

## Araştırma Makalesi | Research Article

# ESANSİYEL TROMBOSİTOZLU HASTALARDA KALSİYUM, FOSFOR VE ARSENİK ELEMENTLERİNİN ANALİZİ

## ANALYSIS OF CALCIUM, PHOSPHORUS AND ARSENIC IN ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS

✉  Denizhan Karış<sup>1\*</sup>,  Tuba Özkan Tekin<sup>2</sup>,  Fatma Ateş<sup>3</sup>,  Güven Çetin<sup>4</sup>,  Alev Meltem Ercan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. <sup>3</sup>İstanbul Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. <sup>4</sup>Bezmialem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. <sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Esansiyel trombositoz, trombositlerde ciddi artış ve fonksiyon bozukluğuna sebep olan kök hücre kökenli nadir bir hastalıktır. Trombositlerin fonksiyonlarındaki bozulma ve artan aktiviteleri sonucunda, yapılarında bulunan granüllerden özgün moleküller salgılanmaktadır. Esansiyel trombositozda görülen hiperkalsemi, sayıca artan ve aktiviteleri artan trombositlerden kalsiyum salgılanmasına bağlıdır. Ayrıca, esansiyel trombositoz hastalarında artan serum fosfor düzeyi pıhtılaşma sırasında hücre içinden hücre dışına salınmasıyla ilişkili olabilir. Toksik bir element olan arsenik, trombositlerin yapısal değişikliklerine bağlı olarak ateroskleroza yol açan lipit peroksidasyonunu ve oksidatif stresi tetiklemektedir. Bu çalışmanın amacı serum kalsiyum, fosfor ve arsenik düzeylerindeki değişimlerin esansiyel trombositozun patogenezi ve prognozuna etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışma grupları esansiyel trombositoz tanısı alan hastalar (Grup-1, n=40), demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositoz hastaları (Grup-2, n=40) ve sağlıklı kontroller (Grup-3, n=40) olarak oluşturuldu. Serum kalsiyum, fosfor ve arsenik düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma atomik emisyon spektrofotometresi kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Grup-1'de serum kalsiyum düzeyleri Grup-2 ve Grup-3'e göre anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi (sırasıyla; p=0,001, p=0,006). Grup-1 ve Grup-2'nin serum arsenik düzeyleri Grup-3'ten yüksekti (p=0,000).

**Sonuç:** Bu çalışma, değişen yapı ve fonksiyonlarıyla trombositlerin aktivitelerindeki artışı ortaya çıkardı. Esansiyel trombositoz grubunda serum kalsiyum düzeylerinin yüksek olması, aktif trombositlerden hücre dışına salgılanan kalsiyuma bağlı olabileceği düşüncesindedir. Benzer şekilde, trombositoz gruplarında serum arsenik düzeyindeki artış ise, trombosit membranındaki lipit peroksidasyona bağlı olarak oksidatif strese maruz kaldığının göstergesi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel trombositoz; kalsiyum; fosfor; arsenik

### ABSTRACT

**Objective:** Essential thrombocytosis is a rare clonal stem cell disease defined as increased number of thrombocytes with impaired functions. Thrombocytes become hyperactivated by means of their dysfunction and specific mediators are secreted from granules in their structure. Hypercalcemia observed in essential thrombocytosis is due to secretion of calcium from excessive number of thrombocytes with increased activity. Besides, essential thrombocytosis patients may have higher serum phosphorus because of its release from intracellular compartment during clotting. Arsenic, as a toxic element, induces atherosclerosis promoting lipid peroxidation and oxidative stress via morphological changes of thrombocytes. The aim of the present study was to investigate the effects of serum calcium, phosphorus and arsenic alterations in pathogenesis and prognosis of essential thrombocytosis.

**Methods:** Study groups were categorized as patients with essential thrombocytosis (Group-1, n=40), patients with reactive thrombocytosis secondary to iron deficiency anemia (Group-2, n=40) and healthy controls (Group-3, n=40). Serum calcium, phosphorus and arsenic levels were analyzed utilizing inductively coupled plasma emission spectrophotometer.

**Results:** Group-1 had significantly higher serum calcium levels compared with Group-2 and Group-3 (p=0.001, p=0.006, respectively). Serum arsenic levels in Group-1 and Group-2 were higher than Group-3 (p=0.000).

**Conclusion:** The present study concluded the hyperactivity of thrombocytes with their altered structure and functions. Higher serum calcium levels in essential thrombocytosis group might indicate the efflux of calcium from activated thrombocytes. Similarly, higher serum phosphorus levels in thrombocytosis groups may present the the oxidative stress due to lipid peroxidation.

**Keywords:** Essential thrombocytosis; calcium; phosphorus; arsenic

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Denizhan Karış; İstinye Üniversitesi Vadi Kampüsü, Ayazağa Mah. Azerbaycan Cad. (Vadistanbul 4A Blok) 34396 Sarıyer/İstanbul.

Telefon/Phone: +90 (535) 368 11 98 e-posta/e-mail:denizhan.karis@istinye.edu.tr

Başvuru/Submitted: 15.09.2023

Kabul/Accepted: 20.12.2023

Online Yayın/Published Online: 29.02.2024

## Giriş

Trombositöz, trombositlerin normal değer aralığının (150 – 450 x 10<sup>3</sup>/µL) üst düzeyini aşması olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup> Trombositöz sebepleri klonal, reaktif ve ailesel olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir.<sup>2,3</sup> Klonal trombositöz, esansiyel trombositöz (ET) ve polisitemia vera gibi miyeloproliferatif hastalıklarla (MPH) ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından nadir hastalıklar grubuna alınan ET, trombosit sayısındaki artış (> 450 x 10<sup>3</sup>/µL) ile gelişen izole trombositöz ve kemik iliğinde megakaryosit hiperplazisi olarak tanımlanır.<sup>1-3</sup> Türkiye’de ET insidansı ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır, ancak Aydoğan ve ark. Türkiye’de trombositöz etiyojisinin %1,5 düzeyinde ET’a bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> ET, yüksek tromboz ve hemoraji riski taşıdığından tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.<sup>2</sup>

Reaktif trombositöz (RT), miyelodisplastik displaziler (MDS) veya kronik miyeloproliferatif patolojiler olmaksızın trombosit miktarındaki yükselmedir. Trombosit sayısı genel olarak 1.000 x 10<sup>3</sup>/µL’nin altında olduğu RT; MPH veya MDS tanısı olmayan, trombosit değeri normal aralıkta seyreden hastada, ancak medikal ya da cerrahi bir nedene bağlı olarak trombositlerin yükselmesidir. RT erişkinlerde kanama, akut ve sistemik enfeksiyon, anemi, inflamasyon ve neoplastik durumlarda görülmektedir.<sup>3</sup> Medikal ya da cerrahi neden ortadan kalktığı zaman trombositözün da normale dönmesi beklenir.<sup>5</sup>

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik elementlerdir. Fazla miktarlarda alındıklarında da vücut homeostazını bozarak toksik etki oluşturabilirler. Eser elementler metabolik fonksiyonlar için özgüldür ve bunların yerine benzer kimyasallar geçemez. Birçok çalışmada farklı hastalıklara bağlı olarak eser elementlerin homeostazının bozulduğu ve dolayısı ile çeşitli komplikasyonların geliştiği ileri sürülmektedir.<sup>6,7</sup>

Eser elementlerin anormal hücre çoğalması/neoplaziler ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu inorganik elementlerin organizmada anabolik ve katabolik enzim etkilerini hızlandırarak veya yavaşlatarak hücrelerde birtakım bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir. Literatürde kanserli hastalarda serum ve tümör dokularının analizlerinde, kanser ile esansiyel elementler arasında bir ilişki olduğuna dair yapılan çalışmalar vardır.<sup>8,9</sup> Bazı hematolojik maligniteler ve lösemilerde de eser elementlerin düzeylerinin değiştiği bildirilse de, klonal trombosit artışı ile eser element ilişkisine dair henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.<sup>9</sup> Ancak bazı eser/toksik elementlerin normal regülasyonunun trombosit fonksiyonları ile ilişkisi ve trombosit zengin kan ürünlerindeki konsantrasyonuna dair çalışmalar yapılmıştır.<sup>10-12</sup>

İnsan vücudunda yüksek konsantrasyonda bulunan kalsiyum (Ca), hemostaz mekanizması, kas ve sinir hücrelerinin uyarılması ve hücre içi uyarıların düzenlenmesinde önemli role sahiptir.<sup>13</sup> Trombositlerin hemostazda oluşturduğu mekanizmalar trombosit adezyon ve agregasyonu, trombositlerin aktivasyonu, sekresyon ve prokoagülan aktiviteleridir. Normal hemostaz, ilk trombosit tıkaçının oluşumu ve ayrıca kan

pıhtılaşmasındaki çoğu olay için serbest iyonize Ca ve fibrinojen gerektirir.<sup>14-16</sup> Fosfor (P), vücutta etkin olan birçok organik/inorganik molekülün yapısında bulunur ve hücre yapısı ve fonksiyonda önemli bir rol oynar.<sup>17</sup>

Arsenik (As), çevrede özellikle su, toprak ve havada sıklıkla bulunan bir elementtir.<sup>18,19</sup> Arseniğin toksik etkisi, bileşiğinin kimyasal formuna ve maruziyet süresine göre oluşturduğu oksidasyon sürecine bağlıdır. Arsenik metabolizmada reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini hızlandırarak oksidatif strese yol açmakta, DNA hasarına neden olmakta ve çeşitli kanser süreçlerinde rol almaktadır.<sup>20,21</sup> Diğer yandan, miyeloproliferatif hastalıklarda ve farklı kanser türlerinde tedavi amacıyla kullanıldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>22,23</sup>

ET’un patogenezi, prognozu ve komplikasyonları açısından kalsiyum, fosfor ve arseniğin etkileriyle ilgili literatür araştırmaları sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın temel amacı, klonal hücre fonksiyon bozukluğunun neden olduğu esansiyel bir trombositöz modelinde serum kalsiyum, fosfor ve arsenik düzeylerindeki değişikliklerin fizyopatolojik etkilerini araştırmaktır.

## Yöntem

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun (04.06.2014; No: 71306642/050-01-04/141) onayı alınarak prospektif bir çalışma olarak planlandı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde DSÖ tanı kriterlerine göre; ET tanısı alan ve hala takipte olan hasta grubunda (Grup-1) 40 kişi (25 kadın, 15 erkek), demir eksikliği anemisine sekonder RT tanısı olan hasta grubunda, (Grup-2) 40 kişi (27 kadın, 13 erkek) ve sağlıklı kontrol grubunda (Grup-3) 40 kişi (19 kadın, 21 erkek) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılmak için hasta değerlendirme formu dolduran ve/veya yakınlarından onay alınan hastalardan rutin kontrolleri sırasında, uygun tüplere kan örnekleri alınarak 3000 rpm’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri Eppendorf tüplere alınarak ölçüm yapıncaya kadar -20°C derin dondurucuda bekletildi. Alınan numunelerin Ca, P ve As düzeyleri İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa / Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Eser Element Laboratuvarında indüktif eşleşmiş plazma atomik emisyon spektrofotometresi (iCAP 6000 - Thermo) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm günü derin dondurucudan çıkarılan serum örnekleri oda sıcaklığında çözdürüldü. Serum örnekleri iki kez distile edilen deiyonize su ile 1/10 oranında dilüe edildi. Ölçümü yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 µg/dL) standart çözeltileri birlikte hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltileri olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizildi.<sup>24</sup>

İstatistiksel olarak güç analizi değerlendirmesi yapılarak, çalışma gruplarının kişi sayısı ve yaş dağılımı özellikleri belirlendi. Yapılan güç analizi sonucunda %95 güven ve %90 güç değerlerine ulaşıldı. Buna göre, çalışma

gruplarının yaş aralığı 30-70 yaş olup, grupların 70'er kişiden oluşması gerektiği sonucuna varıldı.

Analizler sonunda elde edilen veriler, SPSS-17.0 (Statistical Package For Social Science) programı kullanılarak değerlendirildi. Grup dağılımının normallik denetlemesi Shapiro - Wilk Testi ile yapıldı. Dağılımın normal olduğu parametrelerde gruplar arası istatistiksel farkları ortaya çıkarmak üzere ANOVA kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Verilerin birbirleriyle olan korelasyonları Pearson'un korelasyon testi ile hesaplandı.  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamız 81'i kadın, 49'u erkek olmak üzere 120 gönüllü kişi ile gerçekleştirildi. Çalışma gruplarına ait demografik bulgular Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarına ait demografik bulgular

Parametre	Grup-1 (n=40)	Grup-2 (n=40)	Grup-3 (n=40)
Yaş (yıl)	47 ± 10	44 ± 10	45 ± 7
Cinsiyet (K/E)	25 / 15	27 / 13	19 / 21
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	26,12 ± 3,61	24,86 ± 4,62	27,02 ± 4,26

Çalışma gruplarına ait hemogram parametre değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Grup-1'in serum Ca değerleri, Grup-2 ve Grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,006$ ). Serum P düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilememiştir. Serum As düzeyleri ise Grup-1 ve Grup-2'de Grup-3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p = 0,000$ ). Tablo 3'te ET, RT ve SK grubunun serum element düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 2.** Çalışma gruplarına ait hemogram parametreleri

Parametre	Grup-1 (n=40)	Grup-2 (n=40)	Grup-3 (n=40)
Hgb (g/dL)	12,45 ± 2,12	9,15 ± 1,43 a***	13,56 ± 1,19 b**, c***
Hct (%)	38,20 ± 5,76	30,72 ± 3,53 a***	41,32 ± 41,6 b*, c***
Eritrosit (x10 <sup>6</sup> /µL)	4,39 ± 1,12	4,22 ± 0,57	4,87 ± 0,53 b***, c***
MCV (fL)	91,92 ± 16,02	71,45 ± 8,42 a***	83,56 ± 17,12 b*, c***
MCH (pg)	29,30 ± 6,46	20,35 ± 3,81 a***	27,95 ± 5,6 c***
MCHC (g/dL)	32,20 ± 1,76	31,40 ± 1,81 a***	33,46 ± 1,21 b***, c***
RDW (%)	16,75 ± 3,56	18,22 ± 2,46 a***	15,76 ± 7,85 b**
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	575,42 ± 200,26	486,76 ± 71,23 a*	240,45 ± 56,43 b***, c***
MPV (fL)	9,45 ± 0,92	7,85 ± 1,49 a***	8,32 ± 1,26 b***, c***
PDW (fL)	11,02 ± 2,69	16,90 ± 3,45 a***	14,36 ± 3,42 b***

Hgb, Hemoglobin; Hct, Hematokrit; MCV, Ortalama eritrosit hacmi; MCH, Ortalama eritrosit hemoglobini; MCHC, Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu; RDW, Kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV, Ortalama trombosit hacmi; PDW, Trombosit dağılım genişliği.

a: Grup-1'in Grup-2 ve Grup-3 ile karşılaştırılması, b: Grup-1'in Grup-3 ile karşılaştırılması, c: Grup-2'nin Grup-3 ile karşılaştırılması. \* $< 0,05$ , \*\* $< 0,01$ , \*\*\* $< 0,001$

**Tablo 3.** Grup-1, Grup-2 ve Grup-3'e ait element düzeylerinin karşılaştırılması

Elementler	Grup-1 (n=40)	Grup-2 (n=40)	Grup-3 (n=40)	p
Kalsiyum (µg/dL)	9,036 ± 1,480	8,261 ± 1,059	8,491 ± 0,810	$p^a = 0,001$ , $p^b = 0,006$ , $p^c = 0,830$
Fosfor (µg/dL)	4,960 ± 1,114	4,864 ± 1,083	4,054 ± 0,798	$p^a = 0,698$ , $p^b = 0,381$ , $p^c = 0,689$
Arsenik (µg/dL)	0,025 ± 0,004	0,020 ± 0,003	0,012 ± 0,002	$p^a = 0,000$ , $p^b = 0,000$

a: Grup-1'in Grup-2 ve Grup-3 ile karşılaştırılması, b: Grup-1'in Grup-3 ile karşılaştırılması, c: Grup-2'nin Grup-3 ile karşılaştırılması

## Tartışma

ET'de megakaryosit ve trombosit sayısının artmasında, trombopoez sürecinde farklı mekanizmalara yol açan birçok neden sorumlu tutulmaktadır. ET hastalarının daha iyi değerlendirilebilmesi, kanama ve tromboz gibi komplikasyonların önlenmesi ve ET hastalarının günlük yaşamlarının iyileştirilebilmesi için ET patogenezinde altta yatan mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir. ET hastalarının yaşam beklentisi beş ve on yıl için sırasıyla %74-93 ve %61-84 olarak bildirilmiştir.<sup>8,25</sup> Çalışmamızda Grup-1'in trombosit değerleri ( $575,42 \pm 202,26 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) ile Grup-2'nin trombosit değerleri ( $486,76 \pm 71,23 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, Grup-1'in trombosit değerleri anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Her iki grup, Grup-3 ile karşılaştırıldığında ise trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Bu değerler trombositoz çalışma gruplarını oluşturmak için oldukça önemliydi. Grup-1'e ait değerlerin WHO tarafından belirlenen 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri'ne uygun olduğu tespit edildi.<sup>8</sup> Grup-2'ye ait hastalarda ise demir eksikliği anemisinin yine WHO tarafından tanımlanmış laboratuvar bulgularıyla uyumlu olacak şekilde; Hgb, Hct, MCV, MCH ve MCHC değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ve RDW ile PDW değerleri anlamlı yüksek olarak belirlendi.<sup>9</sup>

Ca, P ve As'nin metabolik fonksiyonlarda ve fizyopatolojik süreçlerde hayati bir rol oynadığı iyi bilinmektedir.<sup>14,17,20</sup> Eser/toksik elementler ve minerallerin seviyeleri organizmada özellikle bir takım fizyolojik ve patolojik koşullara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. ET'daki moleküler, hematolojik, enzimatik ve onkolojik yollarla ilişkili fizyopatolojik mekanizmalardaki temel etkileri tam olarak tanımlanmamıştır.<sup>8,26-28</sup> Bu nedenle, bu özgün çalışmada serum Ca, P ve As düzeylerindeki değişikliklerinin ET'un patogenezinde ve/veya prognozunda önemli etkilerine odaklandık.

ET tanısı almış hastalarda görülen hiperkalseminin in vitro pıhtılaşma sırasında aktifleşmiş trombositlerin yapılarında bulunan granüllerden Ca salınması sonucu geliştiği bildirilmiştir.<sup>29,30</sup> Diğer MDS'lerde de gelişen hiperkalseminin; lösemik hücrelerin aracılık ettiği kemik yıkımı, ektojik paratiroid hormon üretimi ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyaran tümör kaynaklı dönüştürücü büyüme faktörleri dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. ET'de uygulanan sitoredüktif tedavi sonucunda hiperkalseminin düzelerek serum Ca düzeylerinin normal değerlere inmesi de bu bulguları desteklemektedir.<sup>31,32</sup> Benzer dönemde yapılan bir diğer çalışmada ise MPH tanısı almış hastalarda trombositlerde bulunan granüllerdeki Ca düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Takiben, Howard ve ark.'nın 2000 yılında ET tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, serum Ca düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, bu durumun sayıca artan ve aktifleşen trombosit sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Bayhan ve ark.'nın ET tanısı almış pediatrik grupta dört sene süresince yaptığı bir takip çalışmasında ise, ortalama serum Ca düzeylerinin normal değerlerin üst sınırına yakın olduğunu belirlemiş, fakat bu

bulguyu trombosit sayısı ile ilişkilendirememiştir.<sup>30</sup> Bizim çalışmamızda, Grup-1'in serum Ca düzeylerinin Grup-2 ve Grup-3'e göre anlamlı derece yüksek olduğu belirlendi. Grup-1'in serum Ca yüksekliğinin, ET hastalarında sayıca fazla ve fonksiyonel olarak daha aktifleşmiş olan trombosit özelliğiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Grup-2 ile Grup-3 arasındaki serum Ca düzeylerinin sayısal olarak birbirine yakındır. Bu durumu ise, anemiyle ilişkili olarak gelişen RT'de SK grubuna göre sayıca anlamlı olarak artan, fakat fonksiyonel olarak aktifleşmemiş trombosit özellikleriyle açıklanabilir.

P hücre membran iskeleti, nükleik asit yapısı, enerji metabolizması, asit-baz dengesi ve tampon sistemleri ile kemik mineralizasyonunda görev almaktadır.<sup>34</sup> Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ET ile P arasındaki fizyopatolojik ve moleküler mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. ET tanısı almış hastalarda serum P düzeylerinin hafifçe yüksek olmasına karşın, referans değerler arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup> Bu çalışmada, hücre içi ile hücre dışı arasındaki elektriksel dengenin korunması amacıyla, serum P değerlerinin anlamlı olmasa da yüksek olduğu belirtilmiştir. Bayhan ve ark.'nın ET tanısı almış pediatrik grupta dört sene süresince yaptığı bir takip çalışmasında ise, ortalama serum P düzeylerinin normal değerlerin üst sınırına yakın olduğunu belirlemiş, fakat bu bulguyu trombosit sayısı ile ilişkilendirememiştir.<sup>30</sup> Çalışmamızda, Grup-1'in serum P düzeyleri diğer gruplara göre yüksek olsa da, istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi. Bu bulgular yapılan çalışmalarda benzerlik göstermektedir. ET ile serum P arasındaki fizyopatolojik ve moleküler mekanizmayı açıklayacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

As'nin oksidatif stres süreci aracılığıyla toksisiteye neden olduğu iyi bilinmektedir. ROS moleküllerinin dış yörüngelerinde bulunan eşleşmemiş elektronlar molekülü daha reaktif hale getirir. Bununla beraber, ROS artış gösterdiğinde, redoks sinyallerinin bozulması, protein ve DNA oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, ve antioksidan savunma sistemlerini etkisiz hale getirerek moleküler hasara neden olur.<sup>36,37</sup> Ezech ve ark.'nın ratlarda yaptığı çalışmada farklı konsantrasyonda ve farklı sürelerde uygulanan As maruziyeti sonrasında, hematopoietik sistemi baskılayarak pansitopeniye yol açtığını bildirmişlerdir.<sup>38</sup> Kim ve ark.'nın insan trombosit hücrelerine uyguladıkları As'nin, trombositlerin hücre membran iskeletlerinde bozulmaya, trombosit agregasyonunda artmaya ve trombotik komplikasyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>39</sup> Çalışmamızda Grup-1 ve Grup-2'nin serum As düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derece yüksek olmasının nedeni; trombositoz gruplarında referans değerinden anlamlı derece yüksek olan trombosit sayısı ile ve trombosit lipid peroksidasyonu sonucu gelişen membran şekil değişimleriyle ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamız, trombositoz gruplarında trombositlerin hem sayıca arttığını hem de yapısal fonksiyonlarının bozularak etkili olabileceğini göstermiştir. Diğer yandan, ET'nin moleküler, patolojik ve etiyolojik mekanizmaları ile kalsiyum, fosfor ve arsenik bu mekanizmalarla ilişkili henüz aydınlatılmamıştır.

Hasta sayısının az olması ve ET hastalarının mutasyon tipleri ve tedavi protokollerine göre sınıflandırılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıydı. Çok merkezli, hasta sayısının artırıldığı, ilaç protokollerine göre çalışma gruplarının oluşturulduğu ileri çalışmalar önermekteyiz. Sonuç olarak; ET hastalarında tanı, tedavi ve takip aralıkları açısından serum kalsiyum ve fosfor analizinin yanı sıra arseniğin de göz önüne alınmasının önemli bir protokol olabileceği düşüncesindeyiz.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (04.06.2014; No: 71306642/050-01-04/141) onayı alınarak prospektif bir çalışma olarak planlandı.

#### Açıklama

Bu makale "International Conference of Trace Elements and Minerals (ICTEM), Online Meeting of 36th GMS, 7th ISZB, TEMA17 and 13th ISTERH, Aachen, Germany" 02 – 06 August 2021 tarihinde sunulmuştur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması yoktur. Yazar Katkısı

Çalışmaya dahil olan tüm yazarlar eşit derecede katkı sağlamıştır.

#### Finansal Destek

Çalışmada herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

#### Yazar Katkısı

Çalışmaya dahil olan tüm yazarlar eşit derecede katkı sağlamıştır.

#### Kaynaklar

1. Çetin G, Esansiyel trombositemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hematolog Olmayanlar için Hematolojik Maligniteler Sempozyum Dizisi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2005; İstanbul, Türkiye, 45:277-283.
2. Schafer Al. Thrombocytosis. *New Engl J Med*. 2004;350:1211-1219. doi: 10.1056/NEJMra035363
3. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;536062:1-16. doi: 10.1155/2011/536062
4. Aydoğan T, Kanbay M, Alici O, Koşar A. Incidence and etiology of thrombocytosis in an adult Turkish population. *Platelets*. 2006;17(5):328-331. doi: 10.1080/09537100600746573
5. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher Dial*. 2002;6(1):36-44. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00394.x
6. Choi CW, Bang SM, Jang S, et al. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2015;30(6):771-788. doi: 10.3904/kjim.2015.30.6.771
7. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 1999;78:539-543. doi: 10.1007/s002770050555
8. Ozkan Tekin T, Karis D, Ates Alkan F, Cetin G, Ercan AM, Evaluation of trace elements in essential thrombocytosis and reactive thrombocytosis. *JTEMB*. 2022;73:127034. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127034
9. Archived: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>. Erişim tarihi: 31.08.2023).
10. Irmak G. *Esansiyel trombositemi tanısıyla izlenen olgularda JAK2 gen mutasyonu, komplikasyonlar ve tedavi ilişkisinin değerlendirimi*. [Uzmanlık Tezi]. Bursa, Türkiye: T.C. Uludağ Üniversitesi/Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı; 2013.
11. Takagi M, Egawa T, Motomura T, et al. Interleukin-6 secreting pheochromocytoma associated with clinical markers of inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:507-509. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1160931.x
12. Sipahi H, Palabiyik ŞS, Balci S, Şahin G. Alüminyum toksisitesi ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri J Neurol*. 2015;10(1): 6-14.
13. Duyff RL. *The American Dietetic Association's Complete Food and Nutrition Guide*. Chronimed Publishing. Minneapolis - USA; 2000.
14. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. USA: The McGraw-Hill Companies Inc; 2005.
15. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J*. 2014;781857:1-16. doi: 10.1155/2014/781857
16. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, et al. Platelets are versatile cells: new discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(6):409-430. doi: 10.1080/10408363.2016.1200008.
17. Dibartola SP, Willard MD. *Disorders of phosphorus: hypophosphatemia and hyperphosphatemia. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier Health Sciences; 2011.
18. Alkan FA, Kariş D, Çakmak G, Ercan A. Analysis of Serum Nickel, Silicium, Arsenic and Boron in Smoking Individuals. *OJM*. 2021;43(4):374-381. doi: 10.20515/otd.886366
19. Ratnaik RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J*. 2003;79:391-396. doi: 10.1136/pmj.79.933.391
20. Pérez-Granados AM, Vaquero MP. Silicon, aluminium, arsenic and lithium: essentiality and human health implications. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(2):154-162.
21. Oyagbemia AA, Omobowaleb TO, Asenuga ER, et al. Effect of arsenic acid withdrawal on hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant defense system. *Toxicol Rep*. 2017;4:521-529. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.09.006
22. Saulle E, Riccioni R, Pelosi E, et al. In vitro dual effect of arsenic trioxide on hemopoiesis: Inhibition of erythropoiesis and stimulation of megakaryocytic maturation. *Blood Cells, Mol Dis*. 2006;36:59-76. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.10.005
23. Perkins C, Kim CN, Fang G, Bhalla KN. Bhalla, Arsenic induces apoptosis of multidrug-resistant human myeloid leukemic cells that express Bcr-abl or overexpress MDR, MRP, Bcl-2, or Bcl-Xl. *Blood*. 2000;95:1014-1021.

24. Tanören B, Parlattan U, Parlak M, et al. Determination of modifications in rat liver due to phthalate uptake by SAM, RS, and ICP-OES. *Anal Methods*. 2021;26(13):2926–2935.
25. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel Jb. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica*. 2014;99(4):620-628. Doi: 10.3324/haematol.2013.092684
26. Silvera SAN, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):7-27. doi: 10.1007/s10552-006-0057-z
27. Yang X, Tang Z, Li J, Jiang J. Esophagus cancer and essential trace elements. *Front Public Health*. 2022;16(10):1038153. doi: 10.3389/fpubh.2022.1038153
28. Axelrad AA, Eskinazi D, Correa PN, Amato D. Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia, *Blood*. 2000;96(10):3310-3321.
29. Howard MR, Ashwell S, Bond L, Holbrook I. Artefactual serum hyperkalaemia and hypercalcaemia in essential thrombocythaemia. *J Clin Pathol*. 2000;53:105-109. doi: 10.1136/jcp.53.2.105
30. Bayhan T, Ünal Ş, Kuşkonmaz B, et al. Pseudo-Electrolyte Imbalances among pediatric patients with essential thrombocythemia: single center experience. *Acta Medica*. 2016;5:65-67.
31. Delgado JA, Lopez B, Morell-García D, et al. Clinical thresholds for pseudohyperkalemia and pseudonormokalemia in patients with thrombocytosis. *EJIFCC*. 2022;33(3):233-241.
32. Goud A, Abdelqader A, Dahagam C, et al. Hypercalcemia and diffuse osteolytic lesions in a 45-year-old patient with myeloid sarcoma with megakaryocytic differentiation. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(2):30327. doi: 10.3402/jchimp.v6.30327.
33. Minder K, Ostermann G, Hochaus A, Höche D, Till U. Blood platelet calcium content and aggregation behaviour in myeloproliferative disorders and secondary thrombocytosis. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1988;115:461-464.
34. Önal H. Fosfat Metabolizması, *Çocuk Dergisi*. 2019;19(3):105-115.
35. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. *Am J Med Sci*. 1994;307(4):255-258. doi: 10.1097/00000441-199404000-00002
36. Niedzwiecki MM, Mechanisms of arsenic toxicity in humans: interplay of arsenic, glutathione, and DNA methylation in Bangladeshi adults. Columbia University, 2017
37. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180-183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
38. Ezeh PC, Lauer FT, MacKenzie D, et al. Arsenite selectively inhibits mouse bone marrow lymphoid progenitor cell development in vivo and in vitro and suppresses humoral immunity in vivo. *PLoS One*. 2014;9(4):e93920. doi: 10.1371/journal.pone.0093920
39. Kim K, Shin EK, Chung JH, Lim KM. Arsenic induces platelet shape change through altering focal adhesion kinase-mediated actin dynamics, contributing to increased platelet reactivity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020;391:114912. doi: 10.1016/j.taap.2020.114912