



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİSİTEMİA VERA TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA JAK 2 GEN
MUTASYONUNUN KLİNİK VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Murat BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİSİTEMİA VERA TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA JAK 2 GEN
MUTASYONUNUN KLİNİK VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Murat BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	50
Teşekkür.....	57
Özgeçmiş.....	58

ÖZET

Polisitemia vera (PV) klonal, herhangi bir uyarı olmadan, kemik iliğinde ön planda eritroid seri olmak üzere megakaryositer ve granülositer serilerin de fenotipik olarak normal kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalığın seyri esnasında tromboz ve hemorajik komplikasyonlar başta olmak üzere, sekonder myelofibroz ve lösemik transformasyon görülebilmektedir. Janus kinaz 2 (JAK 2) geni 9. kromozomun kısa kolunda bulunan, sitoplazmik bir tirozin kinazdır. İki bin beş yılında yapılan çalışmalarda JAK 2 kinazında 617. pozisyonunda valin-fenilalanin (V617F) somatik tek nokta mutasyonu gösterilmiştir. PV'lı hastalar da JAK 2 gen mutasyonu %65-97 oranlarında görülebilmektedir ve son yıllarda yapılan çalışmalarla JAK 2 gen mutasyonunun PV'lı hastalar da klinik ve komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada Ocak 2005-Aralık 2010 arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılındaki tanı kriterlerine göre tanısı konan 85 PV olgusunun özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda JAK 2 gen mutasyonu olan ve olmayan PV hastalardaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve JAK 2 gen mutasyonunun bu bulgularla ilişkili olduğu saptandı. PV tanısı konulan hastalar da tromboz, hemoraji ve sekonder myelofibroz komplikasyonlarının izlendiği görüldü. Diğer çalışmalarda benzer şekilde PV hastalarındaki JAK 2 gen mutasyonu görülme oranı %85,9 olarak bulunurken, bu mutasyonun ileri yaşlarda daha sık izlendiği saptandı. JAK 2 gen mutasyonunun başta tromboz olmak üzere, hemoraji ve sekonder myelofibroz komplikasyonlarının sıklığında artışa neden olduğu tespit edildi. Sonuç olarak daha çok ileri yaşlarda görülen JAK 2 gen mutasyonu, PV'lı hastalarda sık olarak görülmekte ve tanı için önemli bir kriter oluşturmaktadır. Ayrıca JAK 2 gen mutasyonu PV'lı hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları etkilemekte ve komplikasyonlarda da artışa neden olmaktadır. Bundan dolayı JAK 2 gen mutasyonu olan

hastalarda komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunmalı ve JAK 2 gen mutasyonuna yönelik inhibitör tedavi çalışmalarının yapılmasına devam edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, janus kinaz 2 gen mutasyonu, tromboz, hemoraji.

SUMMARY

Relation of JAK 2 Gene Mutation with Complications and Clinical Course in Patients with Polycythemia Vera

Polycythemia vera (PV) is a clonal, myeloproliferative disease arising in a multipotent hematopoietic progenitor cell that causes the accumulation of morphologically normal red cells, platelets, white cells, and their progenitors in bone marrow in the absence of a definable stimulus. Throughout the disease course complications like thrombosis and hemorrhage, which are more common, secondary myelofibrosis and leukemic transformation can be observed. Janus kinase 2 (JAK 2) is a cytoplasmic tyrosine kinase located on the short arm of chromosome 9. A single point mutation of valin-phenylalanine (V617F) at position 617 of JAK2 kinase was found in studies conducted in 2005. JAK2 gene mutation is present up to 65-97% among patients with PV. This JAK 2 gene mutation may be associated with clinical course and complications in PV according to recent studies. In this study we investigated 85 patients retrospectively, diagnosed with PV regarding the 2008 diagnostic criteria of World Health Organization (WHO). These patients were admitted to Uludag University Hematology Clinic between January 2005 and December 2010. Clinical, laboratory and radiologic findings were assessed in patients both who have JAK 2 mutation and who don't. JAK 2 mutation is thought to be associated with these findings. Patients diagnosed with PV had complications of thrombosis, hemorrhage and secondary myelofibrosis. Consistent with other studies, JAK 2 mutation was present in 85,9% of patients and this mutation was more common in elderly. JAK 2 gene mutation is associated with increased incidence of complications like thrombosis, hemorrhage, and secondary myelofibrosis. In conclusion, JAK 2 gene mutation, that is more common in elderly, is commonly seen in PV and is an important criteria for diagnosis. Also JAK 2 mutation in PV effects clinical, laboratory and radiologic findings and increases the risk of complications.

Hence all must be more careful for complications in patients who has this mutation and studies regarding inhibitory therapy for JAK 2 gene mutation should continue.

Keywords: Polycythemia vera, janus kinase 2 gene mutation, thrombosis, hemorrhage.

GİRİŞ

PV klonal, herhangi bir uyarandan önde eritrosit olmak üzere kemik iliğinin her üç dizesine ait hücrelerin (eritrosit, granülosit, trombosit) fenotipik olarak normal kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. Philedelphia (Ph) negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklar başka nadir görülen tipleri bulunsada PV, esansiyel trombositoz ve myeloid metaplazili myelofibrozis olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir. PV bu gruptaki en sık görülen hastalık tipidir. Hastalığın seyri esnasında tromboz ve hemorajik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlara trombosit fonksiyon bozukluğu ile birlikte aşırı artan eritrosit volümüne sekonder oluşan hiperviskozitenin neden olduğu gösterilmiştir (1, 2).

Bir sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK 2 geni, 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir gendir. İki bin beş yılında dört farklı çalışma grubu birbirinden bağımsız olarak JAK 2 kinazında 617. pozisyonunda valin-fenilalanin (V617F) somatik tek nokta mutasyonunu göstermişlerdir. JAK 2 fosfoinozitol-3 kinazı (PI3K), Ras'ı, mitojen aktive eden protein kinazı (MAPK) ve transkripsiyonu aktive eden sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteinlerini aktive eder. Son 10 yıl içinde aktive olan bu yollara ait konstitütif aktivasyon PV ve esansiyel trombositozlu hastalarda gösterilmiştir. Bu konstitütif aktivasyon hücre proliferasyonuna ve apoptozun disregüle olmasına yol açar. Bu bilgiler, miyeloproliferatif hastalıklardaki büyüme faktörlerinin başlattığı sinyal iletinin bozulduğunu destekler niteliktedir. Esansiyel trombositoz ve myeloid metaplazili myelofibrozis hastalarının yaklaşık %50'sinde bu mutasyon tespit edilebilirken, PV'lı hastalarda ise JAK 2 gen mutasyonu %97'ye varan oranlarda tespit edilebilmektedir. JAK 2 V617F mutasyonu olmayan bazı kronik miyeloproliferatif hastalarda ve idiyomatik eritrositozlu olgularda JAK 2 geninin 12. eksonunda başka mutasyonlarında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca JAK 2 gen mutasyonu tespit edilenlerde tromboz, hemoraji, fibroz ve lösemik

transformasyonun daha sık görüldüğü bildirilmiş ve JAK 2 gen mutasyonun klinik ve komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1-3).

1. Polisitemia Vera

1.1. Tarihçe

PV hastalığı ilk kez 1892 yılında Vaquez tarafından bildirilmiş olup daha sonra 1903'te Osler tarafından yeniden tanımlanmıştır (4). İdiyopatik miyelofibroza PV ile aynı yıllarda tanımlanırken, esansiyel trombositoz ise 1930'larda ilk defa tanımlanmıştır. Daha sonra William Dameshek 1951 yılında kronik myeloid lösemi, PV, esansiyel trombositoz ve myeloid metaplazili miyelofibrozi laboratuvar ve klinik benzerliklerinden dolayı myeloproliferatif hastalıklar adı altında sınıflandırmıştır (5).

1.2. Epidemiyoloji ve Patogenez

PV'nın sıklığı 100000'de 0,5-2 dolayında olup, kronik myeloproliferatif hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Erkeklerde ve kadınlarda benzer insidanda görülse de, erkeklerde biraz daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Genelde ileri yaş hastalığı olup, ortalama tanı yaşı 60'dır. Otuz yaşın altında görülmesi nadirdir ve Doğu Avrupa Yahudilerinde sık olarak görülmektedir (1, 6).

PV'da eritropoetin (EPO) reseptöründe oluşan mutasyondan dolayı, eritroid öncülleri düşük EPO seviyelerinde dahi gelişimini tamamlayabilmektedir (7). Ayrıca PV'lı hastalardan elde edilen erken eritroid öncüllerin kültür ortamlarında EPO olmaksızın (EPO'den bağımsız endojen eritroid koloni büyümesi) çoğalabildikleri gösterilmiştir (6). PV hastalığının etiyolojisi ise kesin olarak bilinmemektedir (1).

1.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

PV çoğu hastada rutin yapılan analizler sırasında tesadüfen bulunan hemoglobin yüksekliği sonucu saptanır. Klinik bulgular ise hastalığa bağlı olarak total kan hacminin artmasına ve buna bağlı olarak gelişen hiperviskoziteden kaynaklanan hemodinamik değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Artmış kan viskozitesine bağlı olarak; baş ağrısı, baş dönmesi, kulak

çınlanması, bulanık görme, bayılma atakları, parmak uçlarında uyuşma ve hissizlik, efor dispnesi ve halsizlik görülebilecek semptom ve bulgulardır. Kaşıntı, kilo kaybı rastlanabilen diğer belirtiler olup, banyo sonrası kaşıntı bu hastalar için tipik bir bulgudur. Hastalar hemoraji, tromboz ve diğer komplikasyonlar ile de başvurabilirler (6, 8).

Fizik muayene bulgusu olarak PV hastalarında; yüzde pletorik ödem, hipertansiyon, eritromelalji (parmak uçlarında ağrılı, hemorajik şişlikler), hepatomegali, splenomegali ve görülen komplikasyonlara ait bulgular saptanabilir (1, 6).

1.4. Komplikasyonlar

1.4.A. Tromboz ve Hemorajik Komplikasyonlar

PV'lı hastalarda tromboz ve hemorajik komplikasyonlar sık olarak görülmekle birlikte mortaliteye de neden olabilmektedirler. Bu hastalarda tromboz sıklığı %12-39 olarak saptanmıştır. PV'lı hastalarda arteriyel trombozlar, venöz trombozlara göre daha sık görülmektedir. Arteriyel trombozların serebral, koroner ve periferik arterleri daha fazla sıklıkla etkilediği gösterilmiştir (4, 9). Venöz trombozlar ise daha çok alt ekstremitede derin ven trombozu olarak ortaya çıkar ki, bunlar da pulmoner emboliye neden olabilirler. Daha nadir olarak ta splenik ven, hepatik ven (Budd-Chiari sendromu) ve intraabdominal venlerde de trombozlar görülebilir (1, 10).

Herhangi bir organda hemoraji gelişme oranı ise %5-35 olarak bulunmuştur. Hemoraji daha çok serebral hemoraji ve üst gastrointestinal sistem (GIS) kanaması şeklinde ortaya çıksa bile diğer organlarda da görülebilmektedir (4).

1.4.A.1. Tromboz Oluşumu İçin Risk Faktörleri

İleri yaş (60 yaş ve üzeri) ve daha önce tromboz geçirme öyküsü PV ve diğer Ph negatif miyeloproliferatif hastalıklar için tromboz riskini artırdığı kanıtlanmış en önemli iki risk faktörüdür (11, 12). Bunların dışında da bu hastalarda başka tanımlanmış risk faktörleride mevcuttur (Tablo-1) (13-15).

Tablo-1: Polisitemia veralı hastalarda tromboz gelişimindeki risk faktörleri.

-İleri yaş -Geçirilmiş tromboz öyküsü -Sigara kullanımı -Hipertansiyon -Diyabetes mellitus -Dislipidemi -Artmış lökosit sayısı -Artmış eritrosit sayısı -Artmış trombosit sayısı
--

1.4.A.2. Tromboz ve Hemoraji Patogenezi

PV'lı hastalarda tromboz ve hemoraji oluşumunda birden fazla faktör rol oynamaktadır. Bunlar; hiperviskozite, staz, anormal pıhtı oluşumu, intravasküler koagülasyon ve trombositozla birlikte olan veya olmayan kalitatif trombosit kusurlardır. Özellikle yüksek hematokrit düzeyleri nedeniyle oluşan hiperviskozite bu hastalarda tromboz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Artmış kan hematokrit seviyesine sekonder artan kan viskozitesi, serebral, retinal ve pulmoner dolaşımda bozukluklara neden olur. Bu hastalarda klinik semptomların çoğu bu nedenle ortaya çıkar. Hastalarda meydana gelen hemorajik olayların nedenlerinden birisi de trombosit aggregasyon bozukluklarıdır. En sık epinefrinle aggregasyon olmazken, adenosine difosfat ve kollajen ile indüklenen agregasyon bozuklukları da bildirilmiştir. PV'lı hastalarda ayrıca trombosit ömründe hafif azalma ve artmış protrombin ve fibrinojen katabolizması da gösterilmiştir. Bildirilen diğer trombosit anormallikleri ise prostaglandin D2 reseptörleri, membran glikoproteinleri, lipooksijenaz ve siklooksijenazda defekt, düşük trombosit içi von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeyleri ile depo havuz eksikliklerini içerir (6).

1.4.B. Diğer Komplikasyonlar

Bu hastalarda hiperürisemi sık olarak görülmektedir ve buna sekonder hastalarda gut ve böbrek taşları ortaya çıkabilir. Ayrıca PV'lı hastalarda yıllar içerisinde myeloid metaplazili myelofibroze ve akut myeloid lösemiye dönüşüm görülebilir. Bu dönüşümdeki en önemli risk faktörü hastalık süresinin uzunluğudur. Ancak yine de hematolojik transformasyon

riskinin sitoredüktif tedaviye mi yoksa hastalık progresyonuna mı bağılı olup olmadığı belli değildir (6, 16).

1.5. Tanı

1.5.A. Laboratuvar

Bu hastaların tanısında, tam kan sayımında eritrosit sayısındaki yükseklik dikkati çekmekle beraber, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde de artış görülmektedir. Ancak demir eksikliği anemisi oluşan durumlarda eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinden bağımsız olarak artabilir. Ayrıca PV'lı hastaların 2/3'ünde nötrofili görülürken, %50'sinde de trombositoz saptanabilmektedir. Hafif seviyelerde bazofili de bu hastaların tam kan sayımında sık rastlanan bir bulgudur. Hastalarda hafif derecede retikülosit yüzde artışı da görülebilir. Radyoaktif krom ile işaretlenerek saptanan eritrosit kitle indeksi belirgin olarak artmış bulunurken, plazma hacmi normal veya azalmıştır. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yüksek olarak izlenebilir. Ayrıca bu hastaların serum vitamin B12 düzeylerinde yüksek saptanabileceği görülmüştür (6, 17).

Serum EPO düzeyinin ölçümü PV'lı hastalarda tanı konulmasına yardımcı olmanın yanında sekonder eritrositoz yapan nedenlerle ayırıcı tanısının yapılmasında önem arz etmektedir. EPO düzeyi bu hastaların önemli bir kısmında düşük seviyelerde bulunurken sekonder eritrositozlu olgularda ise normal veya yüksek seviyelerde görülmektedir. Bundan dolayı serum EPO seviyesindeki düşüklük, PV'lı hastaların diğer eritrositoz yapan nedenlerden ayrılmasında önemli bir laboratuvar bulgusudur (18, 19).

1.5.B. Sitogenetik

Son yıllarda yapılan çalışmalarda JAK 2 gen mutasyonunun tespit edilmesi, tanı açısından; myeloproliferatif hastalıklarda özellikle de PV'lı hasta grubunda önemli bir bulgu olmuştur. JAK 2 gen mutasyonu PV'lı hastaların %90-95'inde pozitif olarak saptanırken, esansiyel trombositozlu ve myeloid metaplazili myelofibrozosli hastaların %50-60'ında pozitif olarak saptanmaktadır (20). Ayrıca bu mutasyonun normal sağlıklı bireylerde ve sekonder eritrositozlu hastalarda tespit edilmemesinden dolayı, PV'lı hastaların tanısında önemli bir

yere sahiptir ve bu hastalar için spesiflik göstermektedir (21).

1.5.C. Kemik İliği Bulguları

PV'lı hastaların tanısında kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapmak rutin olmasa da, diğer myeloproliferatif hastalıkların ve sekonder eritrositoz yapan nedenlerin ayırıcı tanısında ek bir kriter olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir. Kemik iliği yaşa göre hipersellüler olup, eritroid ve megakaryositik seri başta olmak üzere her üç seride de proliferasyon görülebilir. Ayrıca kemik iliğinde hafif derecede fibroz varlığı da izlenebilmektedir (1, 22).

1.5.D. Abdominal Ultrasonografi

Eritrozitozu olan ve PV tanısı düşünülen hastalarda abdomenin, organomegali açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü bu hastaların 2/3'ünde splenomegali izlenmektedir. Ayrıca bazı vakalarda da hepatomegali, splenomegaliye eşlik etmektedir. Hepatomegali ve özellikle de splenomegali bu hastalığın tanısına yardımcı olduğundan, ultrasonografi ile abdomenin görüntülenmesi gerekmektedir (1, 23).

1.5.E. Tanı Kriterleri

Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVÇG) tarafından belirlenmiş olan tanı kriterleri (Tablo-2) (24), daha sonra JAK 2 gen mutasyonunun tespit edilmesiyle 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilmiştir (Tablo-3) (22, 25, 26).

Tablo-2: Polisitemia Vera Çalışma Grubu tarafından Polisitemia veralı hastalar için belirlenmiş tanı kriterleri.

Majör Kriterler
1. Artmış eritrosit kitlesi (erkeklerde > 36 ml/kg, kadınlarda > 32 ml/kg)
2. Arteriyel oksijen satürasyonunun > %92 olması
3. Splenomegalinin mevcut olması
Minör Kriterler
1. Trombositoz (trombosit sayısı > 400000 mm ³)
2. Lökositoz (lökosit sayısı >12000 mm ³)
3. Artmış lökosit alkalin fosfataz düzeyi (>100 IU/ml)
4. Artmış serum B12 vitamin düzeyi (>900 pg/ml) veya artmış serum B12 vitamini bağlama kapasitesi (>2200 pg/ml)

Tanı için üç majör kriterin veya ilk iki majör kritere ek olarak iki minör kriterin varlığı gerekmektedir.

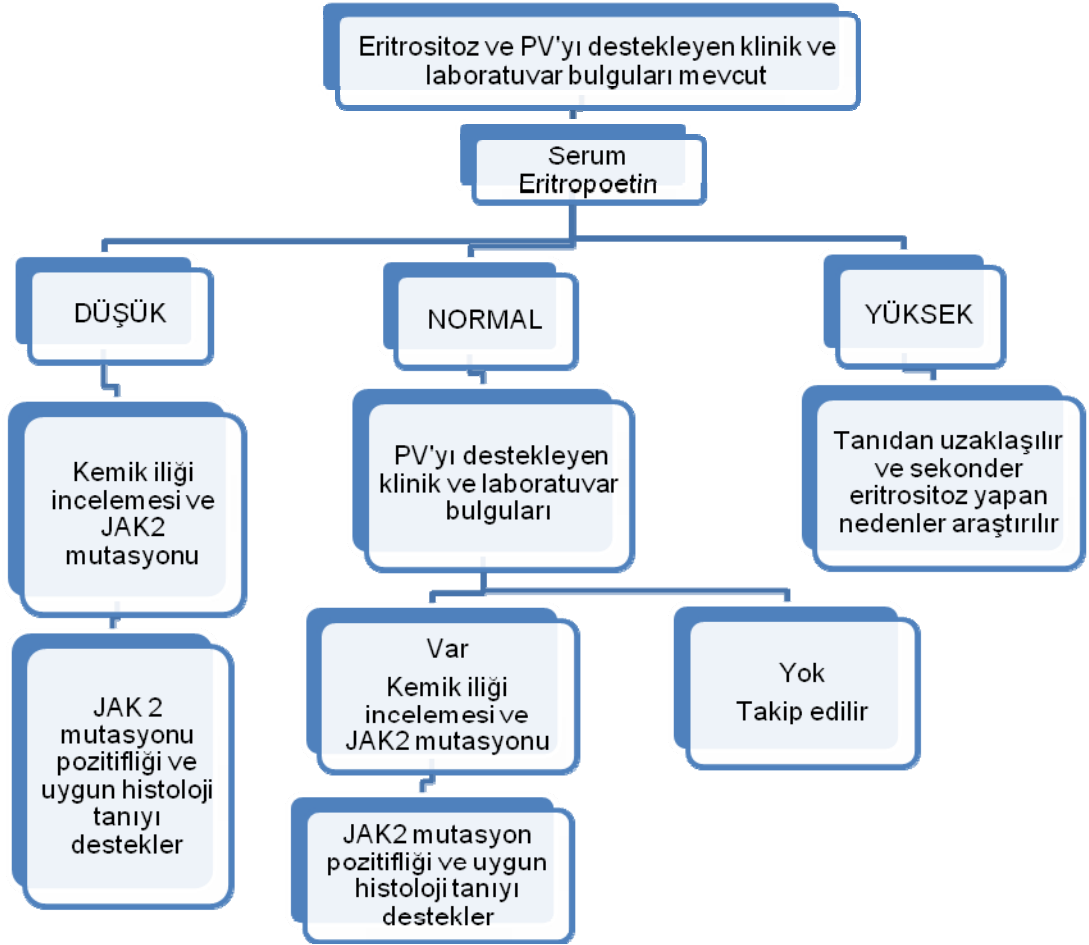
Tablo-3: Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında Polisitemia veralı hastalar için belirlemiş olduğu tanı kriterleri.

Majör Kriterler
1. Hemoglobin erkeklerde > 18,5 gr/dl, kadınlarda > 16,5 gr/dl veya eritrosit volümü artışının diğer bulguları olmayacak (hemoglobin veya hematokrit yaş, cinsiyet ve oturduğu yerin yüksekliğini kapsayan metod spesifik değerlerin > 99 persentil'in üstünde olması; demir eksikliği tedavisine bağlı olmadan bazal hemoglobin değerinin en az 2 gr/dl artıp erkeklerde > 17 gr/dl, kadınlarda > 15 gr/dl'nin üzerine çıkması; veya beklenen eritrosit kitlesinin %25'inden daha yüksek olması)
2. JAK2 V617F mutasyonun olması veya benzer bir mutasyon olan JAK2 ekson 12 mutasyonu olması
Minör Kriterler
1. Kemik iliği biyopsisinin yaşa göre hipersellüler olması ile birlikte her üç seride artış olması (panmiyelozis) eritroid, miyeloid, granülositik proliferasyon
2. Serum eritropoetin değerlerinin normal referans değerlerin altında olması
3. İn vitro endojen eritroid kolonilerin oluşması

Tanı için iki majör ve bir minör kriterin veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriterin varlığı gerekmektedir. **JAK:** Janus kinaz.

1.5.F. Tanısal Yaklaşım

Klinik olarak PV'dan şüphe edildiğinde ilk başvurulacak testlerden biri serum EPO düzeyidir. Çünkü yüksek EPO değeri PV tanısıyla bağdaşmaz. Eğer serum EPO düzeyi düşük ve normale ileri tetkik yapılması gerekmektedir (27). Şekil-1'de PV hastalarındaki tanısal yaklaşım gösterilmiştir.



Şekil-1: Polisitemia vera hastalarında tanısal yaklaşım. **PV:** polisitemia vera, **JAK:** janus kinaz.

1.6. Ayırıcı Tanı

PV'nın sekonder ve diğer eritrositoz yapan nedenlerden (Tablo-4) ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. EPO düzeyindeki düşüklük PV'lı hastalar için oldukça spesifiktir. Sekonder eritrositoz yapan nedenlerde ise yüksek veya normal seviyelerdedir, bu nedenle ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Ayrıca hastaların oksijen saturasyonuna (SO₂) da bakılması gerekmektedir. SO₂'nu %92'nin altında olanlar hipoksik eritrositoz yapan nedenler açısından araştırılmalıdır. Hastalar sigara içiciliği ve yüksek yerlerde yaşama açısından sorgulanmalıdır. Bunun yanında uyku-apne sendromu açısından; hastalarda horlama, gece uykusunu alamama ve gün boyu uyku halinde olma gibi semptomlar araştırılmalıdır. Olası akciğer patolojileri açısından, akciğer grafisi çekilmelidir. Böbrek ve karaciğer hastalıklarına

bağlı olarak ta sekonder eritrositoz meydana gelebileceğinden, hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyonları da incelenmeli ve gerekirse abdomen ultrasonografi yapılmalıdır. Çok nadir olarak da paratiroid adenomu ve karsinomu eritrositoz yapabildiğinden dolayı, serum kalsiyum düzeyine de bakılmalıdır (28, 29).

Tablo-4: Polisitemia vera dışındaki eritrositoz nedenleri.

Konjenital Eritrositoz	
	Yüksek oksijen-afiniteli hemoglobin 2,3-Bifosfogliserat mutaz eksikliği EPO reseptör mutasyonu Chuvash eritrositozu (Von Hippel-Lindau mutasyonu) Diğer konjenital nedenler
Sekonder (kazanılmış) Eritrositoz	
Hipoksi nedenli ve EPO ilişkili	Santral hipoksik süreç Kronik akciğer hastalıkları Sağdan-sola kardiyo-pulmoner vasküler şant Karbon monoksit zehirlenmesi Sigara içen eritrositozu Hipoventilasyon sendromları (uyku-apne sendromu) Yüksek rakımda yaşama Lokal renal hipoksi Renal arter stenozu Son dönem böbrek yetmezliği Hidronefroz Renal kistler (polikistik böbrek hastalığı)
Patolojik EPO yapımı	Tümörler Hepatocellüler karsinom Renal hücreli karsinom Renal kistler Cerebellar hemanjiyoblastoma Paratiroid karsinomu ve adenomu Uterus leiomyomları Feokromositoma Meningiyoma
Eksojen EPO	İlaçlarla ilişkili Androjen preparatları ile tedavi Postrenal transplant eritrositozu
İdiopatik Eritrositoz	

EPO: eritropoetin

1.7. Tedavi

Bu hastalarda en önemli mortalite nedenini tromboz ve hemorajik komplikasyonlar oluşturmaktadır. Özellikle de kardiyovasküler hastalıklara sekonder ölüm nedenlerine sık olarak rastlanmaktadır. Bundan dolayı PV'lı hastalarda tedavisinde semptomları kontrol etmenin yanında, tromboz ve hemorajik komplikasyon riskinin azaltılması, akut lösemi ve myelofibroz dönüşüm riskinin en aza indirilmesi ve eğer komplikasyonlar oluşmuşsa en iyi şekilde oluşan komplikasyonların tedavisinin yönetilmesi hedeflenmektedir (28).

1.7.A. Flebotomi

Hastaların çoğunda primer tedavi seçeneğidir. Flebotomi, PV'lı hastalarda rutin olarak hastaların tolerans derecesine, klinik bulgularına ve yaşına bağlı olarak haftada 1-2 gün, 250-500 cc olmak üzere uygulanır. Daha sonra hastaların hematokrit düzeyleri belli aralıklarla takip edilir ve gerektiğinde tekrar flebotomiler yapılabilir. Bu hastalarda hematokrit düzeyinin yüksekliği ile tromboz gelişimi arasında ilişki mevcuttur ve hematokrit düzeyinin %42-45'in altında tutulması önerilmektedir. Kadın ve erkeklerde farklı hematokrit düzeylerinin hedeflenmesi açısından ise şu anda bir kanıt bulunmamaktadır. Bunun yanında flebotomiler planlanırken hemoglobin düzeyleri kullanılmamalıdır. Yapılan bir retrospektif analizde, 15 yıldan fazla takipli 332 hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiş ve hematokrit düzeyleri arttıkça vasküler olay görülme insidansının arttığı görülmüştür. Ayrıca hematokrit düzeyi %40-44 olan grupta en az vasküler olay görüldüğü saptanmıştır. PV'lı hastalarda düşük hematokrit (%45 ve altı) düzeyinin serabral kan akımında azalma meydana getirdiği de gösterilmiştir. Ancak uzun süren flebotomi tedavileri sonrası hastalarda demir eksikliği anemisi ile mikrositoz görülebilmektedir. Bu hastalarda gerekmedikçe demir tedavisi verilmemelidir ve öncelikle flebotomilerin sıklığı azaltılmalıdır. Flebotomi, PV'lı hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olsa da; trombositoz, lökositoz ve splenomegali gibi bulguları tedavi etmekte yetersiz kalmaktadır (8, 28).

1.7.B. Aspirin Tedavisi

Günlük 100 mgr aspirin kullanımı PV'lı hastalarda trombotik olayları önlemek için önerilmektedir. ECLAP (European Collaboration of Low dose Aspirin in PV) çalışmasında aspirinin tıropatik faydalı etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada endikasyonu olan ve herhengi bir kontrendikasyonu olmayan 518 hastaya günlük 100 mgr aspirin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Aspirinin; non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal stroke oluşum riskini ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Diğer taraftan da aspirin tedavisi ile non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal stroke, pulmoner emboli, major venöz tromboz gelişimi ve kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm gelişiminde de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Hastalarda major kanama gelişme insidansında ise anlamlı bir artış olmamıştır. Bu çalışmada aspirinin; hastalığın süresine, hastaların hemoglobin ve trombosit seviyelerine, sitoredüktif tedavi alıp almadıklarına bakılmaksızın plaseboya göre anlamlı derecede daha efektif olduğu gösterilmiştir (30).

Aspirinin kontrendike olduğu ve hastalar tarafından tolere edilemediği ancak güçlü bir şekilde tedavi endikasyonu olduğu durumlarda tiklopidin ve klopidogrel kullanılabilir. Fakat bu tedavilerin etkinliği ile ilgili PV'lı hastalar üzerinde yapılmış ve dökümente edilmiş bir veri bulunmamaktadır (28). Ruggeri ve ark.'ları (31) daha önceden gastrik ülseri, gastriti ve aspirin alerjisi olan ve bu nedenle aspirin kullanamayan, günde 250 mgr iki kez tiklodipin kullanan, 84 myeloproliferatif bozukluğu olan hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu hastalar aspirin tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında; bir yerde tromboz riskinde hafif bir artış görülmüş ve kanama oranlarında da hafifçe bir artış izlenmiştir. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

1.7.C. Sitoredüktif Tedavi

PVÇG tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmada, bu hastaların tedavilerinde tek başına flebotominin yeterli olmadığı, hastalığın seyri esnasında sitoredüktif tedavi uygulanması gerekebileceği de gösterilmiştir (32).

1.7.C.1. 5-Hidroksiüre

Bu tedavi PV'lı hastalarda önerilen ve en sık kullanılan sitoredüktif tedavi seçeneğidir. 5-hidroksiüre bir anti-metabolit olup ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engeller. Sıklıkla hidroksiüre birinci hafta günde 30 mg/kg başlanırken daha sonra 15 mg/kg/gün şeklinde devam edilir. Trombositoz ve lökositozu kontrol etmede, flebotomiye yanıtız olgularda ve splenomegaliyi kontrol etmede kullanılabilir. Kemik iliğinde her üç seriyi de inhibe eder. Ancak etkisi kısa süreli olduğundan güvenle kullanılabilir. Eğer kemik iliği fazla baskılanıp, sitopeniler oluşmaya başlarsa ilaç kesilebilir ve etki süresi kısa olduğundan dolayı da ilaç kesildikten birkaç gün veya hafta içerisinde kan tablosu düzelir (6, 33).

Hidroksiüre tedavisi alan bazı hastalarda GIS rahatsızlıkları, deri pigmentasyonu, mukokutanöz ve bacak ülserleri gibi bazı yan etkiler görülebilir. Hidroksiüre tedavisinin en önemli korkulan etkilerinden biri de lösemik transformasyon riski taşınmasıdır (28). PV ve esansiyel trombositoz hastalarında, yalnızca hidroksiüre tedavisi alanlarda, akut lösemi saptanma oranları çalışmalarda farklılık göstermektedir. Tatarsky ve Sharon'un (34) yaptığı çalışmada %0-6 oranında görülürken, Kiladjian ve ark.'nın (35) yaptığı çalışmada %12 ve Weinfeld ve ark.'larının (36) çalışmasında ise %10,5 olarak saptanmıştır. Finazzi ve ark.'nın (37) büyük kohort çalışmasında ise 1638 PV hastası prospektif olarak gözlemlenmiş ve hidroksiüre tedavisi alan hastalarda akut lösemi riskininin fazla miktarda artırmadığı izlenmiştir ancak 2,5 yıldan daha kısa süreli takipteki vakaların da çalışmada olması tartışma konusu olmuştur. Ayrıca esansiyel trombositozlu hastalarda yapılan çalışmalarda, daha önceden alkilleyici alan hastalara hidroksiüre tedavisi eklendiğinde veya hidroksiüre ile radyoaktif fosfor tedavisi kombine edildiğinde akut lösemi ve diğer kanserlerin oluşma riskinin artacağı açıkça gösterilmiştir ve bu tedavileri almış olanlarda kullanılmasının riskli olduğu vurgulanmıştır (38, 39).

1.7.C.2. İnterferon

İnterferon-alfa (IFN- α) hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunu suprese ederek etkisini gösteren ajandır. PV ve esansiyel

trombositozlu hastalarda trombositozu kontrol ettiği ilk olarak görülse de daha sonra PV'lı hastalarda eritroid seri hücrelerinin aşırı miktarda büyümesini de kontrol ettiği görülmüştür (28). Lengfelder ve ark.'nın (40) yaptığı çalışmada IFN- α tedavisi alan 279 PV hastasının bulguları özetlenmiştir. Bu çalışmada; hastaların %77'sinin splenomegalisi gerilediği görülürken, hastaların %81'inin pruritis şikayeti kontrol altına alınmıştır. Ayrıca hastaların %82'sinde hastaya uygulanan flebotomilerin sıklığının azaldığı görülmüştür. Heis ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada ise INF- α tedavisi alan hastalarda venöz tromboz gelişme oranlarında azalma görürülürken, arteriyel tromboz gelişme oranlarında ise tedavi öncesine göre fark saptanmamıştır.

INF- α tedavisi lösemik transformasyon riski taşımamaktadır. Ancak bu tedavinin uzun sürmesi, sıklıkla subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması, yüksek oranda yan etkilerinin gözükmesi bu tedavinin tolere edilememesine ve tedavinin kesilerek yarıda bırakılmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda tedaviye devam edememe oranları %41'e kadar varabilmektedir. INF- α tedavisi PV hastaları için iyi bir seçenek olsa da, hastalar tarafından tolere edilemeyebilmektedir. Bundan dolayı 60 yaşın altındaki, bu tedaviyi tolere edebilen ve gerekli görülen hastalara uygulanması önerilmektedir (28).

1.7.C.3. Alkilleyici Ajanlar

Klorambusil ve busulfan bu grup içerisinde yer alan ilaçlardır. Hastalığı kontrol etmede etkin olsalar da, busulfan ve özellikle de klorambusilin akut lösemiye transformasyon riskini ciddi derecede arttırdıklarından dolayı günümüzde tedavide kullanılmaları pek önerilmemektedir (28).

1.7.C.4. Diğer Tedaviler

1.7.C.4.a. Anagrelid

Anagrelid, kronik myeloproliferatif hastalıklarda trombositozun kontrol edilmesinde kullanılan etkin bir tedavi seçeneğidir ve sıklıkla esansiyel trombositozlu hastalarda kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, çarpıntı, diare ve sıvı retansiyonu olup ilacı bırakmayı gerektirecek kadar ciddi olabilir. Pozitif inotrop etkisi olduğundan dolayı da, kalp

yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir. Anagrelid megakaryositlere spesifiktir ve bundan dolayı sadece trombosit üretiminin kontrol edilmesinde etkindir. PV'lı hastalarda ise bu tedavi ile hastalığın progresyonu önlenememektedir. Bundan dolayı anagrelid tedavisi, hidroksiüre ve INF- α tedavisini tolere edemeyen veya bu tedavilerle trombositozun kontrol altına alınamadığı vakalarda kullanılmalıdır (6, 28).

1.7.C.4.b. Radyoaktif Fosfor

PV'yı kontrol altında tutmada etkindir. Ancak radyoaktif fosfor tedavisi sonrası akut lösemiye ve diğer hematolojik malignitelere transformasyon riskinin 5-10 yıl sonra önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı flebotomiyi ve diğer tedavileri tolere edemeyen veya refrakter olan yaşı hastalarda (75 yaş ve üzeri), oral yoldan, intermittan radyoaktif fosfor tedavisi hastalığı kontrol altında tutmak için kullanılabilir. Genç hastalarda ise önerilmemektedir (28).

1.7.C.4.c. Pipobraman

Pipobraman, piperazin türevi bir ajan olup, uzun süreli kullanımında akut lösemi ve diğer solid kanser riskinde anlamlı derecede artış yaptığı görülmüştür. Bundan dolayı tedavide tercih edilmemekte, bazı ülkelerde kullanılmamakta ve üretimi yapılmamaktadır (28).

1.7.C.4.d. İmatinib

Bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat, bir dönem PV'lı hastalarda denenmiş ve sınırlı etkileri olduğu görülmüştür. Şu anda PV'lı hastalarda kullanılması önerilmemektedir ve sıklıkla Ph pozitif kronik myeloproliferatif bir hastalık olan kronik myeloid lösemnin tedavisinde kullanılmaktadır (6, 28).

1.7.D. PV'lı Hastalarda Riske Göre Tedavi Algoritması

PV'lı hastalarda tromboz gelişme riskine bakılarak bir skortlama sistemi belirlenmiş ve bu sistemi temel alan bir tedavi algoritması oluşturulmuştur (Tablo-5, 6) (42).

Tablo-5: Polisitemia veralı hastalarda tromboz gelişme riski skorlaması.

Risk Faktörü	Skor
Yaş	
< 40	0
40-55	1
56-65	2,5
> 65	3,5
Hipertansiyon	0,5
Dislipidemi	0,5
Trombosit (> 1000000/mm ³)	1
Lökosit (> 12000/mm ³)	1
Sigara kullanma	1,5
Diyabetes Mellitus	1,5
Tromboz öyküsü	3,5

Tablo-6: Polisitemia veralı hastalarda tromboz risk skorlamasına göre tedavi şekli.

Skor	Risk Seviyesi	Tedavi Önerileri
< 1	Düşük	Flebotomi veya aspirin
1-3	Orta	Flebotomi + Aspirin
3,1-5,5	Yüksek	Aspirin + Hidroksiüre
> 5,5	Çok yüksek	Aspirin + Hidrosiüre + Daha agresif tedaviler?

1.8. Prognoz

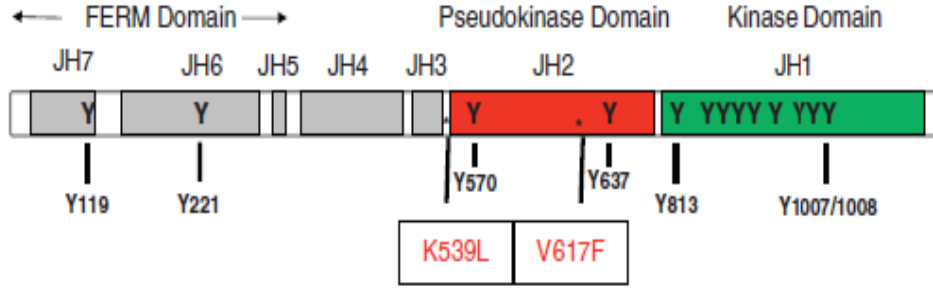
PV'lı hastalarda tromboz ve hemorajik komplikasyonlar başta olmak üzere, ölümler sıklıkla komplikasyonlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Tedavi edilmeyen PV hastalarında ilk 18 ayda %50'lik bir mortalite trombotik komplikasyonlar nedeniyle meydana gelmiştir. Tedavi edilen hastalarda ise ortalama yaşam süresi 9-13,5 yıl arasında değişmektedir. (43). Geniş bir prospektif çalışmada da, 1638 modern tedavi prensipleri uygulanarak tedavi almış PV hastasının genel olarak mortalite oranları incelenmiştir ve yıllık mortalite oranı %3,7 olarak saptanmıştır. Mortalite nedenlerine bakıldığında ise; en sık kardiyovasküler nedenli ölümler görülürken diğer komplikasyonlar nedeniyle de ölümlerin görüldüğü izlenmiştir (13).

2. JAK 2 Gen Mutasyonu

2.1. JAK 2 Gen Mutasyonunun Tanımlanması

JAK ailesi, JAK STAT yolağı ile, sitokin ve büyüme faktörlerinin hücre içi sinyallerinin iletimini sağlayan bir tirozin kinaz grubudur. Proliferasyon, büyüme, hematopoez ve immun yanıt gibi bir dizi hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde JAK-STAT yolağının rol aldığı bilinmektedir. JAK'lar 120-140 kDa büyüklüğünde olup, janus homolojisi domain 1-7 (JH 1-7) olarak isimlendirilen yedi bölge içerir (Şekil-2). JH1 kinaz domaini olup, proteinin karboksil terminusunda yer alır, JAK aktivasyonu için gerekli olan tirozinleri ihtiva eder ve bir tirozin kinazın klasik özelliklerine sahiptir. JH 1 domaini katalitik olarak inaktif olan JH2 psödokinaz domainine komşuluk eder. JH2 ise bazal JAK aktivitesinin inaktivasyonu için önemlidir. Fakat bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. JH2 domaini JH1 için düzenleyici bir alt ünite olarak çalışmaktadır (3, 44).

JAK 2 geni; çeşitli hematopoetik büyüme faktörü reseptöründen alınan uyarıların algılanmasında kilit rol oynayan ve bir sitoplazmik tirozin kinaz genidir. JAK 2 geni EPO, trombopoetin, interlökin-3, granülosit koloni stimulan faktör, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör reseptörlerinden sinyalizasyonun başlamasında çok temel bir role sahiptir (45-47). Mart-Nisan 2005'de dört farklı çalışma grubu kronik myeloproliferatif hastalıklarla ilgili olarak 9. kromozomda oluşan JAK 2 V617F mutasyonunu bildirmişlerdir. Bu mutasyon JAK 2 geninin 1849. nükleotid 14. eksonunda Guanin yerini Timin nükleotidinin alması sonucu aminoasid dizisinde 617. pozisyonda Valin yerine Fenilalanin geçmesi ile gerçekleşir. Bu mutasyon psödokinaz JH2 domaini içerisinde yer alır (Şekil-2). JAK 2 V617 gen mutasyonu sonucu, büyüme faktörlerinden bağımsız olarak anormal hematopoeze neden olan bir durum ortaya çıkar. Ayrıca bu mutasyon sonucunda hücreler gelen uyarıcı sinyallere karşı daha da hassaslaşırlar ve kronik myeloproliferatif hastalıklarda hematopoetik öncül hücrelerin klonal çoğalmasına neden olurlar (3, 48, 49, 52).



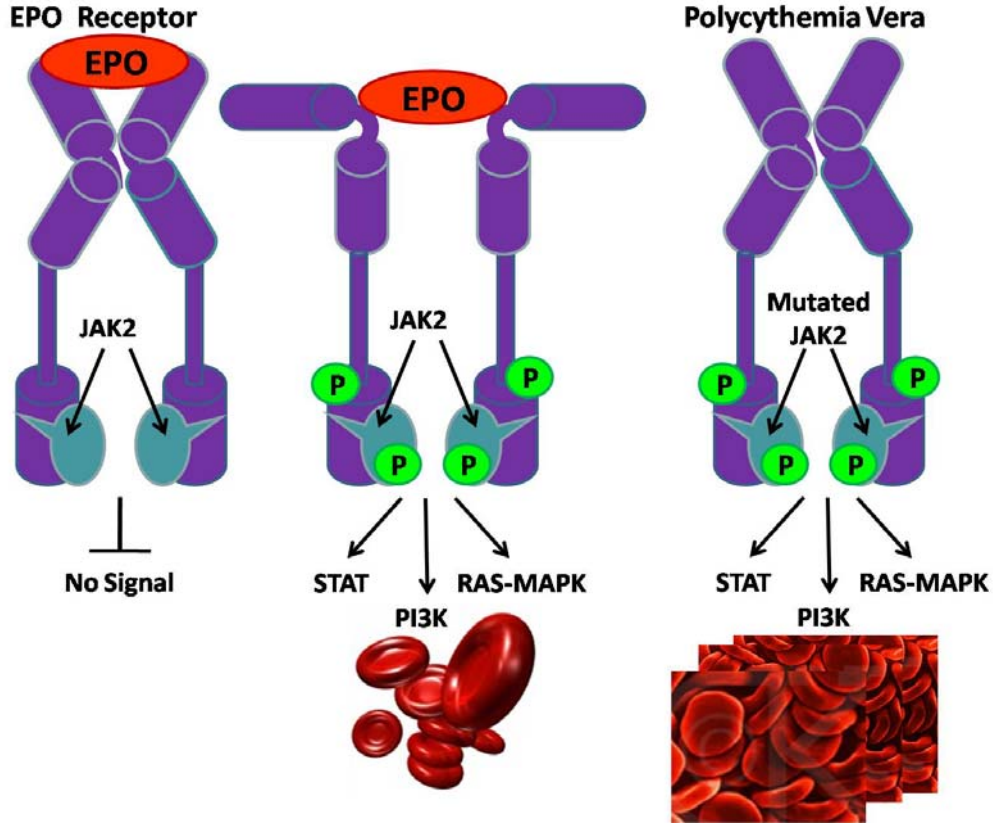
Şekil-2: Janus homolojisi bölgesinin yapısı ve Janus Kinaz 2 V617F gen mutasyonunun yeri. **JH:** janus homoloji, **V:** valin, **F:** fenilalanin **K:** lizin, **L:** lösün. (44).

2.2. JAK 2 Gen Mutasyonu ve Sinyal İletimi

JAK-STAT sinyal ileti sistemi, sitokine ve büyüme faktörlerine hücrel yanıtın düzenlenmesinde görev alarak, gen ekspresyonunu modifiye eder. JAK-STAT yolağı hücrelerdeki proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozun düzenlenmesini sağlar ve hematopoezis içinde son derece önemlidir. JAK-STAT yolağı birden çok farklı aşamada negatif yönde regüle edilerek, kontrol altında tutulmaktadır (50).

JAK 2 V617F gen mutasyonunun, JAK-STAT, PI3K, protein kinaz B yollarını ve MAPK'ın sitokinden bağımsız olarak aktivasyonuna neden olduğu biyokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm bu yollar EPO-reseptör etkileşiminde de rol oynar. Bundan dolayı da bu mutasyon sonucu, PV'lı hastalarda EPO'dan bağımsız büyüme ve EPO hipersensitivesi ortaya çıkar (Şekil-2) (51-54). JAK 2 V617F gen mutasyonu bir psödokinaz olan JH2 domaininde yer almaktadır. JH2, bir kinaz olan JH1'e büyük benzerlik gösterir ancak katalitik aktivitesi bulunmamaktadır. JH2 bir oto-inhibitör olarak rol oynamaktadır. Burada meydana gelen JAK 2 V617F gen mutasyonu sonucunda, oto-inhibitör etkisi ortadan kalkmakta ve sürekli bir kinaz aktivitesi ortaya çıkmaktadır. Biyokimyasal çalışmalarda da, bu mutasyonda sürekli aktif bir tirozin kinaz olduğunu göstermiştir (55, 56). Ayrıca yapılan bir çalışmada, JAK 2 gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan transfekte edilmiş hematopoetik kök hücreleri letal olarak ışınlanmış farelere nakledilmiştir. Mutasyon taşımayan grupta normal bir eritropoiez gözlenmiştir. Mutasyon taşıyan grup ise, konstitütif olarak tirozin fosforillenmesine yol açarak

sitokinlere karşı aşırı hassasiyet gelişmiş ve sonuçta belirgin bir eritrositoz ortaya çıkmıştır. Bu çalışma JAK 2 V617F mutasyonunun patofizyolojik olarak myeloproliferatif hastalığa yol açabileceğini desteklemiştir (3).



Şekil-3: JAK-STAT yolu EPO reseptörlerinden sinyal transdüksiyonun başlatılmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Polisitemia vera hastalarının çoğunda JAK 2 V617F gen mutasyonu olduğundan, JAK 2 kinaz enziminin oto-inhibisyonu kalkar ve EPO reseptörleri, EPO olmasa dahi sürekli olarak aktive haldedirler. **STAT:** sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü, **PI3K:** fosfoinositol-3-kinaz, **JAK:** janus kinaz, **MAPK:** mitojen aktive eden protein kinaz, **EPO:** eritropoetin, **V:** valin, **F:** fenilalanin. (54).

2.3. JAK 2 Gen Mutasyonunun Sıklığı

JAK 2 V617F gen mutasyonun toplumdaki sağlıklı bireylerde sıklığını araştıran çalışma Xu ve ark.'ları (57) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Çin'de 4000'e yakın sağlıklı hastane çalışanına ait kan örnekleri alınmış ve yapılan incelemede JAK 2 V617F gen mutasyonu sıklığı %1 civarında bulunmuştur. Bu yapılan çalışma ile de normal sağlıklı bireylerde bu mutasyonun çok nadir olarak görüldüğü izlenmiştir.

Asıl olarak bu mutasyon 2005 yılında ilk defa tespit edildiği Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalıklarda sıklıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda; PV hastalarının %65-97'sinde, esansiyel trombositozlu hastaların %23-57'sinde ve myeloid metaplazili myelofibrozisli hastaların %35-57'sinde JAK 2 gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bundan sonra 2008 yılında DSÖ tarafından düzenlenen bu hastalıkların tanı kriterlerinde JAK 2 gen mutasyonu da yer almıştır. PV hastalarında bu mutasyonun %97'ye varan oranlarda tespit edilmesi ve diğer eritrositoz yapan durumlarda nadir olarak tespit edilmesinden dolayı, özellikle bu hastalığın ayırıcı tanısında önem arz etmektedir (2, 3, 58) .

JAK 2 gen mutasyonu diğer kronik myeloproliferatif hastalıklarda (kronik hipereozinofilik sendrom, kronik eizozinofilik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, kronik myelomonositik lösemi, juvenil myelomonositik lösemi, mast hücreli hastalık ve sınıflandırılmayan myeloproliferatif hastalıklar) nadir olarak tespit edilmişken, Ph pozitif bir kronik myeloproliferatif hastalık olan kronik myeloid lösemide ise tespit edilmemiştir (2, 22). Yapılan çalışmalarda myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemili hastaların az bir kısmında bu mutasyonun görülebildiği izlenirken, solid organ tümörlerinde, Hodgkin lenfomada ve non-Hodgkin lenfomada ise bu mutasyonun tespit edilmediği izlenmiştir (59- 61).

2.4. JAK 2 Gen Mutasyonunun, Ph Negatif Myeloproliferatif Hastalıklardaki Klinik ve Komplikasyonlarla İlişkisi

JAK 2 gen mutasyonu pozitifliğinin, Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalıklardaki görülen semptomlarla, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ve takipleri sırasında görülebilecek komplikasyonlarla ilişkisi olduğu saptanmıştır. JAK 2 gen mutasyonu olan hastalarda splenomegali ve pruritisin daha sık olduğu görülürken, hemoglobin, trombosit ve lökosit düzeylerinin de daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca bu mutasyonu taşıyan hastalarda tromboz başta olmak üzere hemoraji, myelofibroz ve lösemik transformasyon komplikasyonlarının daha sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir (1,62).

Esansiyel trombositozlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, JAK 2 V617F gen mutasyonu olan hastaların daha yüksek hemoglobin ve lökosit seviyelerine ve bunun yanında da daha sellüler bir kemik iliğine sahip oldukları görülmüştür (63,64). Benmoussa ve ark.'nın (65) 70 Ph negatif kronik myeloproliferatif hasta üzerinde yaptığı çalışmada, JAK 2 V617F gen mutasyonu taşıyan hastalarda, taşımayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek hemoglobin, hematokrit ve lökosit düzeylerinin saptandığı görülmüştür. Vannucchi ve ark.'larının (66) PV ve esansiyel trombositozlu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada homozigot JAK 2 V617F mutasyonu taşıyan hastaların, taşımayanlara göre daha yaşlı olduğu, tanı anında daha yüksek lökosit ve hematokrit düzeylerine sahip olduğu, daha sık pruritis görüldüğü, daha büyük volümde splenomegalinin izlendiği ve takiplerinde daha sık sekonder myelofibroz geliştiği saptanmıştır.

Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalarda, JAK 2 gen mutasyonu ile görülen komplikasyonlar, özellikle de tromboz arasındaki ilişki sık olarak incelenmiş ve bu ilişki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalar üzerinde yapılan bir meta-analizde, JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda splenik ven trombozu görülme oranı, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (67). Campell ve ark.'nın (63) 776 esansiyel trombositoz hastası üzerinde yaptığı çalışmada JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda, taşımayan hastalara göre venöz tromboemboli görülme oranı anlamlı derecede fazla olarak saptanırken, arteriyel tromboz görülme oranları açısından ise bir fark saptanmamıştır. PV hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise, JAK 2 allel yükü fazla olan hasta grubunda, daha az olan hasta grubuna göre kemoterapiye gereklilik riski anlamlı olarak daha fazla saptanırken, takiplerinde de kardiyovasküler olay görülme oranı daha fazla olarak izlenmiştir (68).

2.4.A. JAK 2 Gen Mutasyonu ve Tromboz Patogenezi

JAK 2 V617F gen mutasyonun Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalıklarda tanımlanmasından sonra, diğer etkenlerin yanında, bu mutasyonun da trombozla ilişkisi ve bunun patogenezi üzerinde durulmuştur. JAK 2 gen mutasyonun artmış lökosit, hemoglobin ve trombosit seviyeleri ile

ilişkili olduğu ve bunun sonucunda bu mutasyonun reolojik mekanizmalar üzerinden tromboz oluşumunu artırabileceği düşünülmüştür. Bu mutasyonun trombosit yüzey P-selektini ve nötrofil yüzey aktivasyon markerlarının ekspresyonunu artırarak trombojenik etki gösterdiği de tespit edilmiştir. Ayrıca JAK 2 V617F gen mutasyonunun moleküler düzeyde değişikliklere yol açarak hücreler arası ilişkileri ve hemostaz mekanizmasını etkilediği ve protrombotik bir zemin yarattığına dair bulgular olduğu da saptanmıştır (69-71).

2.5. JAK 2 Gen Mutasyonu Olmayan Ph Negatif Myeloproliferatif Hastalardaki Diğer Mutasyonlar

JAK 2 V617F gen mutasyonu negatif olan Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalar üzerinde yapılan taramalar ve çalışmalar ile yeni gen mutasyonları tespit edilmeye çalışılmıştır. Böylelikle bu gruptaki hastaların da etiyolojileri tespit edilecek mutasyonlarla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda trombopoietin reseptörleri (MPL)'nin transmembran-jukstamembran bileşkesinde, 515. kodonda triptofan-lösin (W515L) yer değiştirmesi sonucu oluşan bir mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyon JAK 2 V617F gen mutasyonu negatif olan myeloid metaplazili myelofibrozisli hastaların yaklaşık %10'unda tespit edilirken, esansiyel trombositozlu hastalarda ise daha az oranda saptanmıştır. Az sayıda Ph negatif myeloproliferatif hastasında da 515. kodonda triptofan-lisin yer değiştirmesi ile oluşan başka bir mutasyon tespit edilmiştir (MPL W515K) (72, 73).

JAK 2 V617F gen mutasyonu negatif olan bazı PV hastalarında ve idiopatik eritrositozlu hastaların bazılarında JAK 2 geninin 12. eksonunda başka mutasyonlarda gösterilmiştir. Ayrıca bu mutasyonlar, JAK 2 V617F gen mutasyonu negatif bazı esansiyel trombositozlu ve myeloid metaplazili myelofibrozisli hastalarda da tespit edilmiştir. Ancak hem JAK 2 V617F hem de MPL gen mutasyonları negatif olan hastalar bulunabilmektedir. Bu hastalarda, JAK-STAT yolunun diğer genleri üzerinde yapılan taramalar ve çalışmalar ile, Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalıklar için yeni hastalık

allelerinin ve yeni gen mutasyonlarının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (3, 74).

2.6 JAK 2 İnhibitör Tedavisi

Ph pozitif kronik myeloid lösemi hastalarında imatinib tedavisinin başarısı görüldükten sonra, JAK 2 V617F mutasyonunun keşfi ve bu mutasyonun Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalıkların patogenezinde de önemli rol aldığı düşünülerek bu hastalarda da moleküler tedavi geliştirmeye yönelik çalışmalara başlanmıştır. JAK aktivitesine karşı spesifik olarak etki eden JAK kinaz inhibitörleri daha önceden belirlenmiş olsa da, yapılan klinik testler sonucunda bu bileşiklerin çoğunun potansiyel etkisi olmadığı görülmüştür. Erlotinib, lestaurtinib (CEP-701), INCB018424, TG101348, MK-0457 (VX680), Gö6976, TG101209, XL019 gibi JAK 2 inhibitörleri ile yapılan prelinik, faz 1 ve 2 çalışmaları hala devam etmektedir. Bu ilaçların bir kısmı JAK 2 ye selektif olarak, diğer bir kısmı ise JAK 2 ye selektif olmadan etkilerini göstermektedirler (75-77).

JAK 2 V617F kinaz inhibitörlerinin benzer şekilde MPL W515L ekspresyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. Bundan dolayı JAK 2 inhibitörlerinin, MPL W515L mutasyonu taşıyan hastalarda da kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak JAK 2 V617F ve MPL W515L mutasyonu taşımayan Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalarda kullanıp, kullanılamayacağı ise hala tartışma konusudur (78).

PV ve esansiyel trombositozlu hastalarda sitoredüktif tedavi ve diğer tedavi seçenekleri ile başarılı ve tatmin edici sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak ileri derecede splenomegalisi ve sitopenileri ve kilo kaybı, terleme gibi hipermetabolik semptomları olan myeloid metaplazili myelofibrozisli hastalarda tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan JAK 2 inhibitör tedavisinin bu hastalarda uygulanabileceği düşünülmektedir. Şu anki yapılan çalışmalarda, JAK 2 inhibitör tedavisi ile splenomegalinin gerilediği ve bazı konstitusyonel semptomların kontrol altına alındığı gözlenirken, bu tedavilerin kan sayımı bulguları üzerinde etkilerinin ise sınırlı olduğu görülmüştür. JAK 2 inhibitör tedavisinin Ph negatif kronik myeloproliferatif hastalar üzerinde

kullanılması, yapılan çalışmalar ışığında şu an için önerilmemektedir ancak bu ilaçlarla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (28, 76, 77).

Biz de bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları (UÜ-SK) Merkezi Tıbbi Arşiv kayıtlarını inceleyerek UÜ-SK İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen PV'lı hastaların, takipleri sırasındaki klinik bulgularını ve görülen komplikasyonlarını inceleyerek, bunların JAK 2 V617F gen mutasyonu ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

25 Ocak 2011 tarih ve 2011-3/26 no'lu etik kurul kararı ile onay verilen "Polisitemia vera tanısıyla izlenen hastalarda JAK 2 gen mutasyonunun klinik ve komplikasyonlarla ilişkisi" isimli bu çalışmada Ocak 2005 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki 6 yıllık dönemde UÜ-SK İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen 85 PV hastasında değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmada hastaların adı, soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, tanı anındaki semptomlar ve fizik muayene bulguları, tanıdaki laboratuvar (hemogloblin, hematokrit, lökosit ve trombosit) değerleri, kan biyokimyası, serum EPO, LDH ve vitamin B12 düzeyleri, abdomenin radyolojik görüntülemesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi verileri, JAK 2 ve Ph gen mutasyonu sonuçları ve görülen komplikasyonları içeren bilgiler retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi.

PV tanısı koyulurken DSÖ'nün 2008 yılındaki tanı kriterlerine bağlı kalındı.

JAK 2 V617F gen mutasyonu analizi ARMS-PCR yöntemi kullanılarak yapılmıştı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) istatistiksel paket programında yapıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

JAK 2 gen mutasyonu gruplarına göre yaş, lökosit, hemogloblin, hematokrit, trombosit değerleri medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

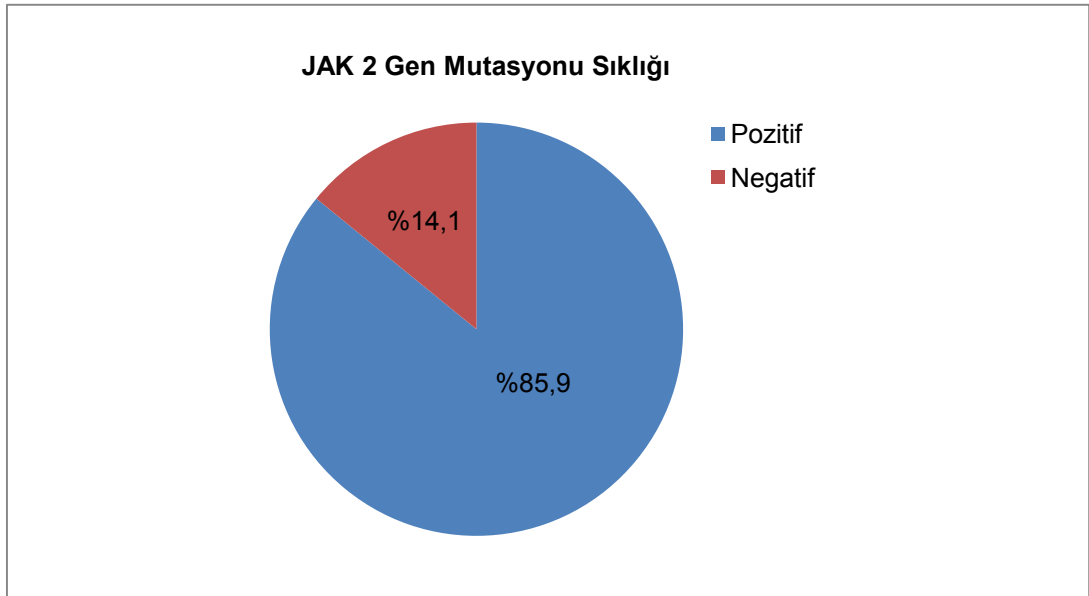
Cinsiyete göre yaş karşılaştırması bağımsız çift örneklem t testi ile yapıldı ve cinsiyet gruplarına göre yaş değerleri ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verildi.

Cinsiyet, görülen komplikasyonlar, semptomlar, fizik muayene bulguları, kan biyokimyası, serum vitamin B12, LDH ve EPO düzeyleri, Ph mutasyonu, kemik iliği bulguları ve hepatosplenomegali değişkenleri sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verildi. JAK 2 gen mutasyonu grupları arasındaki karşılaştırmalarında Yates düzeltmeli Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Ocak 2005-Aralık 2010 arasında toplam 85 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların 42'si (%49,4) kadın, 43'ü (%50,6) erkek idi. Ortalama yaş $61,5 \pm 12,8$, ortanca yaş 62 (29-95) idi. Erkeklerin yaş ortalaması $58,3 \pm 12,1$ iken, kadınların yaş ortalaması $64,7 \pm 13,4$ olarak saptandı. Kadınlarda ki yaş ortalamasının yüksek olarak saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$).

Hastaların 73'ünde (%85,9) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptanırken, 12'sinde (%14,1) negatif olarak saptandı (Şekil-4).

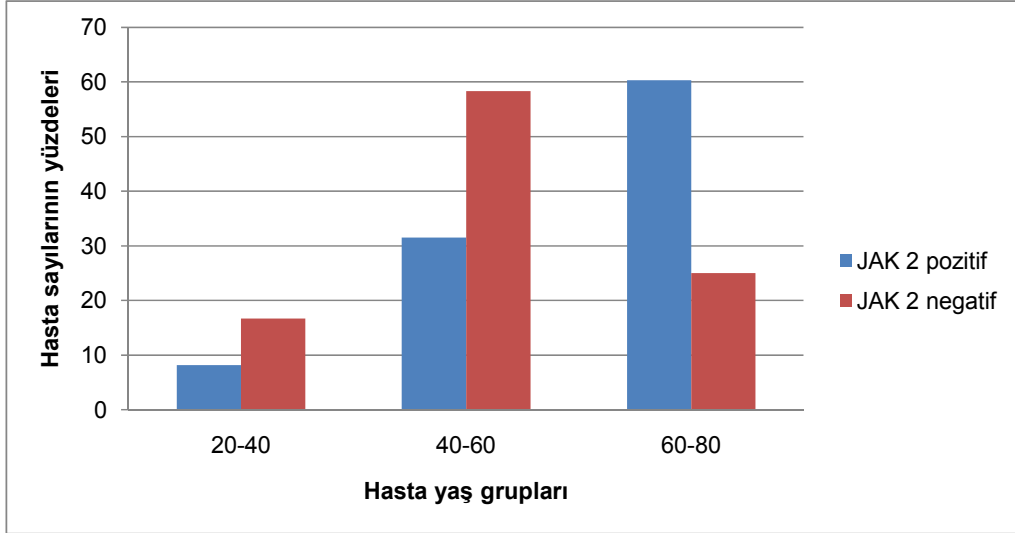


Şekil-4: Hastaların Janus kinaz 2 gen mutasyonu varlığına göre dağılımı. **JAK:** janus kinaz.

JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 73 hastanın; 34'ü (%46,6) erkek, 39'u (%53,4) kadın olarak bulundu. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan 12 hastanın; 9'u (%75) erkek, 3'ü (%25) kadın olarak bulundu. Cinsiyetler arasında JAK 2 gen mutasyonu açısından yapılan istatistiksel incelemede bir ilişki saptanmadı ($p=0,130$).

JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastaların ortanca yaşı 64 (34-95) idi. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan hastaların ortanca yaşı 53,5 (29-78)

idi. JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 73 hastanın; 6'sı (%8,2) 20-40 yaş aralığında, 23'ü (%31,5) 40-60 yaş aralığında ve 44'ü (%60,3) 60 yaş ve üzeri olarak saptandı. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan 12 hastanın; 2'si (%16,7) 20-40 yaş aralığında, 7'si (%58,3) 40-60 yaş aralığında, 3'ü (%25) 60 yaş ve üzeri olarak saptandı (Şekil-5).



Şekil-5: Janus kinaz 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların değişik yaş gruplarındaki sıklığı. **JAK:** janus kinaz.

Tanı sırasındaki semptomlar değerlendirildiğinde; hastaların 18'inde (%21,1) pruritis, 2'sinde (%2,4) pruritis ve sıcak toleransı, 2'sinde (%2,4) sıcak toleransı ve 1'inde (%1,2) kilo kaybı olduğu izlendi. Genel olarak bakıldığında ise hastaların 20'sinde (%23,5) pruritis ve 4'ünde (%4,7) sıcak toleransı olduğu görüldü. Diğer 62 (%72,9) hastanın ise asemptomatik olduğu veya görülen komplikasyonlara ait semptomların izlendiği tespit edildi.

Hastaların tanı sırasındaki fizik muayene bulgularına bakıldığında 3 (%3,5) hastanın verilerine ulaşılmadı. Diğer 82 (%96,5) hastanın 37'sinde (%45,1) herhangi bir patoloji mevcut değildi. Bu hastaların 1'inde (%1,2) ciltte kaşıntı izleri ve 4'ünde (%4,9) eritromelalji bulunmaktaydı. Bu hastaların 20'sinde (%24,4) sadece splenomegali, 5'inde (%6,1) hepatomegali ve splenomegali, 3'ünde (%3,7) hepatomegali, splenomegali ve pletore, 5'inde (%6,1) splenomegali ve pletore ve 11'inde (%13,4) sadece pletore bulguları

mevcut idi. Genel olarak 82 hastanın 33'ünde splenomegali (%40,2), 8'inde (%9,8) hepatomegali ve 19'unda pletore (%23,2) görüldüğü saptandı.

Abdomenin radyolojik görüntülemesinde (abdomen ultrasonografisi) 34 (%40) hastanın bilgilerine ulaşılamadı. Diğer 51 (%60) hastanın 24'ünde (%47,1) normal bulgular mevcut idi. Bu hastaların 1'inde (%1,9) sadece hepatomegali, 7'sinde (%13,7) hepatomegali ve splenomegali ve 19'unda (%37,3) sadece splenomegali saptandı. Genel olarak 51 hastanın 26'sında (%50,1) splenomegali, 8'inde (%15,7) hepatomegali izlendiği bulundu.

Hastaların tanı sırasındaki fizik muayene bulguları ve abdomenin radyolojik görüntüleme bulguları beraber incelendiğinde 82 (%96,5) hastanın 36'sında (%43,9) hepatosplenomegalinin görüldüğü, 46'sında (%56,1) ise görülmediği saptandı. Bu hastalardan JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 70 (%85,4) hastanın; 36'sında (%51,4) hepatosplenomegalinin görüldüğü izlenirken, 34'ünde (%48,6) ise görülmediği izlendi. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan 12 (%14,6) hastanın ise hiçbirinde hepatosplenomegalinin görülmediği tespit edildi (Tablo-7). Hepatosplenomegali açısından JAK 2 gen mutasyon grupları arasında yapılan istatistiksel incelemede, JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan olgularda hepatosplenomegalinin fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Tablo-7: Janus kinaz 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların hepatosplenomegali sıklıkları.

	JAK 2 pozitif	JAK 2 negatif
Hpsmg var	36 (%51,4)	0 (%0)
Hpsmg yok	34 (%48,6)	12 (%100)
Toplam	70 (%100)	12 (%100)

JAK: janus kinaz, **Hpsmg:** hepatosplenomegali.

Kan biyokimyası laboratuvar sonuçları incelendiğinde, 11 (%12,9) hastanın verilerine ulaşılamadığı görüldü. Kalan 74 (%87,1) hastanın 3'ünde (%4,1) üre yüksekliği tespit edilirken, 8' inde de (%10,8) ürik asit yüksekliği tespit edildi.

Hastaların tanı sırasındaki labarotuvuar bulgularına bakıldığında; ortalanca lökosit değeri 12400 (4500-39700)/mm³, hemoglobin değeri 17,4 (13-22,2) gr/dl, hematokrit değeri 53,3 (37,4-67)%, trombosit değeri 497000 (116000-2500000)/mm³ olarak saptandı (Tablo-8).

Tablo-8: Hastaların tanı sırasındaki labarotuvuar değerleri.

Lökosit	12400 (4500-39700)/mm ³
Hemoglobin	17,4 (13-22,2) gr/dl
Hematokrit	53,3 (37,4-67)%
Trombosit	497000 (116000-2500000)/mm ³

JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastaların tanı sırasındaki ortalanca lökosit değeri 12500 (4500-39700)/mm³, hemoglobin değeri 17 (13-22,2) gr/dl, hematokrit değeri 53 (37,4-67)%, trombosit değeri 512000 (124000-2500000)/mm³ olarak bulundu. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan hastaların tanı sırasındaki ortalanca lökosit değeri 9745 (6840-18100)/mm³, hemoglobin değeri 17,9 (15,6-22,2) gr/dl, hematokrit değeri 54,4 (48,5-66,2)%, trombosit değeri 250000 (116000-592000)/mm³ olarak bulundu. Tanı sırasındaki labarotuvuar bulguları açısından, JAK 2 gen mutasyon grupları arasında yapılan istatistiksel incelemede; lökosit ($p=0,56$), hemoglobin ($p=0,107$) ve hematokrit ($p=0,310$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Trombosit değerlerinde ise JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan grupta, trombosit seviyelerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo-9).

Tablo-9: Janus kinaz 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	JAK 2 pozitif	JAK 2 negatif	P değeri
Lökosit	12500 (4500-39700)/mm ³	9745 (6840-18100)/mm ³	p=0,56
Hemoglobin	17 (13-22,2) gr/dl	17,9 (15,6-22,2) gr/dl	p=0,107
Hematokrit	53 (37,4-67)%	54,4 (48,5-66,2)%	p=0,310
Trombosit	512000 (124000-2500000)/mm ³	250000 (116000-592000)/mm ³	p<0,001

JAK: janus kinaz.

Hastaların serum EPO düzeyleri değerlendirildiğinde, 35 (%41,2) hastanın bilgilerine ulaşılamadığı izlendi. Kalan 50 (%58,8) hastanın 33'ünde (%66) serum EPO düzeyi düşük olarak, 17'sinde (%34) normal olarak saptanırken hastaların hiçbirinde yüksek seviyelerde serum EPO düzeyinin olmadığı görüldü.

Kan LDH düzeyleri incelendiğinde 11 (%12,9) hastanın bulgularına ulaşılamadı. Diğer 74 (%87,1) hastanın 36'sında (%48,6) normal seviyede, 38'inde (%51,4) yüksek seviyede LDH düzeyi saptandı. Bu hastalardan, JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 63 (%85,1) hastanın 37'sinde (%58,7) kan LDH düzeyi yüksek olarak bulunurken, 26'sında (%41,3) normal olarak bulundu. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan 11 (%14,9) hastanın 1'inde (%9,1) kan LDH düzeyi yüksek olarak bulunurken, 10'unda (%90,9) normal olarak bulundu (Tablo-10). LDH düzeylerine göre JAK 2 gen mutasyonu grupları arasında yapılan istatistiksel incelemede, JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan grupta LDH düzeylerinin, daha fazla sayıda hastada yüksek olarak saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007).

Tablo-10: Janus kinaz 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların LDH seviyelerine göre dağılımı.

	JAK 2 pozitif	JAK 2 negatif
LDH yüksek	37 (%58,7)	1 (%9,1)
LDH normal	26 (%41,3)	10 (%90,9)
Toplam	63 (%100)	11 (%100)

JAK: janus kinaz, **LDH:** laktat dehidrogenaz.

Serum vitamin B12 seviyelerine bakıldığında 43 (%50,6) hastanın bulgularına ulaşılmadığı saptandı. Diğer 42 (%49,4) hastanın; 40'ında (%95,2) serum vitamin B12 seviyesinin normal veya yüksek olduğu ve 2'sinde (%4,8) düşük seviyede olduğu görüldü. JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 38 (%90,5) hastanın, 36'sında (%94,7) serum vitamin B12 seviyeleri normal veya yüksek saptanırken, 2'sinde (%5,3) düşük seviyede saptandı. JAK 2 gen mutasyonu negatif olan 4 (%9,5) hastanın ise hepsinde vitamin B12 seviyelerinin normal veya yüksek olduğu bulundu (Tablo-11). Serum vitamin B12 seviyelerine göre JAK 2 gen mutasyonu grupları arasında yapılan istatistiksel incelemede bir ilişki saptanmadı (p=1,00).

Tablo-11: Janus kinaz 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların vitamin B12 seviyelerine göre dağılımı.

	JAK 2 pozitif	JAK 2 negatif
Vit B12 normal+yüksek	36 (%94,7)	4 (%100)
Vit B12 düşük	2 (%5,3)	0 (%0)
Toplam	38 (%100)	4 (%100)

Vit: vitamin, **JAK:** janus kinaz.

Ph gen mutasyonu tarandığında, 56 (%65,9) hastanın verilerine ulaşılamadı. Kalan 29 (%34,1) hastanın hepsinde Ph gen mutasyonunun negatif olarak tespit edildiği saptandı.

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde 45 (%52,9) hastanın bulgularına ulaşılamadı. Diğer 40 (%47,1) hastanın 26'sı (%65) hipersellüler, 13'ü (%32,5) normosellüler, 1'i (%2,5) hiposellüler karakterde idi. Megakaryositer seride; 39 (%97,5) hastada seride artış

izlenirken, 1 (%2,5) hastada ise normal bir seri izlendi. Kemik iliğinde retiküler lif artışı 22 (%55) hastada saptanırken, 18 (%45) hastada ise saptanmadı. Bu 22 (%45) hastadaki retiküler lif artışının niteliğine bakıldığında, 8 (%36,4) hastada hafif derecede, 3 (%13,6) hafif-orta derecede, 7 (%31,8) orta derecede ve 4 (%18,2) ileri derecede bir artış saptandı. Bu hastaların sadece 1'inde (%2,5) ise kemik iliğinde kollajen fibrozis olduğu görüldü. Granülositer seride; 11 (%27,5) hastada seride artış, 28 (%70) hastada normal bir seri ve 1 (%2,5) hastada seride azalma olduğu bulundu. Eritroid seride; 22 (%55) hastada seride artış, 17 (%42,5) hastada normal bir seri, 1 (%2,5) hastada seride azalma olduğu tespit edildi (Tablo-12).

Tablo-12: Hastalardaki kemik iliği bulgularının dağılımı.

Parametreler	Artmış	Normal	Azalmış
Sellülarite	%65	%32,5	%2,5
Eritroid seri	%55	%42,5	%2,5
Megakaryositer seri	%97,5	%2,5	%0
Granülositer seri	%27,5	%70	%2,5
Retikülin içeriği	%55	%45	%0

Görülen komplikasyonlar incelendiğinde; hastaların 5'inde (%5,9) hemoraji ve 12'sinde (%14,1) tromboz komplikasyonları olmak üzere, toplam 17 (%20) hastada tromboz veya hemoraji komplikasyonu görüldüğü saptandı.

Hastalarda görülen hemoraji komplikasyonlarına bakıldığında; 5 hastanın 2'sinde (%40) diş eti kanaması, 2'sinde (%40) vajinal kanama ve 1'inde (%20) gastrointestinal sistem kanaması görüldüğü tespit edildi (Tablo-13).

Tablo-13: Hastalarda görülen hemoraji komplikasyonları ve dağılımı.

Hemorajik komplikasyonlar	Hasta sayısı (n)	%
Diş eti kanaması	2	40
Vajinal kanama	2	40
GIS kanaması	1	20
Toplam komplikasyon	5	100

GIS: gastrointestinal sistem.

Hastalarda görülen tromboz komplikasyonlarına bakıldığında; 12 hastanın 3'ünde (%25) serebrovasküler enfarkt, 2'sinde (%16,7) koroner arter hastalığı, 1'inde (%8,3) koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı, 2'sinde (%16,7) pulmoner emboli, 1'inde (%8,3) derin ven trombüsü ve sağ ayak ikinci parmakta digital emboli, 1'inde (%8,3) derin ven trombüsü ve portal ven trombüsü, 1'inde (%8,3) portal ven trombüsü ve periferik arter hastalığı, 1'inde (%8,3) budd chiari sendromu (hepatik ven oklüzyonu) görüldüğü saptandı (Tablo-14).

Görülen komplikasyonların arteriyel ve venöz olarak dağılımına bakıldığında; 6 (%50) hastada arteriyel, 4 (%33,3) hastada venöz ve 2 (%16,7) hastada hem arteriyel hem de venöz komplikasyonların görüldüğü izlendi. Oniki hastada görülen toplam 16 komplikasyonun dağılımına bakıldığında ise; 9'unun (%56,2) arteriyel ve 7'sinin (%43,8) venöz komplikasyon olduğu saptandı (Tablo-15).

Tablo-14: Hastalarda görülen tromboz komplikasyonları ve dağılımı.

Tromboz komplikasyonları	Hasta sayısı (n)	%
Serebrovasküler enfarkt	3	25
KAH	2	16,7
Pulmoner emboli	2	16,7
KAH+PAH	1	8,3
DVT+Digital emboli	1	8,3
DVT+PVT	1	8,3
PVT+PAH	1	8,3
Budd chiari sendromu	1	8,3
Toplam	12	100

KAH: koroner arter hastalığı, **PAH:** periferik arter hastalığı, **DVT:** derin ven trombüsü, **PVT:** portal ven trombüsü.

Tablo-15: Hastalarda görülen komplikasyonların arteriyel ve venöz olarak dağılımı.

Venöz komp	Sayısı	Arteriyel komp	Sayısı
Pulmoner emboli	2	SVE	3
DVT	2	KAH	3
PVT	2	PAH	2
HVO	1	Digital emboli	1
Toplam	7	Toplam	9

Komp: komplikasyon, **DVT:** derin ven trombüsü, **PVT:** portal ven trombüsü, **HVO:** hepatik ven oklüzyonu, **SVE:** serebrovasküler enfarkt, **KAH:** koroner arter hastalığı, **PAH:** periferik arter hastalığı.

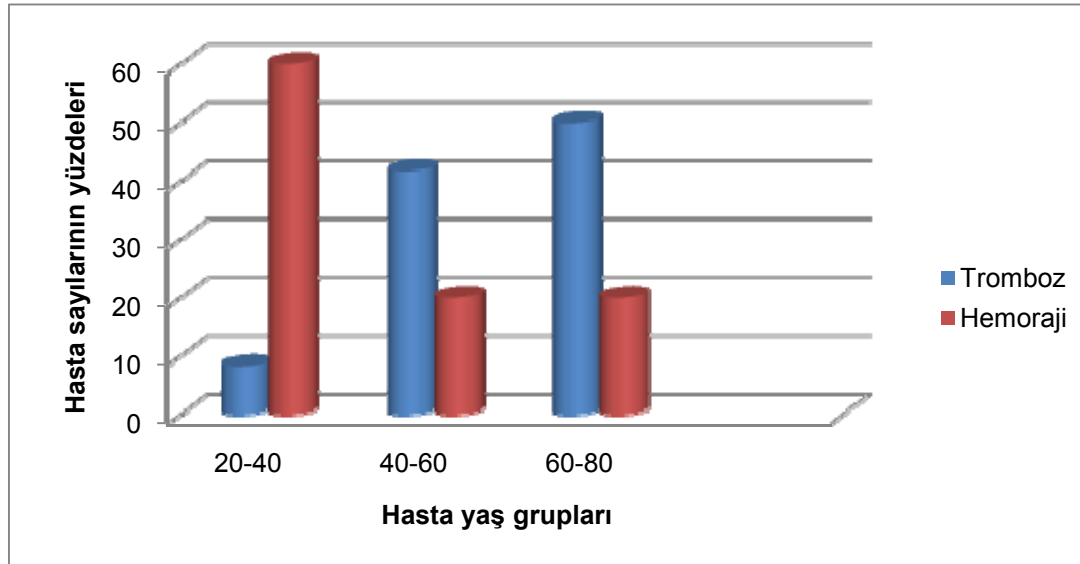
Hastalarda görülen tromboz veya hemoraji komplikasyonlarının, JAK 2 gen mutasyonuna göre dağılımı incelendiğinde; JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan 73 (%85,9) hastanın 17 sinde (%23,3) tromboz veya hemoraji komplikasyon görüldüğü, 56'sında (%76,7) ise görülmediği izlendi. JAK 2 gen mutasyonu negatif 12 (%14,1) hastanın ise tamamında tromboz veya hemoraji komplikasyonlarının görülmediği izlendi. Tromboz veya hemoraji komplikasyon görülme sıklıklarına göre, JAK 2 gen mutasyonu grupları arasında yapılan istatistiksel incelemede bir ilişki saptanmadı ($p=0,113$) (Tablo-16).

Tablo-16: JAK 2 gen mutasyonu olan ve olmayan hastalardaki tromboz veya hemoraji görölme sıklığı.

	JAK 2 gen mutasyonu olan hasta sıklığı	JAK 2 gen mutasyonu olmayan hasta sıklığı	p değeri
Tromboz veya hemoraji olan hasta sıklığı	17 (%23,3)	0 (%0)	p=0,113
Tromboz veya hemoraji olmayan hasta sıklığı	56 (%76,7)	12 (%100)	
Toplam hasta sayısı (n=85)	73 (%100)	12 (%100)	

JAK: janus kinaz.

Görülen tromboz ve hemoraji komplikasyonlarının değişik yaş gruplarındaki sıklıkları incelendiğinde; hastalarda görülen 5 hemoraji komplikasyonunun 3'ünün (%60) 20-40 yaş aralığında, 1'inin (%20) 40-60 yaş aralığında ve 1'inin de (%20) 60-80 yaş aralığında olduğu bulundu. Hastalarda görülen 12 tromboz komplikasyonunun ise 1'inin (%8,3) 20-40 yaş aralığında, 5'inin (%41,7) 40-60 yaş aralığında ve 6'sının (%50) 60-80 yaş aralığında olduğu saptandı (Şekil-6).



Şekil-6: Hastalarda görülen tromboz ve hemoraji komplikasyonlarının değişik yaş gruplarındaki sıklığı.

Hastalarda görülen diğer komplikasyonlar incelendiğinde; 1 (%1,2) hastanın takipleri sırasında sekonder myelofibrozise dönüşüm gösterdiği

izlendi. Bu hastanın JAK 2 gen mutasyonunu ise pozitif olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde ise, takipleri sırasında lösemik transformasyon görülmediği izlendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

PV, erkeklerde biraz daha sık görülmekle birlikte, erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülen ve ortalama tanı yaşı 60 olan, ileri bir yaş hastalığıdır (1, 6). Benmoussa ve ark.'nın (65) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada PV'lı hastalarının yaş ortalaması 56,5, Lieu ve ark.'nın yaptığı çalışmada (79) 68 ve Carobbio ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada ise 61 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak ortalama yaş 61,5 olup, erkeklerde ve kadınlarda hastalığın benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamız da kadınlarda PV hastalığının erkeklere göre daha ileri yaşlarda görüldüğü tespit edilmiş ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bundan dolayı ileri yaşlı kadınlarda, PV hastalığının erkeklere göre daha sık akla gelmesi gerektiği kanaatine varıldı.

PV'lı hastalarda JAK 2 gen mutasyonu görülme oranı diğer myeloproliferatif hastalıklardan daha sık olup, hastalarda %67-95 oranlarında görülebilmektedir ve tanı için bir kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır (26, 58). Myeloproliferatif hastalar içerisinde, PV'lı hasta grubundaki JAK 2 gen mutasyonu sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; 2005 yılında James ve ark.'nın (51) Fransa'da yaptığı çalışmada 45 hastanın 40'ünde (%89), 2005 yılında Kralovics ve ark.'nın (52) İsviçre ve İtalya'da yaptığı çalışmada 128 hastanın 83'ünde (%65), 2005 yılında Levine ve ark.'nın (53) Boston'da yaptığı çalışmada 164 hastanın 121'inde (%74), 2009 yılında Benmoussa ve ark.'nın (65) Casablanca'da yaptığı çalışmada 19 hastanın 17'sinde (%89,4), 2008 yılında Lieu ve ark.'nın (79) Taiwan'da yaptığı çalışmada 33 hastanın 28'inde (%85), 2009 yılında Bang ve ark.'nın (81) Kore'de yaptığı çalışmada 120 hastanın 103'ünde (%86), 2009 yılında Chao ve ark.'nın (82) Çin'de yaptığı çalışmada 38 hastanın 37'sinde (%97,4) ve 2009 yılında Basquiera ve ark.'nın (83) Arjantin'de yaptığı çalışmada 45 hastanın 40'ünde (%89) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 85 hastanın 73'ünde (%85,9) JAK 2 gen mutasyonu

pozitif olarak saptanmış olup, yapılan çalışmalarla benzer bir oranda pozitiflik görülmüştür (Tablo-17). Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının nedeninin, JAK 2 gen mutasyonunun farklı yöntemlerle tespit edilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca JAK 2 gen mutasyonunun bu hastalarda yüksek oranlarda saptanmasının, tanı için ne kadar önemli bir kriter olabileceği kanaatine varıldı.

Tablo-17: Polisitemia veralı hastalardaki janus kinaz 2 gen mutasyonu sıklığını içeren çalışmalar.

Çalışmalar	Kaynak numarası	Çalışmanın yapıldığı yer	Çalışmaya alınan hasta sayısı	Çalışmadaki PV'lı hasta sayısı	JAK 2 gen mutasyonu olan hasta sayısı ve yüzdesi
James C	51	Fransa	73	45	40 (%89)
Kralovics R	52	İsviçre, İtalya	244	128	83 (%65)
Levine RL	53	Boston	325	164	121 (%74)
Benmoussa A	65	Casablanca	70	19	17 (%89,4)
Lieu CH	79	Taiwan	108	33	28 (%85)
Bang SM	81	Kore	283	120	103 (%86)
Chao HY	82	Çin	135	38	37 (%97,4)
Basquiera AL	83	Arjantin	103	45	40 (%89)
Çalışmamız		Türkiye	85	85	73 (%85,9)

PV: polisitemia vera, **JAK:** janus kinaz.

Myeloproliferatif hastalar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında, cinsiyetler arasında JAK 2 gen mutasyonu açısından fark olmadığı görülmüştür (58, 84). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak cinsiyetler arasında JAK 2 gen mutasyonu açısından istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır.

JAK 2 gen mutasyonu çalışmalar da daha çok ileri yaşlarda tespit edilmiş olup, bununla ilgili myeloproliferatif hastalar üzerinde yapılan

çalışmalara bakıldığında; Benmousaa ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan myeloproliferatif hastaların yaş ortalaması 60,7 ve Lieu ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada ise 70 olarak bulunmuştur. Alessandro ve ark.'nın (66) JAK 2 gen mutasyonu heterozigot ve homozigot pozitif olan 323 PV hastasını incelediği bir diğer çalışmada yaş ortalaması 59,8 olarak saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise, diğer çalışmalarla benzer şekilde, JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastaların yaş ortancası 64 bulunmuş olup, bu hastaların %60,3'ünün 60 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. PV ve diğer myeloproliferatif hastalıklar daha çok ileri yaşlarda görüldüğünden, bu mutasyonun da ileri yaşlarda görülmesinin muhtemel olacağı düşünüldü.

PV'lı hastalarda kaşıntı, kilo kaybı, pletore ve eritromelalji semptom ve fizik muayene bulgularının görülmesinin yanında, görülen komplikasyonlara ait semptomlar ve bulgular da hastalarda izlenebilir. Ancak hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup, bu hastalarda herhangi bir fizik muayene bulgusuna da rastlanmayabilir ve bu hastalarda tanı tesadüfen konulmaktadır (1, 6, 8). Çalışmamızda da hastalarda pruritis, sıcak toleransı gibi semptomların yanında, pletore, eritromelalji ve vücutta kaşıntı izlerinin fizik muayene bulgularına rastlandığı görülmüş ve literatür bilgileriyle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunda herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmamıştır.

PV ve diğer myeloproliferatif hastalıklarda splenomegali veya hepatomegali görülebilmekte ve JAK 2 gen mutasyonu olan hastalarda daha sık olduğu vurgulanmaktadır (1, 6, 62). Lieu ve ark.'nın (79) myeloliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda splenomegalinin daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu çalışmada PV hasta grubunda splenomegali görülme oranı ise %55 olarak bulunmuştur. Akay OM ve ark.'nın (85) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, PV hasta grubunda splenomegali görülme oranı %79 olarak saptanmıştır. Vanucchi ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada PV'lı hastalarda JAK 2 gen mutasyonu allel yükü %75'in üzerinde olan hastalarda daha büyük dalak olduğu tespit edilmiştir. Kondo ve ark.'nın

(87) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada da JAK 2 gen mutasyonu allel yükü fazla olan hastalarda, daha düşük allel yükü olan hastalara göre splenomegalinin fazla görülmesi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise fizik muayene bulgularına bakıldığında splenomegali görülme oranı %40,2, abdomenin radyolojik görüntüleme bulgularına bakıldığında %50,1 ve ikisi birlikte değerlendirildiğinde hepatosplenomegali görülme oranının ise %43,9 olduğu saptandı. Yapılan çalışmalardan daha düşük bir oranda splenomegali görülme nedeninin, tüm hastalarda abdomenin radyolojik görüntüleme bulgularının olmamasına bağlı olduğu düşünüldü. Hepatomegalinin ise bir hasta dışında diğer hastalarda splenomegaliye eşlik ettiği tespit edildi ve hepatomegali görülen hastalarda mutlaka splenomegalininde ayrıntılı bir şekilde araştırılması kanaatine varıldı. Ayrıca çalışmamız da, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda, hepatosplenomegalinin fazla olarak görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PV'lı hastaların tanı ve takipleri sırasında hiperürisemi görülebilmektedir (6). Çalışmamızda da hastaların bir kısmında üre ve ürik asit yüksekliğinin olduğu tespit edilmiştir.

PV'lı hastalarının tam kan sayımında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış görülmesinin yanında, lökosit ve trombosit değerlerinde de artış görülebilmektedir (6, 17). Çalışmamızda da PV tanı kriterlerine uygun şekilde hemoglobin ve hematokrit değerleri başta olmak üzere her üç seride de artış tespit edilmiştir. JAK 2 gen mutasyonu taşıyan PV ve diğer myeloproliferatif hastalarda, daha yüksek seviyelerde hemoglobin, trombosit ve lökosit düzeyinin olduğu belirtilmiştir (62). Benmoussa ve ark.'nın (65) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda daha fazla sıklıkla yükselmiş hemoglobin ve hematokrit, trombositoz ve lökositoz olduğu tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lieu ve ark.'nın (79) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda daha yüksek hemoglobin ve lökosit düzeyleri tespit edilmiş ve bu

istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, trombosit düzeylerinde ise böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Kondo ve ark.'nın (87) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise, daha yüksek seviyelerde JAK 2 gen mutasyonu alleli taşıyan hastalarda, daha düşük seviyelerde taşıyan hastalara göre daha yüksek seviyede hemoglobin, hematokrit ve lökosit düzeyleri bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, trombosit seviyelerinde ise böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, diğer çalışmalardan farklı olarak, JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda hemoglobin, hematokrit ve lökosit değerleri açısından, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre seviye yüksekliği açısından bir ilişki saptanmazken, trombosit değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun nedeninin diğer çalışmalarda myeloproliferatif hastalıkların tümü değerlendirilirken, bizim çalışmamızda ise sadece PV'lı hastaların değerlendirilmiş olmasına ve JAK 2 gen mutasyonu negatif olan hasta sayısının bu hastalık grubunda daha az sayıda olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Serum EPO düzeyinin ölçümü PV'lı hastalarda tanı konulmasına yardımcı olmanın yanında, sekonder eritrositoz yapan nedenlerden de bu hastalığın ayırıcı tanısının yapılmasına yardımcı olmaktadır. Serum EPO düzeyi PV'lı hastalarda genelde düşük seviyelerde görülürken, sekonder eritrositozlu olgularda ise sıklıkla yüksek seviyelerde görülmektedir (6, 17). Çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak serum EPO düzeyinin hastaların çoğunda düşük seviyelerde olduğu izlenirken, hiçbir hastada yüksek seviyelerde olmadığı görülmüştür.

Serum LDH düzeyi PV'lı hastalarda yüksek olarak saptanabilmektedir (6). Akay ve ark.'nın (85) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, PV hasta grubundaki hastalarda %69 oranında serum LDH yüksekliği saptandığı görülmüştür. Kondo ve ark.'nın (87) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise, yüksek seviyelerde JAK 2 gen mutasyonu alleli taşıyan hastalarda, düşük seviyelerde taşıyanlara göre serum LDH seviyesinin daha fazla sayıda yüksek olarak saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastalarda

%51,4 oranında serum LDH yüksekliği olduğu görüldü ve yapılan diğer çalışmaya göre biraz daha düşük seviyede görülmesinin nedeninin tüm hastaların verilerine ulaşamamasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca diğer çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre serum LDH yüksekliği sayısının daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda tromboz ve hemorajik komplikasyonların daha fazla oranda görülmesinden dolayı, serum LDH seviyelerinin de bu hasta grubunda daha fazla yükselmiş olabileceği düşünüldü.

PV'lı hastalarda serum vitamin B12 düzeyleri yüksek olarak saptanabilmektedir (6). Çalışmamızda da hastaların çoğunluğunda serum vitamin B12 düzeylerinin normal veya artmış olduğu görülürken, JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre serum vitamin B12 düzeyleri açısından bir ilişki saptanmamıştır. JAK 2 gen mutasyonunun, bu hastalarda serum vitamin B12 düzeyini etkilemeyeceği kanaatine varıldı.

Ph gen mutasyonu PV ve diğer myeloproliferatif hastalarda görülmemekle birlikte, kronik myeloid lösemili hastaların tanısında önem arz etmektedir (6). Çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak, Ph gen mutasyonu verilerine ulaşılan hastaların hiçbirinde bu mutasyona rastlanmamıştır.

PV'lı hastalarda kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu bulguları, hastalarda tanı konulmasına yardımcı olmasının yanında, diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılmasına da katkı sağlamaktadır. Bu hastalarda kemik iliği genellikle hipersellüler olarak bulunmasının yanında, eritroid ve megakaryositik seri başta olmak üzere her üç seride de proliferasyon görülebilmektedir. Ayrıca kemik iliğinde hafif derecelerde fibroz varlığı da izlenebilmektedir (1, 22). Bizim çalışmamızda da hastaların kemik iliği ve aspirasyon bulguları literatürle paralel olarak, sıklıkla hipersellüler olarak izlenmiş olup, başta eritroid ve megakaryositik seri olmak üzere granülositer seride de değişik derecelerde proliferasyon olduğu görülmüştür.

Bunun yanında hastalarda değişik derecelerde retiküler fibrozis olduğu izlenmiştir.

PV'lı hastalarda hemoraji gelişme oranı %5-35 olarak bildirilmektedir (4). Lieu ve ark.'nın (79) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, 33 PV hastasının 1'inde (%3) hemoraji geliştiği gözlenmiştir. Passamonti ve ark.'nın (88) esansiyel trombositoz ve PV'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise 396 PV hastasının takipleri sırasında, hiçbirinde major hemorajik olay görölmediği saptanmıştır. Çalışmamızda da 85 hastanın 5'inde (%5,9) hemoraji göröldeğü tespit edilmiş olup, diğer çalışmalara benzer bir oran saptanmıştır. Ancak oranın diğer çalışmalardan biraz daha yüksek olmasının sebebinin, çalışmamız da mukokutanöz hemorajik olayların da, hemorajik komplikasyon olarak değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünöldü.

Genel olarak literatürde PV'lı hastalardaki tromboz sıklığı %11-39 arasında görölebilmektedir. Ayrıca bu hastalar da arteriyel trombozlar, venöz trombozlara göre daha sık görölmektedir (4, 9, 89). Yapılan çalışmalara bakıldığında; 2005 yılında Marchioli ve ark.'nın (13) 1638 PV hastası üzerinde yaptığı çalışmada %13,4 oranında tromboz görölürken, bunların %57,1'i arteriyel, %42,9'unun venöz tromboz olduğu, 2008 yılında Akay ve ark.'nın (85) 111 myeloproliferatif hasta üzerinde yaptığı çalışmada, PV hasta grubundaki 58 hastanın %58,6'sında tromboz görölürken, bunların %82,4'ünün arteriyel, %17,6'sının venöz tromboz olduğu, 2004 yılında Passomonti ve ark.'nın (88) 831 esansiyel trombositoz ve PV'lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada, 396 PV hastasının takipleri sırasında %8,1 oranında tromboz görölürken, bunların %59,4'ünün arteriyel, %40,6'sının venöz tromboz olduğu, 2000 yılında Passamonti ve ark.'nın (90) 163 PV hastası üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, bu hastaların takipleri sırasında %18,4 oranında tromboz görölürken, bunların %80'inin arteriyel, %15'inin venöz tromboz olduğu ve 1995 yılında İtalyan Polisitemia Çalışma Grubu'nun (91) yaptığı çalışmada ise 1213 PV hastası incelenmiş ve bunların takipleri sırasında %19 oranında tromboz olduğu görölürken, bunların %62,5'inin arteriyel, %37,5'inin venöz tromboz olduğu görölmüştür. Bizim çalışmamızda

da literatüre benzer şekilde, 85 hastanın %14,1'inde tromboz komplikasyonu görüldüğü izlenirken, bunların %50'sinin izole arteryal, %33,3'ünün izole venöz ve %16,7 hastada hem arteryal hem de venöz tromboz görüldüğü izlenmiştir (Tablo-18). Ayrıca görülen tromboz komplikasyonlarına total olarak bakıldığında da, arteryal tromboz komplikasyonlarının, venöz tromboz komplikasyonlarına göre daha fazla izlendiği saptanmıştır.

Tablo-18: Polisitemia vera hastalarındaki yüzde olarak tromboz görülme oranları ve bunların arteryal ve venöz tromboz yüzdesi olarak dağılımını içeren çalışmalar.

Çalışmalar	Akay OM	Passamonti F	Passamonti F	GISP	Marchioli R	Çalışmamız
Kaynak numarası	85	88	90	91	13	
Çalışmaya alınan hasta sayısı	111	831	163	1213	1638	85
Çalışmaya alınan PV'lı hasta sayısı	58	396	163	1213	1638	85
Tromboz görülme oranı	%58,6	%8,1	%18,4	%19	%13,4	%14,1
Arteryal tromboz oranı*	%82,4	%59,4	%80	%62,5	%57,1	%50
Venöz tromboz oranı*	%17,6	%40,6	%15	%37,5	%42,9	%33,3
Arteryal+venöz tromboz oranı*			%5			%16,7

PV: polisitemia vera, **GISP:** Gruppo Italiano Studio Policitemia, *: Total tromboz komplikasyonlarının yüzdesi.

PV'lı hastalarda arteryal trombozlar serebral, koroner ve periferik arterleri daha sık etkilerken, venöz trombozlar ise sıklıkla derin ven trombüsü, pulmoner emboli ve intraabdominal venöz trombozlar olarak görülmektedirler (1, 10, 89). Çalışmamızda da literatürle paralel olarak arteryal trombozlar serebrovasküler enfarkt, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve digital emboli olarak görülürken, venöz trombozlar da derin

ven trombüsü, pulmoner emboli ve intraabdominal portal ven ve hepatik ven trombüsü olarak görülmüşlerdir.

JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan PV ve diğer myeloproliferatif hastalar da sıklıkla tromboz ve bunun yanında hemorajik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir (1-3). Ancak bu çalışmalara zıt olarak JAK 2 gen mutasyonu ile tromboz komplikasyonları ile ilişki olmadığına dair bazı çalışmalar da mevcuttur (89). PV ve diğer myeloproliferatif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; 2005 yılında Kravolics ve ark.'ı (52) tarafından yapılan çalışmada, 128 PV, 93 esansiyel trombositoz ve 23 myeloid metaplazili fibrozisli hasta olmak üzere toplam 244 myeloproliferatif hastalık tanılı olgunun incelendiği bu çalışmada JAK 2 gen mutasyonu varlığı ile tromboz görülme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vanucchi ve ark.'nın (66) çok merkezli retrospektif çalışmalarında, 323 PV ve 639 esansiyel trombositoz hastası incelenmiş olup, hastaların takibi süresince JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda arteriyel ve venöz tromboz olaylarının belirgin olarak arttığını bulmuşlardır. Vanucchi ve ark.'nın (86) PV'lı hastalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise, JAK 2 gen mutasyonunu yüksek allel düzeylerinde taşıyanlarda, düşük allel düzeyinde taşıyanlara göre kardiyovasküler olayların bu hastaların takipleri süresince anlamlı derecede daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Kittur ve ark.'nın (92) 176 esansiyel trombositozlu hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada da JAK 2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda takipleri süresince daha fazla venöz tromboz ile karşılaştığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Esansiyel trombositozlu 53 hastayı inceleyen ve 2007 yılında Hsiao ve ark.'ı (93) tarafından yapılan çalışmada JAK 2 gen mutasyonu ve tromboz komplikasyonu arasında ilişki olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Finazzi ve ark.'ı (94) tarafından 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise 177 esansiyel trombositoz ve 77 PV'lı hasta değerlendirilmiş, esansiyel trombositozlu hastalarda JAK 2 gen mutasyonu ile tromboz gelişim sıklığı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanırken, PV'lı hastalarda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır. Carobbio ve ark.'nın (95) 439 esansiyel trombositoz hastası üzerinde yaptığı çalışmada ise JAK 2 gen

mutasyonu ile tromboz komplikasyonu arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Patriarca ve ark.'nın (96) 2010 yılında 106 esansiyel trombositoz üzerinde yaptığı çalışmada ise, trombosit değeri yüksek olan hastalarda JAK 2 gen mutasyonunun varlığında hemoraji görülme riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise yapılan çalışmalarla benzer şekilde, hastalarda görülen tromboz ve hemoraji komplikasyonlarının hepsi JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda görülmüştür. Ancak yapılan bazı çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da JAK 2 gen mutasyonu ile görülen tromboz ve hemoraji komplikasyonlarıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tromboz ve hemorajik komplikasyonların hepsinin JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda görülmesinden dolayı, klinik olarak bu mutasyonu taşıyan hastalarda, bu tür komplikasyonların daha sık görülebileceği kanaatine varılırken, istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamasının nedeni ise JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hasta sayısının, negatif olan hasta sayısına göre belirgin olarak fazla olmasına bağlı olduğu düşünüldü. JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda tromboz ve hemorajik komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması kanaatine varıldı.

PV ve esansiyel trombositozlu hastalarda yüksek oranda intraabdominal (splenik-portal-hepatik) venöz tromboz geliştiği ve diğer nedenlerle açıklanamamış intraabdominal venöz tromboz varlığında, myeloproliferatif hastalıkların araştırılması ve JAK 2 gen mutasyonu bakılması önerilmektedir (89). Primignani ve ark.'nın (97) 2006 yılında yaptıkları çalışmada, portal ven trombüsü olan 73 hastanın %35,6'sında ve budd-chiari sendromu olan 20 hastanın %40'ında JAK 2 gen mutasyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Dentali ve ark.'nın (68) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı bir meta-analizde ise 3123 hasta incelenmiş ve JAK 2 gen mutasyonunun, intraabdominal splenik ven trombüsü ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da 2 hastada portal ven trombüsü ve 1 hastada da budd-chiari sendromu olduğu görülmüş olup bu hastaların tamamında JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak izlenmiştir, splenik ven trombüsü ise görülmemiştir. Patele ve ark.'nın (98) 2006 yılında yaptıkları çalışmada,

budd-chiari sendromu tanısı alan 41 hastanın %58,5'inde ve portal ven trombüsü olan 20 hastanın %95'inde JAK 2 gen mutasyonu saptanmıştır. İntraabdominal venöz trombüsü olan hastalarda JAK 2 gen mutasyonu tespit edilmesi yapılan çalışmaları desteklemekle birlikte, JAK 2 gen mutasyonu görülme oranlarının ve intraabdominal venöz tromboz görülme sayısının farklı olmasının nedeninin çalışmamızda ki toplam hasta sayısının ve intraabdominal venöz tromboz görülen hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

PV hastalarında ve diğer myeloproliferatif hastalarda ileri yaş (60 yaş ve üzeri) tromboz riskini artırdığı kanıtlanmış en önemli risk faktörlerinden birisidir (11, 12). Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerini destekler nitelikte tromboz komplikasyonu görülen hastaların yarısı 60 yaş ve üzerindeyken, sadece 1 hastada ise 20-40 yaş aralığında tromboz komplikasyonu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda hemorajik komplikasyonlar ise daha çok 20-40 yaş aralığında genç hastalarda tespit edilmiş olup, genç PV hastalarında hemorajik komplikasyonlar açısından dikkatli olunması öngörüldü.

PV ve diğer myeloproliferatif hastalıkların takipleri süresince sekonder myelofibroz ve lösemik transformasyon görülebilmektedir ve JAK 2 gen mutasyonu olan hastalarda bu komplikasyonların sıklığının arttığı bildirilmiştir (1-3). Akay ve ark.'nın (85) myeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 34 PV hastasının 1'inde lösemik transformasyon izlenirken, hiçbir hastada sekonder myelofibroz saptanmamıştır ve aynı çalışmada 21 esansiyel trombositozlu hastanın 1'inde sekonder myelofibroz izlenirken, 1'inde de lösemik transformasyon izlendiği görülmüştür. Chim ve ark.'nın (99) 231 esansiyel trombositozlu hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %3'ünde sekonder myelofibroz geliştiği bulunurken, Cervantes ve ark.'nın (100) 195 esansiyel trombositozlu hastada yaptığı çalışmada ise sekonder myelofibroz oranı %6,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların takibi sırasında 1 (%1,2) hastada sekonder myelofibroz geliştiği gözlenirken, hiçbir hastada lösemik transformasyon izlenmediği görülmüştür. Diğer çalışmalardan daha düşük bir oran saptanmasının nedeninin,

çalışmaların daha çok esansiyel trombositozlu hastalar üzerinde yapılmış olmasına bağlı olabileceği düşünöldü. Ayrıca çalışmamızda sekonder myelofibroz gelişen hastanın JAK 2 gen mutasyonu literatürle uyumlu olarak pozitif bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda JAK 2 gen mutasyonu olan ve olmayan PV hastalardaki klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve JAK 2 gen mutasyonunun bu bulgularla ilişkili olduğu kanaatine varıldı. PV'lı hastalarda JAK 2 gen mutasyonu pozitifliğinin tanı için ne kadar önemli bir kriter olduğu saptandı. PV hastalarında tromboz ve hemoraji komplikasyonlarının arttığı tespit edildi. Ayrıca JAK 2 gen mutasyonu olan PV'lı hastalarda başta tromboz olmak üzere, hemoraji ve sekonder myelofibrosis komplikasyonlarının sıklığının arttığı saptandı ve JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan PV'lı hastalarda komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması öngöröldü. JAK 2 gen mutasyonuna yönelik daha kapsamlı inhibitör tedavi çalışmalarının yapılması gerektiği düşünöldü.

KAYNAKLAR

1. Mağın H, Akdoğan MF, Uyanık Ç et al. Polisitemia vera tanısında jak-2 gen mutasyonunun önemi: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2010;6:35-8.
2. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M et al. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında JAK2 V617F mutasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51:137-40.
3. Yavuz AS. JAK 2 mutasyonları ve patofizyolojisi. *Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu*; 2007. 62-4.
4. Tong CC. Treatment of polycythemia vera: a clinical oncology perspective treatment of polycythemia vera. *JHK Col Radiol* 2001;4:122-7.
5. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-5.
6. Akay OM. Kronik miyeloproliferatif hastalıklarda trombosit fonksiyonları ve uygulanan tedavi rejimlerinin etkisi (Uzmanlık Tezi). Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi; 2005.
7. Youssoufian H, Longmore G, Neumann D, Yoshimura A, Lodish HF. Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* 1993;81:2223-6.
8. Pearson TC, Wetherley- Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet* 1978;2:1219-22.
9. Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-90.
10. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020-8.
11. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8:556-62.
12. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-52.
13. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-32.
14. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Prac Res* 2006;19:471-82.
15. DiNisio M, Barbui T, Di Gennaro L et al. The hematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Hematol* 2007;136:249-59.
16. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23:132-43.

17. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol* 1975;12:339-51.
18. Messinezy M. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117:47-53.
19. Mossuz P. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004;89:1194-8.
20. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Ph-negative CML and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3370-3.
21. Jones AW. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
22. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
23. Messinezy M, Macdonal LM, Nunan TO et al. Spleen sizing by ultrasound in polycythaemia and thrombocythaemia: comparison with SPECT. *Br J Haematol* 1997;98:103-7.
24. Pearson TC, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma* 1996;22:87-93.
25. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol* 2010;91:174-9.
26. 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;110:1092-7.
27. Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi L et al. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117:47-53.
28. The Nordic study group on myeloproliferative disorders (NMPD). Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. 2009. 9-11.
29. Mary F, McMullin D, Bareford P et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174-95.
30. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
31. Ruggeri M, Tositto A, Bolgan A, Rodeghiero F. Efficacy and safety of primary antithrombotic prophylaxis with ticlopidine and with aspirin in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Results from a cohort study. *Blood* 2008;112:1743a.

32. Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol* 1994;86:233-5.
33. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19:1-10.
34. Tatarsky I, Sharon R. Management of polycythemia vera with hydroxyurea. *Semin Hematol* 1997;34:24-8.
35. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF et al. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:417-21.
36. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol* 1994;52:134-9.
37. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R et al. Acute leukaemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-70.
38. Finazzi G, Ruggeri M, Roderghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2000;110:577-83.
39. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of ³²P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. *Blood* 1997;89:2319-27.
40. Lengfelder E, Berger U, Hehlman R. Interferon- α in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 2000;79:103-9.
41. Heis N, Rintelen C, Gisslinger B et al. The effect of interferon alpha on myeloproliferation and vascular complications in polycythemia vera. *Eur J Haematol* 1999;62:27-31.
42. Landolfi R, Di Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2008;93:331-5.
43. Barbui T, Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:455-61.
44. Yılmaz H. Esansiyel Trombositoz Hastalarında JAK2 V617F Mutasyonunun Kanama ve Tromboza Bağlı Komplikasyonlar Üzerine Etkisinin İncelenmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2010.
45. Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G et al. JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1770-7.
46. Sandberg EM, Wallace TA, Godeny MD, VonDerLinden D, Sayeski PP. Jak2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? *Cell Biochem Biophys* 2004;41:207-32.
47. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002;285:1-24.

48. Tefferi A, Gilliland DG. JAK2 in myeloproliferative disorders is not just another kinase. *Cell Cycle* 2005;4:1053-6.
49. Er TK, Lin SF, Chang JG et al. Detection of the JAK2 V617F missense mutation by high resolution melting analysis and its validation. *Clin Chim Acta* 2009;408:39-44.
50. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect* 2005;18:243-9.
51. James C, Ugo V, Le Couedic J-P et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
52. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
53. Levine RL, Wadleigh M, Cools J et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
54. Weinberg I. Janus kinase 2. Vasküler Medicine fellow, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. April 27,2010.
55. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol* 2000;20:3387-95.
56. Zhao R, Xing S, Li Z. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-92.
57. Xu X, Zhang Q, Luo J et al. JAK2(V617F): prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood* 2007;109:339-42.
58. Cho YU, Chi HS, Lee EH et al. Comparison of clinicopathologic findings according to JAK2 V617F mutation in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol* 2009;89:39-44.
59. Steensma DP, DewaldGW, 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;106:1207-9.
60. Scott LM, Campbell PJ, Baxter E et al. The V617F JAK2 mutation is uncommon in cancers and in myeloid malignancies other than the classic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2920-1.
61. Melzner J, Weniger MA, Menz CK, Moller P. Absence of the JAK2 V617F activating mutation in classical hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leukemia* 2006;20:157-8.
62. Panani AD. Janus kinase 2 mutations in philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders: clinical implications. *Cancer Letters* 2009;284:7-14.
63. Campbell PJ, Scott LM, Buck G et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.
64. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-66.

65. Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S. JAK2-V617F mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders: contribution, diagnosis and therapeutic prospects. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59:89-92.
66. Vannucchi AM, Antonioli E, Gugliemelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840-6.
67. Dentali F, Squizzato A, Brivio L et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009;113:5617-23.
68. Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA et al. The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol* 2008;83:363-5.
69. Ar MC. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklarda Görülen Arterovenöz Trombozların JAK-2 V617F Mutasyonu ile İlişkisi (Yan Dal Uzmanlık Tezi). İstanbul: Cerrahpaşa Üniversitesi; 2009.
70. Hexner EO. JAK2 V617F: implications for thrombosis in myeloproliferative diseases. *Curr Opin Hematol* 2007;14:450-4.
71. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91:169-75.
72. Pikman Y, Lee BH, Mercher T et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Plos Med* 2006;3:1140-51.
73. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-6.
74. Levine RL, Wernig G. Role of JAK-STAT signaling in the pathogenesis of myeloproliferative disorders. *Hematology* 2006;510:233-9.
75. Thompson JE, Cubbon RM, Cummings RT et al. Photochemical preparation of a pyridone containing tetracycline: a Jak protein kinase inhibitor. *Boorg Med Chem Lett* 2002;12:1219-23.
76. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Educ Program*; 2009. 636-42.
77. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008;22:23-30.
78. 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;108:2435-7.
79. Lieu CH, Wu HS, Hon YC et al. Prevalance of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J* 2008;38:422-6.

80. Carobbio A, Finazzi G, Elisabetta A et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2009;37:1016-21.
81. Bang SM, Lee JS, Ahn JY et al. Vascular events in Korean patients with myeloproliferative neoplasms and their relationship to JAK2 mutation. *Thromb Haemost* 2009;101:547-51.
82. Chao HY, Sheen YM, Zhang R et al. A quantitative assay for JAK2 mutation in 135 patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2009;30:321-5.
83. Basquiera AL, Soria NW, Ryser R et al. Clinical significance of V617F mutation of the JAK2 gene in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Hematology* 2009;14:323-30.
84. Speletas M, Katodritou E, Daiou C et al. Correlations of JAK2–V617F mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2007;31:1053-62
85. Akay OM, Yaşar NŞ, Teke HÜ, Mutlu FŞ, Gülbaş Z. Retrospective analysis of 111 cases with chronic myeloproliferative disorders: clinical features and survival. *Türkiye Klinikleri* 2009;29:162-8.
86. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21:1952-9.
87. Kondo T, Okuno N, Naruse H et al. Validation of the revised 2008 WHO diagnostic criteria in 75 suspected cases of myeloproliferative neoplasm. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1784-91.
88. 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;117:755-61.
89. Kalfa M. Myeloproliferatif hastalıklarda JAK2V617F gen mutasyon sıklığı ve tromboz ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2008.
90. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica* 2000;85:1011-8.
91. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
92. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007;109:2279-84.
93. Hsiao HH, Yang MY, Liu YC et al. The association of JAK2V617F mutation and leukocytosis with thrombotic events in essential thrombocythemia. *Exp Hematol* 2007;35:1704-7.
94. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* 2007;92:135-6.
95. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment,

- standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007;109:2310-3.
96. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R et al. Is the absence of JAK2 V617F mutation a risk faktor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus* 2010;8:21-7.
 97. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G et al. Role of JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splenic vein thrombosis. *Hepatology* 2006;44:1528-34.
 98. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:2031-8.
 99. Chim CS, Kwong YL, Lie AK et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med* 2005;165:2651-8.
 100. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talarn C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol* 2002;118:786-90.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bana çok katkısı bulunan, başta tez danıŐmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Vildan Özkocaman olmak üzere, Hematoloji Bilim Dalı'nın saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Ahmet Tunalı, Prof. Dr. Rıdvan Ali, Prof. Dr. Fahir ÖzkalemkaŐ'a, Anabilim Dalı BaŐkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran'a ve Anabilim Dalımızdaki tüm saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her aşamada bana destek ve yardımcı olan başta eŐim ve biricik kızım olmak üzere, anneme, babama ve kız kardeŐime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Eylül 1982 yılında Kütahya'da doğdum. İlk ve orta okulu Kütahya'da, liseyi Eskişehir'de bitirdim. Eylül 2000'de Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2006 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Ekim 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.