, East, CL, Bareford, D, Wilkins, BS, van der Walt, JD, Reilly, JT, Grigg, AP, Revell, P, Woodcock, BE, Green, AR. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*, 2005. 353: 33-45.
 10. Gisslinger, H, Gotic, M, Holowiecki, J. Final results of the ANAHDRET-Study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients [abstract]. *Blood*, 2008. 112: 661.
 11. Kiladjian, JJ, Cassinat, B, Chevret, S, Turlure, P, Cambier, N, Roussel, M, Bellucci, S, Grandchamp, B, Chomienne, C, Fenaux, P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*, 2008. 112: 3065-72.
 12. Das, SS, Bose, S, Chatterjee, S, Parida, AK, Pradhan, SK. Thrombocytapheresis: managing essential thrombocythemia in a surgical patient. *Ann Thorac Surg*, 2011. 92: e5-6.
 13. Verstovsek, S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009. 636-42.
 14. Plo, I, Nakatake, M, Malivert, L, de Villartay, JP, Giraudier, S, Villeval, JL, Wiesmuller, L, Vainchenker, W. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood*, 2008. 112: 1402-12.
 15. Gangat, N, Wolanskyj, AP, Schwager, SM, Hanson, CA, Tefferi, A. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer*, 2009. 115: 5740-5.
 16. Chou, YS, Gau, JP, Yu, YB, Pai, JT, Hsiao, LT, Liu, JH, Hong, YC, Liu, CY, Yang, CF, Chen, PM, Chiou, TJ, Tzeng, CH. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol*, 2013. 90: 228-36.
 17. Carobbio, A, Antonioli, E, Guglielmelli, P, Vannucchi, AM, Delaini, F, Guerini, V, Finazzi, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2732-6.
 18. Carobbio, A, Finazzi, G, Guerini, V, Spinelli, O, Delaini, F, Marchioli, R, Borrelli, G, Rambaldi, A, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*, 2007. 109: 2310-3.
 19. De Stefano, V, Za, T, Rossi, E, Vannucchi, AM, Ruggeri, M, Elli, E, Mico, C, Tieghi, A, Cacciola, RR, Santoro, C, Gerli, G, Guglielmelli, P, Pieri, L, Scognamiglio, F, Rodeghiero, F, Pogliani, EM, Finazzi, G, Gugliotta, L, Leone, G, Barbui, T. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2010. 85: 97-100.
 20. Duletic, AN, Dekanic, A, Hadzisejdic, I, Kusen, I, Matusan-Ilijas, K, Grohovac, D, Grahovac, B, Jonjic, N. JAK2-v617F mutation is associated with clinical and laboratory features of myeloproliferative neoplasms. *Coll Antropol*, 2012. 36: 859-65.
 21. Thiele, J, Kvasnicka, HM, Schmitt-Graeff, A, Zankovich, R, Diehl, V. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol*, 2002. 70: 283-91.
 22. Randi, ML, Ruzzon, E, Tezza, F, Luzzatto, G, Fabris, F. Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia. *Platelets*, 2005. 16: 181-4.
 23. Ruzzon, E, Randi, ML, Tezza, F, Luzzatto, G, Scandellari, R, Fabris, F. Leg ulcers in elderly on

hydroxyurea: a single center experience in Ph-myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res*, 2006. 18: 187-90.

24. Petrides, PE, Gisslinger, H, Steurer, M, Linkesch, W, Kruml, G, Schuller, A, Widmann, R. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocytopenia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Ther*, 2009. 31: 386-98.

25. Dan, K, Yamada, T, Kimura, Y, Usui, N, Okamoto, S, Sugihara, T, Takai, K, Masuda, M, Mori, M. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocytopenia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*, 2006. 83: 443-9.

26. Dobrea, C, Ciochinaru, M, Gaman, A, Danaila, E, Coriu, D. Systemic mastocytosis associated with essential thrombocytopenia. *Rom J Morphol Embryol*, 2012. 53: 197-202.

27. Gabrail, NY, Martin, TW. Coexistence of essential thrombocytopenia and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol*, 1991. 85: 31-3.

28. Robak, T, Urbanska-Rys, H, Gora-Tybor, J, Wawrzyniak, E, Korycka, A, Bartkowiak, J, Kordek, R, Polliack, A. Coexistence of chronic lymphocytic

leukemia and essential thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma*, 2003. 44: 1425-31.

29. Bizzara, N. Chronic lymphocytic leukemia in a patient with essential thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*, 1998. 20: 377-379.

30. Lee, SJ, Kim, WJ, Moon, SK. Role of the p38 MAPK signaling pathway in mediating interleukin-28A-induced migration of UMUC-3 cells. *Int J Mol Med*, 2012. 30: 945-52.

31. Delage, R, Demers, C, Cantin, G, Roy, J. Treatment of essential thrombocytopenia during pregnancy with interferon-alpha. *Obstet Gynecol*, 1996. 87: 814-7.

32. Vantroyen, B, Vanstraelen, D. Management of essential thrombocytopenia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol*, 2002. 107: 158-69.

33. Barbui, T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2012. 26: 1452-7.

34. Yamaguchi, K, Hisano, M, Sakata, M, Minatogawa, Y, Suzuki, T, Ozawa, N, Kitagawa, M, Murashima, A. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocytopenia. *J Clin Apher*, 2006. 21: 256-9.

Corresponding author e-mail: csunu@sakarya.edu.tr

Orcid ID:

Cenk Sunu 0000-0002-6513-6211

Gülten Korkmaz Akat 0000-0003-4467-9724

Yasin Kalpakçı 0000-0001-6944-9808

Ahmet Kürşad Güneş 0000-0001-5522-8342

Simten Dağdaş 0000-0003-0901-2043

Funda Ceran 0000-0003-3173-7614

Gülsüm Özet 0000-0003-2658-5978

Doi: 10.5505/aot.2021.22590