



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI: Uzm. Dr. Hayri POLAT

**PHILADELPHIA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK
MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA JAK2
MUTASYONU İLE SERUM HDL VE LDL KOLESTEROL
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yağmur BAŞHAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PHILADELPHIA KROMOZOMU NEGATİF KRONİK
MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA JAK2
MUTASYONU İLE SERUM HDL VE LDL KOLESTEROL
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yağmur BAŞHAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Uzm. Dr. Hayri POLAT

İstanbul - 2017

TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aldığım iç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta şefim Uzm. Dr. Hayri POLAT olmak üzere hocalarım Doç. Dr. Füsun ERDENEN, Doç. Dr. Esma ALTUNOĞLU, Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU, Uzm. Dr. Fethah SAMETOĞLU'na;

Tezimin birçok aşamasında bana yardımcı olan, ayrıca eğitimime katkıları olan hematoloji kliniği doktorları Doç. Dr. Osman YOKUŞ, Doç. Dr. Elif SUYANI, merhum Uzm. Dr. Fuat AYDINLI'ya;

Yetişmemde katkıları olan Uzm. Dr. Mecdi ERGÜNEY, Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI, Uzm. Dr. Sedat IŞIK, Uzm. Dr. Hasan ZERDALİ, Uzm. Dr. Şennur KÖSE, Uzm. Dr. Sibel GÜLÇİÇEK ve asistanlık süresince beraber çalıştığım diğer bütün dahiliye kliniği uzmanlarıma;

İç hastalıkları kliniğinde beraber çalıştığım Uzm. Dr. Ceyda ASLAN, Uzm. Dr. Baran AKAGÜNDÜZ, Uzm. Dr. Murat BULUNMAZ, Uzm. Dr. Burak ALKAÇ, Uzm. Dr. İlkey GÜLTÜRK, Uzm. Dr. Mustafa ÖZEL, Dr. Burak SARILAR, Dr. Rabia ÖZKABAĞCI, Dr. Zahide ÖNAL, Dr. Aysel ÜNVER'e ve servis arkadaşlığının yanısıra dostlarım olan Dr. Nurettin COŞKUN ve Dr. İdris BABAT'a ve ayrıca diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Benden sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve saygılarımla.

Dr. Yağmur BAŞHAN

İstanbul 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Myeloproliferatif Hastalıklara Genel Bakış	3
2.2. Myeloproliferatif Hastalıklarda Önemli Mutasyonlar	6
2.2.1. JAK2V617F mutasyonu	6
2.2.2. JAK2 EXON 12 mutasyonu	8
2.2.3. MPL mutasyonu.....	8
2.2.4. CALR mutasyonu	8
2.3. Polisitemia Vera(PV)	9
2.3.1. Tanı, Klinik, Laboratuar	9
2.3.2. PV mutasyon.....	12
2.3.3. PV prognoz	13
2.3.4. PV tedavi.....	14
2.4. Esansiyel Trombositoz(ET)	17
2.4.1. Tanı, Klinik, Laboratuar	17
2.4.2. ET Mutasyon.....	18

2.4.3.	ET Prognoz	19
2.4.4.	ET Tedavi	19
2.5.	Primer Miyelofibroz(PMF)	20
2.5.1.	Tanı, Klinik, Laboratuar	20
2.5.2.	PMF mutasyon	23
2.5.3.	PMF prognoz	23
2.5.4.	PMF TEDAVİ.....	24
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.	Hasta Grubu	29
3.2.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.2.1.	Tanı Kriterleri	30
3.2.2.	Splenomegali, JAK2-V617F Mutasyonu Tayini ve Kolesterol Düzeyi Sınıflaması	32
3.3.	Çalışma Planı	32
3.4.	İstatistiksel Analiz.....	33
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA.....	49
6.	SONUÇLAR.....	55
7.	KAYNAKLAR.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Janus; Mitolojik Roma Tanrısı	25
Şekil 2.	Janus Kinaz Domain Yapısı	26
Şekil 3.	STAT Protein Yapısı ve Çekirdek İçine Sinyal İletisi	27



KISALTMALAR

MPB	: Miyeloproliferatif bozukluklar
MPH	: Miyeloproliferatif hastalıklar
KML	: Kronik miyeloid lösemi
PV	: Polistemia vera
ET	: Esansiyel trombositemi
PMF	: Primer miyelofibrozis
JAK2	: Janus kinaz 2
AML	: Akut Miyeloblastik Lösemi
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
KMML	: Kronik miyelomonositer lösemi
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
PKA	: Protein Kinaz-A
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Epo	: Eritropoietin
TPO	: Trombopoietin
c-MPL	: Trombopoietin reseptörü
DNA	: Deoksiribonükleik asit
TGF	: Transforming growth factor
RT	: Reaktif trombositoz
BFU-E	: Burst forming unit-eritroid
CFU-E	: Colony forming unit-eritroid
Ph	: Philadelphia

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PVSG	: Polistemia vera çalışma gurubu
VWH	: von Willebrand hastalığı
32P	: Radyoaktif fosfor
IFN-α	: İnterferon-alfa
MCV	: kırmızı hücre hacmi
PO	: Per oral
allo-HKHN	: Allojenik hematopietik kök hücre nakli
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
TYK2	: Tirozin kinaz 2
JH	: Janus homoloji
FAK	: fokal adezyon kinaz
SOCS	: Suppressors of Cytokine Signaling
PIAS	: Protein Inhibitors of Activated STATs
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
rpm	: Devir/dakika
Htc	: Hematokrit
BK	: Lökosit sayısı
HM	: Hepatomegali
HT	: Hipertansiyon
FLT3	: FMS benzeri tirozin kinaz 3
LDL	: Low density lipoprotein
HDL	: High density lipoprotein
LDH	: Laktat dehidrogenaz

- HIF2a** : Hipoksi ile indüklenen faktör
- PHD2** : Prolil hidroksilaz domain içeren izoenzim2
- VHL** : Von hippel lindau
- EpoR** : Eritropoietin reseptörü



ÖZET

Philadelphia Kromozomu Negatif Kronik Myeloproliferatif Hastalıklarda JAK2 Mutasyonu ile Serum HDL ve LDL Kolesterol Düzeyleri Arasındaki İlişki

Giriş: JAK2 V617F mutasyonunun keşfi ile Philadelphia(BCR/ABL)-negatif myeloproliferatif neoplaziler (MPN) ve patogeneziyle ilgili bilgiler artmış, tanı algoritmaları daha gelişmiş ve tedavi için yeni seçenekler ortaya çıkmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda mutasyon sıklığı PV hastaları için % 90-95, ET hastaları için % 50-70 ve PMF hastaları için %40-50 oranında saptanmıştır. Yayınlarda kronik myeloproliferatif hastalıklarda topluma göre kolesterol düzeyi düşüklüğünün yüksek insidansı dikkat çekici bulunmuştur. Hipokolesterolemi sebeplerinin aydınlatılmasına yönelik ek çalışmalara duyulan ihtiyaçtan yola çıkarak bu durumun JAK2V617F mutasyonu ile ilişkisini irdeledik.

Amaç: KMPH (kronik myeloproliferatif hastalık)'larda izlemde karşılaşılan en önemli ve mortaliteyi artıran komplikasyonlardan biri trombotik fenomenlerdir. Serum lipid düzeylerinin düşüklüğüne rağmen arteriyel tromboz riski artışı söz konusudur. Bir çalışmada kontrolsüz yüksek hastalık aktivitesinin düşük LDL seviyesine eşlik ettiği; splenektomi veya hücre proliferasyonunun kemoterapi ile kontrol altına alınması veya splenik irradyasyonun bu anomaliyi geri çevirmekte olduğu gözlenmiştir. Plazma total ve lipoprotein kolesterol seviyeleri tanı ve hastalık aktivitesini değerlendirmede değere sahip olabilir görüşü oluşmuştur. Biz de bunun üzerine hastanemiz dahiliye ve hematoloji polikliniklerinde takipli hastalarımızda önce MPH'larda ortalama LDL-HDL kolesterol düzeyini sonra da JAK2-kolesterol ilişkisini araştırmayı hedefledik. Ek olarak da JAK2 V617F mutasyonunun bazı klinik verilerle (nötrofilik lökositoz, splenomegali, trombositoz, cinsiyet) ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaş ortalamaları 56±14.7 yıl olan 48 erkek 32 kadın toplam 80 Philadelphia kromozomu negatif kronik myeloproliferatif hastalık tanılı hasta dahil edildi.

Hastaların tanıları; % 45 esansiyel trombositoz, % 44 polisitemia vera, %11 primer myelofibrozu'du. Hastaların yaş, MPH tipi, JAK-2 pozitiflik durumu, splenomegali, tanı anı LDL ve HDL kolesterol düzeyleri, tanı anında nötrofili ve trombositoz gibi bulguları

dosyalardan retrospektif yöntemle taranıp değerlendirildi. Serum kolesterol düzeyini etkileyebilecek durumlar olarak kronik böbrek hastalığı olan, kronik karaciğer hastalığı olan, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, diyabetes mellitus tanısı olan, aspirin kullanmış veya kullanmakta olan, statin/fibrat gibi lipid düşürücü ajanlar kullanmış veya kullanmakta olan, antihipertansif ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca genel dahiliye polikliniklerine herhangi bir şikayeti ve bilinen kronik hastalığı olmadan rutin sağlık kontrolü amaçlı başvurmuş ve kolesterol düzeyleri ölçülmüş olan 40 hasta da retrospektif olarak incelendi, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Toplam hasta grubun LDL ve HDL kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.001$). JAK2 pozitif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130 dan düşük veya yüksek olması açısından anlamlı fark saptandı. JAK2V617F pozitif hasta grubun LDL'si 130 altında olma eğilimindeydi ($p<0.001$). JAK2V617F negatif hasta grubunun da LDL'si 130 altında olma eğilimindeydi ($p<0.003$). JAK2V617F mutasyonu varlığı veya yokluğu ile LDL düşüklüğü ve HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.2$; 0.8). Hem mutasyon pozitif grupta hem mutasyon negatif grupta hipokolesterolemi eğilimi gözlemlendi.

JAK2V617F pozitif total hasta grubunda ortalama nötrofil sayısının mutasyon negatif gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda total hasta grubunda ve ayrı ayrı PV, ET, PMF gruplarında serum kolesterol düzeyleri literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuştur. Bu durum daha fazla çalışmayla gösterilirse hipokolesterolemi ileride belki de MPH'lar açısından öngördürücü veya destekleyici bir kriter olarak kullanılabilir. JAK2V617F mutasyonu ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmamızda JAK2 pozitif grupla negatif grup arasında LDL, HDL kolesterol düzeyleri açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Anahtar sözcükler: hipokolesterolemi, JAK2V617F, myeloproliferatif hastalık

ABSTRACT

Relationship Between JAK2 Mutation and Serum HDL and LDL Cholesterol Levels in Chronic Myeloproliferative Diseases With Negative Philadelphia Chromosome

Introduction: With the discovery of the JAK2 V617F mutation, information on Philadelphia (BCR / ABL)-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) and their pathogenesis have been increased, diagnostic algorithms have further developed and new treatment options have begun to emerge. In the studies conducted, mutation frequency was determined as 90-95% for PV patients, 50-70% for ET patients and 40-50% for PMF patients. In the literature, the high incidence of low cholesterol levels in chronic myeloproliferative diseases was found to be remarkable compared to the population. We have investigated the relationship between this condition and the JAK2V617F mutation based on the need for additional studies to clarify the causes of hypocholesterolemia.

Objective: Thrombotic phenomenon is one of the most important complications encountered and increasing the mortality during follow-up in chronic myeloproliferative diseases (CMPDs). Despite the low serum lipid levels, there is an increased risk of arterial thrombosis. In one study, it was observed that the uncontrolled high disease activity was associated with a low LDL level, and splenectomy or cell proliferation controlled by chemotherapy or splenic irradiation was reversing this anomaly. The idea occurred that plasma total and lipoprotein cholesterol levels could have a value in diagnosis and assessing disease activity. We therefore first aimed to investigate the mean LDL-HDL cholesterol level and then the JAK2-cholesterol relationship in MPH for patients who are followed in our hospital's internal medicine and hematology outpatient clinics. In addition, we also investigated the association of JAK2 V617F mutation with some clinical data (neutrophilic leukocytosis, splenomegaly, thrombocytosis, gender).

Materials and Method: A total of 80 patients with the diagnosis of chronic myeloproliferative disease and negative Philadelphia chromosome, 48 males and 32 females with a mean age of 56 ± 14.7 years, were included in the study. Diagnosis of patients included 45% essential thrombocytosis, 44% polycythemia vera and 11% primer myelofibrosis.

Findings such as the age of the patients, MPH type, JAK-2 positivity, splenomegaly, LDL and HDL cholesterol levels at diagnosis, and neutrophilia and thrombocytosis at diagnosis were reviewed from the patient files and evaluated retrospectively. Conditions that may affect serum cholesterol levels including patients with a chronic renal disease, chronic liver disease, thyroid dysfunction, diagnosed with diabetes mellitus, who were using or using aspirin, lipid lowering agents such as statin/fibrates, and antihypertensive drugs were excluded from the study.

Also, 40 patients applied for routine health checkup to internal medicine outpatient clinics without a complaint or known chronic disease and whose cholesterol levels were measured were retrospectively studied and included in the study as a control group.

Results: The LDL and HDL cholesterol levels of the total patient group were significantly lower than in the healthy control group ($p=0.001$). A significant difference was found between the JAK2 positive patient group and the healthy control group in terms of LDL levels lower or higher than 130 mg/dL. The JAK2V617F positive patient group tended to have an LDL level below 130 mg/dL ($p<0.001$). The JAK2V617F negative group also tended to have an LDL level below 130 mg/dL ($p<0.003$). There was no significant relationship between the presence or absence of JAK2V617F mutation and low LDL and low HDL ($p=0.2$; 0.8). A tendency to hypocholesterolemia was observed in both mutation-positive group and mutation-negative group. The mean number of neutrophils in the JAK2V617F positive total patient group was significantly higher than the mutation negative group ($p=0.05$).

Conclusion: In our study, serum cholesterol levels in total patient group and in PV, ET, PMF groups separately were found to be low in line with the studies in the literature. If this is demonstrated by further studies, hypocholesterolemia may be used as a predictive or supportive criterion for MPDs in the future. In our study investigating the relationship between JAK2V617F mutation and cholesterol levels, there was no significant difference between JAK2 positive group and negative group for LDL and HDL cholesterol levels.

Key Words: JAK2V617F, myeloproliferative disease, hypocholesterolemia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myeloproliferatif neoplazmlar(MPN) bir ya da daha fazla myeloid serinin proliferasyonu ile karakterize klonal hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Polisitemia vera(PV), esansiyel trombositoz(ET) ve primer myelofibrozu(PMF) özellikle JAK2V617F(+) janus kinaz 2 mutasyonuna sahip klasik Ph negatif MPN'lerdir. JAK2 (Janus kinaz 2) exon 14 mutasyonunun keşfi ile Philadelphia(Ph)negatif kronik MPH'lerde patogenezele ilgili bilgiler artmış, tanı algoritmaları gelişmiş ve tedavi için yeni seçenekler ortaya çıkmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda mutasyon sıklığı PV hastaları için % 90-95, ET hastaları için % 50-70 ve PMF hastaları için % 40-50 oranında saptanmıştır. MPH'larda serum lipid düzeylerinin düşüklüğüne rağmen önemli oranda tromboz riski artışı söz konusudur. Normal popülasyona göre daha düşük olan serum lipid düzeylerinin bu hastalıkları öngördürmede etkisi henüz belirsizdir. Çalışmalarda kontrolsüz yüksek hastalık aktivitesinin düşük LDL seviyesine eşlik ettiği, plazma total ve lipoprotein kolesterol seviyelerinin tanı ve hastalık aktivitesini değerlendirmede değere sahip olabileceği, JAK2V617F sinyalinin lipid depolarına etkili olduğu ve statinlerin MPN'de potansiyel terapötik yaklaşımda etkili olabileceği öngörülerini ortaya atılmıştır. Yeni çalışmalarla da bu bulguların desteklenmesi gerekliliği ifade edilmiştir.

JAK2-kolesterol ilişkisini araştırmayı hedefleyen çalışmamızda 01.01.2007-01.09.2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde Philadelphia negatif(bcr-abl negatif) kronik myeloproliferatif neoplazm (polisitemi vera, esansiyel trombositoz ve primer myelofibrozu) tanısı-kemik iliği biopsi sonuçlarıyla doğrulanarak-konulmuş olan 80 hasta retrospektif olarak JAK2 V617F mutasyonu varlığı, tanı anı LDL kolesterol düzeyi, tanı anı HDL kolesterol düzeyi,

splenomegali, tanı anı nötrofili varlığı, tanı anı trombositoz varlığı, yaş, cinsiyet açısından incelendi ve sonuçlar daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Myeloproliferatif Hastalıklara Genel Bakış

Kronik myeloproliferatif hastalıklar(KMPH) farklılaşma ve olgunlaşma kusuru olmadan proliferasyon bozukluğu ile karakterize hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Her KMPH bir hücre dizisinin daha baskın olarak proliferasyonu ile karakterizedir ancak çoğunlukla diğer serileri de etkileyen örtüşmeler söz konusudur.

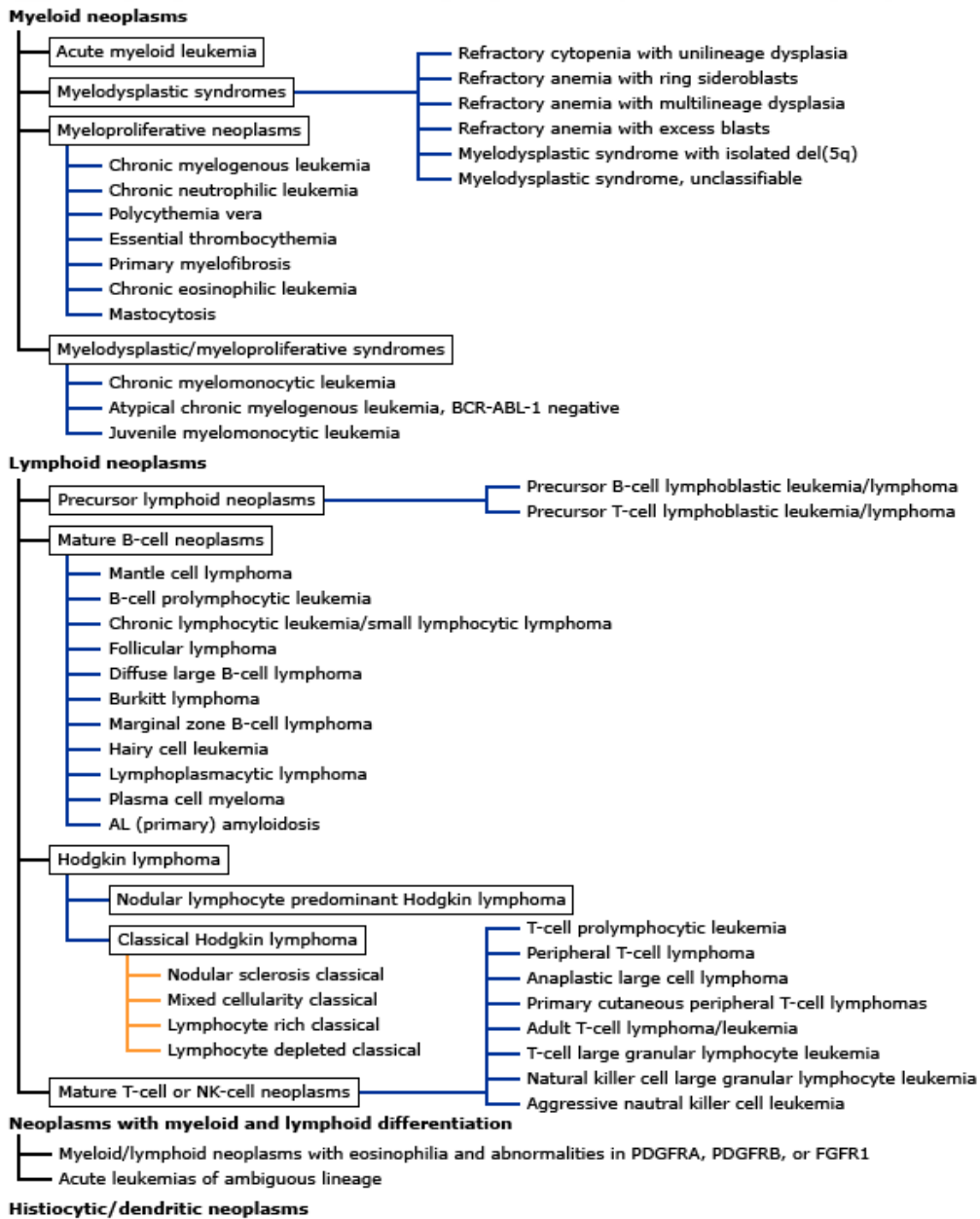
Hematolojik maligniteler etkilenen hücre naturu açısından lenfoid ve myeloid kökene ayrılarak sınıflandırılırlar, kendi içlerinde de blast(immatür öncül hücre) oranına göre akut ve kronik olarak ayrılırlar. Myeloid hematolojik maligniteler akut myeloid lösemiler(kemik iliğinde %20 ve üstünde blast oranı) ve kronik myeloid maligniteler/hastalıklar olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır(Tablo 1). Kronik myeloid hastalıklar çeşitli klinikopatolojik antitelerden oluşmaktadır; bu grup overlap sendromları ve eosinofilinin eşlik ettiği myeloid neoplazmlar da bulunmak üzere esasen myelodisplastik sendromlar(MDS) ve myeloproliferatif hastalık/bozukluklardan(MPH) oluşmaktadır(1, 2, 3).

MDS; monositozla veya monositoz olmadan çeşitli derecelerde periferik kan hücre sitopenileriyle birlikte displastik kemik iliği hiperplazisi (veya bazen hipoplazisi) ile karakterizedir. MDS'de kemik iliği hiperplazisi ve periferik sitopenilerin birlikteliği paradoksu intramedüller myeloid öncül hücrelerin artmış apoptozu yani diseritropoiez/disgranulopoiez ile açıklanmaktadır.

MPH'lar; MDS'nin aksine displazi içermezler, 2008 WHO klasifikasyon sistemine göre tipik ve atipik MPH'lar olarak iki ana grupta tanımlanmışlardır.

Klasik(tipik) MPH'lar kronik myeloid lösemi(KML), polisitemia vera(PV), esansiyel trombositoz(ET), primer myelofibroz(PMF), kronik nötrofilik lösemi, kronik eosinofilik lösemi, mastositozdan oluşmaktadır. Atipik MPH'lar MDS veya klasik MPH sınıfına girmeyen kronik myelomonositik lösemi(KMML), juvenil myelomonositik lösemi(JML), atipik KML ve sınıflandırılmayan MDS/MPH'dan oluşmaktadır ki bu grup myeloproliferatif/myelodisplastik overlap sendromları olarak da ifade edilir(4).

WHO 2008 Hematolojik Maligniteler Sınıflaması(Tablo 1)



Bazı PV, ET, PMF olgularının ailesel kümelenme karakteri gösterdiği bulunmuştur. Ailesel hastalığı olan bu hastalar sporadik vakalara göre kendi içlerinde benzer seyre ve benzer komplikasyonlara sahiptirler. Bu olgularda JAK2 mutasyonu predispozan bir faktör olarak görünmemektedir(5).

Tipik MPH grubunda resiprokal kromozom translokasyonu ile karakterize olan tek hastalık KML'dir, bu translokasyon t(9;22)(bcr/abl) kromozom 9 ve 22 arasındadır. Bu translokasyonla ortaya çıkan Philedelphia(Ph) kromozomu olguların %95-99'unda gösterilebilir(6). Geride kalan olgularda ise t(9;22) yine floresan in situ hibridizasyon(FISH) veya revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu(RT-PCR) yardımıyla gösterilebilmektedir(7).

PV, ET, PMF grubu Ph negatif (BCR/ABL negatif) klasik MPH grubu olarak adlandırılmaktadır ve 2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanmasından sonra tanısal kriterlerinde güncellemeler yapılmıştır. MPH şüphesi varlığında artık ilk tanısal adım olarak mutasyon analizleri yapılmaktadır(8, 9).

JAK2 mutasyonu mevcudiyeti ve azalmış eritropoietin (Epo) seviyelerinin eşlik ettiği yüksek hematokrit değeri olan olgular PV tanısı alır. ET, bir dışlama teşhisi olup PV, KML, MDS veya PMF olarak tanımlanamayan bir olgudaki otonom, klonal trombositozu temsil etmektedir. PMF ise diğer bir MPH ile ilişkilendirilemeyen kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir(6, 8).

MPH'ler içerisinde artmış eritrosit kitlesi PV için spesifik olsa da, KML ve MDS olgularının, ET tanısı düşündürülen izole trombositoz veya PMF ile karışabilecek izole miyolefibroz ile prezente olmaları mümkündür. Sonuç olarak laboratuvar değerlerinde ve klinik yansımalarında örtüşmeler olabildiğinden dolayı MPH düşünülen tüm olgularda t(9;22) varlığını dışlamaya yönelik sitogenetik inceleme ve dismyelopoez(MDS) ayrımı için kemik iliği morfolojik incelemesi yapılmalıdır(9).

MPH grubunun seyrinde görülebilen 4 ana komplikasyon: blastik(malign/lösemik) transformasyon, myelofibroz, tromboz ve kanamadır(10, 11). Yapılan çalışmalarda en yüksek tromboz insidansı PV grubunda, en yüksek kanama insidansı PMF ve ET grubunda, en yüksek blastik dönüşüm insidansı tedavi edilmeyen KML grubunda bulunmuştur.

Hemorajik olaylar genelde hafif seyirlidir, spontan hemorajiler açısından özellikle yüksek platelet sayıları olan hastalar dikkatli izlenmelidir, buna edinsel von willebrand hastalığı ve platelet fonksiyon bozukluğu sebep olmaktadır, bu durum özellikle aspirin profilaksisi başlarken dikkate alınmalıdır. Trombotik komplikasyonlar eritromelalji(extremitelerde ağrılı kızarıklık), bulanık görme, baş ağrısı gibi mikrovasküler tıkanıklıklar veya büyük arteryel-venöz trombozlar şeklinde görülebilmektedir. Bu önemli komplikasyonlar dışında hayat kalitesini bozan halsizlik, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı, kemik ağrısı gibi semptomlar da MPH'larda sıkça görülebilmektedir(12).

MPH'lar büyüme faktörlerine gereksinimi olmadan spontan proliferen olan hematopoetik koloni oluşumu ile karakterizedir. PV hastalarında azalmış eritropoetin(epo) düzeyleri buna kanıt oluşturmaktadır. Ancak büyüme faktörleri MPH ilişkili miyelofibroza katkıda bulunmaktadır(6, 13).

2.2.Myeloproliferatif Hastalıklarda Önemli Mutasyonlar

Hangi tip mutasyon olursa olsun PV, ET, PMF grubunda(Ph negatif KMPH) JAK-STAT sinyal yolağı upregüle olmakta ve bu durum KMPH patogenezinin temelini oluşturmaktadır.

Ph negatif KMPH'larda keşfedilmiş olan 3 ana mutasyon JAK2, CALR ve MPL mutasyonlarıdır, saptanabilen diğer mutasyonlarsa LNK, CBL, TET2, CSF3R, SETBP1, KITD816V, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2, DNMT3A'dır.

JAK2V617F mutasyonunun yüksek sıklığının KMPH dışında ring sideroplastlı ve trombositozlu refrakter anemi(RARS-T) olarak adlandırılan MDS/MPH özellikli hastalıkta da görüldüğü bilinmektedir(14).

2.2.1. JAK2V617F mutasyonu

2005 yılında JAK2V617F mutasyonunun tanımlanması MPH patogenezinin anlamamızda önemli bir dönüm noktası oldu. Janus kinaz ailesi JAK-STAT yolağı ile sitokin aracılı sinyallerin dönüşümünü sağlayan bir grup tirozin kinazdır. JAK ailesi JAK1, 2, 3 ve TYK2 olmak üzere 4 kinazdan oluşur. Bunlar hücrenin sitozolik kısmındaki sitokin reseptörlerine bağlıdır. JAK'ların yapısında birbirinin aynısı 2 adet fosfat transfer edici bölge

bulunur. Bunlardan biri kinaz aktivitesi gösterirken diğeri negatif yönde regülasyondan sorumludur. Reseptöre bağlanma sonrasında fosforillenmesi ve aktive olması ile reseptörde yapısal değişikliğe sebep olur. Aktive JAK2 reseptörün sitozolik parçasını fosforilleyerek intraselüler sinyal şelalesini başlatıp hücreyi proliferasyona götürür.

JAK2 genindeki bir mutasyonun fare modellerinde sürekli tirozin fosforilasyon aktivitesine yol açarak sitokine aşırı duyarlılık ve eritrositozu indüklediği gösterilmiştir(15, 16). JAK2V617F mutasyonu JAK2'nin exon 14'ünde JH2 parçasındaki 617.kodonundaki valinin fenilalanin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. Bu değişim kinaz domainini negatif regüle ederek epo reseptör sinyalizasyonunda rol alan JAK-STAT ve diğer yolakların sitokinden bağımsız olarak aktivasyonuna yol açar. Bu mutasyon PV'da %95, ET'da %50-70, PMF'da %40-50 oranında görülmektedir(17, 18, 19).

JAK2V617F mutasyonlu ET hastaları genelde daha ileri yaşlı, daha yüksek tromboz riskine sahip hastalardır(20).

JAK2V617F mutasyonunun KML, MDS, kronik miyelomonositik lösemi, sistemik mastositoz, kronik nötrofilik lösemi gibi diğer kronik miyeloid bozukluklarda çok nadir olmakla birlikte, MPH sonrası ortaya çıkan AML hastalarında bulunabilmesi mutasyon ile klasik BCR/ABL negatif MPH'lar arasında spesifik bir bağlantıya işaret eder. Sonuç olarak bu mutasyonun varlığı veya yokluğu PV ile sekonder eritrositoz, ET ile reaktif trombositoz ayırımı açısından oldukça değerlidir(21).

JAK2V617F mutasyonu KMPH dışında özellikle ring sideroblastlı ve trombositozlu refrakter anemi(RARS-T) olarak adlandırılan MDS/MPH özellikli hastalıkta da %50 kadar yüksek sıklıkta görülmektedir(22).

Kantitatif yöntemler, JAK2 V617F mutasyonu allel yükünü daha iyi saptaması ve tedaviye yanıtın moleküler takibindeki avantajları yönlerinden daha çok tercih edilebilir(19, 21).

JAK2V617F mutasyonu ayrıca günümüzde Budd-Chiari sendromu tanısı konulan her hastada bakılması önerilen bir mutasyondur(23, 24, 25).

2.2.2. JAK2 EXON 12 mutasyonu

Bazı nadir JAK2V617F mutasyonu bulunmayan PV hastalarında bir diğer somatik kazanılmış mutasyon JAK2 exon 12 mutasyonudur. JAK2V617F mutasyonu gibi etki gösterir. Ailesel olgularda gözlenmektedir. ET ve PMF hastalarında gözlenmez. JAK2 exon 12 mutasyonlu PV hastaları JAK2V617F mutasyonlu olgulara kıyasla daha genç yaş ve eritroid myelopoez predominansı ile ilişkili bulunmuştur(26).

JAK2 exon 12 mutasyonu ayrıca PV hastalarında miyelofibroza gidişle ilişkili bulunmuştur(27).

2.2.3. MPL mutasyonu

Birçok MPL (Miyeloproliferatif Lösemi Virüs Onkojen) mutasyonu exon 10 üzerinde tanımlanmıştır. 515.kodon üzerindeki triptofanın lösin, lizin, asparajin veya alanin ile yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu yer değiştirme mutasyonlarından sonra reseptörün(trombopoetin reseptörü=mpl) inhibisyon mekanizması kaybolarak hücrede anormal proliferasyon olur. Bu mutasyonlar(MPL W515I – W515K) JAK2V617F mutasyonu (-) ET ve PMF olgularının %3-5'inde görülmektedir. PV'da görülmez(28).

2.2.4. CALR mutasyonu

Calretikülün primer olarak endoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum bağlayıcı protein kompleksidir; ancak ayrıca çekirdek, hücre membranı ve ekstrasellüler matrikste de bulunur. Calretikülün geni 19.kromozomdadır. CALR mutasyonu JAK2 veya MPL mutasyonları olmayan ET ve PMF hastalarında görülebilmektedir. ET hastalarında %15-25 oranında görülür. ET düşünülerek JAK2 mutasyonu bakılmış ve negatif saptanmış vakalarda tanısal amaçlı CALR mutasyonu ve gerekirse sonrasında MPL mutasyonu bakılması uygun bir yaklaşımdır(29). ET hastalarının yaklaşık %15'i üç ana mutasyonun hiçbirisine sahip değildir yani triple negatiftir. CALR mutasyonu bulunan ET hastaları JAK2 mutasyonu taşıyanlara göre daha düşük tromboz riskine sahip bulunmuşlardır(30, 31).

2.3.Polisitemia Vera(PV)

2.3.1. Tanı, Klinik, Laboratuvar

PV başta kırmızı kan hücreleri olmak üzere her üç hematopoietik hücre serisinin de aşırı üretimi ile görülebilen, kazanılmış miyeloproliferatif bir bozukluktur. Her yaşta görülebilsede özellikle 50-70 yaşlarda ortaya çıktığı görülür ve erkek üstünlüğü vardır. Yıllık sıklığı 0,5-2/100.000'dir(32, 33).

PV olgularının kemik iliği örneklerinden elde edilen kolonilerde normal Epo duyarlılığı olan "burst forming unit-eritroid" (BFU-E) kolonilerinin yanı sıra Epo olmadan çoğalan koloniler de gösterilmiştir(34, 35, 36).

Son yıllarda Philadelphia kromozomu negatif [Ph (-)] kronik MPH'lerde JAK2V617F mutasyonunun tanımlanması PV patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tanı kriterlerinde revizyona gidilmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur.

Hastalığın progresyonu ile kemik iliğinde gözlenen fibroblast birikimi ise anormal klonun bir parçası olmayıp, muhtemelen çoğalan megakaryositlerin ürettiği platelet derived fibroblast growth factor (PDGF) etkisine bağlıdır.

PV tanısı için günümüzde WHO 2008 tanı kriterleri kullanılmaktadır, bunun için major(iki adet) ve minor(üç adet) kriterler belirlenmiştir. Tanı için iki major kriterle birlikte bir minor kriter veya ilk major kriterle birlikte iki minor kriter bulunmalıdır.

MAJOR KRİTERLER:

1.Hemoglobin(Hb) düzeyinin erkeklerde >18.5g/dl, kadınlarda >16.5g/dl olması veya Eritroid kitle artışının diğer bulguları(demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak en az 2g/dl'lik artışın varlığında erkekte>17g/dl, kadında>15g/dl Hb varlığı veya eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerden >%25 daha fazla artması veya yaş-cinsiyet-yaşanılan yerin rakımına göre belirlenen referans aralığının 99 persentil üzerindeki Hb/Hct değeri).

2.JAK2V617F veya JAK2 Exon12 gibi fonksiyonel olarak benzer mutasyonun varlığı.

MİNOR KRİTERLER:

1.Yaşa göre hipersellüler kemik iliği, belirgin eritroid-granulositik-megakaryositik proliferasyon ile karakterize panmiyelozis.

2.Serum epo(eritropoietin) düzeyinin düşük oluşu.

3.İn vitro endojen eritroid koloni formasyonu.

2014 yılında bu kriterlerin yeniden düzenlenmesine ilişkin WHO kriterlerine önerilerde bulunuldu, bu önerilere göre 3 major ve 1 minor kriter oluşturuldu ve tanı için 3 major kriterin olması veya ilk 2 major kritere minor kriterin eklenmesi önerildi(20). 1.Major kriter: Hb düzeyinin erkekte >16.5g/dl, kadında >16g/dl olması veya Hct düzeyinin erkekte >49%, kadında >48% olması. 2.Major kriter: Kemik iliği biopsi morfolojik bulguları. 3.Major kriter: JAK2 mutasyonunun varlığı. Minor kriter: Serum epo düzeyinin düşüklüğü. Ancak günümüzde halen tanı için WHO 2008 kriterleri kullanılmaktadır.

PV'dan özellikle şüphelenilmesi gereken durumlar eritrositozu olan ve arteryel oksijen saturasyonu >92% olan hastalar, akuajenik kaşıntısı olan hastalar, hepatik-portal-splenik ven trombozu(özellikle 45 yaş altı kadınlarda görülürse) tablolarıdır(37).

JAK2 mutasyonunun saptanmaması PV şüphesini azaltır; ancak yine de şüphenin devam etmesi halinde kemik iliği biopsisine başvurulur.

Birçok hasta asemptomatik olabilmektedir, bu hastalar rastlantısal saptanan eritrositozun tetkiki sonucunda tanı alırlar. Konjenital ve edinsel eritrositoz(polisitemi) sendromları ayırıcı tanıya girer.

Konjenital polisitemi olgularında VHL (von hippel lindau), EPOR (epo reseptörü), HİF2a (hipoksi ile indüklenen faktör), PHD2 (prolil hidrosilaz domain içeren izoenzim2) içeren mutasyon taramaları yapılır.

Polisitemik bir erişkinin değerlendirilmesinde önerilen ilk tanısal adım serum epo düzeyi ile birlikte JAK2V617F mutasyonu bakılmasıdır. Kemik iliği biopsisi özellikle gizli PV (mutasyon negatif) ile JAK2 mutasyonlu ET'u ayırt etmede oldukça yardımcıdır(38, 39).

Baş ağrısı, halsizlik, kaşıntı, baş dönmesi, kulak çınlaması, terleme PV'da sık karşılaşılan yakınmalardır. Bazı hastalar için özellikle sıcak bir banyodan sonrası görülen kaşıntı ön plandaki semptom olabilir. Bu durumun sebebi olarak özellikle bazofil sayısındaki artışa ikincil histamin salınımı öne sürülmektedir. El ve ayaklarda ağrılı yanmalı kızarıklık olarak tanımlanan ve vazomotor bir bozukluk olan eritromelalji ET seyrinde daha sık karşılaşılsa da, trombosit sayısının yüksek seyrettiği PV olgularında da görülebilmektedir(32).

PV'de fizik muayene bulguları olarak plethora, splenomegali(%35-60)ve hepatomegali dikkati çeker. Splenomegaliye bağlı erken doygunluk hissi oluşabilir. Erken doygunluk ve artmış proliferasyon hızı nedeniyle metabolik aktivitenin hızlanmasına bağlı kilo kaybı olabilir. PV'de, histamin düzeylerinde ve mide asiditesinde artış nedeniyle peptik ülserler gelişebilir. Budd Chiari veya mezenter ven trombozu karın ağrısına neden olabilir. Serum viskozitesindeki artış kan basıncında yükselmelere neden olabilir. Daha az rastlanan bulgular ise kaşıntı nedeniyle deride oluşan ekskoriyasyonlar, eski trombotik olaylara bağlı olan deri üzerindeki lekelenmeler, optik fundus venlerinde tıkanmalar ve gut artriti(veya kronik gut tofüsü)olarak bildirilmektedir(32).

Kemik iliği incelemesi WHO kriterlerinde belirtildiği gibi, megakaryositler başta olmak üzere, her üç seri elemanlarının arttığı panhiperplaziyi gösterir. Değişen derecelerde retikülin artışı bulunabilir. Kemik iliği demir depoları çoğunlukla tükenmiştir(34, 36).

PV hastalarında major morbidite-mortalite nedeni hastaların %30-40'ında görülebilen arteriyel-venöz trombozlardır. Daha sıklıkla arteriyel tromboz(svo, tia, mi) görülmektedir. Venöz trombozlarda ise splanknik alan damarlarının tutulumu ön plandadır(özellikle oral kontraseptif kullanan genç kadınlar)(40, 41).

MPH grubunda korkulan bir diğer komplikasyon da akut lösemiye transformasyondur, bu risk KML(efektif tedavi almayan) grubunda en yüksekken(%90) ET grubunda en düşük(<%5)'tür. PV'da akselere faza gidiş oranı yaklaşık %5-10'dur ki bu blastik dönüşüm miyelofibroz gelişenlerde daha yüksektir. Mutasyonların blastik dönüşüme katkısı veya ilişkisi olduğu gösterilememiştir. AML'ye transforme olgular genelde tedaviye dirençli olurlar. PV'da miyelofibroza dönüşüm %10-25 arasındadır.

PV'nin en temel laboratuvar bulgusu artmış hemoglobin ve eritrosit sayısıdır. Eskiden major tanı kriterleri içerisinde gösterilen artmış eritrosit kitlesi, pahalı ve standardizasyonu zor bir işlem olduğundan güncel pratikte yerini hemoglobin artışına bırakmıştır. PV'de eritrosit morfolojisi normaldir; ancak demirin artmış eritrosit kitlesine transferi, gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı ve hiperviskozite nedeniyle uygulanan flebotomilere ikincildir. Demir eksikliğinin eşlik ettiği olgularda hipokromi, mikrositoz ve poikilositoz izlenebilir, serum demir ve ferritin seviyeleri azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış olarak saptanır. Postpolisitemik miyeloid metaplazi fazında ise belirgin anizopoikilositoz ve gözyaşı damlası şeklinde eritrositler gözlenir. PV'de hücre döngüsünden ileri gelen hiperürisemi gut hastalığı yatkınlığına neden olabilir. Serum LDH düzeyi yüksek saptanabilir. Serum vitamin B12 seviyesi PV'da lökosit kaynaklı transkobalamin artışı sebebiyle belirgin olarak yükselebilir. Trombositlerdeki artış nedeniyle trombositlerden salınan potasyuma bağlı psödohiperkalemi bulunabilir. Hematokritteki artış nedeniyle tüpteki plazma ve antikoagülan oranında azalmaya bağlı protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında yalancı olarak uzama saptanabilir(33,37). PV'de nötrofili hastaların çoğunda mevcut olup, lökosit sayısı genellikle 10-20bin/ μ L aralığındadır. WBC morfolojisi sıklıkla normal olmakla birlikte seyrek olarak gözlenen miyelosit ve metamiyelositlere hastalığın ileri safhalarında daha çok rastlanır. Lökosit alkalin fosfataz düzeyi artmıştır. Lökositozun PV ilişkili tromboz için risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmıştır. Hastaların yarısında trombositoz bulunur ve bazen bir milyon/ μ L değerlerini aşabilir. Trombosit morfolojisi de normaldir. Kazanılmış von Willebrand hastalığı (VWH) PV ve diğer miyeloproliferatif bozukluklarda gözlenebilen kalitatif bir trombosit bozukluğudur. Bu hastalarda kongenital tip2 VWH'dekine benzer şekilde von Willebrand faktör multimerlerinin kaybı söz konusudur. Kazanılmış VWH trombositozun derecesi ile ilişkilidir, trombosit sitoreduksiyonu ile ortadan kalkar(32).

2.3.2. PV mutasyon

Yapılan araştırmalar JAK2 V617F exon 14 mutasyonunun sağlıklı kişiler ve sekonder polistemisi olan kişilerde bulunmamakla birlikte, PV tanısı olan kişilerde % 95-97 oranında saptandığını ortaya koymuştur(42, 43). Dolayısıyla JAK2 V617F mutasyon analizi sekonder polistemiler ile PV arasında net bir ayırım yapmaya olanak sağlar.

Dikkat çekici bir başka nokta ise yüksek mutasyon seviyeleri ile yüksek granulosit sayıları arasında saptanan ilişkidir(44). Bu bulgu lökositozu olan hastalardaki yüksek tromboz sıklığını açıklamaya yardım edebilir(45).

Tüm PV hastalarının kromozom 9p24 bölgesinde lokalize olan JAK2 geninde exon 14 veya 12 olmak üzere mutasyon varlığının olabileceği saptanmıştır(46). Exon 14 V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda exon 12 mutasyonuna rastlanmamıştır(43).

2.3.3. PV prognoz

PV tedavi edilmediğinde ortalama yaşam süresini azaltan bir hastalıktır ve olası nedenler arasında kardiyovasküler ölümler başı çekmektedir(47, 48). Ölüm sebepleri arasında tromboz % 29 ile ilk sırada bulunurken, hematolojik maligniteler % 23, hematolojik olmayan maligniteler % 16 hemorajiler %7 ve miyelofibroz gelişimi % 3 olarak kaydedilmiştir(32). PV tanısı olan ve tedavi edilmeyen semptomatik hastaların ortalama sağkalım süresi 6 ile 18 ay arasında kabul edilirken, tedavi ile bu süre 10 yılın üzerine çıkmaktadır(49).

Hiperviskoziteye bağlı trombotik komplikasyonlar başta akut koroner sendrom(mi) ve inme(svo) olmak üzere, derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hepatik ven trombozu(budd-chiari) şeklinde görülebilir(32). Klinik çalışmalar ileri yaş (> 60) ve geçirilmiş tromboz öyküsü varlığının kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur(47, 49). Ayrıca lökosit sayısının>15bin olması da bağımsız bir risk faktörüdür(50).

PV'de hastalığın miyeloid metaplazili miyelobroza veya lösemiye (AML veya MDS) dönüşümü de diğer mortalite nedenleridir(47). İleri yaşın (> 70 yıl) ve hidroksiüre dışındaki sitoredüktif ilaçlarla(busulfan, klorambusil, pipobroman, P-32) tedavi edilmiş olmanın akut lösemi ya da MDS gelişimi için anlamlı risk oluşturduğu saptanmıştır(49, 51). Sekonder miyelofibroz(% 10-25 oranıyla) gelişimi için ise ileri yaş (> 60) ve hastalığın süresi(>10yıl) risk oluşturmaktadır(49, 50).

2.3.4. PV tedavi

PV'de tedavideki amaç hastanın semptomlarının ortadan kaldırılması, uzun dönem komplikasyonların (trombotik olaylar, kanama, miyelofibroz, akut lösemi ve diğer maligniteler) önlenmesidir(51). Ancak uygulanan medikal tedaviler küratif değildir, AML veya miyelofibroz transformasyonlarını engelleyemez, bu durumda esas amaç trombohemorajik komplikasyonları önlemektir(52).

İlk hedef, trombotik komplikasyonları önlemek ve flebotomi ihtiyacını ortadan kaldırmak olmalıdır. Flebotomi hiperviskoziteyi azaltmak amacıyla aralıklı olarak kullanılabilir ancak tek başına flebotominin trombotik komplikasyonlardan yeterince korumadığı görülmüştür(32).

PV tedavi planı yaparken hastalar öncelikle risk grubuna göre sınıflandırılır; >60 yaşında olan veya tromboz öyküsü olan hastalar “yüksek risk grubuna” girer ve bu hastalara sitoredüktif tedavi başlanır. Yüksek risk grubuna girmese de platelet sayısı 1,500,000/mm³ olan hastaların, flebotomiyi tolere edemeyen ciddi semptomatik-progresif lökositozlu veya progresif splenomegalili hastaların da sitoredüktif tedavi endikasyonu bulunmaktadır(53, 54).

Risk grubuna bakılmaksızın tüm PV hastalarına eğer kontrendikasyonu(intolerans veya majör kanama öyküsü) yoksa ve platelet sayısı bir milyonun üzerinde değilse düşük doz aspirin(75-100mg/gün)profilaksisi başlanır(bundan daha yüksek dozlardan kaçınılmalıdır). PV tanılı tüm hastalara hedef hct(hemotokrit) düzeyine ulaşmak için aralıklı flebotomi uygulanır; ancak flebotominin sebep olduğu demir eksikliği için demir replasmanı yapılmamalıdır. Erkeklerde <45%, kadınlarda <42% hct düzeyi hedeflenir.

Sitoredüktif tedavide ilk tercih ajan hidroksiüre(gebelik dışında), ikinci tercih ajanlar interferon alfa ve busulfandır. Hidroksiürenin kullanıma girmesinden sonra, lökomojenik etkileri nedeniyle, başta busulfan olmak üzere diğer myelosupresiflerin kullanımı ön planda önerilmemektedir.

Semptomatik hiperürisemisi veya hiperürikoürisi olan hastalara günlük oral 300 mg allopurinol uygulanır.

Hipertansiyon PV'ye sıklıkla eşlik eder. Flebotomi uygulamaları ile yüksek kan basıncı kontrol altına alınmaz ise, gerekli medikal müdahalelere başvurulur.

HİDROKSİÜRE:

Ribonukleotid reduktaz inhibitörü olan bir antimetabolit ilaçtır. KMPH'lar(yüksek riskli ET, yüksek riskli PV, dirençli KML) dışında kullanım yerleri:

AML'de sitoredüksiyon amaçlı,

Orak hücreli anemide(HgbF düzeyini artırarak) ağrılı kriz sıklığını ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak amaçlı, Hipereosinofilik sendrom, Meningioma, Lokal ileri baş-boyun karsinomunda KRT ile birlikte(55).

İlaç her üç seride de baskılanmaya neden olur. Tromboz riskini azaltır, dalak boyutunu küçültür. 15mg/kg dozuyla tedaviye başlanır, 15-20mg/kg dozuyla idame edilir.

Etkisini 3-5 günde göstermeye başlar. MCV yükselişi tipiktir. Gebe, emziren, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar hariç sitoredüktif tedavide ilk tercih ilaçtır.

Uzun süre kullanımda %10 hastada direnç-intolerans gelişebilmektedir(56). Atılım böbrektendir, GFR<50 ise doz %50 azaltılır, diyalize giren hastalarda ilaç dializ sonrası alınmalıdır.

Myelosupresyon yaptığı için nötrofil sayısı<2500/mm³, trombosit sayısı<100000/mm³ olursa tedaviye en az 3 gün ara verilip değerler yükselince tedaviye tekrar başlanabilir(57).

Tedavi ile hematokritin flebotomisiz %45'in altına inmesi, platelet sayısının 400,000/mm³ altına inmesi, wbc sayısının 10,000/mm³ altına inmesi, hastalık ilişkili semptomların olmaması ve normal dalak boyutuna ulaşılmış olması ve tüm bunların en az 3 ay süreyle devam etmesi komplet yanıt olarak adlandırılır(58).

Akut lösemi sıklığında anlamlı artış yaptığı gözlenmemiştir(32, 59). Uzun süreli hidroksiüre tedavisi alan hastalarda AML/MDS gelişme riski düşük olarak gözükmemektedir(60).

ANAGRELİD:

Megakaryosit gelişiminin postmitotik safhalarını inhibe eden kinazolin türevi trombositopenik bir ilaçtır. 2 mg/gün (0.5 mg po, 6 saatte bir) dozunda ET hastaları ve trombositozun kontrol edilemediği PV olgularında kullanılabilir. PV’da anagrelid tedavisi diğer tedavi yöntemlerine (flebotomi ve hidroksiüre desteği) yanıt vermeyen olgular için önerilmektedir. Vazodilatör etkisi olduğundan yaşlı ve kalp hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Teratojenik etkisi belirsiz olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır(61).

İNTERFERON ALFA:

Antianjiojenik, proapoptotik, immunmodülatör etkili ajandır. 3 seride de baskılanmaya yol açar, dalak boyutunu küçültür.

IFN- α (haftada 3 kez subkutan 3-5 milyon ünite) refrakter kaşıntı yakınması olan hastalar ve yüksek riskli gruptaki doğum yapabilecek kadın hastalar için uygun tedavi seçeneğidir(62).

Hidroksiüreye intoleran veya dirençli hastalarda da ikinci tercih ajan olarak kullanılabilir. Yan etki spektrumu geniştir(grip benzeri yakınmalar, hipotiroidizm, otoimmün hastalık alevlenmesi, proteinüri). Benzer yan etki profili haftada bir kez uygulanan pegile interferon ile de ortaya çıkmaktadır(63).

RUXOLİTİNİB:

JAK1/JAK2 inhibitörüdür.

Hidroksiüreye/IFN’ye dirençli semptomatik splenomegalisi veya şiddetli diğer semptomları(özellikle kaşıntı) olan post-PV miyelofibroz hastaları için kullanılır. 4 ay içinde yanıt alınmazsa tedavi sonlandırılır(64).

Pruritus tedavisi: Flebotomi veya antiagregan tedaviye yanıtız hastaların semptomatik tedavilerinde antihistaminikler, kolestiramin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve psoralen ve ultraviyole A ışınları (PUVA) kullanılabilir. Dirençli olgularda sitoredüktif tedavi denenebilir. Sitoredüktif tedaviyi tolere edemeyen veya cevap vermeyen seçilmiş hastalarda splenektomi veya dalağa radyoterapi uygulanabilir(65).

Eritromelalji tedavisi: PV ve ET hastalarında el ve ayaklarda kızarıklık ve morarmanın eşlik ettiği ağrı ve yanma hissi olarak tarif edilen vazodilatör, vazomotor bir bozukluk olan eritromelaljiyi, düşük doz aspirin (50-100 mg/gün) kullanımı ya da miyelosupresif tedavi ile trombosit sayısını 400,000/mm³ seviyesinin altına indirerek ortadan kaldırmak mümkündür(66).

2.4.Esansiyel Trombositoz(ET)

2.4.1. Tanı, Klinik, Laboratuvar

Primer trombositoz, idiyopatik trombositemi, esansiyel trombositemi gibi birçok farklı isimle anılan ET ilk kez 1934 yılında Epstein ve Goedel tarafından tekrarlayan kanama atakları ve beraberinde trombositozu olan bir hastada tanımlanmıştır(67).

ET, reaktif trombositoz (RT) ve kronik miyeloid bozuklukların varlığının dışlanması ile doğrulanabilir bir tanıdır(8). ET, diğer kronik myeloproliferatif bozukluklardan farklı olarak bir dışlama teşhisi olmasıyla dikkati çeker. Öyle ki reaktif veya klonal bir nedeni bulunamayan persistan trombositoz varlığında ET'den bahsetmek mümkün olabilmektedir. Gerek trombopoetin (TPO), gerek trombopoetin reseptörünün (c-Mpl) ET patogenezi katkısı gösterilememiştir(68). ET hastalarında serum TPO seviyeleri beklenmedik şekilde normal veya yüksek izlenmiştir(69). ET'nin yıllık insidansı 100,000 popülasyonda 2,5 yeni vaka olarak saptanmıştır(70). Ortalama tanı yaşı 60 olup kadın hastaların sayısı erkek olanlardan yaklaşık iki kat daha fazladır(71). On yıllık yaşam beklentisi normal beklenene yakındır(72, 73).

ET hastalarında sürvi PV hastalarına göre daha iyi bulunmuş ve bunun yaş, cinsiyet, mutasyon tipi ile ilişkisi saptanmamıştır(74).

ET tanısı için WHO 2008 tanı kriterlerinin dördünün de olması gerekir. Bu kriterler:

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması.
2. JAK2 V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2 V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması.

3. Megakaryositik dizinin hakimiyetinde, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artış bulunan, proliferasyon gösteren kemik iliği biyopsi örneği. (Nötrofilik granülopoezde dikkate değer artış ve sola kayma olmamalıdır. Eritropoezde dikkate değer bir artış görülmemelidir)

4. PV, PMF, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin WHO tanı kriterlerinin bulunmaması.

ET hastalarının yaklaşık yarısı asemptomatiktir, tesadüfen saptanırlar. Semptomatik olanlarda baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral pareteziler, livedo retikularis, eritromelalji ve geçici vizuel bozukluklar görülebilir(9, 73). Mikrodolaşımda meydana gelen tıkanıklıklar özellikle ayak ve el parmaklarını etkiler. Tek doz aspirin bile birkaç gün içinde eritromelalji bulgularında düzelme sağlar. Trombosit sayısı artışı ve sekonder kalitatif trombosit bozuklukları tromboz veya kanama komplikasyonlarına neden olur(75). Kanamalar trombosit sayısı $1.000 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde olanlarda sıktır. ET'da en önemli fizik muayene bulgusu hastaların % 25-50'sinde saptanan palpabl splenomegalidir(9). PMF'ye dönüşüm durumunda ise splenomegali mutlaka saptanır. Hepatomegali ve lenfadenopati nadir görülür(73). Laboratuvar bulguları PV ile benzerlik gösterir.

2.4.2. ET Mutasyon

ET hastalarında saptanmış olan mutasyon oranları: JAK2V617F mutasyonu %55-65, CALR mutasyonu %20-25, MPL mutasyonu %5 civarındadır; yaklaşık %10-15 hasta triple negatif olarak adlandırılır(JAK2, CALR ve MPL mutasyonu olmayan)(76, 77). JAK2 mutasyonu negatif çıkan ET hastalarında önce CALR mutasyonu, sonra o da yoksa MPL mutasyonu bakmak uygun bir yaklaşımdır; ancak mutlaka kemik iliği biopsisi de gerekir.

JAK2 mutasyonu gösteren ET hastalarında lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve PV'ye dönüşüm insidansı daha yüksek oranda saptanırken, platelet sayımları daha düşük saptanmıştır ve daha yüksek tromboz insidansı izlenmiştir. CALR mutasyonu olanlarda daha düşük tromboz insidansı saptanmıştır(68).

2.4.3. ET Prognoz

Çoğu hasta normal yaşam beklentisine sahiptir, bu açıdan prognozun PV'dan daha iyi olduğu söylenebilir. Azalmış survi için risk faktörleri; düşük hemoglobin seviyesi(erkeklerde<13.5g/dl, kadında<12g/dl), ileri yaş(>60), lökositoz(>15,000/mm³), sigara kullanımı, diyabetes mellitus ve venöz tromboz öyküsü olarak saptanmıştır(78). İleri yaş ve lökositoz en önemlileridir.

Lösemik transformasyon için saptanabilmiş risk faktörleri düşük hemoglobin düzeyi, platelet sayısının>1,000,000/mm³ olması, ileri yaştır. Çalışmalarda JAK2 mutasyonu varlığının lösemik dönüşüm riskini etkilemediği görülmüştür.

ET hastaları tromboz ve hemoraji açısından çok düşük, düşük ve yüksek riskli olmak üzere üç grupta sınıflandırılır(79). Tromboz öyküsünün olması veya 60 yaş ve üstünde olmak yüksek risk grubundaki hastayı ifade eder. Tanı anında 60 yaşından küçük olmak, tromboz öyküsünün olmaması, ek kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunmaması, JAK2V617F mutasyonunun bulunmaması, platelet sayısının 1(bir) milyon/mm³'ten az olması birlikte bulunduğu hasta çok düşük risk grubuna girer. Yüksek ve çok düşük risk gruplarına dahil olmayan hastalarsa düşük riskli olarak sınıflandırılır. JAK2V617F mutasyonu varlığı ET hastalarında tromboz riskini artırmaktadır. Platelet sayısı>1,000,000/mm³ olan hastalarda kazanılmış vWH gelişimini dışlamak için ristosetin kofaktör aktivitesine bakılması önerilmektedir(78, 79).

2.4.4. ET Tedavi

Düşük doz aspirin(75-325 mg/gün)'in sitoredüktif tedavi almayan hastalarda trombotik komplikasyonları azalttığı, vazomotor komplikasyonları (eritromelalji, parestezi) önlediği gösterilmiştir(9). PV hastalarından farklı olarak çok düşük risk grubundaki ET hastalarının(düşük risk grubuna ilave olarak JAK2 mutasyonu olmaması ve kardiyovasküler ek risk faktörlerinin olmaması) aspirin dahil herhangi bir tedavi almadan izlenmesi önerilmektedir. Tersine JAK2 mutasyonu ve kardiyovasküler risk faktörlerini(diyabet, hipertansiyon, sigara) birlikte taşıyan hastalara da günde 2 kez 100 mg(düşük doz) aspirin uygulaması gündemde olup önerilen bir yaklaşımdır(80). Aspirin profilaksisi başlanan

hastalarda platelet sayısının 1,000,000/mm³'ten az olduğundan veya kazanılmış von willebrand hastalığı oluşmadığından emin olunmalıdır.

Sitoredüktif tedavi yüksek riskli hasta grubuna verilir ve PV'de olduğu gibi ilk tercih hidroksiüredir. Günlük 15mg/kg po dozunda başlanır, platelet sayısını 100,000-400,000/ μ L aralığında tutabilecek bir doz ile idame edilir(9, 71). Hidroksiüre ile tedavinin özellikle ilk üç ayında hemogram ve karaciğer enzim düzeyi takibi yapılmalıdır. Atılım böbrek yoluyla. MCV yükselişi hastanın ilacı düzenli aldığı için göstergesi olarak kullanılabilir. Başta KML olmak üzere tüm KMPH'larda etkinliği bulunan IFN- α yüksek fiyatı ve yan etki profili nedeniyle ilk tercih olmaktan uzaktır. Bununla birlikte gebelerde sitoredüktif ilaçların kullanımı sakıncalı olduğu için tedavi gerektiren durumlarda interferon kullanılır(9).

Anagrelid: İnsanlarda trombosit sayısını azaltıcı etkisi de olan, trombosit anti c-AMP fosfodiesteraz aktivitesi sayesinde trombosit agregasyonunu inhibe eden bir oral imidazokinazolin türevidir(81). Anagrelid için başlangıç dozu günde 1,5 mg (3 bölünmüş doz halinde) olup, 1-4 mg/gün dozlarda idame yapılır(9, 82).

Platefarez: Yüksek platelet sayısı nedeniyle ciddi akut hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu(inme, pulmoner emboli, iskemik digital gangren)olan veya kazanılmış vWH'na sekonder akut kanaması olan hastalara uygulanabilir. Platelet sayısında geçici düşüş sağlar.

2.5.Primer Miyelofibroz(PMF)

2.5.1. Tanı, Klinik, Laboratuvar

PMF(eski adı agnojenik myeloid metaplazi) MPH'ler arasında en nadir rastlanılanıdır, Minnesota'da yapılan bir çalışmada sıklığı 100,000'de 1,5 vaka/yıl olarak bildirilmiştir. Genellikle orta yaş üzeri erkeklerde görülür(83). Kemik iliğinde fibroz, splenomegali, periferik kanda lökoeritroblastoz ve gözyaşı şeklinde hücreleri yanında ekstramedüller hematopoiez ile karakterizedir. Kemik iliği fibrozu fibroblastlar tarafından fazla miktarda üretilen kollajenin anormal depolanmasına bağlıdır. Bu durumdan özellikle kollajen tip III, IV ve I sorumludur. Kollajen üreten fibroblastlar megakaryositler tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin bir sonucu olarak uyarılır ve fazla miktarda kollajen

üretirler. PMF’de kemik iliği fibrozu altta yatan klonal kök hücre bozukluğuna eşlik eden reaktif bir süreçtir. Sebep olan majör megakaryosit kaynaklı sitokin transforming growth factor-beta’dır (TGF-β). TGF-β dışında, platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal-growth factor (EGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) ve kalmodulin gibi diğer büyüme faktörleri de katkıda bulunurlar.

PMF tanısı için WHO 2008 kriterlerine göre 3 major ve 2 minor kriterin varlığı gerekmektedir.

MAJOR KRİTERLER:

1. Genellikle retikülin ve/veya kollajen fibrozla birlikte megakaryositik yositik proliferasyon ve atipi varlığına, veya belirgin retikülin fibrozu yokluğunda, megakaryosit değişikliklerine, granülositik çoğalma ve sıklıkla eritropoez azalması ile kendini gösteren, artmış kemik iliği hücreliliği eşlik etmelidir.

2. JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2- V617F yokluğunda reaktif (sekonder) kemik iliği fibrozuna işaret eden bulguların (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar durumlar, saçaklı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malinite veya toksik [kronik] miyelopatiler) olmaması.

3. PV, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin WHO tanı kriterlerinin bulunmaması.

MİNOR KRİTERLER:

1. Lökoeritroblastozis.

2. Anemi.

3. Palpabl splenomegali.

4. LDH yüksekliği.

PMF hastalarının üçte biri asemptomatiktir, bu hastalar genellikle splenomegali açısından incelenirken tanı alırlar. En sık semptom hastaların % 50-70’inde görülen şiddetli halsizliktir(84, 85). Splenomegali en önemli klinik bulgudur ve hastaların % 90’dan fazlasında mevcuttur(84). Splenomegali splanknik akım artışına, ekstramedüller

hematopoez ise intrahepatik obstruksiyona neden olarak portal hipertansiyona yol açabilir. Splenomegali erken doygunluk hissine; splenik enfarkt, perisplenit veya subkapsüler hematoma ise batin sol üst kadranda veya sol omuzda ağrıya neden olur. Assit, özofageal ve gastrik varisler, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ve portal venöz tromboz portal hipertansiyonun komplikasyonları olarak karşımıza çıkabilir. Hepatomegali ise hastaların % 40-70'inde mevcuttur. Hemen her organda ekstramedüller hematopoez odakları gelişebilir(83). Ekstramedüller hematopoez tutulan bölge veya organa bağlı olarak gastrointestinal kanama, spinal kord basısı, fokal inmeler, beyin tümörlerindeki benzer semptomlar, asit, hematüri, perikartta efüzyon, hemoptizi ve solunum yetmezliği gibi semptomlara yol açabilir. PMF'li hastalarda osteoskleroz gelişerek, ciddi kemik ve eklem ağrılarına yol açabilir; osteoskleroz radyografilerde diffüz veya yama tarzında dansite artışı şeklinde olup metastatik karsinom ile karışabilen görünümüne olabilmektedir. PMF'li hastaların neredeyse yarısında hümoral immünitede anormallikler vardır. İmmün yetmezliğin sonucu olarak sık enfeksiyonlar oluşabilir. Otoantikolar ve dolaşan immün kompleksler saptanabilir. Amiloidoz görülebilir.

Dikkatli periferik yayma ve kemik iliği incelemesi PMF tanısı kolaylıkla konabilir. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri ile birlikte lökoeritroblastik tablo(çekirdekli eritrositler ve immatür miyeloid hücreler) bu tanıyı kuvvetle düşündürür. Anemi en önemli laboratuvar bulgusu olarak çoğu hastada bulunur. Anemi nedenleri arasında; kemik iliğindeki eritropoietik alanların azalması, inefektif eritropoez, dilusyonel anemi, dolaşımdaki eritrositlerin dalaktaki sekestrasyonu, trombositopeniye veya portal hipertansiyona bağlı gelişen kanamalar, otoimmün hemoliz, trombopoietin mutasyonlarının (MPL) etkisi gibi durumlar sayılabilir(86). Anemi başlangıcından sonra hastaların birçoğunda tekrarlayan eritrosit suspansiyonu transfüzyonlarına ihtiyaç olur. PMF'de tanı anında belirgin lökositoz (>30,000/µL) ve trombositoz (platelet sayısı >500,000/µL) olabileceği gibi, lökopeni ve trombositopeni de görülebilir(84). Lökositlerde psödo Pelger-Hüet anomalisi ve blastlar gözlenebilir; ancak miyeloblast sayısı toplam lökosit sayısının %5'inden azdır. Serum ürik asit, LDH, alkalen fosfataz ve B12 düzeyleri yüksek saptanabilir.

Kemik iliği aspirasyonu genellikle başarısızdır (dry tap). Bu nedenle kemik iliği biyopsisi yapılması gerekir. Kemik iliği atipik megakaryositlerde artış ile birlikte

hipersellülerdir. Belirgin özelliği yama tarzında hipersellülarite ve retiküler fibrozistir. Başlangıçta baskın olan kollajen retikülindir ve gümüş boyası ile boyanır. Daha sonra, olgun kollajen saptanır ve trikrom boyalar ile görülebilir.

Sitogenetik çalışmalar hastaların yarısında karyotipik anormallikleri gösterir. KML'den ayırıcı tanı için bcr/abl füzyon geninin negatif olduğunu göstermek önemlidir. Hastaların yaklaşık yarısında JAK2V617F mutasyonu saptanabilir. Diğer Ph negatif KMPH'lardan ayırıcı CD34+ hücre sayımı önemlidir, CD34+hücre sayısının hastalık şiddeti ile korele olduğu; CD34 sayımı 300 hücre/ μ L'den fazla olan hastalarda ortalama sağ kalım ve blast krizine gidiş süresinin kısaldığı saptanmıştır(87). Akut lösemi daha önce alkilleyici ajan veya radyoterapi uygulanmamış PMF hastalarının az bir kısmında gelişen terminal bir komplikasyondur. Lösemik dönüşümlerin büyük çoğunluğu miyeloid karakterli olsa da nadiren lenfoid, eritroid, megakaryositik dönüşümler görülebilmektedir. Granulositik sarkom, kloroma gibi fokal blastik kitlesel odaklar da görülebilir(88).

2.5.2. PMF mutasyon

PMF hastalarında saptanmış olan mutasyon oranları: JAK2V617F mutasyonu %45-60, CALR mutasyonu %20-25, MPL mutasyonu %5 civarındadır.

PMF'de mutasyon varlığı ve allel yükünün toplam sağ kalım ve lösemik dönüşüm ile ne derecede ilişkili olduğu henüz tam olarak ortaya konamamıştır(17, 83). Mutasyonun varlığı veya yokluğu tedavi sonrası minimal rezidüel hastalığın saptanmasına faydalı olabilir(89).

2.5.3. PMF prognoz

Epidemiyolojik bir çalışmada üç yıllık sağ kalım oranı % 52 olarak saptanmıştır(90). Sağ kalımı azaltan risk faktörleri ileri yaş (>60), hepatomegali, kilo kaybı, anemi (hemoglobin < 10 g/dl), lökositoz (>30.000/ μ L), lökopeni (<4000/ μ L), dolaşımdaki blastların artışı (>% 2), trombositopeni (< 150.000/ μ L) ve anormal karyotip olarak saptanmış. Splenomegali ve kemik iliği fibrozis derecesinin sağ kalımı olumsuz etkilediği görülmemiştir(90, 91). Özellikle hemoglobin düşüklüğü, lökositoz ve lökopeni faktörleri hastaların risk grubunu belirleyen esas faktörlerdir(91, 92).

2.5.4. PMF TEDAVİ

Günümüzde PMF için küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesi allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (allo-HKHN). Faydalı olabilen diğer tedavi uygulamaları ise androjenler, kemoterapi, hidroksiüre, anagrelide, splenektomi, dalağa radyasyon tedavisi uygulaması ve talidomid(93).

Yeni geliştirilen JAK-2 inhibitörleri(ruxolitinib) ile yapılan çalışmalar ümit vaat etmektedir.

Ruxolitinib; allojenik KİT adayı olmayan, semptomatik splenomegalisi veya ciddi konstitusyonel semptomları olan hastalar için yeni geliştirilmiş bir seçenektir.

2.6.JANUS KİNAZ VE SİNYAL İLETİMİ

Janus Kinaz: Janus kinaz (JAK) ailesi, JAK-STAT yolağı ile sitokin aracılıklı sinyallerin dönüşümünü sağlayan bir grup tirozin kinazdır. STAT'lar (Signal Transducers and Activators of Transcription) ise bu yolaktaki transkripsiyon faktörleridir(94).

JAK'lar yapılarında iki adet fosfat transfer edici bölge (domain) içerir. Bu iki domainden biri kinaz aktivitesi sergilerken, ikincisi ise bu kinaz aktivitesini negatif yönde regüle eder. Janus kinazlar içerdikleri bu iki domainli yapıları nedeniyle eski Roma'da kapıların ve başlangıçların tanrısı olan iki suratlı Janus'dan esinlenerek isimlendirilmiştir(95). (Şekil 1)



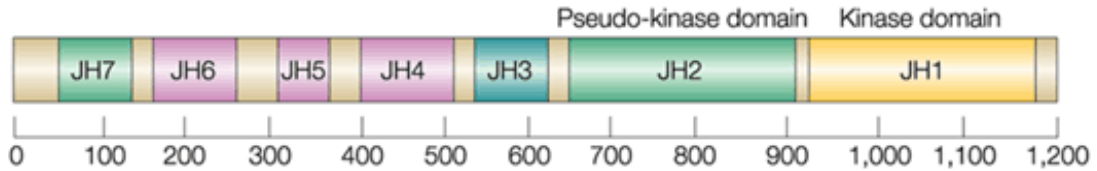
Şekil 1. Janus; Mitolojik Roma Tanrısı

Kapılardan giriş ve çıkışları, başlangıç ve bitişleri sembolize eden iki farklı yüzü bulunmaktadır. Yeni yılın başlangıcını simgelemek amacıyla senenin ilk ayı Janus'tan esinlenerek isimlendirilmiştir “January” (eski Roma dilinde *Ianuarus*, Etrüskçe'si *jauna*; kapı anlamına gelmektedir).(95, 98).

JAK ailesi, JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere dört üyeden oluşur. JAK1 ve JAK2 tip II interferon (IFN- γ) sinyal yolunda rol alır; JAK1 ve TYK2 ise tip I IFN sinyallenmesi ile ilişkilidir(96). TYK 2 natural killer fonksiyonlarına aracılık eder(97).

Sonuç olarak tip I ve tip II sitokin reseptörleri katalitik kinaz aktivitesi göstermezler. Bu reseptörler, fosforilasyon ve sinyal ileti yollarının ileri aşamalarındaki proteinlerin aktivasyonu için JAK tirozin kinaz ailesine ihtiyaç duyarlar. Reseptörler hücre yüzeyinde polipeptid çiftleri şeklinde yer alır ve iki adet hücre içi sinyal dönüştürücü bölge içerirler. Bu bölgelerin box1/box2 isimli, membrana yakın bulunan prolinden zengin kısımları JAK'larla etkileşim içindedir(98).

JAK'lar 120-140 kDa arasında değişen büyüklüğe sahip olup, Janus homoloji domain 1-7 (JH 1-7) isimli yedi bölge ihtiva ederler (Şekil 2). JH1 JAK'ın enzimatik aktivitesi için önemli olan kinaz domainidir ve JAK aktivasyonu için gerekli tirozinleri içerir, bir tirozin kinazın tipik özelliklerine sahiptir. Bu tirozin çiftlerinin fosforilasyonu JAK proteininde konformasyonel değişikliklere yol açarak substratın bağlanmasını kolaylaştırır. JH2 ise JH1'in aktivitesini düzenlemede görev alan, normal bir kinaz aktivitesi için gerekli olan, fakat enzimatik aktivitesi olmayan psödokinaz domainidir. V617, JH2'de yer alır(98).

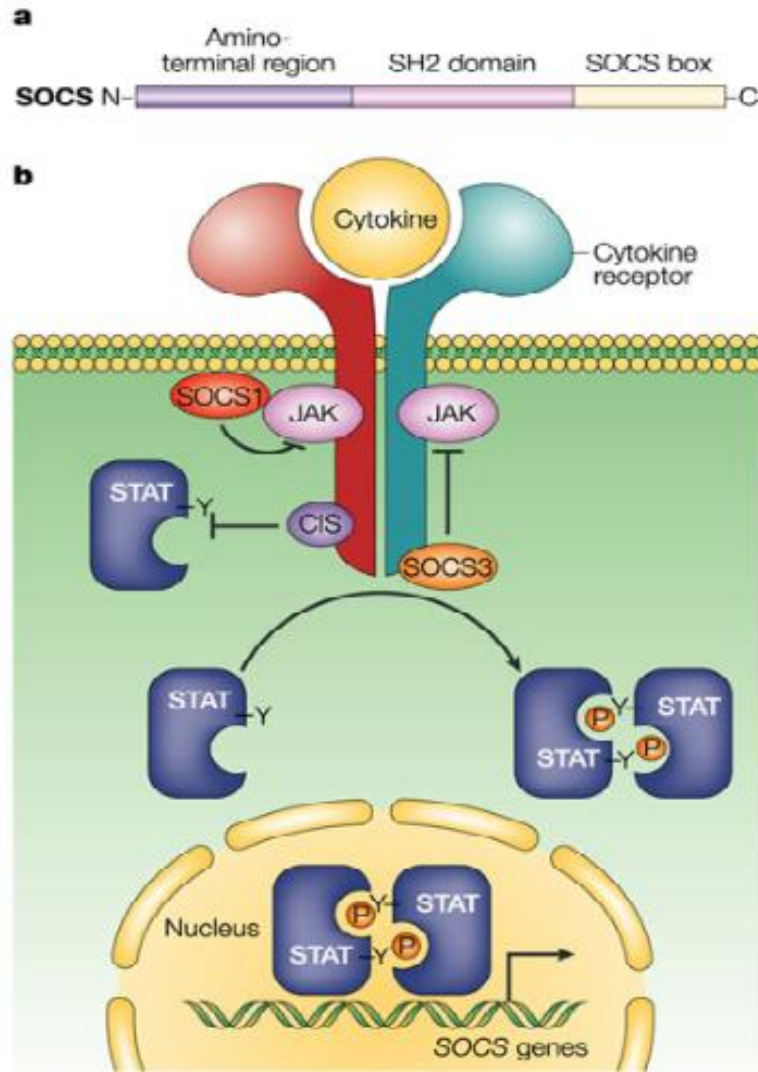


Şekil 2. Janus Kinaz Domain Yapısı(98).

Sinyal İletimi: Aktive STAT proteinleri, ekstrasellüler polipeptidlerde taşınan sinyallerin dönüşümüne ve hücre çekirdeğine iletisine yardım eder. JAK-STAT yolu hematopoez için oldukça önemlidir. Hücrelerdeki proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozun düzenlenmesini sağlar(97).

Her reseptör, kendi ligandı olan sitokin ile bağlandığında, her iki JAK domainini birbirlerini fosforile edecek şekilde yakınlaştıran bir konformasyonel değişime uğrar. Ligandın reseptöre bağlanması kinaz aktivitesinde artışa sebep olur, tirozin rezidivleri fosforile olur ve reseptörde SH2 domain (fosfotirozin bağlanma bölgesi) bulduran proteinlerle etkileşime girebilecek bölgeler açığa çıkar. Bu fosfotirozin rezidivlerine bağlanabilen, SH2 domaine sahip STAT'lar reseptörde birikir ve JAK'lar tarafından tirozin-fosforilasyona uğrar. Farklı STAT'lar üzerine eklendikçe heterodimerler ve homodimerler

meydana gelir. Aktive olan dimerler hücre çekirdeğinde birikerek hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder(Şekil 3). STAT'ların direkt olarak reseptör tirozin kinazları tarafından tirozin-fosforillenmesi (epidermal growth faktör reseptörü) ve hatta reseptör dışı tirozin kinazlarla fosforillenmesi (c-src) de mümkündür. Kısaca, JAK otofosforilasyonu kendi içinde bir konformasyonel değişimi indükler ve ileri aşamalarda transkripsiyon faktörlerini (STAT'lar) fosforiller ve aktive eder. Aktive olan STAT'lar reseptörden ayrılır ve hücre çekirdeğine giderek seçilmiş genlerin transkripsiyonunu düzenler. Koloni stimule eden faktörler(CSF), prolaktin, büyüme hormonu(GH) ve birçok sitokin JAK/STAT sinyal ileti yollarını kullanan moleküllere örnek olarak verilebilir(97).



Şekil 3. STAT Protein Yapısı ve Çekirdek İçine Sinyal İletisi(97).

Sistemin aktivasyonu kadar inhibe edilmesi de önemlidir. JAK-STAT yolağı birden çok seviyede negatif yönde regüle edilir. Bunlardan biri olan protein tirozin fosfatazlar, hem sitokin reseptörlerinden, hem de aktive STAT'lardan fosfatları ayırır(97). Diğer mekanizma olan SOCS (Suppressors of Cytokine Signaling) sistemi JAK'ları bağlayarak ya da STAT'lar ile reseptör bağlanma bölgeleri için yarışarak STAT fosforilasyonunu inhibe eder. STAT'lar, PIAS (Protein Inhibitors of Activated STATs) isimli negatif regülatörlerle hücre çekirdeğinde de inhibe edilebilirler(99, 100).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Grubu

Çalışmamızda 01.01.2007 - 01.09.2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde Philadelphia negatif(bcr-abl negatif) kronik myeloproliferatif neoplazm (polisitemi vera, esansiyel trombositoz ve primer myelofibroz) tanısı kemik iliği biopsi sonuçlarıyla doğrulanarak konulmuş olan 80 hasta retrospektif olarak JAK2-V617F mutasyonu varlığı, tanı anı LDL kolesterol düzeyi, tanı anı HDL kolesterol düzeyi, splenomegali, tanı anı nötrofili varlığı, tanı anı trombositoz varlığı, yaş, cinsiyet açısından incelendi ve sonuçlar daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı. Ayrıca İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Dahiliye Polikliniklerine herhangi bir şikayeti ve bilinen kronik hastalığı olmadan rutin sağlık kontrolü amaçlı başvurmuş ve kolesterol düzeyleri ölçülmüş olan 40 hasta da retrospektif olarak incelendi, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kronik böbrek hastalığı olan, kronik karaciğer hastalığı olan, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, diyabetes mellitus tanısı olan, aspirin kullanmış veya kullanmakta olan, statin/fibrat gibi lipid düşürücü ajanlar kullanmış veya kullanmakta olan, antihipertansif ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların% 44'ü PV, % 45'i ET, % 11'i PMF tanılıydı.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Polikliniğe ilk başvurdıkları tarih itibari ile geçerli MPN(MPH) tanı kriterlerine göre tanı almış olan hastalar çalışmaya alındı. WHO 2008 kriterleri kullanıldı. Tüm kriterler aşağıda verilmiştir.

3.2.1. Tanı Kriterleri

Polisitemia Vera Tanı Kriterleri:

Sekonder polisitemi nedenlerinin dışlandığı bir hastada polisitemia vera tanısı için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir.

MAJOR KRİTERLER:

1.Hemoglobin(Hb) düzeyinin erkeklerde $>18.5\text{g/dl}$, kadınlarda $>16.5\text{g/dl}$ olması veya Eritroid kitle artışının diğer bulguları(demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak en az 2g/dl 'lik artışın varlığında erkekte $>17\text{g/dl}$, kadında $>15\text{g/dl}$ Hb varlığı veya eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerden $>\%25$ daha fazla artması veya yaş-cinsiyet-yaşanılan yerin rakımına göre belirlenen referans aralığının 99 persentil üzerindeki Hb/Hct değeri).

2.JAK2V617F veya JAK2 Exon12 gibi fonksiyonel olarak benzer mutasyonun varlığı.

MİNOR KRİTERLER:

1.Yaşa göre hipersellüler kemik iliği, belirgin eritroid-granulositik-megakaryositik proliferasyon ile karakterize panmiyelozis.

2.Serum epo(eritropoietin) düzeyinin düşük oluşu.

3.İn vitro endojen eritroid koloni formasyonu.

Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri:

Esansiyel trombositoz tanısı için her dört kriterin de varlığı gereklidir.

1. Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması.

2. JAK2 V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2 V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması.

3. Megakaryositik dizinin hakimiyetinde, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artış bulunan, proliferasyon gösteren kemik iliği biyopsi örneği. (Nötrofilik granülopoezde dikkate değer artış ve sola kayma olmamalıdır. Eritropoezde dikkate değer bir artış görülmemelidir)

4. PV, PMF, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin WHO tanı kriterlerinin bulunmaması.

Primer Myelofibroz Tanı Kriterleri:

Primer miyelofibroz tanısı üç majör ve iki minör kriterin varlığını gerektirir.

MAJOR KRİTERLER:

1. Genellikle retikülin ve/veya kollajen fibrozla birlikte megakar yositik proliferasyon ve atipi varlığına veya belirgin retikülin fibrozu yokluğunda, megakaryosit değişikliklerine, granülositik çoğalma ve sıklıkla eritropoez azalması ile kendini gösteren, artmış kemik iliği hücreliliği eşlik etmelidir.

2. JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2- V617F yokluğunda reaktif (sekonder) kemik iliği fibrozuna işaret eden bulguların (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar durumlar, saçaklı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malinite veya toksik [kronik] miyelopatiler) olmaması.

3. PV, BCR-ABL pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin WHO tanı kriterlerinin bulunmaması.

MİNOR KRİTERLER:

1. Lökoeitroblastozis.
2. Anemi.
3. Palpabl splenomegali.
4. LDH yüksekliği.

3.2.2. Splenomegali, JAK2-V617F Mutasyonu Tayini ve Kolesterol Düzeyi Sınıflaması

Splenomegali tespiti için ultrasonografi ile dalak boyutu tayini yapılmıştır.

Ultrasonografide dalak boyutunun 125 mm'nin üzerinde olması splenomegali olarak kabul edilmiştir.

JAK2-V617F mutasyonu tayini için tam kan örneğinde PCR ile DNA dizi analizi yöntemi kullanılmıştır.

Hastalarda LDL kolesterol için <130 mg/dl düzeyi normal-düşük, 130-160 mg/dl düzeyi sınırdan yüksek, >160 mg/dl düzeyi yüksek olarak kabul edilmiştir. HDL kolesterol için kadında <50 mg/dl düzeyi düşük, erkekte <40 mg/dl düzeyi düşük olarak, her iki cinsten >60 mg/dl düzeyi yüksek olarak kabul edilmiştir.

3.3.Çalışma Planı

Philadelphia kromozomu negatif kronik myeloproliferatif hastalıklarda(MPH) JAK2V617F mutasyonu ile serum HDLve LDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde MPH tanısı alan 80 hasta retrospektif dosya taraması yoluyla aşağıdaki parametreler açısından incelenmiştir.

Dosya Tarama Parametreleri:

Yaş

Cinsiyet

MPH tanı tipi

JAK2V617F mutasyon durumu

Tanı anı LDL kolesterol düzeyi

Tanı anı HDL kolesterol düzeyi

Dalak boyutu

Tanı anı nötrofil sayısı

Tanı anı trombosit sayısı

Tromboz öyküsü varlığı

3.4.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değişkinlerin normal dağılıma uygunluğu Skapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare veya Fischer's exact test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma, (Alt Değer-Üst Değer) ve yüzde olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya Philadelphia(Ph) kromozomu negatif kronik myeloproliferatif hastalığı olan 80 hasta ve 40 sağlıklı kontrol alındı. 80 hastanın 36'sı ET(%45), 35'i PV(%44), 9'u PMF(%11) tanılıydı. 40 hastanın JAK2V617F mutasyonu pozitif, 40'ının negatifti. Tüm hastalar WHO tanı kriterlerine göre MPH tanısı almışlardı.

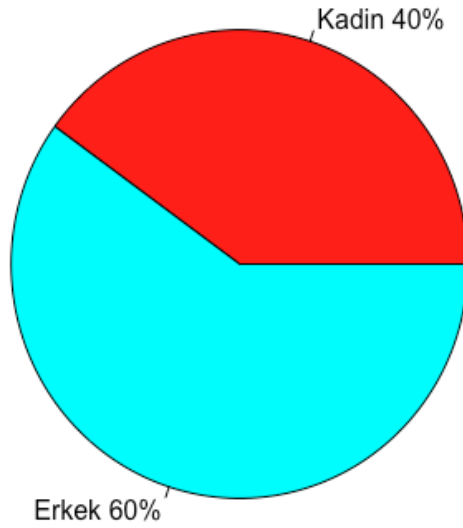
Toplam hasta grubunun 48'i erkek(%60) ve 32'si(%40) kadın cinsiyetteydi. PV hastalarının 23 tanesi erkek(%66) ve 12'si kadın(%34), ET hastalarının 20'si erkek(%56) ve 16'sı kadın(%44), PMF hastalarının ise 5'i erkek(%56) ve 4'ü kadın(%44) cinsiyette idi.

JAK2V617F mutasyonu pozitif olan toplam hasta grubunun 19'u erkek(%48) ve 21'i kadın(%52); JAK2V617F mutasyonu negatif olan toplam hasta grubunun ise 29'u erkek(%73) ve 11'i kadın(%27) cinsiyette idi.

Sağlıklı kontrol grubunsa 30'u kadın(%75) 10'u erkek(%25)ti.

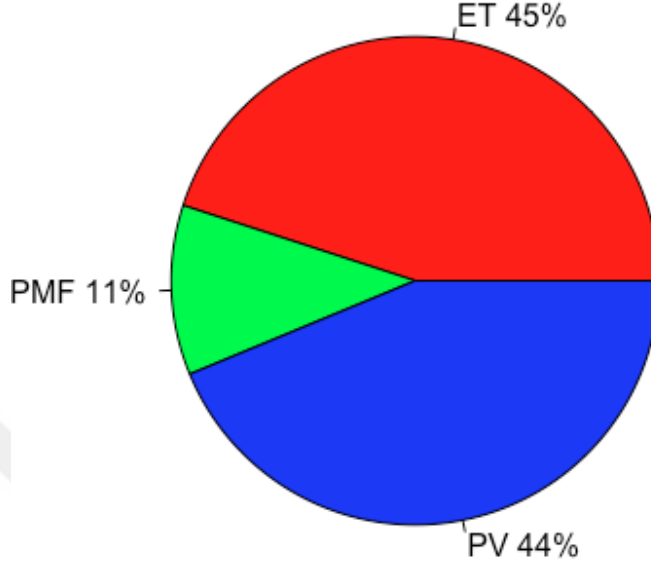
Toplam hasta grupta kadın/erkek oranı

Erkek	Kadın
48 (% 60)	32 (% 40)



Her grup içinde(PV, ET, PMF) ayrı ayrı kadın yüzdesi ve/erkek yüzdesi

Tanı/Cinsiyet	Toplam	Erkek			Kadın		
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %
ET	36	20	% 56	% 42	16	% 44	% 50
PMF	9	5	% 56	% 10	4	% 44	% 13
PV	35	23	% 66	% 48	12	% 34	% 37



Sağlıklı kontrol grubunda kadın/erkek yüzdesi

Erkek	Kadın
10 (% 25)	30 (% 75)

Toplam 80 hasta 19 ile 84 yaş aralığı arasında dağılmakta olup ortalama yaş 56, standart sapma 14.7 olarak hesaplandı (56 ± 14.7).

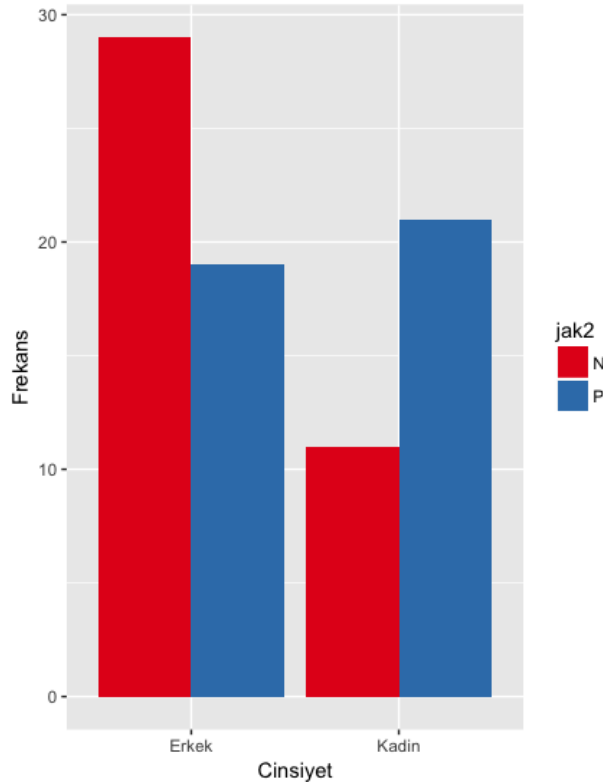
PV grubunda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarda yaş aralığı 20-82 olup yaş ortalaması 54.8 idi; mutasyon negatif olanlarda yaş aralığı 38-70 olup yaş ortalaması 58.5 idi. ET grubunda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarda yaş aralığı 19-84 olup yaş ortalaması 59.5 idi; mutasyon negatif olanlarda yaş aralığı 29-77 olup yaş ortalaması 51.6 idi. PMF grubunda JAK2V617F mutasyonu pozitif olanlarda yaş aralığı 57-78 olup yaş ortalaması 63.7 idi; mutasyon negatif olanlarda yaş aralığı 33-67 olup yaş ortalaması 55.8 idi. Sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması ise 49 idi.

Bağımsız gruplar t testi ile değerlendirildiğinde her grupta ayrı ayrı jak2 negatif ve jak2 pozitif gruplarının tanı yaşı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (PV için $p=0.4$)(ET için $p=0.2$)(PMF için $p=0.3$).

Toplam hasta grubundaki kadın cinsiyetin %66'sı JAK2V617F mutasyonuna sahipken bu oran erkeklerde %40'tı. Ki-kare testine göre cinsiyet ile JAK2V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.04$). Erkekler negatif olma eğilimindedir. Bu değerlendirme her grup için ayrı ayrı yapıldığında sadece PV grubunda cinsiyet ile jak2 mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$). PV grubunda erkekler Jak2 negatif olma eğilimindedir. ET ve PMF gruplarındaki p değerleri sırasıyla 0.2 ve 0.5'tir.

Total hasta grubu için

Cinsiyet/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Erkek	48	29	% 60	% 73	19	% 40	% 48	0.04*
Kadın	32	11	% 34	% 27	21	% 66	% 52	



PV grubu için

Cinsiyet/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Erkek	23	13	% 57	% 93	10	% 43	% 48	0.01*
Kadın	12	1	% 8	% 7	11	% 92	% 52	

ET grubu için

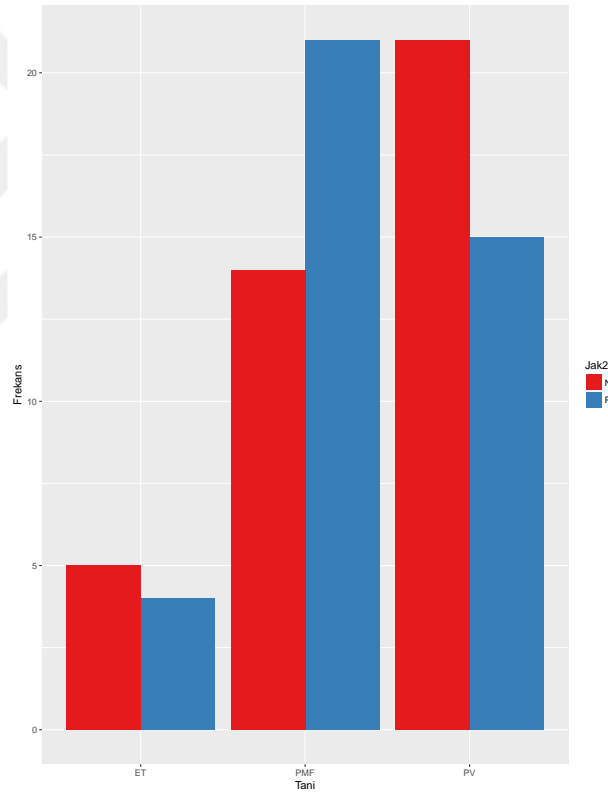
Cinsiyet/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Erkek	20	14	% 70	% 67	6	% 30	% 40	0.2
Kadın	16	7	% 44	% 33	9	% 56	% 60	

PMF grubu için

Cinsiyet/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Erkek	5	2	% 40	% 40	3	% 60	% 75	0.5
Kadın	4	3	% 75	% 60	1	% 25	% 25	

JAK2V617F mutasyonuna PV grubunda % 60, ET grubunda % 42 ve PMF grubunda % 44 oranında rastlanıldı. Tanı ile jak2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığına Fisherexact testi ile bakılmıştır. Buna göre iki değişken arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.3).

Tanı/JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır%	Sütun%	N	Satır %	Sütun %	
ET	36	21	% 58	% 53	15	% 42	% 38	0.3
PMF	9	5	% 56	% 12	4	% 44	% 10	
PV	35	14	% 40	% 35	21	% 60	% 52	
Sağlıklı	40							



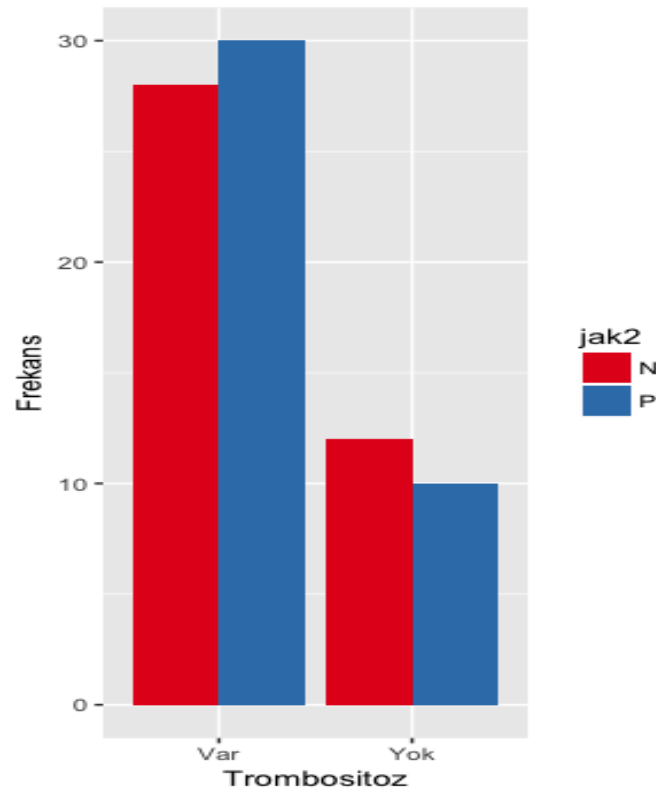
Toplam hasta grubunda tanı anı trombosit sayısı ve tanı anı nötrofil sayısı ile JAK2V617F mutasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında; JAK2V617F pozitif olanlarda trombosit sayısı ortalaması 632000 iken negatiflerde bu değer 684500 idi. Trombosit sayısı ile JAK2V617F mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0.9$). Durum trombositoz varlığı (>450000) açısından kıyaslandığında ise ki-kare testi ile bakıldığında total hasta grubunda, ET grubunda ve PMF grubunda trombositoz varlığı ile JAK2V617F mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0.8$; 0.4 ; 0.4).

PV grubu için ki-kare testine göre trombositoz ile JAK2V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.05$). PV grubunda JAK2V617F pozitif olanlarda trombositoz eğilimi daha fazladır.

Toplam hasta grubunda JAK2V617F pozitif olanlarda nötrofil sayısı ortalaması 7035 iken negatiflerde bu değer 6030 idi. Nötrofil sayısı ile JAK2V617F mutasyonu arasında ilişki saptanmıştır ($p=0.05$). JAK2V617F pozitif olanlarda ortalama nötrofil sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Total grup için

Trombositoz/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri*
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Yok	22	12	% 55	% 30	10	% 45	% 25	0.8
Var	58	28	% 48	% 70	30	% 52	% 75	



PV grubu için

Trombositoz/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Yok	15	9	% 60	% 64	6	% 40	% 29	0.05*
Var	20	5	% 25	% 36	15	% 75	% 71	

PMF grubu için

Trombositoz/ JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Yok	6	4	% 67	% 80	2	% 33	% 50	0.5
Var	3	1	% 33	% 20	2	% 67	% 50	

Hastalarda trombosit-nötrofil sayısı ile JAK2 mutasyonu ilişkisi

Değişken	Negatif	Pozitif	p-değeri
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Trombosit sayısı	684500 (584000)	632000 (365200)	0.9
Nötrofil sayısı	6030 (3185)	7035 (3225)	0.05

Toplam hasta grubundaki 30 hastada splenomegali gözlenmiştir(%37). Tanı anında splenomegali(longitudinal aks>125 mm)varlığı ve JAK2V617F mutasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde toplam hasta grubunda, PV grubunda ve ET grubunda anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1; 0.1; 0.5).

PV grubunda 13 hastada(%36) , ET grubunda da 8(%23) hastada splenomegali varlığı mevcuttur. PMF olgularının tümünde splenomegali saptanmıştır.

Splenomegali	Toplam Hasta Grubu
Yok	50 (% 63)
Var	30 (% 37)

Splenomegali/Tanı	PV	PMF	ET
Var	13 (% 36)	9 (% 100)	8 (% 23)

MPH hastalarında tanı yaşı ve tromboz öyküsü baz alınarak yapılan risk sınıflaması bu hastalardaki sağ kalımın önemli bir göstergesidir. Toplam hasta grubunun 36'sı düşük risk sınıfındadır(%45). Risk sınıflaması ile JAK2V617F mutasyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0.8).

Risk / JAK2	Toplam	Negatif			Pozitif			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Düşük risk	36	19	% 53	% 48	17	% 47	% 43	0.8
Yüksek risk	44	21	% 48	% 52	23	% 52	% 57	

Düşük Risk grubu tanımı: Yaş<60 ve tromboz öyküsünün olmaması.
Yüksek Risk grubu tanımı: 1)Yaş 60 ve üstü olmak veya 2)Tromboz öyküsü. (Bu iki kriterden birinin varlığı)

Sağlıklı kontrol grubu ve toplam hasta grubundaki(ve sonra PV, ET, PMF için ayrı ayrı)vakaların HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyine göre sınıflandırılması aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunun sınıflandırılması

LDL <130(düşük normal)	LDL >130	LDL 130 - 160	LDL > 160(yüksek)
18 (% 45)	22 (% 55)	11 (% 27.5)	11 (% 27.5)

Erkek<40 veya Kadın<50 HDL	Diğer
18 (% 45)	22 (% 55)

Toplam hasta grubunun sınıflandırılması

LDL<130	LDL >130	LDL 130 - 160	LDL > 160
69 (% 86)	11 (% 14)	8 (% 10)	3 (% 4)

Erkek<40 veya Kadın<50 HDL	Diğer
44 (% 55)	36 (% 45)

JAK2V617F pozitif 40 hastanın sınıflandırılması

LDL <130	LDL>130
37 (% 92)	3 (% 8)

Erkek<40 veya Kadın<50 HDL	Diğer
21 (% 53)	19 (% 47)

JAK2V617F negatif 40 hastanın sınıflandırılması

LDL<130	LDL>130
32 (% 80)	8 (% 20)

Erkek<40 veya Kadın<50	Diğer
18 (% 45)	22 (% 55)

Toplam hasta grubunda HDL kolesterol ortalaması 41.49 mg/dl, LDL kolesterol ortalaması 101.15 mg/dl; sağlıklı kontrol grubunda ise bu ortalamalar 50.05 mg/dl ve 125.75 mg/dl olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak hasta grubun LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olması anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

	Kontrol	Hasta	P değeri
	Mean (SD)	Mean (SD)	
HDL	50.5 (11.06)	41.49 (10.70)	<0.001*
LDL	125.75 (31.27)	101.15 (29.82)	<0.001*

Sağlıklı ve PV / LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	22	% 55	% 43	18	% 45	% 75	0.02*
PV	35	29	% 83	% 57	6	% 17	% 25	

Sağlıklı ve ET/ LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	22	% 55	% 42	18	% 45	% 78	<0.001*
ET	36	31	% 86	% 58	5	% 14	% 22	

PV grubu hastalar sağlıklılarından daha düşük LDL'ye sahip olma eğilimindedir (p=0.02).

ET grubu hastalar sağlıklılarından daha düşük LDL'ye sahip olma eğilimindedir (p<0.001).

PMF grubunun tümü 130 mg/dl'den düşük LDL kolesterol düzeyine sahiptir.

Sağlıklı ve PV / HDL	Toplam	HDL<40(E) veya <50(K)			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	18	% 45	% 49	22	% 55	% 58	0.6
PV	35	19	% 54	% 51	16	% 46	% 42	

Sağlıklı ve ET / HDL	Toplam	HDL<40(E) veya <50(K)			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	18	% 45	% 53	22	% 55	% 52	1
ET	36	16	% 44	% 47	20	% 56	% 48	

HDL kolesterol düzeyi erkekler için 40 mg/dl ve kadınlar için 50 mg/dl düzeyi baz alındığında; bu düzeylerden düşük olma açısından PV ve ET grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0.6; 1). PMF grubunun tümünde HDL düzeyi bu sınırların altındadır.

Jak2 ve kontrol/ LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Jak2 p	40	37	% 93	% 67	3	% 7	% 12	<0.001*
kontrol	40	18	% 45	% 33	22	% 55	% 88	

JAK2 pozitif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130 dan düşük veya yüksek olması açısından anlamlı fark vardır. JAK2V617F pozitif hasta grubun LDL'si 130 altında olma eğilimindedir (p<0.001).

Jak2 ve kontrol / HDL	Toplam	HDL<40(E) veya <50(K)			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	21	% 53	% 47	19	% 47	% 54	0.7
Jak2 P	40	24	% 60	% 53	16	% 40	% 46	

JAK2 pozitif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HDL'nin düşük olması açısından anlamlı fark yoktur (p=0.7).

Jak2 ve kontrol / LDL	Toplam	Diğer			LDL 130-160			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	29	% 73	% 43	11	% 27	% 85	0.02*
Jak2 P	40	38	% 95	% 57	2	% 5	% 15	

LDL 130-160 arasında olma oranı JAK2 pozitif hasta grupta % 5 iken sağlıklı kontrol grubunda % 27 bulunmuştur. Sağlıklı ve jak2 pozitif olma ile LDL 130-160 ve diğer grupta olma arasında ilişki vardır (p=0.02).

LDL > 160 olma oranı JAK2 pozitif hasta grupta % 2.5 iken sağlıklı kontrol grubunda % 27.5 bulunmuştur.

Jak2 N ve kontrol / LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	18	% 45	% 36	22	% 55	% 73	<0.003*
Jak2 N	40	32	% 80	% 64	8	% 20	% 27	

Jak2 N ve kontrol / HDL	Toplam	HDL<40(E) veya <50(K)			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	24	% 60	% 53	16	% 40	% 46	1
Jak2 N	40	23	% 53	% 47	17	% 47	% 54	

Jak2 N ve kontrol / LDL	Toplam	Diğer			LDL 130-160			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Kontrol	40	29	% 73	% 46	11	% 27	% 65	0.3
Jak2 N	40	34	% 85	% 54	6	% 15	% 35	

JAK2 negatif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130 dan düşük veya yüksek olması açısından anlamlı fark vardır. JAK2V617F negatif hasta grubun LDL'si 130 altında olma eğilimindedir (p<0.003).

JAK2 negatif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130-160 ve HDL'nin < 40 olması açısından anlamlı fark yoktur (p=0.3; 1).

Jak2/ HDL	Toplam	HDL<40(E) veya <50(K)			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
N	40	23	% 57	% 52	17	% 43	% 47	0.8
P	40	21	% 53	% 48	19	% 47	% 53	

Jak2/ LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
N	40	32	% 80	% 46	8	% 20	% 73	0.2
P	40	37	% 93	% 54	3	% 7	% 27	

JAK2V617F mutasyonu ile LDL düşüklüğü ve HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.2; 0.8).

Risk / LDL	Toplam	LDL<130			LDL>130			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Düşük risk	36	32	% 89	% 46	4	% 11	% 36	0.7
Yüksek risk	44	37	% 84	% 54	7	% 16	% 64	

Risk / HDL	Toplam	Erkek<40 veya Kadın<50			Diğer			P değeri
		N	Satır %	Sütun %	N	Satır %	Sütun %	
Düşük risk	36	21	% 58	% 48	15	% 42	% 42	0.8
Yüksek risk	44	23	% 52	% 52	21	% 48	% 58	

Toplam hastalarda düşük ile yüksek risk grubu arasında LDL kolesterol düşüklüğü, HDL kolesterol düşüklüğü açısından anlamlı fark gözlenmedi (p=0.7; 0.8).

5. TARTIŞMA

PV, ET ve PMF birbirleri ile fenotipik olarak bağlantılı, Philadelphia kromozomu(BCR/ABL) negatif kronik miyeloproliferatif neoplazmlar/hastalıklar (MPN/veya MPH) olarak tarif edilmiştir(101).

2005 yılında, kronik miyeloproliferatif bozuklukları olan hastalarda JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanmasından sonra, bu hastalıkların genetik temeline ait bilgilerde önemli miktarda artış gözlenmiştir(102).

2006 yılında JAK2 V617F negatif PV hastalarında JAK2 exon 12 mutasyonu ve ayrıca ET ve PMF hastalarının % 5'den az bir kısmında rastlanan trombopoietin reseptör mutasyonu (MPL W515L) keşfedilmiştir(17). Fare deneyleri ile yeni keşfedilen her üç mutasyonun da JAK -STAT sinyallenmesinin aktivasyonunu ve MPH fenotiplerinin gelişimini indükledikleri gösterilmiştir(103).

JAK2 yapısal olarak aktif bir tirozin kinazdır ve eritropoietin reseptörü (Epo R), trombopoietin reseptörü (MPL) veya granülosit koloni stimulan faktör reseptörüyle (G-CSF R) birlikte eksprese edildiğinde JAK-STAT sinyal ileti sistemini aktive eder(18).

JAK2 V617F mutasyonu, JAK2'nin psödokinaz domaini (JH2) içinde kodon 617'de valinle fenilalaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. Germline DNA analizi JAK2 V617F'nin hematopoietik progenitörlerdeki somatik bir mutasyon olduğunu (exon 14) ortaya koymuştur(18). Mutasyon JAK-STAT ileti yolağının sürekli aktivasyonuna yol açmaktadır(104).

Allele özgü PCR, pirosekanslama ve RT-PCR gibi duyarlı yöntemlerin kullanımıyla JAK2 V617F PV'li hastaların yaklaşık % 90-95'inde, ET'li hastaların % 50-70'inde ve PMF'li hastaların % 40-50'sinde saptanabilmektedir(104).

PV için, JAK2 V617F mutasyonunun (exon 14 kazanılmış somatik mutasyon) beklenen sıklığı ~% 95-97'dir. JAK2 exon 12 mutasyonu ise JAK2 V617F negatif PV olgularında gösterilmiştir, dolayısıyla hemen hemen tüm PV olgularında bir JAK2 mutasyonu mevcuttur ve bu durum PV için çok önemli bir tanısal bir belirteçtir. Mutasyonun ET ve PMF'deki insidansı tanı için yeterli değildir ancak histolojik özelliklere yardımcı niteliktedir(17).

Sonuçta bu mutasyonun varlığı veya yokluğu PV ile sekonder eritrositoz, ET ile reaktif trombositoz ayırımı açısından oldukça değerlidir(21).

Çalışmamızda, JAK2V617F mutasyonu sıklığı PV'li hastalarda % 60, ET'li hastalarda % 42 oranında saptanmış olup, PV hastalarındaki oranlarımızın literatür verilerinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi toplam 40 JAK2V617F pozitif hasta, 40 JAK2V617F negatif hastanın taranıp çalışmaya alınması ve mutasyon varlığı açısından homojen dağılımın olamayışdır. Çalışmaya dahil edilmiş olan 9 PMF olgusunun 4'ünde (% 44) pozitif bulunmuştur. Bu grupta olgu sayısı istatistiksel yorumlama için yeterli değildir.

Keşfinden sonra JAK2-V617F mutasyonunun MPH patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da takip eden yıllarda hastalık kliniği ile bu mutasyon arasında bazı ilişkiler olduğu gözlemlenmiştir. MPH'lerdeki birçok parametrenin JAK2 mutasyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Myeloproliferatif hastalıkların karakterinde olan yüksek hemoglobin düzeyi, yüksek lökosit sayısı, yüksek trombosit sayısı, artmış tromboz riski, splenomegali varlığı, kemik iliği fibroz varlığı ve derecesi gibi durumlara JAK2 mutasyonunun katkısını araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Örneğin, ET'de JAK2V617F mutasyonunun varlığı; ileri yaş, hemoglobin yüksekliği, artmış lökosit sayısı, daha yüksek tromboz riski ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur(105, 106). Olguların neredeyse tümünün JAK2 pozitif olduğu PV hastalarında ise homozygot genotip grup heterozygot grup ile karşılaştırıldığında

heterozigotlarda hemoglobin ve lökosit düzeylerinin daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir(107, 108). JAK2-V617F pozitif PMF'li hastalarda lökosit sayılarının daha yüksek ve dalak boyutunun daha büyük olduğu bildirilmiştir(109, 110).

Çalışmamızda Ph(-)MPH grubunda JAK2V617F mutasyonunun varlığı daha yüksek nötrofil sayısı ile ilişkili bulunmuştur. JAK2V617F mutasyon varlığı trombosit sayısını anlamlı olarak değiştirmemiştir. JAK2V617F mutasyon varlığı veya yokluğu hastaların yaş ortalaması açısından anlamlı fark yaratmamıştır. Çalışmamızda ayrıca PV grubunda erkek cinsiyette JAK2V617F pozitifliği oranı kadın cinsiyetten daha düşük bulunmuştur; ancak literatürde cinsiyet ile mutasyon arasında bir ilişki görülmemiştir(29, 98).

Çalışmamızdaki 3 hastada tanı sonrası tromboz olayı(tia, svo, dvt) olduğu görülmüştür. Bu 3 hastada erkek cinsiyette olmak, PV tanılı olmak ve hem HDL hem LDL açısından hipokolesterolemik olmak ortak noktalar. Hastaların 2'sinde JAK2V617F mutasyonu ve tanı anı trombositoz yoktur; diğer hastada JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır ve tanı anı trombositozu mevcuttur. Hastaların 1'inde nötrofilik lökositoz vardı. Hastaların yaşları 59, 63, 68 idi.

Carrobio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek riskli olarak sınıflandırılan ET hastalarında JAK2V617F mutasyonu sıklığının arttığı görülmüştür(56, 89). Benzer bir ilişki, bizim yüksek riskli hasta grubumuzda izlenmedi (p=0.8).

ET ve PMF hastalarında gözlenmeyen JAK2 exon 12 mutasyonuna sahip PV hastaları JAK2V617F mutasyonlu olgulara kıyasla daha genç yaş ve eritroid myelopoez predominansı ile ilişkili bulunmuştur(26). JAK2 exon 12 mutasyonu ayrıca PV hastalarında miyelofibroza gidişle ilişkili bulunmuştur(27).

JAK2V617F mutasyonu saptanmayan ET hastalarında bakılması önerilen iki mutasyon yaklaşık %22 sıklığa sahip CALR mutasyonu ile yaklaşık %4 sıklığa sahip MPL mutasyonudur. CALR mutasyonu bulunan ET hastaları JAK2 mutasyonu taşıyanlara göre daha düşük tromboz riskine sahip bulunmuşlardır(30,31).

Myeloproliferatif bozukluklarda dikkat çekmiş bir diğer durumsa düşük serum kolesterol düzeyidir. Gilbert ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptığı çalışmada PV veya PMF tanılı 20 hasta incelendiğinde 17'sinde normal-düşük plazma kolesterol seviyesi olduğu(<140 mg/dl LDL-K) gözlenmiş ve ilk olarak bunun kemik iliği fibroz derecesiyle bağlantılı olup olmadığı irdelenmiştir. Özellikle erkeklerin daha düşük LDL ve total kolesterol düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Bu düşüş periferik kandaki eritrosit, nötrofil, platelet sayısı veya dalak boyutunun derecesiyle ilişkili gözlenmemiştir. 16 hastanın kemik iliği biopsi örnekleri retikülin boyanmış ve kemik iliği fibrozunun derecesi ile serum kolesterol düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. MPH tanılı hastalardaki hipokolesteroleminin kemik iliği fibrozu dışında ilişkili olduğu başka faktörlerin araştırılması önerisi ortaya atılmıştır. Çalışmada ayrıca kontrolsüz yüksek hastalık aktivitesinin düşük LDL seviyesine eşlik ettiği; splenektomi veya hücre proliferasyonunun kemoterapi ile kontrol altına alınması veya splenik irradyasyonun bu anomaliyi geri çevirmekte olduğu gözlenmiştir. Plazma total ve lipoprotein kolesterol seviyeleri tanıda ve hastalık aktivitesini değerlendirmede değere sahip olabilir görüşü oluşmuştur(111).

Alessandra ve arkadaşları 1989 yılında hematolojik maligniteli 202 hastada yaptıkları çalışmada özellikle KMPH tanılı hasta grubunda hipokolesteroleminin yüksek insidansına(%71) dikkat çekmişlerdir. Lenfoproliferatif hastalık(lenfoma, ALL) grubunda ise hastaların %44'ünde klinik evreleriyle korele olarak hipokolesterolemi saptanmıştır. KML ve PMF tanılı hastaların total kolesterol düzeyleri PV tanılılardan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. En düşük total kolesterol seviyesi belirgin myelosupresif olan hastalarda gözlenmiştir. Trigliserid düzeyleri birçok durumda dalgalanmalı seyir gösterdiğinden çalışmada trigliserid dışı kolesteroler dikkate alınmıştır. Bu çalışmada dolaşan kandaki lösemik hücrelerin LDL yüzey reseptörleri için yüksek aktiviteye sahip olduğu ve bu reseptör aktivitesinin total kolesterol seviyesiyle ters orantılı ilişkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. O dönemdeki çalışmalar hematolojik malignitelerde prognostik parametre olarak kullanılacak doğru kolesterol seviyesini bulabilmek için hastaların daha uzun süre izlenmesi gerektiğini göstermiştir(112).

Bizim çalışmamızda toplam MPH grubumuzda LDL açısından normal-düşük kolesterolemi(hipokolesterolemi) oranı literatürle uyumlu olarak %86 bulunmuştur. Bu oran

JAK2V617F pozitif grupta %92, JAK2V617F negatif grupta %80 bulunsa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı ayrı bakıldığında ise LDL-K açısından hipokolesterolemi oranı PV grubu için %83, ET grubu için %86 bulunmuştur; sağlıklı kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark söz konusudur. PMF grubunun tümü hipokolesterolemiktir; ancak bu gruptaki olgu sayısının azlığı istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Hiroshi Fujito ve arkadaşları 2012'de 34 eritrositozlu(sekonder polisitemi ve polisitemia vera tanılı) hastayı inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Serum total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein A1-B seviyeleri polisitemia veralı hastalarda sekonder polisitemik olanlardan daha düşük saptanmıştır. Hematolojik malignitelerde hipokolesteroleminin kötü beslenmeyle birlikte malign hücrelerin membranlarının artan kolesterol ihtiyacından da kaynaklandığının düşünüldüğü bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmada in vitro ortamda kolesterolün plazmaya salınımı polisitemia veralı hastalarda diğerlerinden daha yüksek bulunmuş ve polisitemia vera(PV) ilişkili hipokolesterolemi dolaşan kolesterolün artmış eritrositlere sekestre oluşuna dayandırılabilir tezi ortaya atılmıştır(113).

Çalışmamızda PV tanılı hastalarla kontrol grubu arasında hipokolesterolemi varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur. PV grubu sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük LDL kolesterol düzeyine sahip olma eğilimindedir. Hasta grubumuzda kolesterol düzeyi ile JAK2V617F mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.2$).

Henry G ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla, myeloproliferatif hastalıklarda LDL kolesterol katabolizmasının arttığını ve serum LDL kolesterol düzeyinin buna bağlı düşük olduğunu gözlemlediklerini literatüre sunmuşlardır. Çalışmada neoplastik hücreler ile aktive monosit-makrofajların bu katabolizmada etkin olduğu görüşü ortaya atılmıştır(114).

Lori N ve arkadaşları inceledikleri çalışmalarda JAK2 aktivasyonunun hücrel kolesterol üzerinde potansiyel rolü olduğunun ve farelerde MPN benzeri hastalık gelişiminde etkili olduğunun tahmin edildiğini görmeleri üzerine 2013 yılında kendi çalışmalarını yapmışlardır. Çalışmada JAK2V617F bağımlı sinyalin membran kolesterolünü hedefleyen lipid düşürücü ajanlarla inhibe edildiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada ilk kez

hiperkolesterolemide sıkça kullandığımız statinlerin(hmg coa redüktaz inhibitörleri) apoptozu indüklediği ve JAK2V617F bağımlı hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. JAK2V617F sinyalinin lipid depolarına etkili olduğunu ve statinlerin MPN’de potansiyel terapötik yaklaşımda etkili olabileceğini gösteren ilk çalışma olmuştur ve yeni çalışmalarla da desteklenmesi önerisinde bulunulmuştur(115).

Biz de KMPH tanılı kendi hastalarımızda düşük kolesterolemi oranının literatürdeki çalışmalar kadar yüksek olup olmadığını gözlemlemeye çalıştık. Literatürde bulunan çalışmalarda bazı hipotezler ortaya çıktığını ancak kesinliğe ulaştıracak yeni çalışmalara da ihtiyaç olduğunu gözlemledik. JAK2V617F mutasyonunun kolesterol düzeyi üzerinde anlamlı payının olup olmadığı çalışmamızda irdelendi. Toplam hasta grubumuzda da ayrı ayrı PV, ET, PMF gruplarının tümünde de hipokolesterolemi oranını literatürdeki kısıtlı çalışmalarda belirtildiği kadar yüksek bulduk. Bu durum için JAK2V617F mutasyonu varlığı veya yokluğunun anlamlı fark yaratmadığını gözlemledik.

6. SONUÇLAR

1. JAK2V617F mutasyonuna PV grubunda % 60, ET grubunda % 42 ve PMF grubunda % 44 oranında rastladık.
2. JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastaların(PV, ET, PMF) yaş ortalaması ile, mutasyon negatif olanların yaş ortalaması arasında anlamlı fark gözlemedik (p=0.4; 0.2; 0.3).
3. Erkek cinsiyette JAK2V617F pozitifliği oranını kadın cinsiyetten anlamlı olarak daha düşük bulduk (p=0.01); alt gruplar içerisinde bakıldığında PV grubunda bu durumu gözlemedik (p=0.01), diğer alt gruplarda bu durumu anlamlı olarak gözlemedik. Literatürde cinsiyet ile mutasyon arasında bir ilişki görülmemiştir.
4. PV grubundaki hastalarda tanı anındaki trombositoz mevcudiyeti ile JAK2V617F mutasyonu arasında anlamlı ilişki izledik (p=0.05).
5. Lökositoz, PV ve ET'de trombotik komplikasyonların gelişimi açısından risk oluşturur. PV, ET ve PMF hastalarını, JAK2 mutasyonu ve tanı anındaki nötrofil düzeyi açısından incelediğimizde anlamlı bir ilişkiye rastladık (p=0.05). JAK2V617F pozitif olanlarda ortalama nötrofil sayısının daha yüksek olduğunu gözlemedik.
6. Hastaların % 45'i düşük risk grubuna girmekteydi. Risk grubu ile JAK2V617F mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık (p=0.8).
7. Toplam hasta grubun LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık (p=0.001).

8. PV grubu hastalar sağlıklılarından anlamlı olarak daha düşük LDL'ye sahipti ($p=0.02$).
9. ET grubu hastalar sağlıklılarından anlamlı olarak daha düşük LDL'ye sahipti ($p<0.001$).
10. PMF grubunun tümü 130 mg/dl'den düşük LDL kolesterol düzeyine sahipti.
11. JAK2 pozitif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130 dan düşük veya yüksek olması açısından anlamlı fark saptadık. JAK2V617F pozitif hasta grubun LDL'si 130 altında olma eğilimindeydi ($p<0.001$).
12. JAK2 negatif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında LDL'nin 130 dan düşük veya yüksek olması açısından anlamlı fark saptadık. JAK2V617F negatif hasta grubun LDL'si 130 altında olma eğilimindeydi ($p<0.003$).
13. JAK2 pozitif hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HDL'nin 40 tan düşük olması açısından anlamlı fark saptamadık ($p=0.7$).
14. JAK2V617F mutasyonu varlığı veya yokluğu ile LDL düşüklüğü ve HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.2; 0.8$). Hem mutasyon pozitif grupta hem mutasyon negatif grupta hipokolesterolemi eğilimi gözledik.
15. Toplam hastalarda düşük ile yüksek risk grubu arasında LDL kolesterol düşüklüğü açısından anlamlı fark gözlemedik ($p=0.7$).
16. Toplam hastalarda düşük ile yüksek risk grubu arasında HDL kolesterol düşüklüğü açısından anlamlı fark gözlemedik ($p=0.8$).
17. Literatürle uyumlu olarak PV hastalarında erkek cinsiyet dominansı(% 66) mevcuttu.
18. Literatür oranlarına yakın olarak PV hastalarında % 36, ET hastalarında % 23 oranında splenomegali saptadık.

7. KAYNAKLAR

1. McCulloch EA. Stem cell renewal and determination during clonal expansion in normal and leukaemic haemopoiesis. *Cell Prolif* 1993; 26:399-425.
2. Tefferi A. Chronic myeloid disorders: Classification and treatment overview. *Semin Hematol* 2001; 38:1-4.
3. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Semin Hematol* 1996; 33:95-110.
4. Dickstein JI, Vardiman JW. Hematopathologic findings in the myeloproliferative disorders. *Semin Oncol* 1995; 22:355-373.
5. Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 2007; 25:5630-5635.
6. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: *update on biology and treatment. Oncology (Williston Park)*. 1999;13:169-180.
7. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill; 2006:1237-1294.
8. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002; 117:796-808.

9. Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006: 1785-1794.
10. Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera — an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or P-32 between 1969 and 1981. *Semin Hematol* 1997; 34:6 16.
11. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997; 78:617-621.
12. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109:68-76.
13. Siitonen T, Zheng A, Savolainen ER, Koistinen P. Spontaneous granulocyte-macrophage colony growth by peripheral blood mononuclear cells in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 1996; 20:187-195.
14. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108:2173.
15. Dai CH, Krantz SB, Dessypris EN et al. Polycythemia vera. II. Hypersensitivity of bone marrow erythroid, granulocyte-macrophage, and megakaryocyte progenitor cells to interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1992; 80:891-899.
16. James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434:1144-1148.
17. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential

thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-1097.

18. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:673-83.
19. Speletas M, Katodritou E, Daiou C, Mandala E, Papadakis E, Kioumi A, Ritis K, Korantzis I. Correlations of JAK2-V617F mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk Res.* 2007; 31:1053-62.
20. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(7):1407-1413.
21. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106:1207-1209.
22. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108:2173.
23. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151:167.
24. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44:1528.
25. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130:2031.

26. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalance and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007; 21(9): 1960-1963.
27. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations [published online ahead of print January 11, 2011]. *Blood*. doi:10.1182/blood-2010-11-316810.
28. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108:3472-3476.
29. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123(14):2220-2228.
30. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2000;96(13):4261-4266.
31. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia [letter]. *Blood*. 2014; 124(16):2611-2612.
32. Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemias (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.
33. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted county, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994; 47:89-93.

34. Moliterno, AR, Hankins, WD, Spivak, JL. Impaired expression of the thrombopoietin receptor by platelets from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med* 1998; 338:572-580.
35. Kralovics R, Buser AS, Teo SS et al. Comparison of molecular markers in a cohort of patients with chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2003; 102:1869-1871.
36. Teofili L, Martini M, Luongo M et al. Overexpression of the polycythemia rubra vera-1 gene in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:4249-4254.
37. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23(5):834-844.
38. Lasho TL, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence of JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera. *Leukemia*. 2006;21(9):1859-1863.
39. Remacha AF, Montserrat I, Santamaria A, Oliver A, Barcelo MJ, Parellada M. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia vera: a follow-up study. *Haematologica*. 1997;82(4):406-410.
40. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2007;33(4):313-320[PubMed]
41. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *British journal of haematology*. 2013;162(6):730-747.
42. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005; 42:206-220.
43. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006; 106:631-635.

44. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110:840-846.
45. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 108: 2435-2437.
46. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111:1686-1689.
47. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123:656-664.
48. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004; 117:755-761.
49. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986; 23:132-143.
50. Gangat N, Strand J, Li CY, et al. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol*, 2007; 138:354-358.
51. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105:2664-2670.
52. Tefferi A, Barbui T, et al. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(9):1283-1293.
53. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(6):2446-2452.

54. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881.
55. Gwilt PR and Tracewell WG, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea," *Clin Pharmacokinet*, 1998, 34(5):347-58. [PubMed [9592619](#)]
56. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-4833.
57. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87(5):552-554. [PubMed [22473827](#)]
58. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
59. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety - A Polycythemia Vera Study Group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997; 34:17-23.
60. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, et al. Long term management of polycythemia vera with hydroxyurea:A progres report.*Semin Hematol*.1986;23:167-171.
61. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management.*Am J Hematol*. 2011;86:292-301.
62. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129:293-306.

63. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106:2397-2405.
64. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202192s0081blPi.pdf (Accessed on December 08, 2014).
65. Pearson TC, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. *Pathol biol.*2001;49:170-177.
66. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99:2627.
67. Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M: Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: a relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol* 1986 May; 63(1): 75-83.
68. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108:3472-3476.
69. El-Kassar N, Hetet G, Briere J, Grandchamp B. Clonality analysis of hematopoiesis and thrombopoietin levels in patients with essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:181-188.
70. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen, SJ et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999; 61:10-15.
71. Fenaux P, Simon M, Caulier MT et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549-556.
72. Rozman C, Giralt M, Feliu E, et al. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67:2658-2663.

73. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:22-28.
74. 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):2507-2513.
75. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107:4214-4222.
76. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014; 28:1472.
77. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123:3714.
78. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007; 21:270-276.
79. Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Book. Hematology* 1999; :172.
80. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012; 119:3595.
81. Tang SS, Frojmovic MM. Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-Km cyclic 3',5'-adenosine monophosphate phosphodiesterase. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 241-257.
82. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005; 130:153-165.

83. Lichtman MA, Idiopathic Myelofibrosis (Myelofibrosos with Myeloid Metaplasia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006; 1295-1313.
84. Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75:4-9.
85. Smith RE, Chelmoski MK, Szabo EJ. Myelofibrosis: A review of clinical and pathologic features and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10:305-314.
86. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl(W515L/K) mutation. *Br J Haematol* 2007; 137:244-247.
87. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34(+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2001; 98:3249-3255.
88. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005; 105:973-977.
89. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006; 107: 4139-4141.
90. Balan KK, Critchley M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (Ppp) and idiopathic thrombocythaemia (It) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus-32--a 15 year review. *Br J Radiol* 1997; 70:1169-1173.

91. Dupriez B, Morel P, Demory JL et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: A report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88:1013-1018.
92. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, Pereira A, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol.* 1998;102:684-690.
93. Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285:1-24.
94. Wilks AF. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction. *PNAS* 1989; 86:1603-16077.
95. Janus Roman God of Begginnings; Erişim: www.novareinna.com/festive/janus.html; Erişim tarihi: 14.10.2008.
96. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, King KL, Sheehan KC, Yin L, Pennica D, Johnson EM, Schreiber RD. "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses". *Cell* 1998; 93:373-383.
97. Stoiber D, Kovacic B, Schuster C, Schellack C, Karaghiosoff M, Kreibich R, Weisz E, Artwohl M, Kleine OC, Muller M, Baumgartner-Parzer S, Ghysdael J, Freissmuth M, Sexl V. TYK2 is a key regulator of the surveillance of B lymphoid tumors. *J. Clin. Invest.* 2004;114:1650-1658.
98. Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway. *Gene* 2000; 288:1-20.
99. Shuai K. Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins" *Cell Research* 2006; 16:196-202.

100. D. L. Krebs and D. J. Hilton. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells*. 2001; 19:378-387.
101. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:673-83.
102. Hsu HC. Pathogenetic role of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *J Chin Med Assoc*. 2007; 70:89-93.
103. Tefferi A. JAK2 mutations and clinical practice in myeloproliferative neoplasms. *Cancer J*. 2007;13: 366-367.
104. Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematology* 2007; 355-362.
105. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131: 208 – 213.
106. Tefferi A, Strand JJ, Lasho TL, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythaemia vera. *Leukemia* 2007; 21: 2074 – 2075.
107. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006; 106: 631-635.
108. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, Wadleigh M, Gary Gilliland D. The JAK2V617F tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: Lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005; 131: 320-328.
109. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007; 110: 4030 – 4036.

110. Lichtman MA, Idiopathic Myelofibrosis (Myelofibrosos with Myeloid Metaplasia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 2006; 1295-1313.
111. Gilbert, H.S.; Ginsberg, H.; Fagerstrom, R.; Brown, W.V.; Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease. *Am. J. Med.* 71: 595-602(1981).
112. Marini A, Carulli G, Caracciolo F; Hypocholesterolemia in hematological malignancies.*med.riv. EMI6*: 382-384(1989).
113. Fujita H, Hamaki T, Handa N, Ohwada A, Tomiyama J, Nishimura S; Hypocholesterolemia in patients with polycythemia vera. *J Clin Exp Hematopathol* 52: 85-89(2012).
114. Henry G, Ira J, Patsy W, Ellen G, Ngoc L, Harriet G, W. Virgil B. Increased catabolism of native and cyclohexanedione-modified low density lipoprotein in subjects with myeloproliferative diseases. *Arteriosclerosis* 3:233-241, May/June 1983.
115. Lori N Griner, Kathy L, Joseph O, Alan F, Gary W. JAK2V617F-mediated signalling is dependent on lipid rafts and statins inhibit JAK2V617F-dependent cell growth. *Br J Haematol.* 160(2): 177-187(2013).