



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER VE SEKONDER MİYELOFİBROZİS TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Kübra BAHAR BAYKAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER VE SEKONDER MİYELOFİBROZİS TANILI HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Kübra BAHAR BAYKAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıdvan ALİ

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar.....	3
1.1.Kronik Miyeloid Lösemi.....	3
1.2.Polistemia Vera	4
1.3.Esansiyel Trombositoz	5
1.4. Primer ve Sekonder Miyelofibrozis	6
1.4.1.Epidemiyolojisi	6
1.4.2. Patogenez.....	6
1.4.3. Genetik Mutasyonlar	9
1.4.4.Sitogenetik	11
1.4.5. Tanı.....	11
1.4.6. PMF Hastalarında Risk Değerlendirmesi	13
1.4.7. Tedavi	14
1.4.7.1.Ruxolitinib	16
1.4.7.2. Hidroksiüre.....	16
1.4.7.3.İnterferon	17
1.4.7.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	17
1.4.7.5. MF Tedavisinde Yeni İlaçlar.....	17
1.4.7.5.1 Febratinib.....	17
1.4.7.5.2 Momelotinib	18
1.4.7.5.3. Pacritinib.....	18
1.4.7.6. Semptomların yönetimi	19
1.4.7.6.1.Anemi	19
1.4.7.6.2. Transfüzyon Desteği.....	20

1.4.7.6.3. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Hipertansiyon	20
1.4.7.6.4. Kanama ve Tromboz	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
1. Çalışmanın şekli	21
2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	21
3. İstatistik Yöntemi.....	22
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	46
KAYNAKLAR	53
TEŞEKKÜR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	60

KISALTMALAR

MF: Miyelofibrozis

PMF : Primer Miyelofibrozis

ET: Esansiyel Trombositoz

PV: Polistemia Vera

SMF: Sekonder Miyelofibrozis

JAK : Janus Kinaz

AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli

MPN : Miyeloproliferatif Neoplazi

KML : Kronik Miyeloid Lösemi

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

EPO: Eritropoetin

EEC : Endojen Eritroid Koloni

CALR : Kalretikülin

MPL : Trombopoetin reseptörü

TPO : Trombopoetin

HSC : Hematopoietik Kök Hücre

JAK-STAT: Janus kinaz-Sinyal İletimi ve Transkripsiyon Aktivatörleri

TGF- β : Transforme Büyüme Faktörü Beta

PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

ROS : Reaktif oksijen türleri

AML : Akut Miyeloid Lösemi

ERK/MAPK : Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici Kinaz/Mitojen Aktive Protein Kinaz

PI3K/AKT: Fosfoinozid-3 kinaz/protein kinaz B

MPA : Mikofenolik asit

LNK : Lenfosit Spesifik Adaptör Protein

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

IPSS: Uluslararası Prognostik Skor Sistemi

DIPSS: Dinamik Uluslararası Prognostik Skor Sistemi

MPN-SAF TSS: Miyeloproliferatif Neoplazm Semptom Değerlendirme Formu

Toplam Semptom Puanı

HSCT: Hematopoietik Kök Hücre Nakli

IFN-a: İnterferon alfa

ESA: Eritropoetin Uyarıcı Ajanlar

IWG-MRT: Uluslararası alışma Grubu–Miyeloproliferatif Neoplazmalar
Araştırma ve Tedavi

OS: Ortanca Sağkalım

ACVR1: Aktivin A reseptörü tip 1

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen PV tanı ölçütleri
- Tablo 2:** DSÖ Tarafından Önerilen ET Tanı Ölçütleri
- Tablo 3:** PMF DSÖ tanı kriterleri
- Tablo 4:** Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazmalar Araştırma ve Tedavi Çalışma grubu PV ve ET sonrası gelişen SMF tanısı için kriterleri
- Tablo 5:** Primer miyelofibroz hastalarında risk sınıflandırması
- Tablo 6:** MF için IGW-MPN yanıt kriterleri
- Tablo 7:** Tanı anı hastaların demografik ve klinik özellikleri
- Tablo 8:** Tanı anında hastalara ait laboratuvar bilgileri
- Tablo 9:** Hastalarda kullanılan tedavi seçenekleri
- Tablo 10:** Ruxolitinib alan hastaların başlangıç dozları ve başlangıç dozunun revizyon durumları
- Tablo 11:** Tanı anı ve ruxolitinib sonrası dalak boyutları
- Tablo 12:** Hastalığa bağlı ve ruxolitinibe bağlı gelişen komplikasyonlar
- Tablo 13:** Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolitinib 6. ayda semptomlardaki iyileşme yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo 14:** Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolitinibin 12. ayda semptomlarda iyileşme yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo 15:** Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolitinibin 6. ayda dalak yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo 16:** Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolitinibin 12. ayda dalak yanıt gruplarına göre karşılaştırılması
- Tablo 17:** Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolitinib 6. ay semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine Univariete Lojistik Regresyon sonuçları
- Tablo 18:** Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolitinib 12. ayda semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine Univariete Lojistik Regresyon sonuçları
- Tablo 19:** Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolitinib 6. ay dalak yanıtı üzerine Univariete Lojistik Regresyon sonuçları

Tablo 20: Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolitinib 12. ayda dalak yanıtı üzerine Univariate Lojistik Regresyon sonuçları

Tablo 21: Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolitinib 12. ayda dalak yanıtı üzerine Multivariate Lojistik Regresyon sonuçları

Tablo 22: Hastalara ait ortanca sağkalım (OS) karşılaştırmaları

Tablo 23: Çeşitli klinik değişkenlere ait ölüm riski Multivariate Cox Regresyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kemik iliği fibrozunun patofizyolojisi

Şekil 2. Miyelofibroзда Primer Mutasyonlar

Şekil 3: Ruxolitinib kullanan hastaların aylara göre dalak boyutu (cm) değişimi

Şekil 4: Genel sağkalıma ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 5: Lökosit gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 6: Hemoglobün gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 7: Sekonder/primer MF gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 8: Ruxolitinib kullanan ve kullanmayan grupların sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 9: DIPSS plus gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 10: JAK2 mutasyonu olan ve olmayan grupların sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 11: Ruxolitinib kullanmış hastaların 12. ay semptom yanıt gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 12: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 3. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 13: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 6. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 14: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 12. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi

Şekil 15: Yaşa göre sağkalım karşılaştırmaları

Şekil 16: Cinsiyete göre sağkalım karşılaştırmaları

ÖZET

Miyelofibrozis (MF), kemik iliği fibrozisi, ekstramedullar hematopoez ve inflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili nadir, klonal bir neoplazmdir. Çalışmamızda, primer miyelofibrozis (PMF) ve sekonder miyelofibrozis (SMF) hastalarının demografik, klinik, laboratuvar, histopatolojik özellikleri ve tedavi seçeneklerini incelendi. Bu sonuçların literatürle karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinden 66 MF tanılı hasta tanı anından itibaren çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, tedavi rejimleri retrospektif olarak incelendi.

2010-2020 yılları arasında Merkezimizde MF tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların ortanca yaşı 64 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların DIPSS plus skorlarına göre %68,9 orta riskliydi. Hastaların %48,5'u PMF'li, %69,6'sı JAK2 mutasyonu pozitif olanlardan oluşuyordu. Ruxolitinib verilen hastaların 12. ay dalak yanıtı değerlendirildiğinde kadın cinsiyeti, ruxolitinibin ilk seçenek tedavide kullanılması ve tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptanmaması 12. ay dalak yanıtını artırdığı anlamlı bulundu. Ortanca sağkalımları değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzeri olmak, hemoglobinin 10 gr/dl ve altı olması ve lökosit sayısının 25.000//uL üzerinde olması ölüm riskini artırdığı saptandı.

Sonuç olarak, MF halen mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir. Terapötik kararlar sadece hayatta kalma için değil, hastanın semptom yükünü hafifletmek ve dalak boyutunu küçültmek içinde alınabilir. Daha düşük riskli, erken evrede olup kollajen fibrozisi gelişmemiş, splenomegalisi ve semptomu olan hastalarda, ruxolitinib tercihi ilk seçenek olarak tedavi yanıtımızı artırabilir.

Anahtar kelimeler: Miyelofibrozis, ruxolitinib, dalak yanıtı, semptom

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY MYELOFIBROSIS

Myelofibrosis (MF) is a rare, clonal neoplasm associated with bone marrow fibrosis, extramedullary hematopoiesis, and inflammatory cytokine production. In our study, we examined the demographic, clinical, laboratory, histopathological characteristics and treatment review of patients with primary myelofibrosis (PMF) and secondary myelofibrosis (SMF). We aimed to compare these results with the literature.

Between January 2010 and December 2020, 66 patients who were diagnosed with MF from the time of diagnosis in the Hematology Department of Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital were included in the study. Demographic characteristics, laboratory values, and treatment regimens of the patients were reviewed retrospectively..

The median age of the patients who were followed up and treated with the diagnosis of MF in our center between 2010 and 2020 was 64 years. At the time of diagnosis, fatigue, splenomegaly, fever and night sweats were 62.1%, 16%, 10.6% and 12.1%, respectively. According to the DIPSS plus scores of the patients in our study, 68.9% were at intermediate risk. The patients with PMF and positive JAK2 mutation were 48.5% and 69.6%, respectively. When the 12th month spleen response of patients given ruxolitinib was evaluated the spleen response at 12 months was found increased because of female gender, use of ruxolitinib in first-line therapy and no collagen fibrosis detected in bone marrow pathology at the time of diagnosis.

In conclusion, MF still remains a disease with a high mortality rate. Therapeutic decisions can be made not only for survival but also for easing the patient's symptom burden and reducing spleen size. The choice of ruxolitinib

may increase our response to treatment as the first choice in patients with lower risk, early stage but not developing collagen fibrosis, with splenomegaly and symptoms. However, new treatment options are still needed in the management of MF.

Key words: Myelofibrosis, ruxolitinib, spleen response, symptom

GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelofibrozis (MF), BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif bir sendromdur. MF, primer miyelofibrozis (PMF) ve esansiyel trombositoz (ET) ve polistemia veranın (PV) transformasyonundan sonra oluşan sekonder miyelofibrozis (SMF) olarak ikiye ayrılır (1). MF, kemik iliği fibrozisi, ekstramedullar hematopoez ve inflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili nadir, klonal bir neoplazmdır (2). Anemi, splenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve azalmış sağkalım ile karakterizedir (1). Janus kinaz (JAK) 2 geninin V617F mutasyonu PMF olgularının yaklaşık %50'sinde ve trombopoietin reseptör genindeki trombopoietin reseptör (MPL) mutasyonları %10'unda görölmektedir (3). Ortalama yaşam yaklaşık 5 yıldır. PMF'nin yaklaşık %20'sinde ortaya çıkan lösemik transformasyon ve lösemiye bağlı gelişen komplikasyonlar, ölümün başlıca sebeplerindedir. Diğer ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid hastalıklar yanında sitopeniye bağlı ortaya çıkan enfeksiyonlar ve kanama vardır. Ayrıca tromboz da komplikasyonlar arasındadır (4). PMF için prognostik skorum sistemi geliştirilmiştir ve hastalık bu skorum sistemlerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Halen MF'li hastaların tek küratif tedavisi allojeneik hematopoetik kök hücre naklidir (AKHN). Ancak çoğu hasta nakil için aday olamamaktadır (5). Naklin morbidite ve mortalite riski nedeniyle, genellikle uygun, yüksek ve orta-2-riskli MF hastalarıyla sınırlıdır. Konvansiyonel tedavilerin hastaların hayatta kalması üzerinde sınırlı etkisi vardır. Konvansiyonel tedavi asemptomatik hastalar için takip ile izlem, anemi için eritropoez uyarıcı ajanlar, androjenler veya immünomodölatör ajanlar, splenomegali ve yapısal semptomlar için hidroküüre gibi sitoredüktif ilaçlar ve nadiren splenektomi içerilmektedir. JAK2 mutasyonunun keşfi, MF'nin moleküler hedefli tedavisinin gelişimine yöneltmiştir. JAK inhibitörleri, hem JAK2-pozitif hem de JAK2-negatif MF'de etkilidir; bunlardan biri olan rüksolitinib, MF splenomegali ve yapısal semptomlar için mevcut en iyi tedavidir. Bununla birlikte, rüksolitinib, MF'nin

tedavisini değiştirmiş olsa da palyatif etkilere sahiptir. Mevcut terapötik sonuçları iyileştirmek için, JAK inhibitörlerinin diğer ajanlarla kombinasyonu şu anda denenmekte ve daha yeni ilaçlar araştırılmaktadır (6).

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı klinik ve polikliniğinde takipli olan PMF ve SMF hastalarının demografik, klinik, laboratuvar, prognostik özellikleri, histopatolojik özellikleri ile tedavi sonuçlarının birlikteliğini, tedavi sonuçları ile uyumunu belirlemeyi, ulusal ve uluslararası alanda bu konu ile ilişkili olan çalışmaları da göz önüne alarak farklılık olup olmadığını değerlendirmeyi ve bundan sonraki hastalara sonuçları ile katkıda bulunmayı hedeflemiştir.

GENEL BİLGİLER

1. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), sıklıkla hiperselüler kemik iliği ile birlikte olan ve kanda bir veya daha fazla hücrede artış ile karakterize bir grup klonal multipotansiyel hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Bu tür hastalıkların başlangıcı sinsi olmakla beraber genellikle kronik seyretmektedir (1). 1951'de William Dameshek, kronik miyeloproliferatif hastalıkları kronik miyeloid lösemi (KML), esansiyel trombositoz (ET), polistemia vera (PV) ve primer miyelofibrozis (PMF) olarak gruplandırmıştır. Daha sonra, KML'de 9 ve 22. kromozomlar arasındaki karşılıklı translokasyonun bir sonucu olan Philadelphia kromozomunun keşfi bu hastalıkların hepsinin bir parça olarak kabul edilip edilmeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir(2). KML'nin nedeni, Philadelphia kromozomunun ürünü olan BCR-ABL füzyon onkogeninin tirozin kinaz aktivitesidir. Ancak diğer miyeloproliferatif hastalıkların patogenezi daha az açıktır(3). 9. kromozomda yer alan JAK2 geninde gelişen JAK2 V617F somatik mutasyonu, PV, ET ve PMF gibi miyeloproliferatif hastalıklarda bildirilmiştir. JAK2 V617F'nin KML olmayan MPN'lerde yaygın olarak bulunması, bu hastalıkların patogenezi katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, JAK2 V617F'nin PV, ET veya PMF'nin birincil nedeni olarak gösterilip gösterilmeyeceği ve JAK2 mutasyonunu paylaşan farklı MPN'ler arasındaki ilişkinin anlaşılıp anlaşılmadığı açık değildir (3).

1.1.Kronik Miyeloid Lösemi

Kronik miyeloid lösemi (KML) anormal hemopoetik kök hücreden gelişip miyeloid, eritroid, monositer, megakaryositer serileri etkileyen klonal myeloproliferatif bir hastalıktır (4). KML, *Philadelphia* kromozomuna yol açan karşılıklı bir kromozomal translokasyon t(9;22) tarafından başlatılır. Translokasyon, kromozom 9'un uzun kolu üzerindeki ABL proto-onkogeni ile

kromozom 22 üzerindeki kırılma noktası küme bölgesi (BCR) arasında meydana gelir ve BCR-ABL füzyon onkogenine yol açar. BCR-ABL onkoprotein, apoptozu engelleyen, hücre döngülerini değiştiren ve hücre bölünmesini düzensizleştirerek lökomogeneze yol açan gelişmiş tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Son yirmi yılda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) KML tedavisinde çığır açmıştır. Son zamanlarda, KML hastalarının genel sağkalımı, TKİ'lerin kullanıma girmesi nedeniyle genel halkınkine eşit hale getirilmiştir(5). Tüm lösemilerin yaklaşık %15'i KML'dir, bu da her yıl 100.000 kişiden 2'sinin KML geliştirdiği anlamına gelmektedir. KML'nin üç ana hastalık fazı vardır. Kronik faz, akselere faz ve blastik fazdır. KML hastalarının çoğuna kronik fazda teşhis konur ve bu nedenle KML'nin genel sağkalımı mükemmeldir. Bununla birlikte, KML hastalarının yaklaşık %20'si, hastalığın ilaca direnç, intolerans, morbidite ve mortalite ile sonuçlanan ileri evrelerine ilerleyebilmektedir (5).

1.2.Polistemia Vera

PV etyopatogenezinde çevresel ve genetik birçok faktör yer alır. Multipotent hematopoetik öncül hücre hastalığı olması nedeni PV'de her üç seride de hiperplazi gözlenir. Ancak eritrositoz en belirgin klinik bulgudur ve komplikasyonların başlıca sebeplerindedir (6). PV, olgun eritrositlerin aşırı üretimi, artmış hematokrit, artmış eritrosit kitlesi ve ekstramedüller hematopoez nedeniyle splenomegali ile karakterizedir. Yalnızca artmış eritrosit kitlesi tanı için yeterli olmamaktadır, kronik hipoksi, eritropoetin (EPO) salgılayan tümörler gibi ikincil birçok durumun dışlanması gerekmektedir. Birçok PV hastasında dolaşımdaki granülositler ve trombositler de artmıştır. PV, trombosit disfonksiyonu ve kanamanın yanı sıra arteriyel ve venöz tromboz dahil olmak üzere hemostaz anormallikleri ile komplike olabilir. Hastalık nadiren akut miyeloid lösemiye dönüşürken, MF ve normal veya düşük hematokrit ile karakterize edilen faza ilerleme daha yaygındır. PV'nin ayırt edici özelliği, endojen eritroid kolonilerin (EEC), eksojen EPO yokluğunda in vitro koloniler oluşturan eritroid progenitörlerinin varlığıdır.

JAK2V617F mutasyonu PV'li hemen hemen her hastada bulunur ve hastaların %30'unda mitotik rekombinasyon yoluyla homozigot formda bulunur (3).

Tablo 1.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen PV tanı ölçütleri (2016)(7)

Majör ölçütler
1. Hemogloblin erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2 mutasyonu varlığı
Minör ölçüt
1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya ilk 2 majör ölçüt ile minör ölçütün varlığı gerekir.

1.3.Esansiyel Trombositoz

ET, periferde platelet sayısının artmasına neden olan, kemik iliğinde megakaryositlerin çoğalması ile ortaya çıkan, kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Patogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. ET'li olguların %50-60'ında saptanan JAK2 gen mutasyonunun hastalığın ortaya çıkmasında büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Bunun haricinde %15-25 olguda kalretikulin (CALR) mutasyonu, %4-5 olguda da MPL mutasyonu saptanabilmektedir. ET, reaktif trombositoz ya da diğer kronik miyeloid hastalıkların ekarte edilmesi ile ortaya koyulan bir dışlama tanısıdır (8). Herhangi bir neden saptanamayan periferik kanda persiste eden trombositoz varlığında ET tanısından şüphelenilmelidir (9). ET'de serum trombopoetin (TPO) düzeyleri normal veya yüksek izlenmiştir(10). ET'nin yıllık insidansı 100,000 kişide 2,5 yeni vaka olarak saptanmıştır (11). Vakaların ortalama tanı yaşı 60 olarak bulunmuştur (12). On yıllık survi normal popülasyonda beklenen survi ile benzerdir (13). ET olgularının yaklaşık yarısı asemptomatik seyrederek, tesadüfen saptanırlar. Semptomatik olan olgularda baş ağrısı, atipik göğüs

ağrısı, baş dönmesi, senkop, akral pareteziler, geçici vizuel bozukluklar, livedo retikularis ve eritromelalji görülebilir (14).

Tablo 2.DSÖ Tarafından Önerilen ET Tanı Ölçütleri (2016)(7)

Majör Ölçütler
1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450,000/\mu\text{L}$ olması,
2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minör artış (derece 1) olabilir.
3. PV, PMF, BCR-ABL pozitif kronik myelositik lösemi, Myelodisplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazilerin DSÖ tanı ölçütlerinin bulunmaması,
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı.
Minör Ölçüt
1. Klonal bir marker varlığı (örneğin anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmamasıdır.

Tanı için 4 majör ölçütün olması veya 3 majör ölçütle minör ölçütün birlikteliği gerekir.

1.4. Primer ve Sekonder Miyelofibrozis

1.4.1.Epidemiyolojisi

Miyeloproliferatif hastalıklar nadir görülür. Miyelofibrozisin yıllık insidansı 100.000'de 0,47-1,98, prevalansı 1,76-4,05 olarak tahmin edilmektedir. İnsidans coğrafi bölgeler arasında benzerdir ancak erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir. PV'ye sekonder MF ve primer MF erkeklerde daha sık görülürken, ET sonrası MF kadınlarda daha sıktır (15). PMF tanısı oranı yaşla birlikte artar, 75 yaş üstü kişilerde daha yüksek bir insidansa sahiptir, ancak vakaların çoğunluğu 50-74 yaş aralığındadır, ortalama tanı yaşı 70'tir (16). Birçok vaka raporu, otoimmün koşullarla ilişkili MF'yi tanımlamaktadır ancak daha fazla çalışma yapılmadan bunun bir risk faktörü olduğu açık değildir (17).

1.4.2. Patogenez

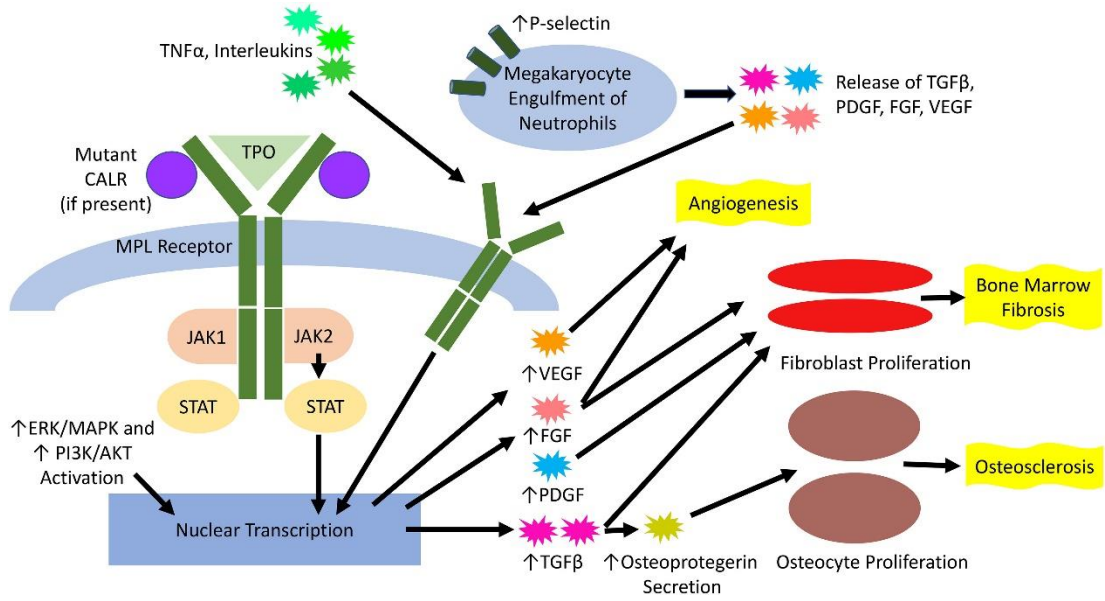
PMF, klonal miyeloproliferasyon, ekstramedüller hematopoez, kemik iliğinin stromal bileşenlerinin proliferasyonu, splenomegali ve inefektif eritropoez ile karakterize klinikopatolojik bir hastalıktır (18). Daha önce kronik

idiyopatik miyelofibrozis, agnojenik miyeloid metaplazi veya miyeloid metaplazili MF olarak bilinen PMF, de novo, miyeloproliferatif, neoplastik bir hastalıktır. MF ayrıca PV veya ET dahil olmak üzere diğer miyeloproliferatif neoplazmlardan dönüşebilir. PMF, ET sonrası MF ve PV sonrası MF, başka bir neoplastik, enfeksiyöz veya inflamatuvar sürece sekonder gelişen kemik iliği fibrozundan dikkatlice ayırt edilmelidir.

Normalde hematopoez poliklonaldır, burada hiçbir hematopietik projenitör diğerlerine göre bir önceliğe sahip değildir. Bununla birlikte, PMF'li hastalarda miyeloid, lenfoid ve eritroid serilerde monoklonal artışlar vardır, bu da olası bir kök hücre orijini olan bir mutant klonun hastalık sürecini başlattığını düşündürür (19). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar klonal, neoplastik, monosit türevli fibrositlerin MF'nin patofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir (20). MF'nin neoplastik tanımını daha da vurgulayan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk olarak 2001'de "prefibrotik miyelofibrozis" kavramını ortaya attı ve 2016 DSÖ sınıflandırmasında bunu PMF'nin erken bir aşaması olarak kabul etmiştir. Prefibrotik PMF, yaşa göre artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1'den fazla retikülin fibrozis olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi ile karakterizedir. Bariz PMF bu özelliklerin çoğunu paylaşırken, retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği megakaryosit proliferasyon ve atipi ile karakterize edilir (21). Pre-PMF genellikle belirgin PMF'ye ilerler ve benzer prognostik modeller ve yönetim stratejileri kullanılır. Bariz PMF'ye kıyasla pre-PMF'nin patogenezi hakkında daha az literatür bulunsa da, PMF öncesi PMF'nin erken bir fazını temsil ettiğinden ve benzer bir mutasyon profilini paylaştığından, altta yatan neoplastik mekanizmaların çoğu durumda aynı olduğu düşünülmektedir (22).

c-MPL geni tarafından kodlanan TPO ve reseptörü, hücrel sinyalleşmede önemli bir rol oynar; megakaryositlerin genişlemesi ve düzenlenmesinin yanı sıra hematopietik kök hücrelerin (HSC) kendi kendini yenilemesi için kritik öneme sahiptirler. Normal sinyalleşme, çeşitli tirozin kinaz yollarının, özellikle de Janus kinaz-sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT) yolağının aktivasyonuna yol açan MPL'ye bağlanan

TPO'yu içerir. Hem MPL'deki hem de endoplazmik retikulum şaperon CALR'deki mutasyonlar ve JAK STAT aktivasyonunu indükleyen MPL promotör bölgesine protein alımının artması JAK-STAT aktivasyonunun artmasına neden olabilir. JAK-STAT'ın aktivasyonu, gen ekspresyonunu değiştirerek, fibrozisi güçlendiren sitokin ve büyüme faktörü ortamında değişikliklere yol açar. PMF genellikle MPL-JAK-STAT eksenindeki mutasyonlarla karakterize edilir. Kemik iliği fibrozunun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak başlatıcı faktör, anormal megakaryositlerin multilobüle çekirdeklerle kümelenmesini içerebilir. Normal megakaryositlerden farklı olarak, bu anormal hücrelerin, hücre adezyon molekülü P-selektini, normal konum olan a-granül zarı yerine intrasitoplazmik vakuoller ve sınırlayıcı zar sistemi üzerinde eksprese ettiğini ileri sürmektedir (34). Bu değiştirilmiş ekspresyon, P-selektinin nötrofillerin ve eozinofillerin, megakaryositlerin sitoplazmasına girmesine aracılık etmesine ve transforme büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi sitokinlerin salınmasını uyarmasına izin verir. Bu sitokin artışı fibrozis, neoanjiyenez ve osteoskleroza neden olur. Fibroz, çoğu TGF- β tarafından uyarılan retikülin liflerinin, kollajen tip I, III, IV ve V, laminin ve glikoproteinlerin artan birikimine aracılık eder. Ayrıca, TGF- β , matriks metaloproteinaz 3'ün aşağı regülasyonu ve metalloproteinaz 1'in doku inhibitörünün yukarı regülasyonu yoluyla hücre dışı matris bozulmasını azaltır (Şekil 1) (21).



Şekil 1. Kemik iliği fibrozunun patofizyolojisi (21).

Son zamanlarda PMF'nin patogeneğinde kronik inflamasyon suçlanmıştır. 2012'de Hasselbach (21), MPN'lerin, hem klonal evrimi başlatan hem de erken hastalık evrelerinden miyelofibrotik tükenme fazına dönüşümü katalize eden bir kronik enflamasyon durumu ile karakterize edildiğini bildirmiştir. Sürekli inflamasyon, hematopoietik hücrelerde DNA'da oksidatif hasarı indükleyerek kök hücrelerde önemli mutasyonlara yol açabilir. Reaktif oksijen türleri (ROS), daha sonra daha fazla ROS ve genetik hasar üreten proinflamatuvar yolları aktive eder. Bu yollar, interlökin dahil PMF için önemli olan sitokinleri artırır (23). Spesifik olarak, yükselmiş IL-8 ve IL-2R seviyeleri, akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşümlerle ilişkilidir (24).

1.4.3. Genetik Mutasyonlar

Spesifik genetik mutasyonlar PMF ile ilişkilidir. En yaygın mutasyonlar, hücre döngüsünü, apoptozu ve proteazomal degradasyonu düzenleyen JAK-STAT yolundaki bir tirozin kinaz olan JAK2'dir. JAK2 ayrıca PI3K/Akt ve MAPK sinyal yollarını da aktive etmektedir. JAK2 V617F mutasyonu, PMF'li hastaların %60'ında bulunur ve JAK sinyalinin yapısal aktivasyonuna yol açmaktadır (25). Ekson 14'teki JAK2V617F, PMF'deki en yaygın mutasyon

iken, post-PV MF'li hastaların %2-3'ünde JAK2'nin ekson 12'sinde bir mutasyon bildirilmiştir (23).

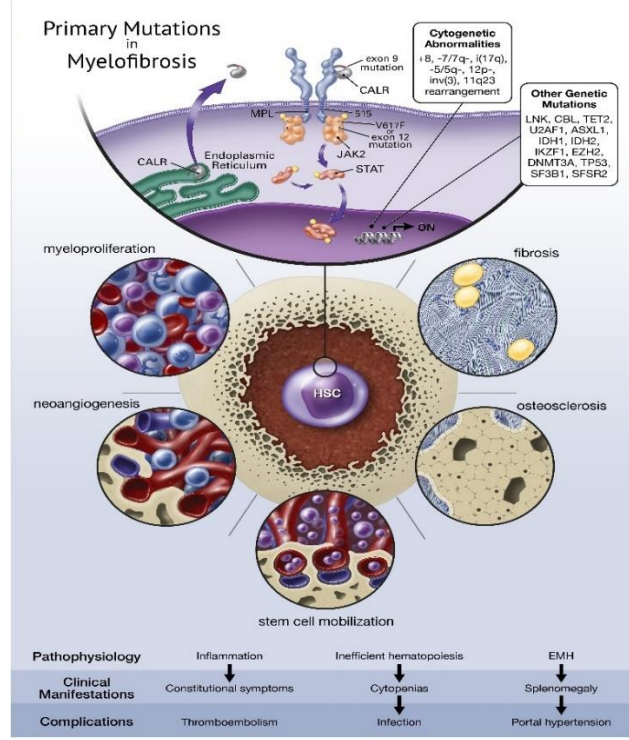
MPL mutasyonları, PMF hastalarının %13,6'sına kadarında bulunmuştur (24). Ancak diğer çalışmalar MPL mutasyonlarının daha az yaygın olduğunu bulmuştur (26). Trombopoietin reseptörü MPL, JAK2'nin yukarısında önemli bir sinyal proteinidir. JAK2V617F sinyal aktivasyonu ve hematopoietik hücrelerin transformasyonu için MPL gereklidir. MPL'nin transmembran bölgesindeki mutasyonlar, JAK-STAT sinyalinin yapısal aktivasyonunun yanı sıra, ERK/MAPK ve PI3K/AKT yolları yoluyla JAK-STAT'ın artan aktivasyonuna yol açmaktadır (27).

CALR, PMF'li hastalarda yaygın olarak mutasyona uğrayan başka bir gendir. CALR'nin 9. ekzonundaki mutasyon, hastaların %22-35'inde meydana gelir ve bu, JAK2V167F'den sonra PMF'li hastalarda bulunan en yaygın ikinci mutasyonu temsil etmektedir (28). MPL'nin sinyal verme rolünün aksine CALR, protein katlanması ve kalsiyum depolanmasında yer alan endoplazmik retikulumun bir refakatçisidir. Mutant CALR proteini, JAK-STAT sinyalinin yapısal aktivasyonuna neden olmak için MPL ile arayüz oluşturmaktadır. Sonuç olarak, CALR mutasyonları muhtemelen MPL'ye bağlı yollar aracılığıyla PMF'yi indüklemektedir (21) .

Genel olarak, PMF'li hastaların %90'ından fazlasında JAK2, MPL veya CALR'de bir mutasyon vardır. Bu mutasyonlara sahip olmayan hastaların çoğunda JAK-STAT sinyalini etkileyen mutasyonlar bulunmaktadır. Örneğin, JAK2 aktivitesinin negatif düzenleyicisi olan lenfosit spesifik adaptör proteindeki (LNK) mutasyonlar, PMF'de rapor edilmiştir. MF'li hastalarda bulunan diğer mutasyonlar arasında ASXL1, TET2, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2, NRAS, KRAS, TP53, SF3B1, DNMT3A, KMT2A, U2AF1 ve CBL ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 ve IDH2 mutasyonları daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir. IDH1 ve IDH2 proteinleri, DNA metilasyonunu düzenlemekte, hücrel metabolizmaya dahil olmakta ve oksidatif strese karşı korumaktadır; IDH1 ve IDH2 mutasyonları, muhtemelen hipoksi ile indüklenebilir faktör-la'nın aktivasyonu yoluyla malign transformasyona yol açmaktadır. ASXL1, JAK2 ve

TET2'de mutasyonları olan hastaların ASXL1 ve AML'ye dönüşme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (21) .

JAK2, CALR veya MPL'de mutasyonu olmayan hastalar "üçlü negatif" hastalık olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda sağkalım daha kötüdür (29).



Şekil 2. Miyelofibroza Primer Mutasyonlar (21).

1.4.4. Sitogenetik

PMF hastalarının %40'ında sitogenetik anormallik saptanabilmektedir. En yaygın olarak 20q-, 13q-, +8, +9, 12p- ve kromozom 1 ve 7'de anormallikler vardır (30). Post-PV PMF, PMF veya post-ET MF'den daha yaygın olarak sitogenetik anormallikler ile ilişkili görünmektedir (31).

1.4.5. Tanı

MPN'ler, PMF, KML, kronik nötrofilik lösemi , ET, PV, kronik eozinofilik lösemi ve sınıflandırılmayan MPN'yi içerir. PMF, prefibrotik ve bariz fibrotik aşamaya ayrılır. PMF için tanı kriterleri basit görünse de onu diğer hastalıklardan ayırmak zor olabilir (21).

PMF’de tanı, fizik muayene, periferik kanda yayma bulguları, kemik iliği morfolojisi, sitogenetik inceleme, moleküler belirteçler ve diğer hastalıkların dışlanması dayalı olarak konulmaktadır. Periferik kan yaymasında tipik olarak lökoeritroblastozis ve ‘tear drop’ şeklinde eritrositlerin eşlik ettiği anizopoikilositoz görülür. Hastalık pre-fibrotik evre (erken evre) veya daha sık olarak fibrotik evrede tanı alır. PMF’li hastaların yaklaşık %25’i retikülin lif artışı olmadan veya az retikülin lif artışı ile birlikte granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile karakterizedir (pre-fibrotik PMF). Tanı için kemik iliği materyali dikkatli incelenmelidir. Tanı yoğun kümelenmiş hipolobüle ve hiperkromatik nükleusu içeren morfolojik olarak atipik megakaryositlerin varlığı ile konmaktadır (32). Hem prefibrotik PMF hem de bariz PMF için DSÖ tanı kriterleri Tablo 3’te listelenmiştir (7).

Tablo 3. PMF DSÖ tanı kriterleri (7)

PrePMF ^a Majör ölçütler	Bariz PMF ^a Majör ölçütler
Yaş göre artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği, derece 1’den fazla retikülin fibrozis ^c olmaksızın, megakaryositik proliferasyon ve atipi ^b	Retikülin ve/veya kollojen fibrozisin (derece 2-3) eşlik ettiği Megakaryosit proliferasyon ve atipi ^b
BCR-ABL1 pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması	BCR-ABL1 pozitif KML, PV, ET, MDS veya diğer myeloid neoplaziler için DSÖ ölçütlerinin karşılanmaması
JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarında ^d varlığı veya minör reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi ^e yokluğu	JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarının varlığı veya bu mutasyonların yokluğunda, diğer klonalite markerlarının varlığında ^d veya reaktif kemik iliği retikülin fibrozisi ^f yokluğu
Minör ölçütler	Minör ölçütler
Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Palpabl splenomegali c. Lökositoz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d. LDH yüksekliği	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı: ^g a. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi b. Palpabl splenomegali c. Lökositoz ($\geq 11000/\mu\text{l}$) d. LDH yüksekliği e. Lökoeritroblastozis

a= Tanı için 3 majör ölçütün tamamı ve en az bir minör ölçüt gereklidir. b= Bozuk çekirdek/sitoplazma oranı, hiperkromatik, düzensiz büklümlü çekirdek ve yoğun kümeleşmelerle ile kendini gösteren küçükten büyüğe doğru giden değişik çapta megakaryositler. c= Derece 1 retikülin fibrozisli olgularında, megakaryosit değişiklikleri; artmış kemik iliği hücreliliği, granülositik proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritopoeze eşlik etmelidir. d= Söz konusu 3 mutasyonun hiçbirisinin yokluğunda en sıklıkla MF'ye eşlik eden mutasyonların (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) araştırılması hastalığın klonal doğasını tespit etmeye yardımcı olur. e= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen minör (derece 1) fibrozis. f= Enfeksiyon, otoimmün bozukluk veya diğer kronik enflamatuvar durumlar, saçlı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplazmlar, metastatik malignite veya toksik (kronik) myelopatilere sekonder gelişen kemik iliği fibrozisi. g= İki artışık çalışmada tespit edilmeli.

Tablo 4: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazmalar Araştırma ve Tedavi Çalışma grubu PV ve ET sonrası gelişen SMF tanısı için kriterleri (33)

PV sonrası MF	ET sonrası MF
Majör kriterler	Majör kriterler
1.DSÖ'nün tanımladığı PV tanısına ilişkin belgeler	1.DSÖ ¹ tanımlı ET önceki belgeleri
2.Kemik iliği fibröz derecesi ≥ 2	2.Kemik iliği fibröz derecesi ≥ 2
Minör kriterleri	Minör kriterleri
Anemi veya flebotomi gereksinimin kalmaması	Anemi ve hemoglobin düzeyinde ≥ 2 g/dl azalma
Lökoeritroblastik periferik yayması	Lökoeritroblastik periferik yayması
Splenomegali	Splenomegali
Konstitüsyonel semptom varlığı	Konstitüsyonel semptom varlığı
	Serum laktat dehidrogenaz artışı

2 majör kriter ve 2 minör kriter tanı için gereklidir.

1.4.6. PMF Hastalarında Risk Değerlendirmesi

PMF hastalarını risk gruplarına ayırmak için; Uluslararası Prognostik Skor Sistemi [IPSS(34)], Dinamik Uluslararası Prognostik Skor Sistemi [DIPSS(35)] veya son olarak geliştirilen DIPSS-plus kullanılabilir (36). DIPSS'nin IPSS'ye kıyasla avantajları vardır, çünkü sadece tanıdan ziyade hastalığın seyri sırasında herhangi bir noktada kullanılabilir. DIPSS sonrasında da en sık kullanılan prognostik modellerden biri haline gelen DIPSS-plus ile karyotip, trombosit sayısı ve transfüzyon bağımlılığını içerecek şekilde daha da geliştirilmiştir. DIPSS-plusun 2011'de yayınlanmasından bu yana, diğer

birçok çalışma, diğer faktörlerin yanı sıra mutasyon durumu ve sürücü mutasyonlarına dayalı ek prognostik bilgiler sağlamıştır (37).

Tablo 5. PMF hastalarında risk sınıflandırması (34–36)

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
>65 yaş	X	X	X
Konstitüsyonel semptomlar ^a	X	X	X
Hb <10 gr/Dl	X	X	X
Lökosit sayısı>25,000/µl,	X	X	X
Çevre kanında blast oranı≥%1,	X	X	X
Trombosit sayısı<100.000 /µl			X
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı			X
Kötü karyotip ^b			X
	Her biri 1 puan	Her biri 1 puan, fakat hg 2 puan	DIPSS skoruna (orta1=1, orta2=2, yüksek=3 puan olarak kabul edilir) ek üç değişkenden herbiri için 1 puan eklenerek hesaplanır
Risk grup	Puan	Puan	Puan
Düşük	0	0	0
Orta-1	1	1-2	1
Orta-2	2	3-4	2-3
Yüksek	≥3	5-6	≥4

a: PMF tanısından önceki bir yılda, bazal değer %10'dan fazla kilo kaybı ve/veya bir aydan fazla süren açıklanamayan ateş veya aşırı terleme. b: Kompleks karyotip veya +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23'ü içeren bir veya iki anormallik.

1.4.7. Tedavi

MF tedavisi tarihsel olarak palyatif semptom yönetimine odaklanmıştır. Bununla birlikte, PMF için tedavi seçenekleri gelişmeye devam etmektedir ve hastanın tercihlerine, klinik verilerine ve patolojik özelliklerine göre bireyselleştirilebilir. Hastalar yukarıda ayrıntılı olarak belirtildiği gibi risk sınıflandırmasına tabi tutulmalıdır (21).

AKHN'nin uygulanabileceği hastalar dışında, PMF şifası olmayan bir hastalıktır. Birçok hastada PMF'nin mevcut tedavilere yanıt vermemesi ve tüm hastaların sonunda hastalığın komplikasyonlarından ölmesi, daha yeni tedavi stratejileri arayışını teşvik etmiştir (38).

Düşük riskli hastalıkta semptom yükü değerlendirilerek tedavi kararı verilmektedir. Mevcut kılavuzlar (39), hastaları sınıflandırmak için Miyeloproliferatif Neoplazm Semptom Değerlendirme Formu Toplam Semptom Puanının (MPN-SAF TSS) kullanılmasını önermektedir. Bu araç, hasta semptomlarının ölçülmesine, ciddiyetinin değerlendirilmesine ve takip edilmesine yardımcı olabilmektedir. Asemptomatik hasta genellikle 3-6 aylık aralıklarla rutin klinik takip ile edilir. Düşük riskli hastalığı olan hastalarda genellikle çok fazla semptom görülmemektedir. Yapısal semptomların varlığı, ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı dahil olmak üzere en az DIPSS-Plus orta-1-riskli hastalığa işaret eder ve bu gruba dahil edilmemektedir. Bununla birlikte MPN-SAF TSS, karın rahatsızlığı, erken doyma, hareketsizlik, kaşıntı ve kemik ağrısı gibi ek semptomları da değerlendirmektedir (21).

Orta-1-riskli hastalığı olan hastalar için tedavi seçenekleri genellikle gözlem, ruxsolitinib veya allojenik hematopoietik kök hücre naklini (HSCT) içermektedir. Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu ve Avrupa LeukemiaNet uzlaşılı kılavuzları, öncelikle orta-2 ve yüksek riskli hastalığı olan iyi aday olan hastalara nakil önermektedir (40).

Orta-2 riskli çoğu hasta ve yüksek riskli hastalığı olan tüm hastalar, eğer iyi adaylarsa, allojenik HSCT için düşünülmelidir. Bununla birlikte, naklin zamanının seçimi zor olabilir ve bireyselleştirilmesi gerekebilir. Alternatif tedavi modaliteleri, nakil öncesi köprü tedavisi olarak düşünülebilir. Nakil merkezi ile ortak tedavi planlaması için erken sevk, ileri derecede riskli hastalığı olan hastalar için kritik öneme sahiptir. Nakil adayı değilse, tedavi seçenekleri arasında klinik deneyler, yeterli trombositli olan hastalar için ruxsolitinib, fedratinib, pacritinib, momelotinib ve semptom odaklı tedaviler yer almaktadır (21, 41).

1.4.7.1.Ruxolitinib

MF patogenezinde JAK-STAT yolunun önemi göz altına alındığında, son ilaç geliştirme çabaları JAK2 inhibitörleri üzerine yönlendirilmiştir. Küçük molekülü bir JAK 1/2 inhibitörü olan ruxolitinib orta ve yüksek riskli MF hastaları için FDA onaylı ilk tedavidir. Ruxolitinib, semptomları DIPSS plus tarafından yakalanamayan düşük riskli hastalar için de kullanılabilir. Düşük riskli hastalarda dalak büyüklüğünü ve semptom yükünü azalttığı gösterilmiştir (42). Ruxolitinib tedavisi, düşük riskli hastalığı olan hastaların %78'inde dalak boyutunu azaltmıştır ve tanı anındaki halsizliği %90'dan %37'ye düşürmüştür. Ek olarak, daha yeni veriler, düşük veya orta-1 riskli hastaların, yüksek riskli hastalığı olan hastalara göre ruxolitinib tedavisine yanıt verme ve yanıtı sürdürme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (43).

Ruxolitinib reçete edilirken her hastanın komorbiditelerini göz önünde bulundurmak ve enfeksiyöz, hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteleri izlemek önemlidir (39). Tedavide tam kan sayımı, kapsamlı metabolik paneller , ürik asit , LDH ve dalak boyutunu düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Yan etkileri, mielosupresyon (anemi, trombositopeni, nötropeni), enfeksiyon riski, artmış cilt kanseri riski ve lipid anormallikleri olarak karşımıza gelmektedir (44).

1.4.7.2. Hidroksiüre

Ribonükleotit redüktaz inhibitörü olan hidroksiüre, MF'de incelenen ilk ilaçlardan biridir. Ruxolitinibin ortaya çıkışıyla hidroksiüre, MF tedavisinde daha az sıklıkla kullanılmaktadır; ağırlıklı olarak düşük riskli hastalıkta sitoredüksiyon için kullanılır. Dalak redüksiyonunu sağlamak için, hidroksiüre sıklıkla önemli sitopenilere yol açabilen dozlara titre edilmelidir (45). Bununla birlikte, hidroksiüre, yeni başvuru sırasında lökositozu olan hastalarda önemli bir role sahip olmaya devam eder ve sitoredüksiyon yoluyla hastalığın ilerlemesini önleyebilir.

Mevcut kılavuzlar (39), hidroksiüre kullanımının düşük riskli hastalıklarla sınırlı olduğunu ileri sürmektedir. Bilinen yan etkileri, tedavi intoleransına yol

açabilir ve derinleşen anemi veya pansitopeninin yanı sıra ülser oluşumuna sebep olabilir (46).

1.4.7.3.İnterferon

İnterferon-a (IFN-a), tümör çevresinde pro-apoptotik, anti-proliferatif ve anti-anjiyojenik etkilere neden olur. Yapılan çalışmalarda dalak büyüklüğü ve semptomlarda düzelme kısmi olarak görülmüştür. Ancak grip benzeri semptomlar, halsizlik, sitopeniler, depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar ve kas-iskelet ağrısı sıklıkla tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur. Potansiyel klinik faydalar, yan etkileri nedeniyle %20 -%45 gibi yüksek kesilme oranlarına karşı tartılması gerektiğinden, IFN kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (21).

1.4.7.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik HSCT, MF için tek iyileştirici tedavidir, ancak erken mortalite ve yüksek morbidite ile ilişkilidir. Nakil merkezleri tarafından hastanın performans durumu, eşlik eden hastalıkları, psikososyal durumu, tercihleri ve bir bakıcısının olması dikkate alınmaktadır. Tedaviyle ilişkili yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle düşük riskli hastalarda HSCT önerilmemektedir. HSCT kararları karmaşıktır ve mevcut tüm prognostik bilgilere dayalı olarak multidisipliner bir bakım ekibinin katılımıyla belirli bir hasta için bireyselleştirilmelidir (39, 47).

1.4.7.5. MF Tedavisinde Yeni İlaçlar

1.4.7.5.1 Febratinib

Fedratinib, kaynağı bilinmeyen ensefalopati ve Wernicke ensefalopatisi endişesi nedeniyle kullanımı başlangıçta askıya alınan başka bir JAK2-seçici inhibitördür. Fedratinibin tiamin alımını inhibe ettiği ve oral tiamin emilimini inhibe etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 6 kür tedavisi sonunda hastaların %55'inde dalak boyutunda \geq %35'lik bir azalma ve %26'sında TSS'de \geq %50'lik bir azalma görülmüştür. En yaygın yan etkiler anemi ve trombositopeni olarak gösterilmektedir. FDA, başlangıçtaki güvenlik endişelerini yeniden değerlendirilip orta-2 veya yüksek riskli PMF ve SMF'li hastaların tedavisi için fedratinibi onaylamıştır. Tüm

hastalarda fedratinib başlangıcından önce ve klinik olarak belirtildiği şekilde tedavi sırasında periyodik olarak tiamin düzeylerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (21).

1.4.7.5.2 Momelotinib

Momelotinib, aktivin A reseptörü tip 1(ACVR1) / aktivin reseptörü benzeri kinaz 2 sınıfının oral inhibitörü ve JAK-1 ve JAK-2'nin bir inhibitörüdür (41). Preklinik çalışmalarda (48) ACVR1 aracılı hepsidin üretiminin inhibe edilmesi serum demirini artırabileceğini ve eritropoezi uyarabileceğini göstermiştir. Daha önce JAK inhibitörü almamış hastaların yer aldığı çalışmada (48) momelotinibin 24. haftadaki dalak hacmini başlangıca göre %35 oranında azaltmada rüksolitinib kadar etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, rüksolitinib alan hastalarla karşılaştırıldığında, momelotinib alanlarda 24. haftada azalmış transfüzyon oranı, artmış hemoglobin düzeyi görülmüştür. Ancak çalışmalarda momelotinib, başlangıca kıyasla 24. haftada toplam semptom yükünü azaltmada rüksolitinibe eşdeğerliği gösterilememiştir (41,48).

1.4.7.5.3. Pacritinib

Pacritinib, oral JAK2/IRAK1/ACVR1 inhibitörüdür (41). Çalışmalar(49) başlangıçta şiddetli trombositopenisi olanlar ve daha önce rüksolitinib almış olanlar da dahil olmak üzere hastaların önemli bir bölümünde önemli dalak hacmi yanıtları ve MF ile ilişkili semptomlarda iyileşmeler gibi klinik faydalar göstermiştir. Ancak, bu çalışmalardaki kardiyak olaylar ve kanamalar ile ilgili endişeler nedeniyle uygun doz çalışmaları yapılmaktadır (49). Genel olarak, MF ve şiddetli trombositopenisi olan hastalar daha yaşlıdır ve daha ilerlemiş hastalığa, artmış kanama riskine, daha yüksek anemi oranlarına, olumsuz sitogenetiklere ve kötü prognozlara sahiptir. Şiddetli trombositopenisi olan hastalarda MF tedavisi için onaylanmış JAK'ler, tam kan sayımları üzerindeki olası olumsuz etkiler nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır. Sonuç olarak, pakritinibin Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın zamanda onaylanması, şu anda birçok ülkeden hastaların kaydedildiği bir faz 3 klinik araştırmanın başlatılmasını sağlamıştır (41).

1.4.7.6. Semptomların yönetimi

1.4.7.6.1. Anemi

Öncelikle kanama, demir eksikliği , vitamin B12 eksikliği , folat eksikliği , hemoliz ve diğer anemiye katkıda bulunanlar ekarte edilmelidir. Ekarte edilmesi sonrasında tedaviyi yönlendirmek için serum EPO seviyeleri kullanılabilir. EPO düzeyleri <500 mU/mL olduğunda en etkili olan EPO uyarıcı ajanlar (ESA'lar) ile klinik iyileşme sağlanacaktır. Serum düzeyleri ≥500 mU/mL olan MF hastalarında, danazol , lenalidomid ± prednizon veya talidomid ± prednizon seçeneklerdir (50).

Danazol gibi androjenlerin, MF hastalarının yaklaşık %40'ında anemiyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Tedavinin yan etkileri arasında anormal karaciğer fonksiyon testleri ve daha nadiren kolestatik hepatit ve artan tromboz ve prostat adenokarsinomu riskleri yer almaktadır. Danazol tedavisine en az 6 ay devam edilmelidir, çünkü genellikle bir fayda sağlamak için 3-6 aylık tedavi gerekir (21).

İmmünomodülatör ajanlar talidomid, lenalidomid ve pomalidomid'in antianjiyojenik ve sitokin modüle edici özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (51). MF'de kullanımları, JAK-STAT aktivasyonu yoluyla salınan sitokinlerin semptomatik yükün çoğuna neden olduğundan kaynaklanmaktadır. Talidomidin çalışmaları, MF hastalarının yaklaşık %20'sinde anemide iyileşme ve %30-50'sinde dalakta azalma olduğunu ortaya koymuştur. Toksikite riski nedeniyle bu immünomodülatör ajanları nadiren kullanılmaktadır. Prednizon, üç immünomodülatör ajanın tümü ile yüksek dereceli toksisite riskini azaltır ve bu ilaçları kullanan tüm hastalarda düşünülmelidir (21).

Semptom yükü azaltma seçenekleri arasında splenektomi , splenik radyasyon ve splenik arter embolizasyonu yer almaktadır. Bu prosedürler, yalnızca seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Splenektomi, yüksek komplikasyon oranlarıyla morbiditeyi artıran bir prosedür olabilir, ancak splenomegalinin tıbbi tedaviye dirençli olduğu durumlarda faydalı olabilir. Ancak dalak boyutunun azalmasında başarı oranları göz önüne alındığında sıklıkla JAK inhibitörleri dikkat çekmektedir (21).

1.4.7.6.2. Transfüzyon Desteği

Tüm MF hastalarında transfüzyon ihtiyacı, hemoglobin ve trombosit parametreleri, hastalık riski ve komorbiditelere göre bireyselleştirilmelidir. Hastaların anemi semptomolojisinin azaltılmasında eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılabilmektedir. Kalp hastalıkları veya semptomatik anemisi olan hastalarda hemoglobin hedefi daha yüksek tutulabilmektedir. Transfüzyon ilişkili aşırı demir yükü olan hastalara demir şelasyonu düşünülebilir ancak halen MF'de şelasyonun rolü belirsizliğini korumaktadır.

Trombosit transfüzyonları kanaması olan veya kanama öyküsü olan hastalar için daha yüksek eşiklerle birlikte uygun bir trombosit değerini (genellikle $>10 \times 10^9$ trombosit/L) korumak için verilebilmektedir (21).

1.4.7.6.3. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Hipertansiyon

Kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon MF'de önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Kronik tromboembolik hastalığa sekonder PH'da önemli bir potansiyel neden olmaya devam etmektedir. Pulmoner hipertansiyon tedavisi genellikle MF'si olmayan hastalardaki gibi yönetilmektedir (52) .

1.4.7.6.4. Kanama ve Tromboz

Kanama ve tromboz MF'li hastalardaki diğer önemli komplikasyonlardır. Artan JAK2V617F alel yükü, artmış tromboz ve kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (53). Sigarayı bırakma , diyet ve egzersiz gibi kardiyak risk faktörlerini optimize etmek trombotik ve hemorajik riski en aza indirebilir (39).

Tablo 6:MF için IWG-MRT yanıt kriterleri (54)

Dalak yanıtı	Sol kosta kenarının altında >10 cm üzerinde palpe edilen dalak boyutunun, tedavi sonrasında ele gelen dalak boyutunda >50 azalma olması veya sol kosta kenarının altında 5-10 cm palpe edilen dalak boyutunun palpe edilemiyor olması
	Dalak yanıtı, dalak hacminde >35 azalma gösteren MR veya BT ile doğrulama gerektirir.
Semptom yanıtı	MPN-SAF TSS'de ≥ 50 azalma

Sol kosta kenarının altında <5 cm altında palpe edilen dalak boyutu yanıt değerlendirilmesi için uygun değildir.MR: Manyetik Rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı Tomografi

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03 Şubat 2021 tarih ve 2021-3/2 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Retrospektif olarak 66 hastanın dosyası incelenmiştir.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinden 80 MF tanılı hasta olduğu belirlendi. 14 hasta veri yetersizliği nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 18 yaşından büyük olan 66 hasta tanı anından itibaren çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), laboratuvar değerleri, JAK2 mutasyonu, tanı anı dalak boyutları, başvuru anı semptomları ve kemik iliği biyopsisi patoloji verileri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Ayrıca hastaların aldığı tedavi rejimleri, ruxolitinib tedavisinin 6. ay ve 1. yılda dalak boyutları ve semptom yanıtları incelendi. Ruxolitinibin dalak boyutu yanıtı Uluslararası Çalışma Grubu–Miyeloproliferatif Neoplazmalar Araştırma ve Tedavi (IWG–MRT) kriterlerine göre değerlendirildi (54). Ruxolitinib kullanan 50 hastanın 5'inin semptom yanıtları hakkında anamnez bilgisi yetersiz olması nedeniyle 45 hasta semptom yanıtı açısından değerlendirilmeye alındı. Dalak boyutu yanıtları için doktor muayenesi ve ultrasonografik ölçümleri dikkate alındı. 6. ve 12. aylarda ölçümleri olmayan hastalar yanıt değerlendirilmesinden çıkarıldı.

3.İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD, median (IQR) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher’s Exact test ve Chi Square test ve çeşitli klinik değişkenler arasında sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Çeşitli klinik değişkenlerin ölüm riskine etkisi üzerine Cox regresyon Univariate ve Multivariate analizi sonuçları ve çeşitli klinik faktörlerin 6.ay ve 12. ay yanıtları üzerine Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon sonuçları alındı. $p<0,05$ istatistikçe anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun 33'ü erkek (%50), 33'ünün kadın (%50) olmak üzere toplam 66 hastadan oluştuğu saptandı. Hastaların tanı anında 37'sinin (%56,1) 65 yaş altında, 29'unun (%44) 65 yaş üstünde olduğu tespit edildi. Tablo 6'de hastaların tanı anı demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 7: Tanı anı hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n/%
Cinsiyet	
Kadın	33(50)
Erkek	33(50)
Yaş	
65 yaş üstü	29(43,9)
65 yaş altı	37(56,1)
Tanı anı B semptomu	
Var	32(48,5)
Yok	34(51,5)
Başvuru semptomu var olanlar	41(62,1)
Halsizlik	41(62,1)
Kilo kaybı	19(28,8)
Ateş	7(10,6)
Karında şişlik	11(16,7)
Gece terlemesi	8(12,1)
Periferik yaymada blastı olanlar	12(19,7)
Kemik iliği biyopsisinde retikülin fibrozis oranı	
2	1(1,5)
3	5(7,6)
4	21(31,8)
2,3	10(15,2)
3,4	29(43,9)
Kemik iliği biyopsisinde kollajen fibrozis olanlar	49(74,2)
Primer/Sekonder MF	
ET sekonder MF	13(19,7)
PV sekonder MF	21(31,8)
Primer MF	32(48,5)
JAK2 V617F mutasyonu	
Pozitif olanlar	39(69,6)
Negatif olanlar	17(30,4)
DIPSS plus puanı	
Düşük risk	5(7,6)
Orta-1 risk	20(30,3)

Orta-2 risk	32(38,6)
Yüksek risk	9(13,5)
Komorbiditesi olanlar	33(50)
Hipertansiyon	18(27,3)
Diyabetes mellitus	10(15,2)
Koroner arter hastalığı	6(9,1)
Kronik renal yetmezlik	2(3)
Serebrovasküler olay	2(3)
Astım	4(6)

n: hasta sayısı, %:yüzdesi

Hastalarımızın %48,5'i primer MF iken, %19,7'si ET sekonder MF, %31,8'i PV sekonder MF idi. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan 39 hasta (%69,6), negatif olan 17 hasta (%30,4) mevcut olup 12 hastanın mutasyon durumuna ulaşamadı. DIPSS plus skoruna göre 5 hasta (%7,6) düşük riskli, 20 hasta (%30,3) orta 1 riskli, 32 hasta (%38,6) orta 2 riskli, 9 hasta (%13,5) yüksek riskli idi.

Tanı anı yapılan periferik kan yaymalarında hastaların 12 tanesinde (%19,7) blastik hücre görüldü. Tanı için yapılan kemik iliği biyopsilerinde retikülin fibrozis oranı 2 olan 1 hasta (%1,5), 3 olan 5 hasta (7,6), 4 olan 21 hasta (31,8), 2,3 olan 10 hasta (%15,2), 3,4 olan 29 hasta (%43,9) mevcuttu. Kemik iliği biyopsilerinde kollajen fibrozisi olan 49 hasta (%74,2) vardı.

Hastaların tanı anında 33 tanesinde (%50) komorbid hastalık mevcuttu. 18 hastada (%27,3) hipertansiyon, 10 hastada (%15,2) diyabetes mellitus, 6 hastada (%9,1) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%3) kronik renal yetmezlik, 2 hastada (%3) serebrovasküler hastalık, 4 hastada (%6) astım vardı.

Tablo 8: Tanı anında hastalara ait laboratuvar bilgileri

Biyokimyasal bulgular	Mean±SD	Median (IQR)
Yaş	62,15±11,23(31-83)	64,0 (15)
Lökosit sayısı	15692,46±12244,11/uL	13690,0 (12915,0)/uL
Nötrofil	12142,00±10532,23/uL	10180,0 (12245,0)/uL
Lenfosit	2002,50±1236,75/uL	1851,0 (1466,0)/uL
Monosit	1061,24±1351,22/uL	547,0 (823,0)/uL
Eozinofil	388,52±634,31/uL	137,0 (400,0)/uL
Bazofil	291,63±424,24/uL	141,0 (250,0)/uL
Hb	10,62±2,18 g/dL	10,40 (3,1) g/dL
HCT	%35,76±6,26	%32,50 (8,6)
PLT	327264,08±254281,73/uL	280000,0 (338000,0)/uL
LDH	731,35±740,28 u/L	571,0 (499,0) u/L
Üre	40,75±14,67 mg/L	40,60 (15,1) mg/L
KRE	0,88±0,23 mg/L	0,81 (0,28) mg/L
AST	22,46±12,03 u/L	19,0 (12,5) u/L
ALT	17,17±10,57 u/L	16,0 (12,0) u/L

Hastaların MF tanı anı yaşı medyan değeri 64 idi. Tanı anı medyan lökosit sayısı 13690 /uL bulundu. Medyan hemogloblin değeri 10,62 g/dL ve trombosit değeri 280000 /uL idi. LDH medyan değeri 571 U/L bulundu.

Tablo 9: Hastalarda kullanılan tedavi seçenekleri

	N	%
Tedavi seçenekleri		
Konvansiyonel	64	97
Allojenik kök hücre	1	1,5
Konvansiyonel+allojenik kök hücre	1	1,5
Konvansiyonel tedavi ise		
Androjenler	1	1,5
Steroid	3	4,5
Splenektomi	1	1,5
Hidroksiüre	37	56,1
Ruxolitinib	21	31,8
İkinci tedavi seçeneği kullanılmış ise		
2.tedavi almayan	32	48,5
Hidroksiüre	3	4,5
Ruxolitinib.	21	30,3
Ruxolitinib +splenektomi+androjen	1	1,5
Hidroksiüre+ talidomid	1	1,5
Splenektomi+ hidrosiüre	1	1,5
Hidroksiüre+ Ruxolitinib.	1	1,5
Ruxolitinib+ talidomid	1	1,5
Ruxolitinib+steroid+talidomid	3	4,5
Ruxolitinib+splenektomi	2	3
Steroid+talidomid	1	1,5

Tablo 10: Ruxolitinib alan hastaların başlangıç dozları ve başlangıç dozunun revizyon durumları

Ruxolitinib başlangıç dozları	N	%
5 mg/gün	2	4
10 mg/gün	1	2
20 mg/gün	9	18
30 mg/gün	24	48
40 mg/gün	14	28
Ruxolitinib dozu revize edilmesi		
Revize edilmemiş	22	44
Revize edilmiş	28	56

Hastaların 64'ünün (%97) konvansiyonel tedavi, 1'inin (%1,5), AHKN, 1'inin(%1,5) hem AHKN hem de konvansiyonel tedavi almıştır. İlk tedavi seçeneği olarak 1 hastaya (%1,5) androjen, 3 hastaya (%4,5) steroid, 1 hastaya (%1,5) splenektomi, 37 hastaya (%56,1) hidroksiüre, 21 hastaya (%31,8) ruxolitinib verilmiştir. İkinci tedavi 34 hastaya (%51,5) verilmiş, 32 hasta (%48,5) tek seçenek tedavi almıştır. Ruxolitinib alan hasta sayısı 50 (%78,12) olup 16 hasta (%21,88) hiç ruxolitinib kullanmamıştır.

Ruxolitinib kullanan hastaların başlangıç ilaç dozu 2 hastada (%4) 5 mg/gün, 1 hastada (%2) 10 mg/gün, 9 hastada (%18) 20 mg/gün, 24 hastada (%48) 30 mg/gün ve 14 hastada (%28) 40 mg/gün idi. Başlangıç dozu hastaların 28'inde (%56) revize edilmiştir.

Tablo 11: Tanı anı ve ruxolitinib sonrası dalak boyutları

	Mean±SD	Median (IQR)
Tanı anı dalak boyutu (cm)	21,05±4,15 cm	21,5 (6,0)
Ruxolitinib öncesi dalak	21,65±3,99 cm	21,50 (4,0)
3.ay dalak boyutu	19,10±3,96 cm	19,50 (6,0)
6.ay dalak boyutu	18,65±3,64 cm	18,00 (5,2)
12.ay dalak boyutu	18,23±3,96 cm	18,00 (6,2)

Tanı anı dalak boyutları medyan değeri 21,5 cm idi. Ruxolitinib sonrası 3.ay dalak boyutu medyan değeri 19,5 cm, 6.ay dalak boyutu medyan değeri 18 cm, 12.ay dalak boyutu medyan değeri 18 cm olarak saptandı.

Tablo 12: Hastalığa bağlı ve ruxolitinibe bağlı gelişen komplikasyonlar

		N	%
Ruxolitinib ilişkili anemi			
	Yok	8	16
	Var	42	84
Ruxolitinib sonrası nötropeni			
	Yok	48	96
	Var	2	4
Ruxolitinib ilişkili trombositopeni			
	Yok	28	56
	Var	22	44
Hastalığa bağlı Komplikasyonlar			
-Tromboz			
	Yok	57	86,3
	Var	9	13,6
-Kanama			
	Yok	58	87,9
	Var	8	12,1
-Lösemik dönüşüm			
	Yok	60	90,9
	Var	6	9,1
Transfüzyon ihtiyacı			
	Yok	27	40,9
	Var	39	59,1
Mortalite			
	Sağ	29	43,9
	Ex	37	56,1

Ruxolitinib ilişkili 42 hastada anemi (%84), 2 hastada (%4) nötropeni, 22 hastada(%44) trombositopeni geliştiği tespit edildi.

Hastalık nedeni 9 hastada (%13,6) tromboz, 8 hastada (%12,1) kanama geliştiği görüldü. 6 hasta (%9,1) lösemiye transforme oldu. 39 hastanın transfüzyon ihtiyacı gelişti. Hastaların 37'si (%56,1) eks oldu.

Tablo 13: Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolitinib 6.ay semptomlardaki iyileşme yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması

Ruxolitinib 6.ay semptom yanıtı			
	İyileşme yok (n=4)	İyileşme var (n=41)	p
Yaş, n(%)			
65 yaş ve altı	3 (75,0)	26 (63,4)	1,000
65 yaş üstü	1 (25,0)	15 (36,6)	
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	2 (50,0)	16 (39,0)	1,000
Kadın	2 (50,0)	25 (61,0)	
Sekonder/primer, n(%)			
Sekonder	4 (100,0)	20 (48,8)	0,111
Primer	0 (0,0)	21 (51,2)	
DIPSS Plus risk, n(%)			
Düşük	0 (0,0)	4 (9,8)	0,557
Orta	3 (75,0)	34 (82,9)	
Yüksek	1 (25,0)	3 (7,3)	
JAK2V617F mutasyonu, n(%)			
Negatif	0 (0,0)	8 (23,5)	0,560
Pozitif	4 (100,0)	26 (76,5)	

Fisher's Exact test, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 13'te ruxolitinib kullanan hastaların 6. ay sonunda semptomlarında iyileşme olanlar ve olmayanların tanı anı demografik özellikleri, klinik durumu ve JAK2 mutasyon durumu karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=1,000$), cinsiyet ($p=1,000$), sekonder/primer ($p=0,111$), DIPSS plus risk ($p=0,557$), JAK2V617F mutasyonu ($p=0,560$) değişkenleri ruxolitinib 6.ay semptomlarda iyileşme yanıtı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi.

Tablo 14: Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin ruxolinitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması

Ruxolinitinib semptom 12.ay yanıtı			
	İyileşme yok (n=10)	İyileşme var (n=35)	P
Yaş, n(%)			
65 yaş ve altı	6 (60,0)	23 (65,7)	0,726
65 yaş üstü	4 (40,0)	12 (34,3)	
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	7 (70,0)	11 (31,4)	0,064
Kadın	3 (30,0)	24 (68,6)	
Sekonder/primer, n(%)			
Sekonder	5 (50,0)	19 (54,3)	1,000
Primer	5 (50,0)	16 (45,7)	
DIPSS Plus risk, n(%)			
Düşük	1 (10,0)	3 (8,6)	1,000
Orta	8 (80,0)	29 (82,8)	
Yüksek	1 (10,0)	3 (8,6)	
JAK2V617F mutasyonu, n(%)			
Negatif	1 (11,1)	7 (24,1)	0,650
Pozitif	8 (88,9)	22 (75,9)	

Fisher's Exact test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 14'te ruxolinitinib kullanan hastaların 12. ay sonunda semptomlarında iyileşme olanlar ve olmayanların tanı anı demografik özellikleri, klinik durumu ve JAK2 mutasyon durumu karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=0,726$), cinsiyet ($p=0,064$), sekonder/primer ($p=1,000$), DIPSS plus risk ($p=1,000$), JAK2V617F mutasyonu ($p=0,650$) değişkenleri ruxolinitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıtı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi.

Tablo 15: Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin 6.ay dalak yanıtı gruplarına göre karşılaştırılması

Dalak 6.ay Yanıt			
	yok (n=31)	var (n=17)	p
Yaş, n(%)			
65 yaş ve altı	22 (71,0)	10 (58,8)	0,393
65 yaş üstü	9 (29,0)	7 (41,2)	
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	14 (45,2)	6 (35,3)	0,507
Kadın	17 (54,8)	11 (64,7)	
Sekonder/primer, n(%)			
Sekonder	16 (51,6)	9 (52,9)	0,930
Primer	15 (48,4)	8 (47,1)	
DIPSS Plus risk, n(%)			
Düşük	3 (9,7)	1 (5,9)	0,788 ^a
Orta	25 (80,6)	15 (88,2)	
Yüksek	3 (9,7)	1 (5,9)	
JAK2V617F mutasyonu, n(%)			
Negatif	6 (23,1)	3 (18,8)	1,000 ^a
Pozitif	20 (76,9)	13 (81,2)	

a: Fisher's Exact test, Chi Square test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 15'te ruxolitinib kullanan hastaların 6. ay sonunda dalak boyutunda küçülme olanlar ve olmayanların tanı anı demografik özellikleri, klinik durumu ve JAK2 mutasyon durumu karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=0,393$), cinsiyet ($p=0,507$), sekonder/primer ($p=0,930$), DIPSS plus risk ($p=0,788$), JAK2V617F mutasyonu ($p=1,000$) değişkenleri 6.ay dalak yanıtı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı.

Tablo 16: Çeşitli klinik ve sosyodemografik değişkenlerin 12.ay dalak yanıt gruplarına göre karşılaştırılması

Dalak 12.ay Yanıt			
	yok (n=26)	var (n=24)	p
Yaş, n(%)			
65 yaş ve altı	20 (76,9)	13 (54,2)	0,090
65 yaş üstü	6 (23,1)	11 (45,8)	
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	15 (57,7)	6 (25,0)	0,019
Kadın	11 (42,3)	18 (75,0)	
Sekonder/primer, n(%)			
Sekonder	13 (50,0)	13 (54,2)	0,768
Primer	13 (50,0)	11 (45,8)	
DIPSS Plus risk, n(%)			
Düşük	1 (3,8)	3 (12,5)	0,238 ^a
Orta	24 (92,4)	18 (75,0)	
Yüksek	1 (3,8)	3 (12,5)	
JAK2V617F mutasyonu, n(%)			
Negatif	6 (27,3)	4 (19,0)	0,721 ^a
Pozitif	16 (72,7)	17 (81,0)	

a: Fisher's Exact test, Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 16'da ruxolitinib kullanan hastaların 12. ay sonunda dalak boyutunda küçülme olanlar ve olmayanların tanı anı demografik özellikleri, klinik durumu ve JAK2 mutasyon durumu karşılaştırılmıştır. Yaş (p=0,090), sekonder/primer (p=0,768), DIPSS plus risk (p=0,238), JAK2V617F mutasyonu (p=0,721) değişkenleri 12.ay dalak yanıtı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği ancak cinsiyet (p=0,019) anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 17: Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolinitinib 6.ay semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine tek değişkenli analiz ile Lojistik Regresyon sonuçları

Tek değişkenli analiz		
Değişkenler	OR (95%CI)	P
Yaş (Ref:65 yaş ve altı)	1,73 (0,16-18,16)	0,647
Cinsiyet (Ref: erkek)	1,56 (0,20-12,23)	0,671
Sekonde/primer (Ref: sekonder)	- (-)	0,998
DIPSS Plus risk (Ref: düşük)		0,594
Orta	- (-)	0,999
Yüksek	- (-)	0,999
JAK2V617F mutasyonu (Ref: Negatif)	- (-)	0,999

Tablo 17’de görüldüğü gibi tek değişkenli (univariate) analizler sonucunda; Yaş, cinsiyet, Sekonder/primer, DIPSS Plus risk ve JAK2V617F mutasyonu değerleri ruxolinitinib 6.ay semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bir değişken belirlenemediğinden çok değişkenli lojistik (multivariate) regresyon modeli yapılamamıştır.

Tablo 18: Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolinitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine tek değişkenli analiz ile Lojistik Regresyon sonuçları

Tek değişkenli analiz		
Değişkenler	OR (95%CI)	P
Yaş (Ref:65 yaş ve altı)	0,78 (0,18-3,31)	0,740
Cinsiyet (Ref: erkek)	5,09 (1,10-23,49)	0,037
Sekonde/primer (Ref: sekonder)	0,84 (0,20-3,43)	0,811
DIPSS Plus risk (Ref: düşük)		0,979
Orta	1,20 (0,11-13,24)	0,977
Yüksek	1,00 (0,04-24,54)	1,000
JAK2V617F mutasyonu (Ref: Negatif)	0,39 (0,04-3,71)	0,415

Tablo 18’de görüldüğü gibi tek değişkenli (univariate) analizler sonucunda; yaş, sekonder/primer, DIPSS Plus risk ve JAK2V617F mutasyonu

değerleri ruxolinitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Ancak cinsiyeti kadın olmanın 5,09 kat (OR:5,09; %95CI:1,10-23,49; $p=0,037$) ruxolinitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıt ihtimalini arttırdığı belirlenmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda sadece anlamlı bir değişken belirlenemediğinden çok değişkenli (multivariete) lojistik regresyon modeli yapılamamıştır.

Tablo 19: Çeşitli klinik değişkenlerin ruxolinitinibin 6.ay dalak yanıtı üzerine tek değişkenli analiz ile Lojistik Regresyon sonuçları

Tek değişkenli analiz		
Değişkenler	OR (95%CI)	p
Yaş (Ref:65 yaş ve altı)	1,71 (0,49-5,90)	0,395
Cinsiyet (Ref: erkek)	1,51 (0,44-5,17)	0,508
Sekonder/primer (Ref: sekonder)	0,94 (0,29-3,10)	0,930
DIPSS Plus risk (Ref: düşük)		0,800
Orta	1,80 (0,17-18,91)	0,624
Yüksek	1,00 (0,04-24,54)	1,000
JAK2V617F mutasyonu (Ref:Negatif)	1,30 (0,27-6,13)	0,740

Tablo 19'da görüldüğü gibi tek değişkenli (univariate) analizler sonucunda; yaş, cinsiyet, sekonder/primer, DIPSS Plus risk ve JAK2V617F mutasyonu değerleri 6.ay dalak yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bir değişken belirlenemediğinden çok değişkenli (multivariete) lojistik regresyon modeli yapılamamıştır.

Tablo 20: Çeşitli Klinik Değişkenlerin 12.ay Dalak Yanıtı Üzerine tek değişkenli analiz ile Lojistik Regresyon Sonuçları

Tek değişkenli analiz		
Değişkenler	OR (95%CI)	p
Yaş (Ref:65 yaş ve altı)	2,82 (0,83-9,50)	0,094
Cinsiyet (Ref: erkek)	4,09 (1,22-13,69)	0,022
Sekonde/primer (Ref: sekonder)	0,84 (0,27-2,57)	0,768
DIPSS Plus risk (Ref: düşük)		0,284
Orta	0,25 (0,02-2,60)	0,246
Yüksek	1,00 (0,04-24,54)	1,000
JAK2V617F mutasyonu (Ref: Negatif)	1,59 (0,37-6,71)	0,525
Birinci basamakta ruxolitinib seçilmesi (Ref:ilk seçenek seçilmemesi)	2,65(0,836-8,45)	0,09
Tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptanması (Ref:fibrozis olmaması)	0,26(0,06-1,13)	0,07

Tablo 20’de tek değişkenli (univariate) analizler sonucu görülmektedir. Çalışmamızda yaş, sekonder/primer, DIPSS Plus risk ve JAK2V617F mutasyonu değerleri, birinci basamakta ruxolitinib seçilmesi ve tanı anı kollajen fibrozis saptanması 12.ay dalak yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p < 0,05$). Ancak cinsiyeti kadın olmanın 4,09 kat (OR:4,09; %95CI:1,22-13,69; $p=0,022$) 12.ay dalak yanıt ihtimalini arttırdığı belirlenmiştir.

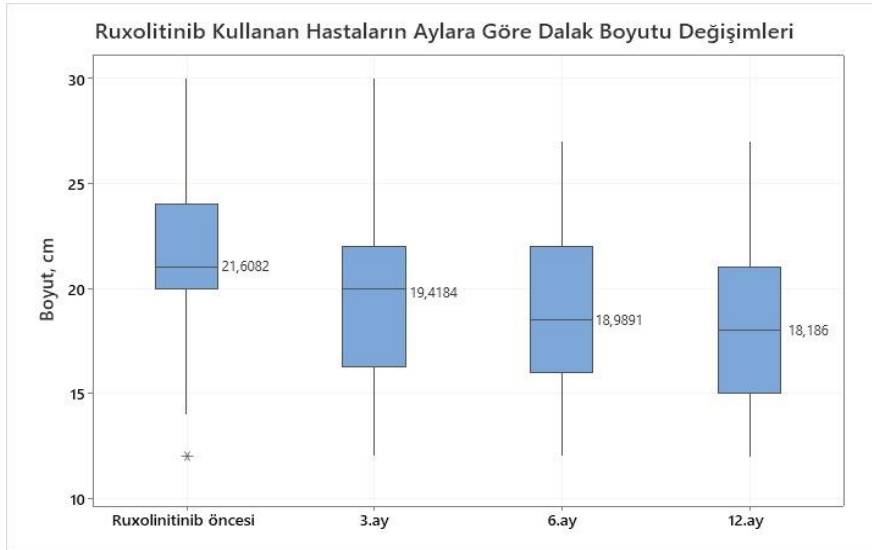
Tablo 21: Çeşitli Klinik Değişkenlerin 12.ay Dalak Yanıtı Üzerine çok değişkenli analiz ile Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişkenler	OR (95%CI)	P
Cinsiyet (Ref:erkek)	7,01(1,61-30,46)	0,009
Birinci basamakta ruxolitinib seçilmesi (Ref:ilk seçenek seçilmemesi)	4,59(1,13-18,61)	0,032
Tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptanması (Ref:fibrozis olmaması)	0,16(0,03-0,86)	0,033

$R^2:0,34$ Log likelihood 54.067

Tablo 21'de çok değişkenli (multivariate) analizler sonucu görölmektedir. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı çıkan değişken cinsiyet ($p=0,022$) ve sonucu $p<0,20$ altında kalan değişkenler olan tanı anı kemik iliği biyopsisinde kollajen fibrozis saptanma durumu ve ruxolitinib kaçınıcı seçim tedavi olduğu (sırasıyla $p=0,07$, $p=0,09$) çok değişkenli analize alınmıştır. Çok değişkenli analizde cinsiyet, birinci basamak olarak ruxolitinib kullanılması ve tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptanması 12. ay dalak yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Kadın cinsiyeti, erkeklere göre 7,01 kat 12.ay dalak yanıt ihtimalini artırmıştır (OR: 7,01%95CI 1,61-30,46, $p:0,009$). Birinci basamakta ruxolitinib seçilmesi, seçilmeyenlere göre 4,59 kat 12.ay dalak yanıtı ihtimalini artırmıştır (OR: 4,59%95CI 1,13-18,61, $p:0,032$). Tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptananlar saptanmayanlara göre 12.ay dalak yanıtı ihtimalini azaltmıştır (OR: 0,16%95CI 0,03-0,86, $P:0,033$).

Modeldeki değişkenlerin dalak yanıtını belirleyen faktörlerden %34'ünü açıkladığı belirlenmiştir ($R^2:0,34$).



Şekil 3: Ruxolitinib kullanan hastaların aylara göre dalak boyutu (cm) değişimi

İlaç öncesi dalak boyutlarına göre 3.ayda %11,77 azalma, 6.ayda %13,85 azalma, 12.ayda %15,79 azalma olmuştur.

Tablo 22: Hastalara ait ortanca sağkalım (OS) karşılaştırmaları

OS (Ay)	Median (%95 CI)	P
Genel	65,50 (48,68-82,31)	
Cinsiyet		
Kadın	77,4	0,0085
Erkek	36,5	
Yaş		
65 yaş altı	77,4(57,399-97,401)	0,009
65 yaş üstü	36,5(24,19-48,810)	
Sekonder-primer MF		
Sekonder MF	77,43 (48,12-106,74)	0,070
Primer MF	50,76 (17,53-84,00)	
DIPSS Plus puanı		
Düşük risk	-	
Orta risk	65,50 (49,57-81,42)	0,094
Yüksek risk	27,76 (15,41-34,11)	
Lökosit grup		
25.000 ve altı	75,63 (61,52-89,74)	0,009
>25.000	22,63 (0,00-53,00)	
Hemoglobin grup		
<10	36,06 (0,00-86,35)	0,015
10 ve üzeri	77,43 (50,17-104,69)	
JAK2V617F mutasyonu		
Negatif	36,46 (7,03-65,89)	0,207
Pozitif	75,63 (59,13-92,13)	
Ruxolitinib alanlar/almayanlar		
Ruxolitinib almayanlar	30,66 (10,03-51,30)	0,413
Ruxolitinib alanlar	66,80 (51,69-81,90)	
Ruxolitinib 12.ay semptom yanıtı		
İyileşme yok	50,76 (30,97-70,56)	0,755
İyileşme var	51,70 (-)	
Ruxolitinib 12.ay dalak yanıtı		
Yok	58,46 (39,32-77,61)	0,136
Var	77,43 (55,79-99,07)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı

Tablo 22'de görüldüğü gibi genel ortanca sağkalım (ay) 65,50 (%95CI:48,68-82,31) olarak belirlenmiştir. 2 yıllık sağkalım %75,8 iken, 5 yıllık sağkalım ise %55 olarak belirlendi.

Cinsiyete göre genel sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0085). Kadın cinsiyette ortalama sağkalım (ay) 77,4 iken, erkek cinsiyette ortalama sağkalım (ay) 36,5 olarak belirlenmiştir.

Yaşa göre genel ortalama sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009). 65 yaş ve altı olanlarda ortalama sağkalım (ay) 77,4 iken 65 yaş altı olanlarda ortalama sağkalım (ay) 36,5 olarak belirlenmiştir.

Sekonder-primer MF gruplarına göre genel ortalama sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,070). Sekonder MF grubunda 2 yıllık sağkalım %79,4 iken 5 yıllık sağkalım %59,7' idi, Primer MF grubunda 2 yıllık sağkalım %71,9 iken 5 yıllık sağkalım %48,9 olarak saptandı.

DIPSS plus gruplarına göre genel ortalama sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,094). Düşük risk grubunda 2 yıllık sağkalım %100 iken 5 yıllık sağkalım da %100' idi, Orta risk grubunda 2 yıllık sağkalım %76,9 iken 5 yıllık sağkalım %55,2' idi. Yüksek risk grubunda 2 yıllık sağkalım %55,6 iken 5 yıllık sağkalım %22,2 olarak belirlendi.

Lökosit sayısı gruplarına göre genel ortalama sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009). Lökosit sayısı 25.000/uL ve altı olan grupta ortalama sağkalım (ay) 75,63 (%95CI:61,52-89,74), >25.000 olan grupta ise ortalama sağkalım (ay) 22,63 (%95CI:0,00-53,00) olarak belirlenmiştir. Lökosit sayısı 25.000/uL ve altı olan grupta 2 yıllık sağkalım %80,4 iken 5 yıllık sağkalım %62,5' idi, >25.000/uL olan grupta ise 2 yıllık sağkalım %50 iken 5 yıllık sağkalım %13,3 olarak saptandı.

Hemoglobin gruplarına göre genel ortalama sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015). Hemoglobin <10 gr/dL olan grupta ortalama sağkalım (ay) 36,06 (%95CI:0,00-86,35), hemoglobin 10 gr/dL ve üzeri olan grupta ise genel ortalama (ay) 77,43 (%95CI:50,17-104,69) olarak belirlenmiştir. 10 gr/dL ve altı olan grupta 2 yıllık sağkalım %57,1 iken 5 yıllık sağkalım da %45,9 idi, 10 gr/dL ve üstü olan grupta 2 yıllık sağkalım %89,5 iken 5 yıllık sağkalım %61,1 olarak görüldü.

JAK2V617F mutasyonu gruplarına göre genel ortanca sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,207). Negatif olan grupta 2 yıllık sağkalım %64,7 iken 5 yıllık sağkalım da %47,1, pozitif olan grupta 2 yıllık sağkalım %82,1 iken 5 yıllık sağkalım %61,2 olarak belirlendi.

Ruxolitinib kullanan ve kullanmayan gruplar arasında genel ortanca sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,413). Ruxolitinib almayanlar grubunda 2 yıllık sağkalım %57,1 iken 5 yıllık sağkalım da %42,9, ruxolitinib alanlar grubunda 2 yıllık sağkalım %84,4 iken 5 yıllık sağkalım %61,5 olarak saptandı.

Ruxolitinib 12.ay semptomlarda iyileşme yanıtı gruplarına göre genel ortanca sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,755). İyileşme olmayan grupta 2 yıllık sağkalım %100 iken 5 yıllık sağkalım da %25, iyileşme olan grupta 2 yıllık sağkalım %80 iken 5 yıllık sağkalım %48,5 olarak tespit edildi.

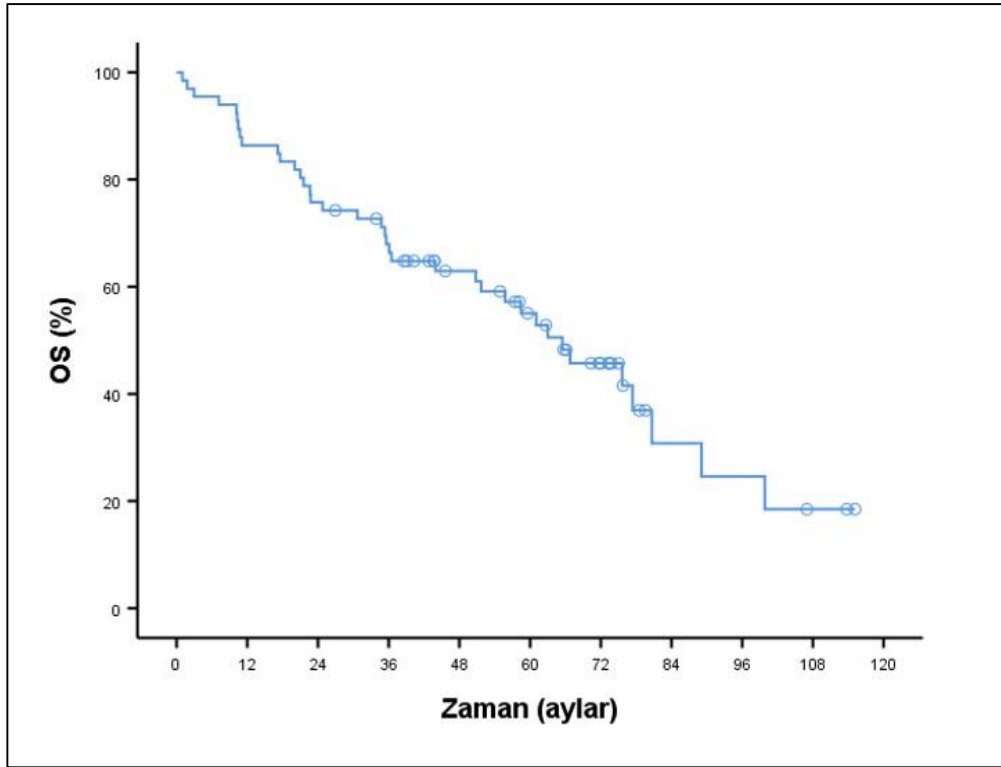
Dalak yanıtı 12.ay değerlendirme gruplarına göre genel ortanca sağkalım süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,136). Yanıt olmayan grupta 2 yıllık sağkalım %83,3 iken 5 yıllık sağkalım da %46,3, yanıt olan grupta ise 2 yıllık sağkalım %84,8, 5 yıllık sağkalım %67,9 olarak belirlendi.

Tablo 23: Çeşitli klinik değişkenlere ait ölüm riski çok değişkenli (multivariate) Cox regresyon analizi

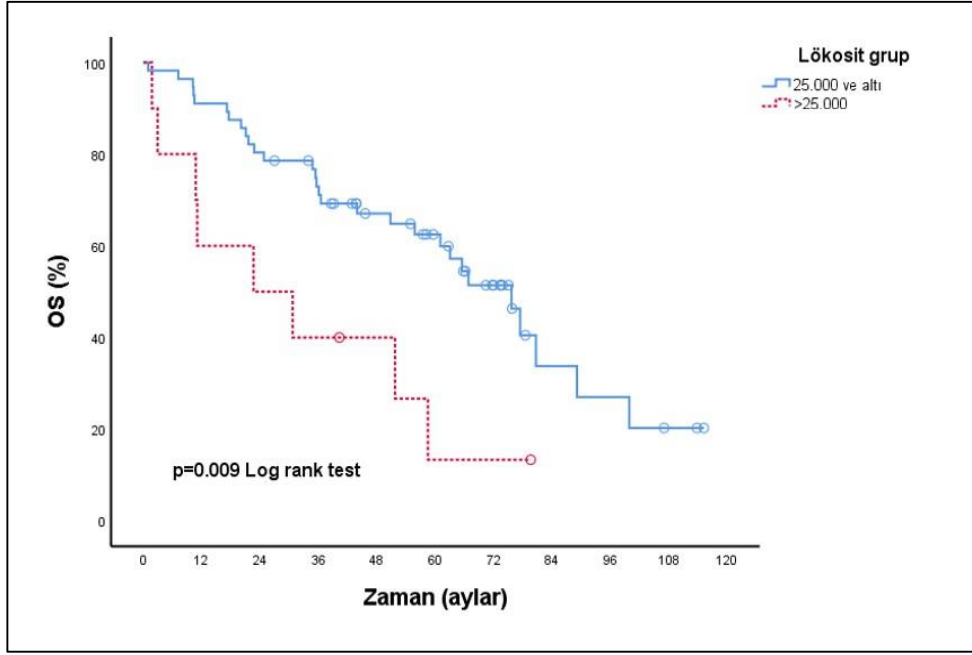
Değişkenler	Çok değişkenli	
	HR (95%CI)	p
Yaş (Ref:65 yaş ve altı)	2,43(1,226-4,845)	0,01
Cinsiyet (Ref:erkek)	0,57(0,28-1,16)	0,12
Lökosit sayısı(Ref:25bin altı)	2,26(0,99-5,17)	0,049
Hemoglobin düzeyi(Ref:10 ve altı)	0,5(0,25-1,010)	0,047

Loglikelihood=243,04 p:0,001

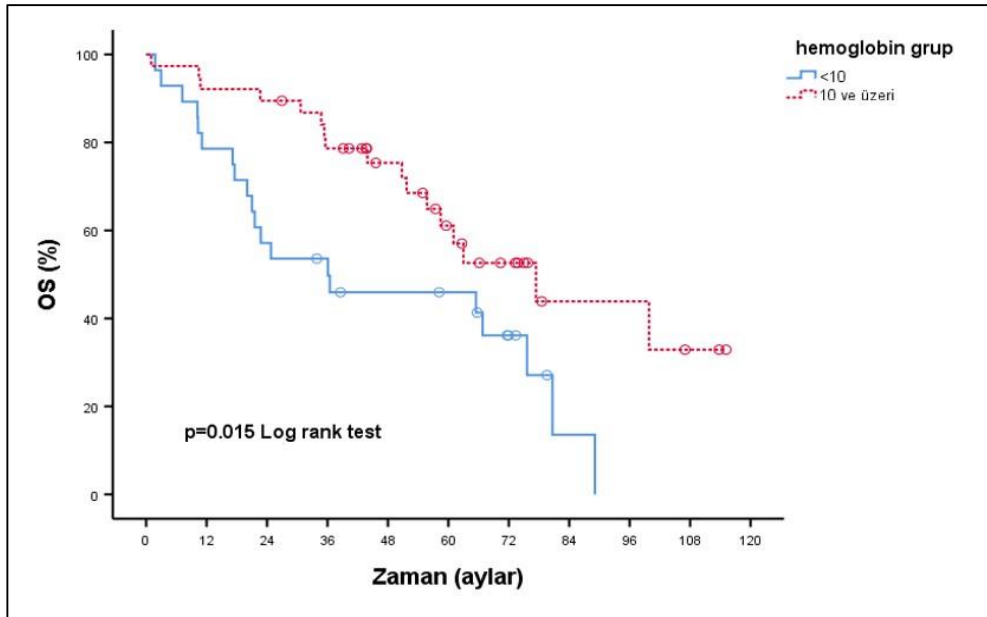
Tabloda 22’de belirtilen univariate (tek değişkenli) analizlerin sonucunda yaşı, lökosit sayısı, cinsiyet ve hemoglobin düzeyi değişkenleri ölüm riski açısından istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı çıkan bu değişkenler multivariate (çok değişkenli) cox regresyon modeline dahil edilmiştir. Multivariate cox regresyon modeli sonucuna göre 65 yaş ve üzeri hastaların, 65 yaş ve altı hastalara göre 2,43 kat ölüm riski artmıştır (HR: 2.43; %95CI: 1.226-4.845 p:0,12). Lökosit sayısı 25000/uL üzeri olan hastaların, 25000/uL altı olan hastalara göre 2,26 kat ölüm riski artmıştır (HR: 2.26; %95CI: 0,99-5,17 p:0,049). Hemoglobin düzeyi 10 gr/dL ve üzeri olan hastaların 10 gr/dL ve altı olan hastalara göre ölüm riski azaldığı saptanmıştır (HR: 0,5; %95CI: 0,25-1,01 p:0,047).



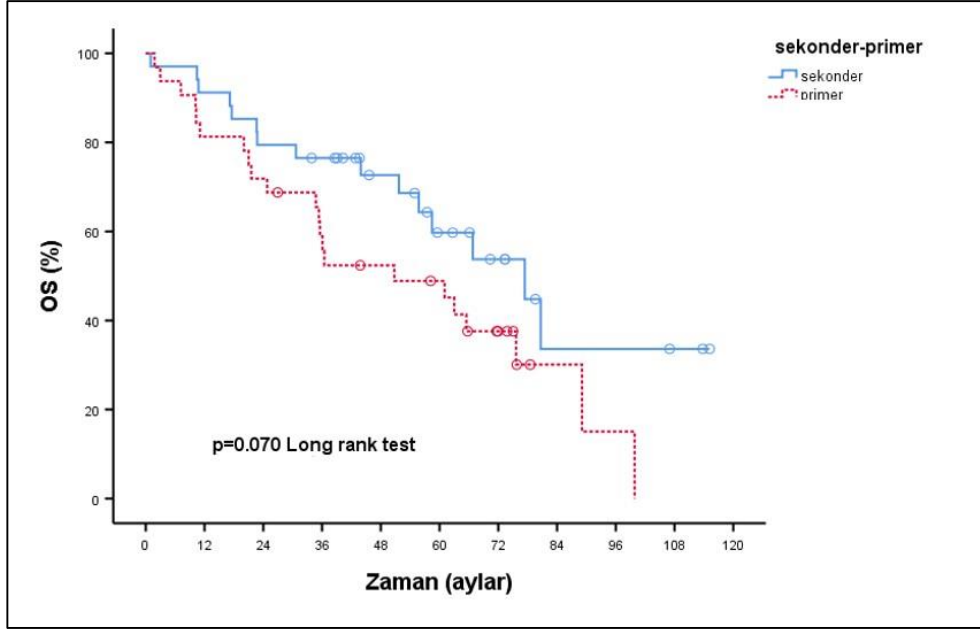
Şekil 4: Genel sağkalıma ait Kaplan Meier eğrisi



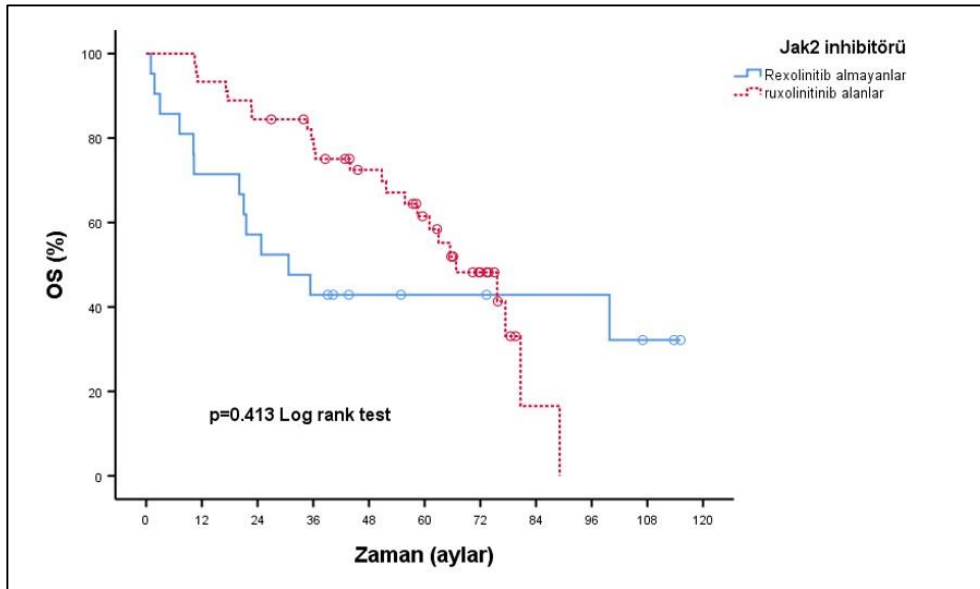
Şekil 5: Lökosit gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



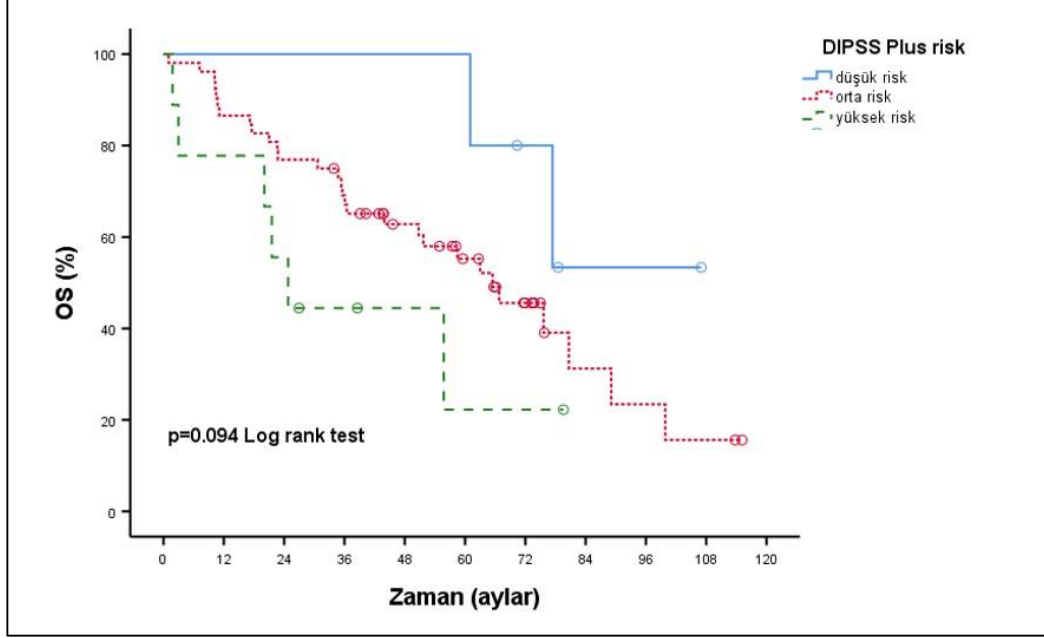
Şekil 6: Hemoglobin gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



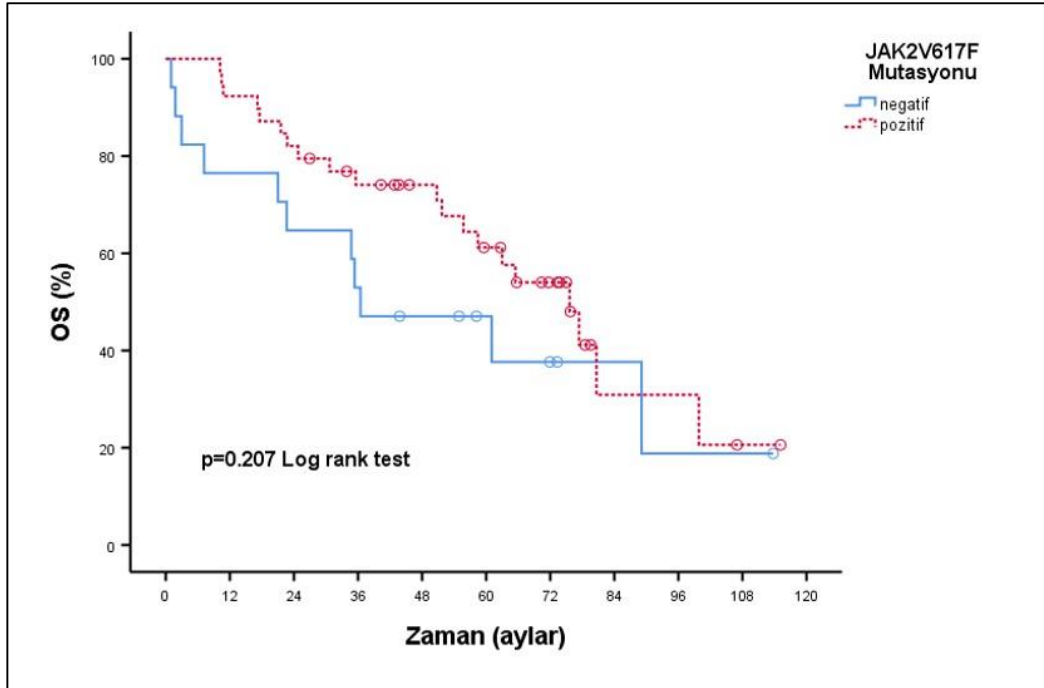
Şekil 7: Sekonder/primer MF gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



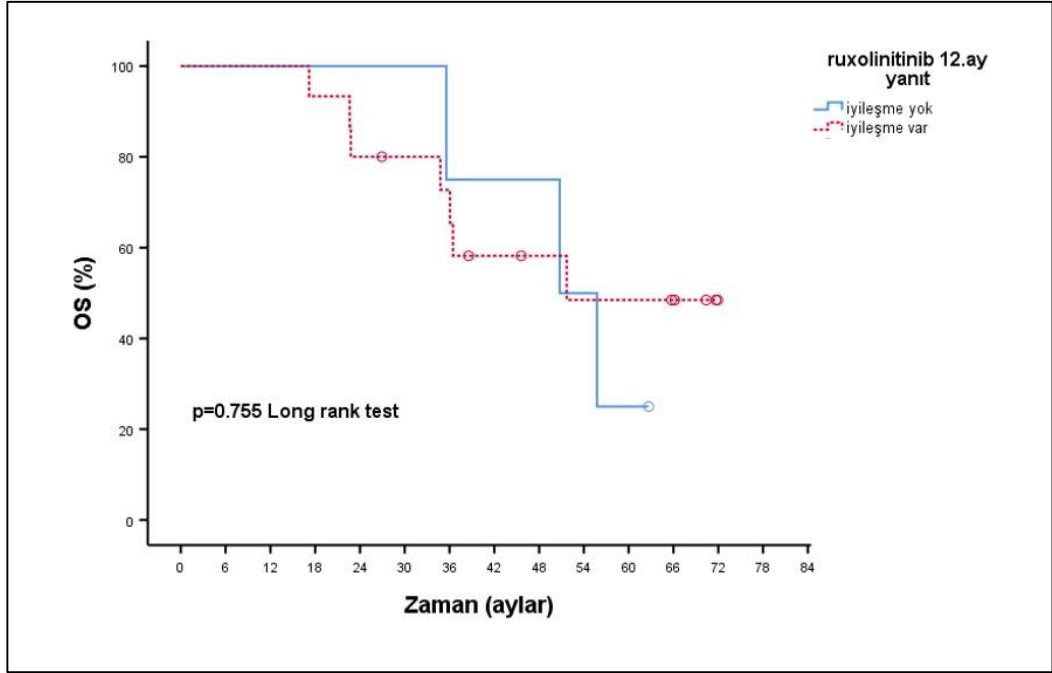
Şekil 8: Ruxolitinib kullanan ve kullanmayan grupların sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



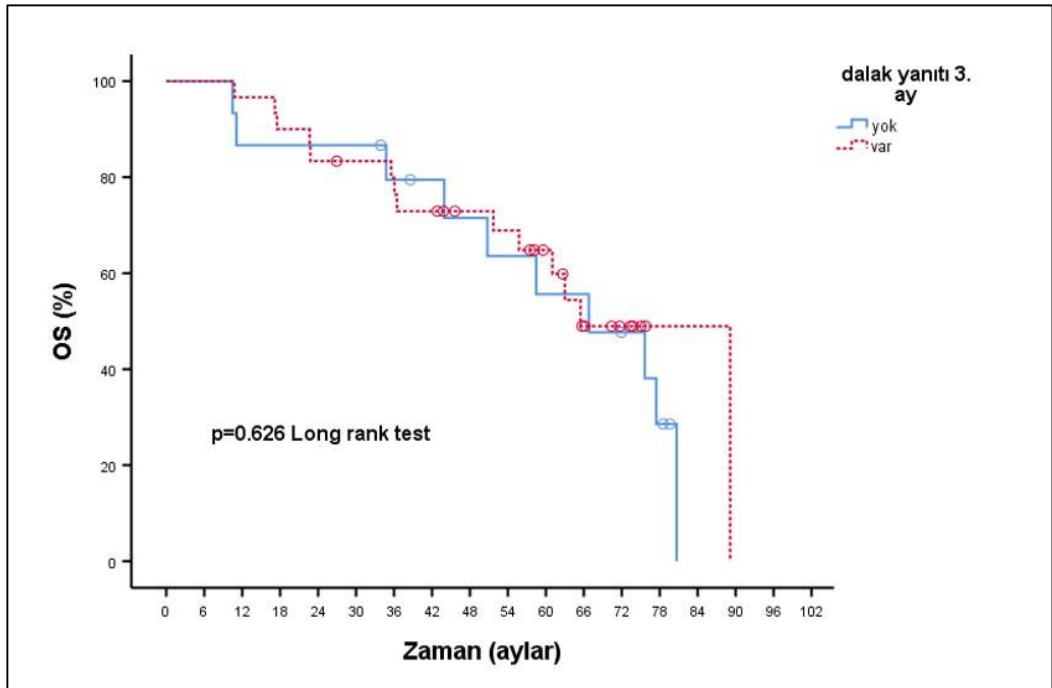
Şekil 9: DIPSS plus gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



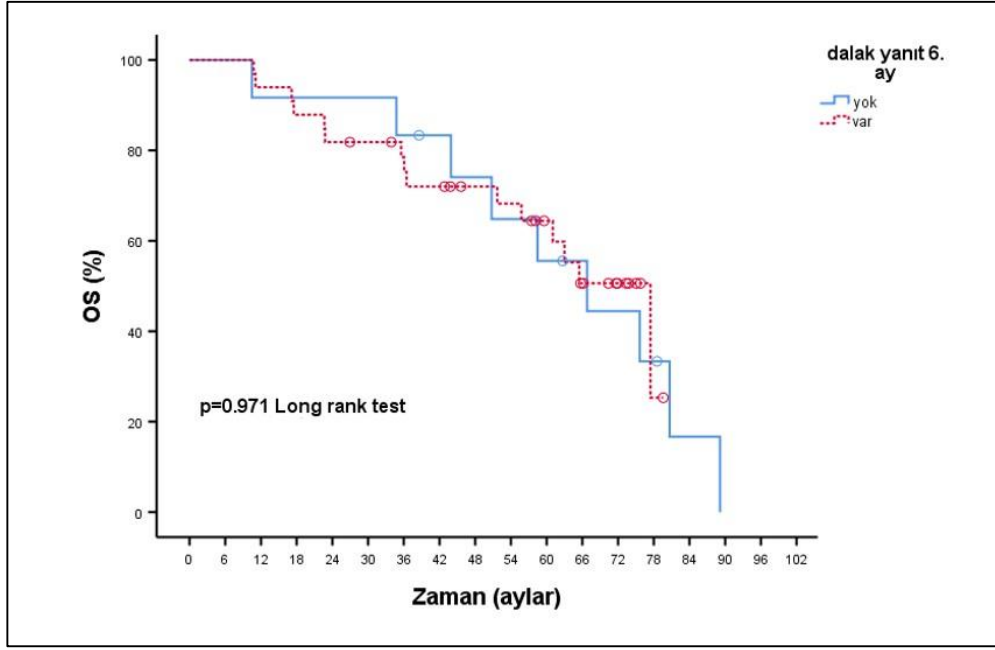
Şekil 10: JAK2 mutasyonu olan ve olmayan grupların sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



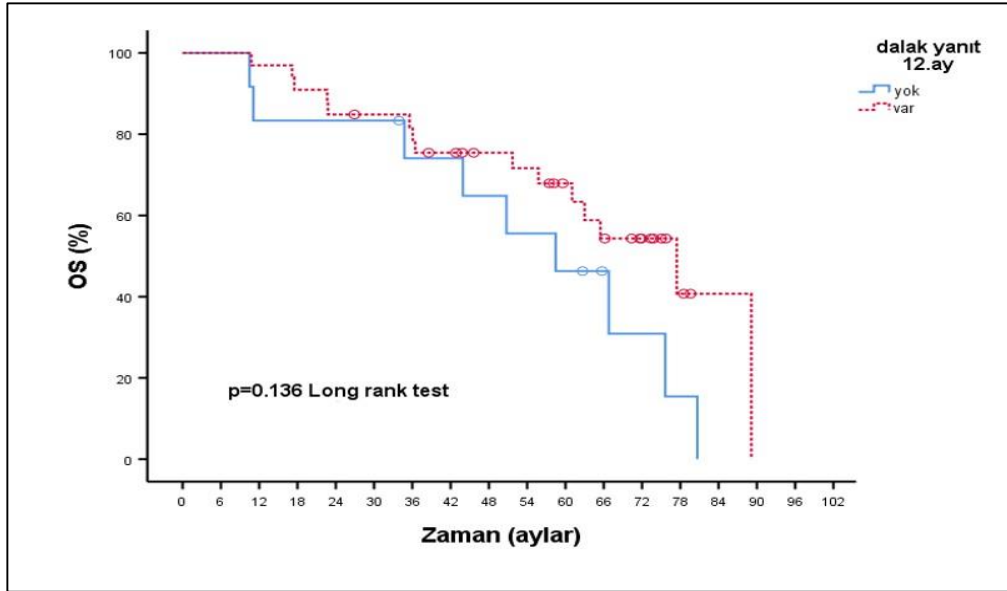
Şekil 11: Ruxolitinib kullanmış hastaların 12. Ay semptom yanıt Gruplarının Sağ kalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



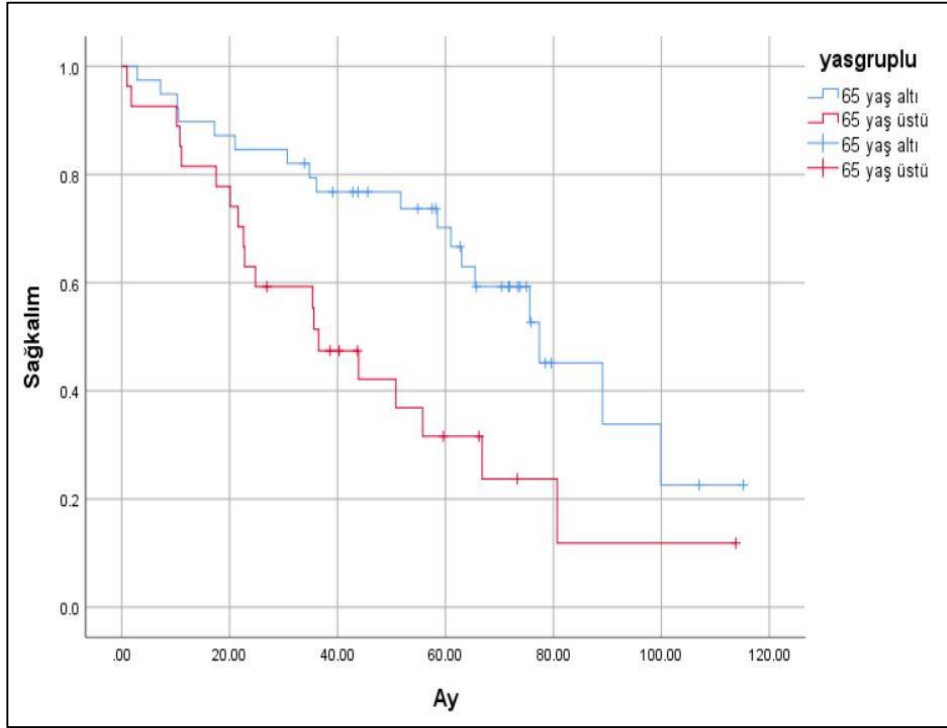
Şekil 12: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 3. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



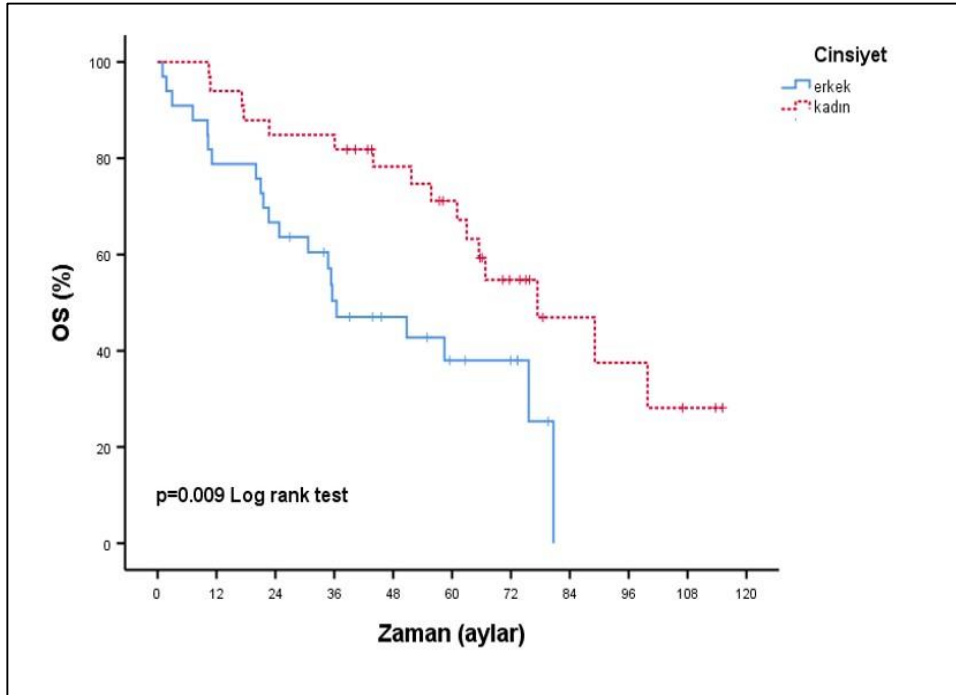
Şekil 13: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 6. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



Şekil 14: Ruxolitinib kullanmış hastaların dalak yanıt 12. ay gruplarının sağkalım karşılaştırmasına ait Kaplan Meier eğrisi



Şekil 15: Yaşa göre sağkalım karşılaştırmaları



Şekil 16: Cinsiyete göre sağ kalım karşılaştırmaları

TARTIŞMA

MF, kemik iliğinde retikülin ve kollajen lif artışı ve hematopoezin bozulması ile karakterize kronik miyeloproliferatif hastalıklardan birisidir. MF, kronik miyeloproliferatif hastalıklar arasında en az görülenidir. Hem PMF hem SMF'nin klinik özellikleri splenomegali, yapısal (özellikle ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi) ve/veya hastalıkla ilgili (halsizlik, kaşıntı, karın ağrısı) semptomlar ve sitopenilerdir. Esas olarak orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde görülür (55, 56). AKHN dışında, diğer tedavi seçenekleri palyatiftir. Tedavi seçeneklerinden biri olan ruxolitinib, orta ve yüksek riskli miyelofibrozin tedavisi için onaylanmış JAK2 inhibitörüdür (56). Çalışmamızda 66 MF tanılı hastanın tanı anından itibaren demografik, klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri incelenmiştir.

2010-2020 yılları arasında merkezimizde MF tanısı ile takip ve tedavi edilen hasta sayısı 80 olarak saptanmıştır. 14 hastanın veri değerlerinin yeterli olmaması nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. 66 hastanın verilerinin yeterli olması nedeniyle retrospektif çalışmamız 66 hasta üzerinden yürütülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. 65 yaş altı hasta sayısı 29 (%44), 65 yaş üstü hasta sayısı 37 (%56) ve ortanca yaş 64 olarak tespit edilmiştir. Massaro ve ark.'nın (57) çalışmasında ortanca tanı yaşı 67 olarak bulunmuş olup, yazarın çalışmasının bulguları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. MF'de en sık başvuru semptomunun halsizlik olduğu ve hastaların %50-70'inde saptandığı bildirilmektedir. Splenomegalinin oluşturduğu abdominal semptomatoloji hastaların %25-50'inde tanımlanırken, %5-20'inde ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi hastalığın yüküne bağlı konstitüsyonel semptomatoloji tanımlanmaktadır (58). Çalışmamızda tanı anında hastaların %62,1'inde halsizlik, %16'sında splenomegaliye bağlı şişkinlik, %10,6'sında ateş, %12,1'inde gece terlemesi tespit edilmiştir. Bu bulguların literatür verileri ile uygunluk gösterdiği ve bölgemiz hastalarında farklı bir tablo göstermediği saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar, DIPSS plus skorlarına göre %13,5'u

yüksek riskli, %68,9 orta riskli ve %7,6'sı düşük riskli grup olarak tespit edilmiştir. Çoğunluğunun orta-2 risk grubunda olduğu saptanmıştır. Verstovsek ve ark.'nın (58) yaptığı çalışmada, çalışmamıza kıyasla yüksek riskli hasta sayısı daha fazla olduğu görülmektedir. Yine Harrison ve ark.'nın (56) yaptığı geniş kapsamlı çalışmada da yüksek riskli hastalar çalışmamıza göre fazla saptanmaktadır. Bu yönleriyle hastalarımızın risk grupları dağılımı literatüre göre farklı ve hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu orta riskli hastalar oluşturmuştur. Çalışmamızda tanı anı hemoglobin ortanca değeri 10,4 g/dL, trombosit ortanca değeri 280.000/μL olarak tespit edilmiştir. Komatsu ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmada tanı anı medyan hemoglobin değeri 9,9 g/dl, platelet ortanca değeri 247000/μL olup bizim çalışmamızla benzer laboratuvar değerleri görülmektedir. Çalışmamızın hasta popülasyonunun %48,5'u PMF'li hastalardan oluştuğu belirlenmiştir. Geri kalanının %31,8 PV sekonder MF, %19,7'si ET sekonder MF olduğu görülmüştür. Çalışmamızda JAK2 mutasyonu olanlar hastaların %69,6'sını oluşturduğu saptanmıştır. Verstovsek ve ark.'nın (58) yaptığı çalışmada alınan hastaların %45,2'si PMF'lilerden oluşmakta, %72,9'unun JAK2 mutasyonu pozitif saptanmış olup yazarın almış olduğu hasta popülasyonu çalışmamızda alınan hasta popülasyonuna benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %97'si konvansiyonel tedavi, %1,5'i AHKN, %1,5'i de hem AHKN hem de konvansiyonel tedavi aldığı saptanmıştır. İlk tedavi seçeneği olarak hastaların %1,5'i androjen, %4,5'i steroid, %1,5'i splenektomi, %56,1'i hidroksiüre, %31,8'i ruxolitinib aldığı görülmüştür. İlk tedavide veya sonraki tedavi seçeneklerinde toplamda hastaların %78,12'si ruxolitinib kullanmış olduğu tespit edilmiştir. Polverelli ve ark.'nın (60) çalışmasında hastaların %72'si sitoredüktif tedavi, %25,2'si ruxolitinib almış olup çalışmamızda ruxolitinibin literatüre göre daha sıklıkla kullanıldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ruxolitinib fosfat kullanan hastalar 24.haftada dalak yanıtı açısından değerlendirilmiştir. Hastaların %35,4'ü IWG-MRT kriterlerine göre bir dalak yanıtı elde etmiştir. Gupta ve ark.'nın (61) çalışmasında dalak yanıt oranı çalışmamızın sonuçlarına benzerlik göstermekte olduğu

görülmektedir. Komatsu ve ark.'nın (59) yaptığı çok merkezli çalışmada 24.haftada hastaların %30,0'unda palpabl dalak uzunluğunda \geq %50 azalma saptanmıştır. Yine Palandri ve ark.'nın (55) yaptığı çalışmada da 24.hafta dalak yanıtı hastaların %34,9'unda saptanmıştır. Hastaların 24. hafta dalak yanıtı çalışmalarda belirtildiği gibi benzer olduğu görülmektedir. Bu da ruxolitinib başlanan hastaların 6. ayda dalak yanıtlarını tahmin etmemizi kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda ruxolitinib fosfat kullanan hastaların 48. haftada %73,3'ünde ele gelen dalak boyutu küçüldü, %48'inde (24/50) kot altı ele gelen dalak uzunluğunda %50 ve daha fazla küçülme elde edildi. Breccia ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada 48. haftada hastaların %52'si dalak yanıtı elde etmiştir. Çalışmamız ve literatür verileri 1.yılda hastaların yaklaşık yarısının dalak yanıtı elde edeceğini göstermiştir. Çalışmamızda ruxolitinib kullanan 50 hastanın 45'i semptom yanıtı açısından değerlendirilmiştir. 24. haftada hastaların %91,1'i semptomlarda iyileşme yaşamıştır. Komatsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada da 24. haftada hastaların %75'i semptomlarında iyileşme görülmüştür (59). Bu çalışmada semptom yanıtının çalışmamıza kıyasla daha düşük olmasının sebebi daha fazla yüksek riskli grupta hasta sayısının olması olabilir. 48. ayda ruxolitinib kullanan hastaların %77,7'sinde semptom yanıtı elde edildi. Ellis ve ark.'nın çalışmalarında 48. haftada hastalarının %84,4'ü semptomlarda iyileşme göstermiştir (63). Literatür verileri ve çalışmamız, ruxolitinib kullanan MF hastalarının büyük çoğunluğunun dalak boyutlarının küçüldüğünü ve semptom yüklerinin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda ruxolitinib alan hastaların 12.ayda semptom yanıtı ile yaş, sekonder/primer MF olması, DIPSS plus risk skoru, JAK2V617F mutasyonu arasında ilişki görülmemiştir. Ancak hastaların 12.ay semptomlarda iyileşme yanıt ihtimalini cinsiyeti kadın olmanın 5,09 kat (OR:5.09; %95CI:1,10-23,49; p=0,037) arttırdığı belirlenmiştir. Cinsiyet dışında elimizde anlamlı veri saptanmaması nedeni kadın cinsiyet diğer parametrelerle ilişkilendirilememiştir.

Ruxolitinib alan hastalarda 12. ay dalak yanıtı ile tek değişkenli analizde yaş, sekonder/primer MF olması, DIPSS plus risk skoru, JAK2V617F mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Gupta ve ark.'nın (61) çalışmasında,

çalışmamızda değerlendirilen yaş, cinsiyet, sekonder/primer MF olması, DIPSS plus risk skoru, JAK2V617F mutasyonu ile dalak ve semptom yanıtı arasında ilişki bulunmamıştır. 12. ay dalak yanıtı için tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı çıkan ve sonucu $p < 0,2$ olan değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Cinsiyet, ruxolitinibin ilk seçenek tedavide kullanılması ve tanı anı kemik iliği patolojisinde kollajen fibrozis saptanması ile dalak yanıtı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Cinsiyetin dalak ve semptom yanıtına etkisi literatür ile benzer olmadığı görülmektedir (61). Ruxolitinibin ilk seçenek tedavi olarak seçilmesinin dalak yanıtını artırması literatür ile de desteklenmektedir (61). Kollajen fibrozis saptananların saptanmayanlara oranla dalak yanıtının daha az olması da literatüre uyum göstermektedir (64). Bu veriler ışığında ruxolitinibin hastalık ilerlemeden, ilk seçenek tedavi olarak kullanılması ile yanıt oranlarını artırabileceğimizi öngörülmüştür. Ancak kadın cinsiyetin semptom ve dalak yanıtına etkisine dair hasta sayısının azlığı nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda ruxolitinib alan hastaların %94'ünde ilaç başlangıç dozu 20 mg/gün ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. %48 hastada 30 mg/gün, %28 hastada 40 mg/gün başlanmıştır. Gupta ve ark.'nın (61) çalışmasında da hastaların %93,1'inde 20 mg/gün ve üzerinde ruxolitinib başlanmıştır. Ruxolitinib ilişkili komplikasyon olarak çalışmamızda en sık hematolojik yan etkiler görülmüştür. 42 hastada (%84) anemi, 22 hastada (%44) trombositopeni ve 8 hastada (%4) nötropeni geliştiği saptanmıştır. Literatürde çalışmasında anemi %64, trombositopeni %42,2, nötropeni %5,5 görülmüştür (62,65). Çalışmamızda anemi komplikasyonu gelişen bu 42 hastanın ruxolitinib başlamadan öncesinde 37'sinin anemisi mevcut olup ruxolitinib sonrası anemisi daha da derinleşmiştir. Bu nedenle literatüre göre daha fazla anemi komplikasyonu gelişmiş olabilir. Ruxolitinib sonrası hastaların 28'i doz revizyonu ile ilaca devam edebilmiştir. 22 hastanın ise doz revizyonu yapılmadan ilaca devam edebildiği saptanmıştır. Hematolojik rezervi kötü olan hastalarda da yakın izlem ve gerekli revizyonlar ile ilaç başlanabileceği unutulmamalıdır.

Hastalığa bağlı 66 hastanın 9 tanesinde (%13,6) tromboz tespit edilmiştir. Trombozların 3 tanesi splenik ven trombozu, 3 tanesi portal ven trombozu, 1 uyluk derin ven trombozu, 1 tane sağ ana iliak ve eksternal iliakta tromboz, 1 tanesi serebrovasküler olay olduğu saptanmıştır. MF'de vasküler komplikasyonlar önemli ölçüde yüksek olup veriler literatürle benzer olduğu görülmektedir (66). 8 hasta (%12,1) kanama ile komplike olmuştur. Kanamaların 5 tanesi özafagus varis kanamaları, 3 tanesi mide kanamaları görülmüştür. 66 hastanın 6 tanesi (%9,09) lösemiye transforme olmuştur. Literatürde de MF yüksek blastik transformasyon riskiyle (%14,2) ilişkilidir (67). Literatüre göre daha düşük nüks oranının olmasının nedeni çalışmamızdaki yüksek riskli gruptaki hastaların azlığı olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların 37 tanesinin (%56,1) eks olduğu tespit edilmiştir. Hastaların genel ortanca sağkalımlarına baktığımızda lökosit sayısına göre genel OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Lökosit sayısı 25.000/uL ve altı olan grupta OS süresi daha yüksek saptanmıştır. Hemogloblin düzeylerine göre genel OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$). Hemogloblin 10 gr/dL ve üzeri olan grupta OS süresi daha yüksek tespit edilmiştir. DIPSS plus risk skorlarına göre OS süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,094$). Ancak orta risk grubu genel OS (ay) süresi 65,5 iken, yüksek risk grubunun genel OS (ay) 27,76 olup yüksek riskli grupta yaşam süresinin azaldığı görülmüştür. Yaşa göre OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). 65 yaş ve altı olanların OS süreleri daha yüksek görülmüştür. Bu veriler literatürde bulunan çalışmalara uyum göstermektedir (35,68).

Çalışmamızda hastaların JAK2V617F mutasyonu gruplarına göre genel OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,207$). Literatür verileri de mutasyon durumunu genel sağkalımla ilişkilendirmemiştir. Ancak güncel çalışmalar JAK2V617F mutasyonu olan hastaların allel yükleri çalışılmış ve düşük allel yükü olanların genel sağkalımlarının azaldığını göstermektedir (68,69). Öte yandan JAK2V617F alel yükünü ölçmek için standart testlerin olmaması, rutin klinik uygulamadaki değerini

zayıflatmaktadır. Çalışmamızda da allel yükü ölçümleri mevcut değildir ve JAK2V617F mutasyonunun prognoza etkisinin daha çok çalışmayla araştırılması gerekmektedir.

Sekonder-primer MF gruplarına göre genel OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,070$). SMF'de OS süresi (ay) 77,43 iken PMF'de 50,76'dır. SMF'li hastaların ortanca sağkalımları daha yüksek saptanmıştır. Tam ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada PMF'li hastaların SMF'li hastalara göre daha az sağkalımı olduğu göstermiştir. Sonuçlardaki farklılıkların sebebi çalışmamızdaki PMF hastalarının çok azı yüksek riskli gruba ait olmasıyla ilişkili olabilir.

Ruxolitinib kullanan ve kullanmayan gruplar arasında genel OS süreleri (ay) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,413$). Ancak ruxolitinib kullananların OS 66,8 (ay) iken, kullanmayanların 30,66 (ay) olarak saptanmış olup alanların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. Meckstroth ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada da ruxolitinib kullanan ve kullanmayan grup arasında OS süreleri istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır. Verstovsek ve ark.'nın (58) çalışmasında ruxolitinib kullananların OS sürelerini artırdığı göstermektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalarda ortak bir kanıya varılamamıştır. Passamonti ve ark.'nın (72) yaptığı çalışmada yaş ve prognostik risk grubuna göre ruxolitinib verilmesi ruxolitinibin sağkalım üzerine etkisini artırdığını göstermiştir. Çalışmamızda sağkalım artırmamasının nedeni DIPSS plus skoru orta-2 ve yüksek riskli ve yaşlı hastalara verilmiş olmasından olabilir.

Tek değişkenli analizle anlamlı çıkan OS süreleri, çeşitli klinik değişkenler ile ölüm riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çok değişkenli analizi yapılmıştır. Hemoglobinin 10 gr/dL ve üzerinde olması, lökosit sayısının 25.000 /uL altında olması ve yaşın 65 yaş ve altı olması ölüm riskini azaltığı görülmüştür. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan cinsiyet çok değişkenli analizde anlamlı saptanmamıştır. Bu bilgiler literatürle uyumlu idi (35) .

Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı tek merkezden retrospektif verilere dayanmasıdır. Dalak uzunlukları bazı hastalarda ultrason ile, bazı hastalarda fizik muayene ile kaydedilmiştir. Her muayenede doktor farklılığı nedeniyle çalışmamızda kısıtlılıklar oluşmuştur. Hastaların manyetik rezonans görüntülemeleri ve bilgisayarlı tomografi ile dalak hacimleri mevcut değildi. Semptom yanıtı verileri doktor anamnezleri ile değerlendirilmiştir. Tek merkezli çalışması olması ve nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle hasta sayımızın azlığı da kısıtlılıklar içinde sayılabilir.

Sonuç olarak, MF halen mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir. Kullanılan tedaviler ile henüz istenilen sağkalımlara ulaşılamamıştır. Tedavisi genellikle palyatif olup nadiren uygun hastada AHKN yapılabilir. Çoğu hastada konvansiyonel tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Ancak terapötik kararların sadece sağkalım için değil, hastanın semptom yükünün hafifletilmesi ve dalak büyüklüğünün küçültülmesi ile de verilebileceği unutulmamalıdır. Daha erken evrede olup kollajen fibrozisi gelişmemiş, daha düşük riskli hastalarda da splenomegalisi ve semptomu varsa ilk seçenek olarak ruxolitinib tercihi tedavi yanıtımızı artırabilir. Yeni tedavi seçeneklerine ve düşük riskli hastalarda ruxolitinibin daha kapsamlı çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Dinardo CD, Daver N, Jain N et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): Natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia* 2014; 4:958–61.
2. Joa J, Forjaz J, Lacerda DE, Oliveira SN, Ferro JM. Chronic myeloproliferative diseases introduction and definitions. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1073-81.
3. Zaleskas VM, Krause DS, Lazarides K et al. Molecular pathogenesis and therapy of polycythemia induced in mice by JAK2 V617F. *PLoS One*. 2006;1(1):e18.
4. Özçelik T. Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Tedavisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*;2004; 30(2):63-6.
5. Iqbal Z, Absar M, Akhtar T et al. Integrated genomic analysis identifies ankrd36 gene as a novel and common biomarker of disease progression in chronic myeloid leukemia. *Biology (Basel)*. 2021;10(11).
6. Adamson JW, Singer JW, Catalano P et al. Polycythemia vera further in vitro Studies of hematopoietic regulation. 66(6):1363-8.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127: 2391–405.
8. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2002;117(4):796-808.
9. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood*. 2006;108(10):3472–6.
10. El-Kassar N, Hetet G, Brière J, Grandchamp B. Clonality analysis of hematopoiesis and thrombopoietin levels in patients with essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*. 1998;30(1–2):181–8.
11. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An olmsted county study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999;61(1):10–5.
12. Fenaux P, Simon M, Caulier MT et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990;66(3):549–56.
13. Rozman C, Feliu E, Giralt M, Rubio D, Cortés M. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*. 1991;67(10):2658–63.

14. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(1):22-8.
15. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):595–600.
16. Deadmond MA, Smith-Gagen JA. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973–2011. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(12):2131–8.
17. Arellano-Rodrigo E, Esteve J, Giné E, Panés J, Cervantes F. Idiopathic myelofibrosis associated with ulcerative colitis. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(7):1481–3.
18. Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2001;113(3).
19. Reeder TL, Bailey RJ, Dewald GW, Tefferi A. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003;101(5):1981–3.
20. Verstovsek S, Manshouri T, Pilling D et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med.* 2016; 213(9):1723–40.
21. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider’s guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev.* 2021; 45:100691.
22. Neoplasms M, Rumi E, Cazzola M. Review Series Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017; 129(6):680-92.
23. Kreipe H, Büsche G, Bock O, Hussein K. Myelofibrosis: molecular and cell biological aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1): S21.
24. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1356–63.
25. Zahr AA, Salama ME, Carreau N et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: Pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica.* 2016; 101(6):660-71.
26. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review. *Am J Hematol.* 2011;86(8):668-76.
27. Lu X, Levine R, Tong W et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(52):18962-7.

28. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Eng J Med.* 2013;369(25):2379–90.
29. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(16):2507–13.
30. Zhou A, Oh ST. Prognostication in MF: From CBC to cytogenetics to molecular markers. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2014; 27:155–164.
31. Hussein K, van Dyke DL, Tefferi A. Conventional cytogenetics in myelofibrosis: Literature review and discussion. *Eur J Haematol.* 2009; 82(5):329-38.
32. Yönel İ. Esansiyel Trombositemi ve Primer Miyelofibrozis Olgularında Asxl1, Idh1, Idh2 Gen Mutasyonları Ve Jak2v617f Allel Yüğü İle Klinik Seyir Arasındaki İlişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2013.
33. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(1):145–62.
34. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood.* 2009;113(13):2895–901.
35. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood.* 2010;115(9):1703-8.
36. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392–7.
37. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392–7.
38. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and Old Treatment Modalities in Primary Myelofibrosis. *Cancer J.* 2007; 13(6):377-83.
39. Gerds AT, Gotlib J, Ali H et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):1033-62.
40. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: A

consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-33.

41. Lee SE. Novel therapeutics for myelofibrosis. *Blood Res*. 2023;58(S1):13-9.
42. Davis KL, Côté I, Kaye JA et al. Real-World assessment of clinical outcomes in patients with lower-risk myelofibrosis receiving treatment with Ruxolitinib. *Adv Hematol*. 2015; 2015:848473.
43. Mazza P, Specchia G, di Renzo N et al. Ruxolitinib – better prognostic impact in low-intermediate 1 risk score: evaluation of the ‘rete ematologica pugliese’ (REP) in primary and secondary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):138–44.
44. Byun JM, Kim YJ, Youk T et al. Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004–2013. *Ann Hematol*. 2017;96(3):373–81.
45. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009;113(22):5394-400.
46. Kuykendall AT, Talati C, al Ali N et al. The Treatment Landscape of Myelofibrosis Before and After Ruxolitinib Approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):45–53.
47. Kröger N, Giorgino T, Scott BL et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 2015;125(21):3347-50.
48. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3844-50.
49. Gerds AT, Savona MR, Scott BL et al. Determining the recommended dose of pacritinib: Results from the PAC203 dose-finding trial in advanced myelofibrosis. *Blood Adv*. 2020;4(22):5825–35.
50. Crisà E, Cilloni D, Elli EM et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2018;182(5):701–4.
51. Leung M, Highsmith K, Rexwinkle A. Pharmacologic management of myelofibrosis. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):591–601.
52. Garmezy B, Boonstra P, Kandarpa M, Talpaz M. The Relationship between Cause of Death in Myelofibrosis and the Dynamic International Prognostic Scoring System. *Blood*. 2017;130:(1):29.
53. Bertozzi I, Bogoni G, Biagetti G et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden. *Ann Hematol*. 2017;96(8):1297–302.

54. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–8.
55. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017;8(45):79073-86.
56. Harrison C, Kiladjian JJ, Kathrin Al-Ali H et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9):787-98.
57. Masarova L, Bose P, Pemmaraju N et al. Improved survival of patients with myelofibrosis in the last decade: Single-center experience. *Cancer*. 2022;128(8):1658–65.
58. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
59. Komatsu N, Kirito K, Shimoda K et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2017;105(3):309–17.
60. Polverelli N, Breccia M, Benevolo G et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(1):37–41.
61. Gupta V, Griesshammer M, Martino B et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(4):918–26.
62. Breccia M, Andriani A, Montanaro M et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol*. 2017;96(3):387–91.
63. Ellis MH, Lavi N, Mishchenko E et al. Ruxolitinib treatment for myelofibrosis: Efficacy and tolerability in routine practice. *Leuk Res*. 2015;39(11):1154–8.
64. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):42.
65. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: A snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016;101(9):1065–73.
66. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778-82.

67. Saliba AN, Gangat N. Accelerated and blast phase myeloproliferative neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35(2):101379.
68. Tefferi A, Lasho TL, Huang J et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia.* 2008;22(4):756–61.
69. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood.* 2009;114(8):1477–83.
70. Tam CS, Kantarjian H, Cortes J et al. Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5587–93.
71. Meckstroth S, Wang R, Ma X, Podoltsev NA. Patterns of Care and Outcomes Among Older Patients with Myelofibrosis: A Population-Based Study. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):21–2.
72. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood.* 2014;123(12):1833-5.

TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmamda emeiği geçen baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Rıdvan ALİ olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeiği geçen tüm hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Tezimin yazımının her aőamasında bana destek olan ve fikirleriyle bana yol gösteren Uzm. Dr. Bedrettin ORHAN'a,

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana güvenen, hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeőime,

Tezimin istatistik sürecinde sonsuz destek olan, istatiksel analizler için sayın Tayfun GÖZLER ve ekibi olan Biyoistatistiks.com'a,

Asistanlık hayatımı güzelleőtiren tüm doktor arkadaşlarıma,

Tanıdığım günden itibaren her konuda beni destekleyen ve yanımda olan eőim Yusuf BAYKAN'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

23 Aralık 1993 tarihinde Balıkesir’de doğdum. Lise eğitimimi Balıkesir Fen Lisesinde 2009-2012 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi 2012-2019 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2019 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.