



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA YENİ NESİL
DİZİLİM TEKNOLOJİSİ İLE SAPTANAN
MUTASYONLARIN TANI, PROGNOZ, TEDAVİYE YANIT
VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA YENİ NESİL
DİZİLİM TEKNOLOJİSİ İLE SAPTANAN
MUTASYONLARIN TANI, PROGNOZ, TEDAVİYE YANIT
VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem YILDIRIM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oktay BİLGİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. JAK2 Mutasyonları.....	2
2.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikler	4
2.4. Komplikasyonlar.....	5
2.5. Tanı	6
2.6. Tedavi	8
2.6.1. Düşük Riskli Hasta Yönetimi.....	8
2.6.2 Yüksek Riskli Hasta Yönetimi.....	10
2.7. Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi.....	11
2.8. Prognoz	11
2.9. Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	13
3.1. Polisitemia Vera Tanısı.....	13
3.2. Vakaların Klinik Değerlendirilmesi.....	14

3.3. JAK2V617F Mutasyonunun Belirlenmesi.....	14
3.4. İstatistiksel Yöntemler	15
4. BULGULAR	16
5.TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27
8. ÖZGEÇMİŞ.....	31



TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında başlangıç aşamasından itibaren bilgi ve birikimi ile emeğini esirgemeyen tez danışmanım ve İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Oktay BİLGİR'e,

Asistanlık sürecinde hekimlik nosyonunu örnek aldığım, tecrübesi ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum PROF. Dr. Ülkü ERGENE'ye, geç de olsa çalışma imkanı bulduğum Endokrinoloji alanında her zaman bizlere destek olan Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik içinde aile olmayı öğreten Doç. Dr. Arif YÜKSEL'e ; tecrübesi ve bilgilerinden her zaman yararlandığım yeri geldiğinde ağabeyimiz olan Doç. Dr. Erhan TATAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez proje ve yazım aşamasında verdiği tüm emekler için Uzm. Dr. Özge ÖZER KAYA'ya, asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen tüm dahiliye kliniğindeki değerli uzmanlarıma, ekip olabilmenin güzelliğini öğrendiğim tüm yoğun bakım, hematoloji, dahiliye ve nefroloji servis hemşirelerine ve bütün çalışma arkadaşlarıma

4 yıllık zorlu süreçte güzel günler paylaştığım, tanımaktan ve beraber çalışmaktan zevk aldığım eşkıdemlerim Dr. Berkant, Dr. Ege, Dr. Meltem, Dr. Müge ve Dr. Nuri'ye

Varlıklarıyla huzur bulduğum, sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan, ailem oldukları için gurur duyduğum, tıp eğitimimde ve tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bana yol gösteren babam Nevzat YILDIRIM, annem Nuriye YILDIRIM, ablam Melike Pınar YILDIRIM'a ve hayata karşı beraber gülümsediğim canım arkadaşım Dr. Kübra ŞAŞMAZ a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem YILDIRIM

İzmir - 2019

KISALTMALAR

ASA	: Aspirin
CR	: Tam yanıt
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DNMT3A	: Deoksiribonükleik Asit Metil Transferaz 3a
EPO	: Eritropoetin
EPOR	: Eritropoetin Reseptörü
FERM	:4.1 Ezrin Radixin Moesin
G-CSF	: Koloni Stimüle Edici Faktör
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HU	: Hidroksiüre
INF	: Interferon
JAK	: Janus Kinaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazm
Ph	: Philadelphia Kromozomu
PLT	: Trombosit
PR	: Kısmi yanıt
PV	:Polisitemia Vera
RDW	: Retikülosit Dağılım Hacmi
TPO	: Trombopoetin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YND	: Yeni Nesil Dizilim

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	:IWG-MRT tarafından toplanan WHO kriterleri ile tanımlanmış 1545 PV hastasının klinik ve laboratuvar bulguları.....	5
Tablo 2	:Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı revizyonu PV tanı kriterleri	6
Tablo 3	: Eritrositoz nedenleri	8
Tablo 4	: PV’de yanıt değerlendirme kriterleri.....	11
Tablo 5	: JAK2V617F pozitif ve normal olan gruplarda erkek ve kadın yüzdelерinin dağılımlarının karşılaştırılması	17
Tablo 6	: Splenomegali olan ve olmayan gruplar arasında hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	17
Tablo 7	: Cinsiyete göre splenomegali varlığının değerlendirilmesi	17
Tablo 8	: JAK2V617F pozitif olan ve olmayan gruplar arasında yaş, hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit sayılarının değerlendirilmesi	18
Tablo 9	: Cinsiyete göre trombositoz varlığının değerlendirilmesi	19
Tablo 10	: Splenomegali görülen ve görülmeyen gruplar arasında kemik iliği retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması	20
Tablo 11	: Tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında trombosit düzeylerinin karşılaştırılması	20
Tablo 12	: Tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında lökosit düzeylerinin karşılaştırılması	20
Tablo 13	: Çalışmaya ait istatistiksel veriler	22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : JAK-STAT sinyal yolağı.....	4
Şekil 2 : Polisitemi olan hastaya yaklaşım.....	7
Şekil 3 : Hastaların cinsiyete göre dağılım oranları.....	16
Şekil 4 : Hastaların JAK2V617F pozitiflik oranları	16
Şekil 5 : Hastaların kemik iliği retiküler lif dereceleri değerlendirmesi.....	19
Şekil 6 : Hastaların almış olduğu tedavilerin değerlendirilmesi.....	21

ÖZET

Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi İle Saptanan Mutasyonların Tanı, Prognoz, Tedaviye Yanıt Ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Polisitemia vera (PV), başta kırmızı kan hücreleri olmak üzere myeloid ve megakaryositer serinin artışı ile karakterize Philadelphia kromozomu (Ph) negatif miyeloproliferatif neoplazmlardan biridir. PV’de sürücü mutasyon olarak tanımlanan JAK2V617F, CALR ve MPL klonal miyeloproliferasyondan sorumludur. Yeni nesil dizilim (YND) yöntemi DNA’yı enzimatik yollarla daha küçük parçalara ayırır ve bu parçaların çoğaltılması esasına dayanır. YND yönteminin gelişmesi ile saptanan biyobelirteçlerin hem tanısal hem de prognostik değerlere sahip olduğu anlaşılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) miyeloid neoplazmların 2016 yılı sınıflamasında klonaliteyi doğrulamak ve morfolojik kriterleri tanımlamak amacıyla daha fazla genetik çalışmayı önermektedir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde takip edilen PV hastalarından tanı, klinik, prognoz ve sağkalımın değerlendirilmesi ile yeni nesil dizilim teknolojisi ile saptanan mutasyonların hastalık üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü’ne başvuran polisitemia vera tanısı alan 81 hasta ile yapılan retrospektif tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, JAK2V617F gen mutasyon analizi, yeni nesil dizilim yöntemi sonuçları, tanı esnasında hemoglobin, hematokrit, lökosit değerleri, splenomegali varlığı, tromboz öyküsü, sigara kullanımı öyküsü hasta takip dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi. Tüm bu veriler ile yapılan istatistikler karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular:Yapılan analiz sonucunda JAK2V617F normal olan grup ile pozitif olan gruplar arasında yaş, trombosit sayısı, hemoglobin sayısı, WBC ve nötrofil sayıları ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık($p>0.05$). Splenomegali varlığı ile hemoglobin seviyeleri arasında ilişki saptamadık($p>0.05$). Tromboz görülen hastalarda trombosit ortanca sayıları açısından anlamlı fark saptamadık($p>0.05$). Tromboz ile lökosit ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık($p>0.05$). Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda trombositoz belirledik ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Sonuç:Bu çalışma Hematoloji Kliniğimize başvuran PV tanılı hastaların derlemesidir. YND teknolojisi; PV tanı, klinik seyir, prognoz ve sağkalımı belirlemede önemli bir yere sahiptir.Ancak hastalarımızda tanı anında yapılan YND incelemelerinde herhangi bir ek mutasyona rastlamadık. Prospektif düzenlenmiş, homojen hasta gruplarıyla ve uzun süreli takip ile yapılacak çok merkezli çalışmalarla ile PV’li hastalarda YND yönteminin tanı, klinik, prognoz ve sağkalım ilişkisini daha net ortaya koymak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, JAK2V617F, yeni nesil dizileme(YND)

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Mutations Detected by Next Generation Sequencing Technology on Diagnosis, Prognosis, Treatment Response and Survival in Patients with Polycythemia Vera

Introduction and Aim: Polycythemia vera (PV) is one of the Philadelphia chromosome (Ph) negative myeloproliferative neoplasms characterized by an increase in myeloid and megakaryocytic series, especially red blood cells. JAK2V617F, CALR and MPL, defined as drive mutation in PV, are responsible for clonal myeloproliferation. The new generation sequencing (NGS) method breaks down DNA into smaller fragments by enzymatic means and is based on the reproduction of these fragments. The biomarkers detected with the development of NGS method have both diagnostic and prognostic values. The World Health Organization (WHO) recommends further genetic studies to confirm clonality and define morphological criteria in the 2016 classification of myeloid neoplasms. The aim of this study was to evaluate the diagnosis, clinical, prognosis and survival of PV patients followed by our clinic and to investigate the effects of mutations detected by next generation sequencing technology on the disease.

Materials and Methods: This is a retrospective single-center study of 81 patients with polycythemia vera who were admitted to the Hematology Department of Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir University of Health Sciences. Age, sex, JAK2 gene mutation analysis, new generation sequencing method results, hemoglobin, hematocrit, leukocyte values, presence of splenomegaly, history of thrombosis and smoking history of the patients included in the study were obtained retrospectively from the patient follow-up files. All these data and the statistics were evaluated comparatively.

Findings: As a result of the analysis, no statistically significant difference was found between the median age, platelet count, hemoglobin count, WBC and neutrophil counts of the JAK2V617F normal and positive groups ($p > 0.05$) . There was no correlation between the presence of splenomegaly and hemoglobin levels ($p > 0.05$) . There was no significant difference in the median number of platelets in patients with thrombosis ($p > 0.05$) . There was no statistically significant difference between thrombosis and leukocyte median ($p > 0.05$) . Thrombocytosis was higher in females than males and this finding was statistically significant ($p < 0.05$) .

Result: This is a review of patients with PV who admitted to our Hematology Clinic. NGS technology; PV has an important role in diagnosis, clinical course, prognosis and survival. However, we did not find any additional mutations in the YND examinations performed at the time of diagnosis in our patients. Multicentre studies with prospective, homogeneous patient groups and long-term follow-up will make it possible to clearly identify the relationship between diagnosis, clinical, prognosis and survival of NGS in PV patients.

Key Words: Polycythemia vera, JAK2V617F, next generation sequencing (NGS)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polisitemia vera (PV), başta kırmızı kan hücreleri olmak üzere myeloid ve megakaryositer serinin artışı ile karakterize Philadelphia kromozomu (Ph) negatif miyeloproliferatif neoplazmlardan biridir(1-3). Tanı anında ortalama yaş 60'tır(2, 3). PV'de sürücü mutasyon olarak tanımlanan JAK2, CALR ve MPL klonal miyeloproliferasyondan sorumludur(3, 4). Erkeklerde daha sık görülür ve insidansı yılda 1,9 / 100000'dir(5). Yeni nesil dizilim yöntemi DNA'yı enzimatik yollarla daha küçük parçalara ayırır ve bu parçaların çoğaltılması temeline dayanır(1). YND yönteminin gelişmesi ile saptanan biyobelirteçlerin hem tanısal hem de prognostik değerlere sahip olduğu anlaşılmıştır(4). JAK2V617F pozitifliğinde daha uzun sağkalım süresini gösterir(6). Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) miyeloid neoplazmların 2016 yılı sınıflandırmasında klonaliteyi doğrulamak ve morfolojik kriterleri tanımlamak için bu hasta grubunda daha fazla genetik test önermektedir(4). Bu çalışmanın amacı kliniğimizde takip edilen PV hastalarında tanı, prognoz, sağkalımı incelemek ve bu hastalarda YND'nin kliniğe etkilerini araştırmak ile bu yeni yöntemin Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

PV, başta kırmızı kan hücreleri olmak üzere myeloid ve megakaryositer serinin artışı ile karakterize Ph negatif miyeloproliferatif hastalıklardan biridir(2, 3). Başlıca eritroid seride artış olmakla birlikte lökositoz, trombositoz, splenomegalinin de eşlik ettiği kronik, klonal ve progresif bir MPN'dir(7).PV, tüm popülasyonlarda görülmesine rağmen tanı anında ortalama yaş 60'tır(2, 8). Olguların %5'i 40 yaşından önce tanı alır ve 30 yaş altında hastalık nadir görülür(9). İnsidansı yılda 1,9 / 100000'dir(5). İlerleyen yaşlarda görülme oranı artar(9).

2.2.JAK2 Mutasyonları

Sitokin resöptörü liganda bağlandığında ilişkili JAK'ın fosforilasyonuna ve sonrasında aktive JAKsitokin reseptör kompleksi ile substrat moleküllerinin fosforilasyonu meydana gelir(10). Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör proteinleri olan STAT proteinleri hızlıca çekirdeğe geçerek spesifik düzenleyici moleküllere bağlanır (şekil 1) ve gen transkripsiyonuna neden olur(11, 12). Fizyolojik koşullarda JAK2 kinaz; FERM (4.1 Ezrin Radixin Moesin) bölgesiyle EPO(eritropoetin), TPO (trombopoetin) , G-CSF(koloni stimüle edici faktör) reseptörlerine bağlanarak fosfoinozitol-3,ras, MAP kinaz ve STAT proteinlerini aktive eder(13). PV'de progenitör hücreler eksojen EPO uyarımı olmaksızın eritroid kolonileri meydana gelir(6). Bu eritroid koloniler hematopoetik hücrelerin STAT'lar yoluyla JAK proteinlerini aktive ederek anormal sinyal yolağının temelini yansıtır(6). Bu sinyal yolağı aktivitesi hücresel aşırı proliferasyona, apoptozisin dengesizliğine neden olur ve böylece MPN'li hastalarda sinyal yolağının değişime uğradığını gösterir(13).

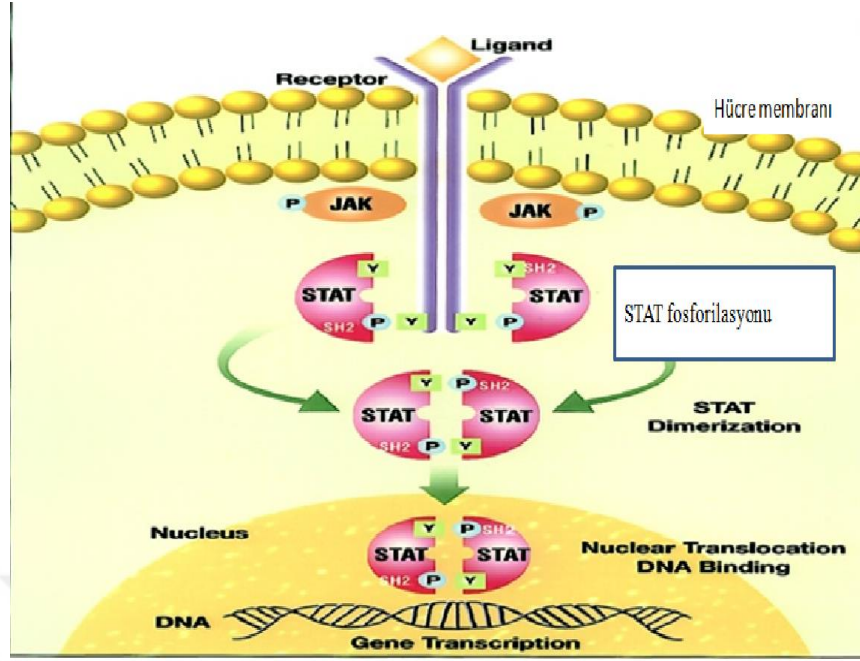
EPO, eritropoezde primer rol oynayan büyüme faktörüdür(13). Resöptörü olan EPOR, EPO'ya bağlandığında JAK2 aktivasyonu meydana gelir, sonrasında da STAT5 gibi aktivatör moleküllerin aktivasyonu gerçekleşir ve eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonu sonuç olarak da kırmızı kan hücrelerinde artış ile

sonuçlanır(13).Yapılan çalışmalarda JAK2 mutasyonunun; progenitör hücrelerin büyüme faktörleri ve sitokinlere karşı aşırı duyarlı olmasına neden olduğu gösterilmiştir(14). STAT5'in diğer bir hedefi anti-apoptotik protein olan Bcl-X'tir. Progenitör hücrelerde sürekli STAT5 ve Bcl-X aktivasyonu spontan eritroid koloni artışına neden olur(15).

İçerisinde V617F psödokinazı barındıran, JH2 olarak adlandırılan katalitik olarak inaktif olan bölge; bazal JAK aktivitesinin otoinhibisyonundan sorumludur(16).JAK2V617F mutasyonu ise, JAK2'nin 617. kodonunda ki valin yerine fenilalanin geçmesi ile olur(6). Bu durum miyeloproliferatif hastalıkların gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. JAK2V617F'nin mutasyon taşımayan tipe göre daha fazla trozin kinaz aktivitesi gösterdiği bilinmektedir(13).

Çoğu çalışmada JAK2V617F mutasyonu % 95- % 97 oranda ekson 14 bölgesinde saptanmıştır(3). Sağlıklı kişiler ve sekonder polisitemisi olan kişilerde bu mutasyon yoktur(17, 18). JAK2V617F mutasyonunun yüksek düzeylerde olması granülosit sayısı ile orantılı bulunmuş ve mutasyon varlığı ile birlikte lökositozu olan hastalarda yüksek tromboz insidansı gösterilmiştir(19).

Yapılan bir çalışmada ekson 14 bölgesinde mutasyon saptanmayan PV'li hastaların %91'inde ekson 12 bölgesinde dört çeşit mutasyon olduğu görülmüştür(20). Bu çalışmada görülen ekson 12'de ki tüm mutasyonların büyüme faktörlerini aşırı duyarlı hale getirmiş, EPO/ EPOR sinyal yolağının aşırı aktivitesine neden olmuştur(20).



Şekil 1: JAK-STAT sinyal yolağı, Benekli ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(11)

2.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Baş ağrısı, nefes darlığı, görme bozukluğu, gece terlemesi, kilo kaybı, kulak çınlaması ve karakteristik olarak sıcak banyo sonrasında başlayan kaşıntı PV’de görülen başlıca yakınmalardır(21). Bazı hastalarda asemptomatik olup rastlantısal şekilde tanı alır. Kontrol altına alınmamış eritrositoz vertigo, kulak çınlaması, baş ağrısı, görme bozuklukları, geçici iskemik ataklar gibi nörolojik semptomlara neden olabilir(22). Bazı hastalar venöz veya arteriyel tromboz ile PV tanısı alabilir. Serebral, kardiyak ve mezenterik arterler sıklıkla etkilenen damarlardır. Hepatik ven trombozu(Budd- Chiari sendromu) özellikle genç kadınlarda sık görülür ve hepatic ven trombozu gelişen hastalarda özellikle PV açısından incelenmelidir. Dijital iskemi, kolay morarma, epistaksis ve gastrointestinal kanamalar vasküler staz veya trombositoz nedenli karşımıza çıkabilir(22). Tam kan sayımında hemoglobin ve hematokrit artışı, lökositoz, trombositoz görülür(21). Artmış lökosit alkalen fosfataz skoru ve laktat dehidrogenaz(LDH) ile hiperürisemi ve buna bağlı gut artriti, tofus görülebilir(21). WHO kriterleri ile belirtilmiş 1545 PV’lı hastanın klinik ve laboratuvar değerleri tablo1’de verilmiştir(23).

Tablo1:IWG-MRT tarafından toplanan WHO kriterleri ile tanımlanmış 1545 PV hastasının klinik ve laboratuvar bulguları, Tefferi ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(23)

Hemoglobin	18.4 gr/ dl
Hematokrit	55
Lökosit	10400 /mm ³
Trombosit	466000/mm ³
Laktat dehidrogenaz	368(U/L)
Splenomegali	534 (%36)
Kaşıntı	485 (% 36)
Arteriyel tromboz	246 (%16)
Venöz tromboz	114 (% 7,4)
Majör hemoraji	24 (% 4,2)

2.4. Komplikasyonlar

Tefferi ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı algoritmada PV'ye bağlı komplikasyonların çoğu direkt olarak artmış kan viskozitesine; indirekt olarak da eritrosit, lökosit, trombosit ve ürik asitin artmış turnoverına bağlıdır. Helicobacter pylorinin neden olduğu peptik ülser insidansı PV'li hastalarda artmıştır. Kaşıntıdan JAK2V617F mutasyonu ile artan mast hücre aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hastaların %15'inde myelofibrozis görülebilir,miyelodisplastik sendrom(MDS) veya akut lösemiye dönüşüm olabilir ve prognoz kötüdür(3).

Organomegali portal hipertansiyona ve kaşeksiye sebep olabilir(22). PV'li hastalarda akut lösemi insidansı artsa da genel olarak bu oran düşüktür(22). Kontrol altına alınamayan eritrositoz durumlarında hayati organlarda ciddi trombozis durumları görülebilir(örneğin myokard infarktüsü, serebrovasküler hasar, pulmoner emboli, Budd-Chiari sendromu vs.)(22).PV'de kanama sık görülür ancak mortalite ile sonuçlanacak kadar ciddi değildir(24).

PLT ≥ 1000000 mm³ olduğunda von Willebrand faktörünün trombositlere bağlanmasının artmasıyla edinilmiş vonWillebrand hastalığı meydana gelir(22). Bu

durumda aspirin tedavisi kanama riskini artıracak için sitoredüktif tedavi tercih edilmelidir(3).

2.5. Tanı

WHO'nun da 2016 yılında tanı algoritması güncellenmiş olup artmış hemoglobin veya hematokrit değerlerine (Erkeklerde; Hb> 16.5 g / dL veya HCT>%49, Kadınlarda ; Hb>16.0 g / dL veya HCT>% 48) ile birlikte lökositöz, trombositöz, splenomegalinin bir veya birkaçı eşlik ediyorsa PV tanısını açıkça düşündürür, ancak eşlik eden diğer durumlar yoksa eritrositozun ayırıcı tanısı yapılmalıdır(22). Normal arteriyel oksijen saturasyonu olan kişilerde kırmızı hücre kütlesi ve plazma volüm değerlendirmesi konusunda yetersiz kalındığında; JAK2 mutasyon analizi yararlı olabilir(22). Normal serum EPO düzeyleri PV varlığını dışlamaz, fakat yüksek seviyeler ikincil nedenler için yol göstericidir(22). Tanı WHO'nun tanı kriterleri ile konur(tablo2), PV teşhisi için 3 majör kriterin hepsi ya da ilk 2 ana kritere minör kriterin eşlik etmesi gerekir(4).

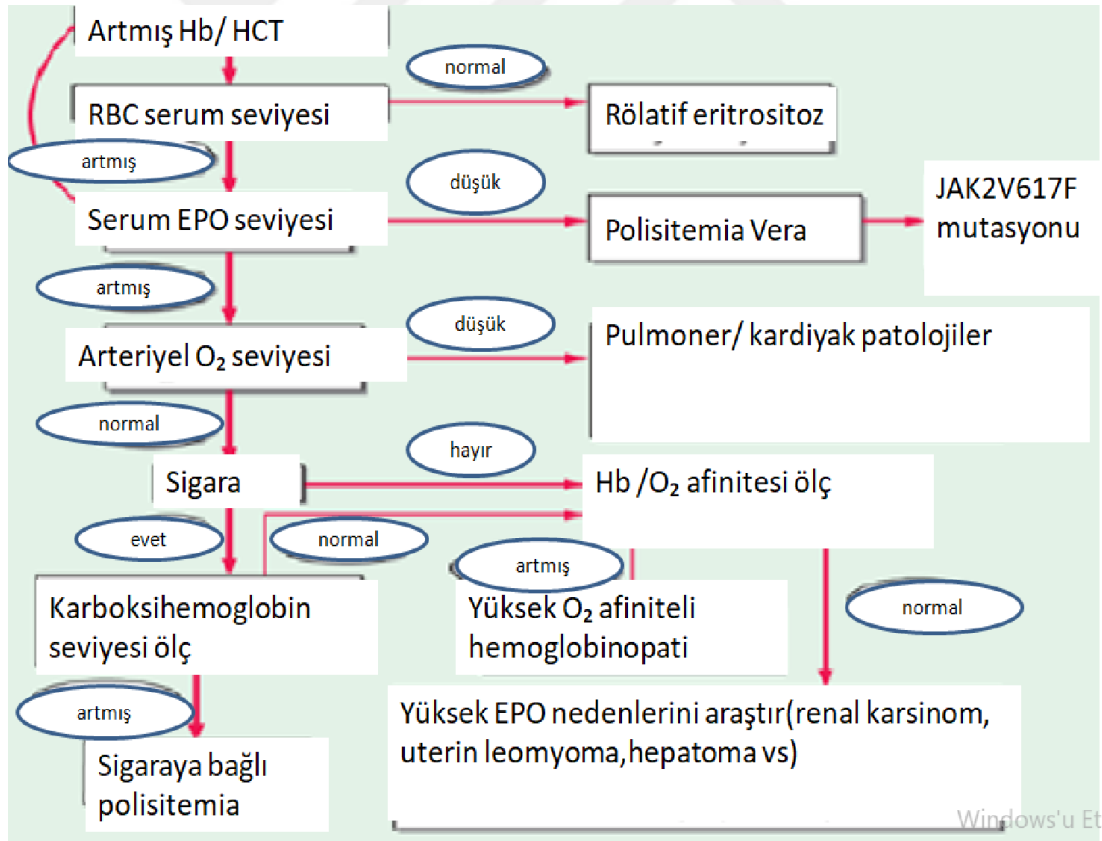
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı revizyonu PV tanı kriterleri, Arber, D.A ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(4)

Majör kriterler	1. Hemoglobin> 16,5 gr/ dl(erkeklerde)
	Hemoglobin> 16 gr/ dl(kadınlarda)
	Veya
	Hematokrit> %49(erkeklerde)
	Hematokrit > %48(kadınlarda)
	Veya
	Artan kırmızı hücre kütlesi
	2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile 3 seride hiperselülerite(panmiyelozis) görülmesi
	3. JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyon varlığı
Minör kriterler	1. Normalin altında serum EPO düzeyi

Periferik kan yaymasında ki bulgular hastalığın evresine göre değişmekle birlikte genelde eritrosit morfolojisi normaldir, trombositoz sıktır ancak demir eksikliği eşlik ediyorsa eritrosit yapısı hipokromik ve mikrositerdir(23). Postpolisitemik miyeloid metaplazi evresinde ise belirgin anizositoz, poikilositoz ve gözyaşı damlası şeklinde eritrositler gözlenir(23).

Kemik iliği biyopsisinde başta eritroid seri olmak üzere granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile birlikte hiperselülariteyi gösterir(4). Demir olmaması sıktır(25).

PV hastalarında düşük serum eritropoetin(EPO) seviyeleri görülür(26). EPO seviyeleri primer ve sekonder polisitemiyi ayırmada güçlü bir indikatördür(tablo 3)(27). Hatta tedavi altında normal hematokrit seviyesinde olan PV hastalarında, EPO düşük seviyelerdedir(şekil 2) (27).



Şekil 2: Polisitemi olan hastaya yaklaşım, Prchal JT ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(21)

Tablo 3: Eritrositoz nedenleri, Prchal JT ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(21)

Primer eritrositoz (Konjenital, EPOR mutasyonu, polisitemi vera, akkiz nedenler)	
Sekonder eritrositoz	
Konjenital	Hidronefroz
VHL gen mutasyonu	Polikistik böbrek hastalığı
HIF-2 mutasyonları	Patolojik EPO yapımı(serebellar hemanjiom, menenjiom, paratroid tümörleri, hepatoselüler karsinom, renal karsinom, feokromasitoma, uterin myoma)
Kronik akciğer hastalıkları	İlaç ilişkili(EPO, androjenler)
Sağ- sol kardiyopulmoner şant	Sigara
Karbonmonoksit zehirlenmesi	Yüksek rakım
Obstrüktif uyku apnesi	
Renal arter stenozu	
Son dönem böbrek yetmezliği	

2.6. Tedavi

Tedavinin amacı semptomları kontrol altında tutmak, tromboz, nüks, lösemiye ve miyelofibroze transformasyonu önlemektir(28). Tedavi edici olmasa da PV için mevcut tedaviler semptomları azaltabilir ve yaşam süresini uzatabilir(29).

PV tedavisinde risk sınıflandırması yapılır ve yönetim sınıflandırmaya göre yönetim uygulanır(28). Risklerin belirlenmesinde öncelikli durum önlenabilir mortalitenin başta gelen nedeni trombotik komplikasyonlar ve yaştır(3). Tedavi modalitesini etkileyen diğer durumlar; semptom kontrolü, kardiyovasküler risk faktörleri, lökositoz, gebeliktir(3).

2.6.1. Düşük Riskli Hasta Yönetimi

PV’de düşük riskli hasta 60 yaş altında ve tromboz öyküsü olmayan hasta olarak tanımlanır. Bu grup hastalarda HCT< %45’in altında tutacak şekilde flebotomi, kontraendikasyon yoksa düşük doz aspirin(ASA) uygulanır. Kilo, fiziksel inaktivite, hipertansiyon, sigara gibi kardiyovasküler risklerin belirlenmesi ve

önlenmesi gerekir. Ayrıca yaşam kalitesini artırmak amaçlı semptomlara yönelik tedavi uygulanmalıdır(30).

Düşük riskli hasta gruplarında sitoredüktif tedaviye gerek yoktur. Ancak kontrolsüz PV ile ilişkili semptom varlığı, lökosit veya trombosit sayısında progresif artış, ilerleyici ve semptomatik splenomegali, flebotomiye intolerasyon varsa sitoredüktif tedavi düşünülebilir(3).

Terapötik flebotomi; PV hastalarında kırmızı kan hücre kitlesini azaltmayı hedefler. Tüm hastalarda HCT< %45 altı hedeflenerek işlem yapılır. Her bir ünite flebotomi hasta hematokritini ortalama %3 azaltmaktadır.Flebotomi uygulaması reaktif trombositoz ve demir eksikliğine neden olabilir ancak demir replasmanı önerilmemektedir(3).

Düşük doz aspirin; trombozun önlenmesi ve özellikle eritromelalji gibi mikrovasküler semptomların giderilmesi amacıyla belirgin kontraendikasyon yoksa tüm hastalara oral 81-100 mg aspirin önerilmektedir. Aspirin trombosit agregasyonunu ve tromboksan sentezini azaltmasıyla PV’de otonom kazanmış tromboksan üretimini inhibe eder. Sonçalışmalarda mikrovasküler semptomları kontrol altına alınamayan veya kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda günde iki kez düşük doz aspirinin faydalı olacağı düşünülmektedir(3). PV’de aspirin kullanımını kısıtlayan başlıca konu edinilmiş von Willebrand hastalığı ve hasta intoleransdır(3, 29). PV hastalarında düşük doz aspirin ve plaseboyu karşılaştıran ECLAP çalışmasında aspirin kullanan grupta mortal olmayan miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, pulmoner emboli, majör tromboz olaylarında azalma saptanmış; plasebo koluna göre de majör kanama olaylarında artış gözlenmemiştir(28).

Prutitus; genellikle banyo sonrası yaşam kalitesini önemli derecede bozan şiddetli bir semptomdur. Sıcak ortamdan kaçınılması, cildin nemlendirilmesigibi önlemler ile giderilmezse antihistaminik önerilir. Düşük doz aspirin veya alternatif olarak klopidoğrel de kullanılabilir(31).

Eritromelalji; diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da görülebildiği gibi eritem,solgunluk veya siyanozun eşlik ettiği ellerde veya ayaklarda ağrılı yanma hissidir. Aspirin ve sitoredüktif tedaviye iyi cevap verir(32).

2.6.2 Yüksek Riskli Hasta Yönetimi

PV’de yüksek riskli grup tromboz öyküsü olan veya 60 yaşından büyük hastalardan oluşur. Bu grup hastalarda HCT< %45’ in altında tutacak şekilde aralıklı flebotomi, kontraendikasyon yoksa düşük doz aspirin, hidroksiüre(HU) ile birlikte sitoredüktif tedavi(interferon(INF) veya busulfan) uygulanır. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerin belirlenmesi ve giderilmesi ile semptomlara yönelik tedavi de eklenmelidir(3).

Hidroksiüre(HU); sitoredüktif tedaviye gereksinimi olan tüm PV hastalarında birinci tercih DNA sentezini önleyen ribonükleozid redüktaz inhibitörüdür. Önerilen doz 15 mg/ kg/ gündür. Haftada bir kez doz titrasyonu önerilir. Hedef doz trombosit sayısı 100000-400000 mm³ olması nötropeni ve anemi olmamasıdır. En düşük dozda tam kan sayımını belirtilen sınırlarda tutmak hedeflenir(3). Sitopeni, bacak ülserleri, ishal, periferik nöropati, cilt kanseri başlıca yan etkileridir. Reprodüktif dönemde kadın hastalar gebelikten kaçınmalıdır. Tromboz riskini azaltır, tek ajan olarak kullanıldığında lösemik dönüşüm veya miyelofibrozis ile ilişkili değildir(23).

Busulfan; PV tedavisinde kullanılan alkilleyici ajandır. Yıllardır yaygın kullanılmasına rağmen yan etkileri(uzun süren sitopeniler, kemik iliği baskılanması, cilt pigmentasyonu, pulmoner fibrozis) nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında lökojenik özellikte ancak tek ajan kullanıldığında lökojenik olmadığı gösterilmiştir(23). Başlangıç dozu 2-4 mg/ gündür. Trombosit < 200000 mm³ veya lökosit< 3000 mm³’ün altına düşerse doz düşürülür, trombosit < 100000 mm³ ve lökosit< 3000 mm³ olursa ilaç kullanımı durdurulur(33).

Pegile IFN; 40 yaş altı kadın hastalarda ilk sitoredüktif tedavi için uygun bir ajandır(3).

Ruxolitinib; HU dirençli veya tolere edemeyen ile PV sonrası miyelofibrozis gelişmiş hastalarda, sitoredüktif tedaviye cevap vermeyen splenomegali, uzun süreli tedaviye yanıtızsız pruritusta kullanılması önerilir(3).

Kardiyovasküler risk faktörleri(hipertansiyon, hiperkolestrolemi, diyabet, sigara) olan tüm hastalarda bu özellikler kontrol altında tutulması gerekir(30). Türk

Hematoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda "hastalar yüksek riskli olmasa da bazı durumlarda sitoredüksiyon tedavisi başlanabilir;

- a. Trombosit sayısı $>1.500.000/\text{mm}^3$ olan hastalar,
- b. İlerleyici lökositozu olanlar,
- c. Flebotomiye tolere edemeyen veya çok sık flebotomi gerektiren hastalar,
- d. PV'ye ait ciddi rahatsız edici semptomlar,
- e. Semptomatik veya ilerleyici splenomegalisi olan hastalardır"(30).

2.7. Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıt izleminde tam kan sayımı, semptom ve bulguların değerlendirilmesini içerir (Tablo 4)(30). Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kemik iliği incelenmesi veya moleküler yanıt takibinin yeri yoktur(3).

Tablo 4: PV' de yanıt değerlendirme kriterleri, Tefferi A. ve arkadaşlarından(3).

Tam Yanıt(CR); • En az 12 hafta süresince hastalık belirtileri ve semptomların çözümlenmesi • En az 12 hafta süresince tam kan sayımının normalleşmesi(lökosit $\leq 10.000/\text{mm}^3$, $\text{PLT} \leq 400.000/\text{mm}^3$, $\text{HCT} < \%45$) • Vasküler olayların olmaması, hastalığın progresyonsuz devamı • Kemik iliği histolojik anormalliklerin kaybolması
Kısmi Yanıt (PR); • Kemik iliği histolojik remisyonunda ilk 3 kriter elde edilmesi

2.8. Prognoz

Tedavi edilmeyen PV hastalarında ortalama sağ kalım 18 ay; tedavi ile bu süre en az 13 yıldır(34, 35). 1638 hastanın katıldığı bir çalışmada kardiyovasküler mortalite oranı %45, lösemik dönüşüm %13 saptanmıştır(36).

PV hastalarında mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni tromboembolik olaylardır. Bazı çalışmalar lökositozun PV'da tromboz ile ilişkili olduğunu göstermiştir(36).

Bir alışmada $PLT \geq 400.000 \text{ mm}^3$ olduğunda vasküler oklüzif olayların 1,5 kat arttığı gösterilmiş ancak hem trombositozun hem de trombosit işlev bozukluğunun ilişkisi gösterilememiştir(37, 38).

2.9. Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi

Yeni Nesil Dizilim yöntemi DNA'nın enzimatik yöntemlerle kesilerek oluşan çok sayıda ki DNA parçalarıyla oluşturulan havuzdan milyonlarca kopya sekanslama ve dizileme işlemidir. Çalışma yapılacak olan materyal elde edildikten sonra DNA izolasyonu ve sonrasında hedef bölge seçimi yapılır. Seçilen bölge enzimatik reaksiyonlarla kesilerek DNA parçalarından oluşan havuz elde edilir. Bu DNA parçaları çoğaltılır, dizilenmesi yapılır. YND ile doğrulama ve ayırşma analizi yapılır ve son olarak raporlanır(1). Bu teknoloji ile tüm insan genomik yapısını bir günde dizilemek mümkündür(1).

YND teknolojisi ile genetik özellikleri belirlenerek başta hematolojik hastalıklar, akciğer, meme, pankreas gibi solid organ tümörlerinin erken tanı, bireysel tedavi şeması ve tedaviye yanıtı izlemde yararlı olmuştur(39).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2016- Haziran 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 24 Nisan 2019 tarihinde 203 karar no ile etik kurul onayı alarak yapıldı(EK 1).Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu. Araştırma, PV tanılı hastalarda JAK2V617F, YND sonuçları ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü, gebe olmayan, PV tanısı alan 81 hasta dahil edildi.

3.1. Polisitemia Vera Tanısı

Çalışmamızda hastaların Polisitemia Vera tanısı WHO tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır. PV teşhisi için 3 ana kriterin ya da ilk 2 ana kriterin ve minör kriterin karşılaması gerekir (tablo2).

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı revizyonu PV tanı kriterleri, Arber, D.A ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir(4)

Majör kriterler	1.Hemoglobin> 16,5 gr/ dl(erkeklerde)Hemoglobin> 16 gr/ dl(kadınlarda) Veya Hematokrit> %49(erkeklerde) Hematokrit > %48(kadınlarda) Veya Artan kırmızı hücre kütlesi 2.Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile 3 seride hiperselülerite(panmiyelozis) görülmesi 3.JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyon varlığı
Minör kriterler	1.Normalin altında serum EPO düzeyi

3.2. Vakaların Klinik Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan bireylerin detaylı tıbbi öyküleri alındı. Tıbbi öyküde sigara ve alkol kullanımı, olguların kronik hastalıkları, geçirilmiş hastalıkları ve ilaç kullanımları kayıt edildi.

Tanı anında saptanan lökosit, nötrofil, hemoglobin, hematokrit, trombosit, RDW, EPO, JAK2V617F pozitifliği ve semikantitatif değeri ile birlikte hastanın yaş ve cinsiyetleri kayıt edildi.

Tam kan sayımında; WBC ($3.98-10.04 \times 10^3 \text{ mm}^3$), Nötrofil ($1.56-6.13 \times 10^3 \text{ mm}^3$), Trombosit ($180-370 \times 10^3 \text{ mm}^3$), Hemoglobin (erkek bireylerde ($>16.5 \text{ g/dL}$), kadın bireylerde ($> 16.0 \text{ g/dL}$)), HCT (erkek bireylerde ($> 49 \%$), kadın bireylerde ($> 48 \%$)), RDW ($11.7-14.4 \%$), LDH ($0-247 \text{ U/L}$), EPO ($4.3-29 \text{ mÜ/mL}$) referans aralıklarında değerlendirildi.

Tüm hastalarda trombotik ve hemorajik olay öyküsü sorgulandı. Trombotik olaylara katkıda bulunabilecek risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi) araştırıldı. Kaşıntı ve eritromelalji gibi eşlik eden semptom ve bulgular kaydedildi. Tanı anındaki splenomegali ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılan hastalarda miyelofibrozis varlığı incelendi. Miyelofibrozis kemik iliği biyopsi materyali incelemesinde $100\times$ büyütmede her alanda retikülin liflerinin değerlendirilmesi ile belirlenmiştir. Hastalarda, abdominal ultrasonografik muayenede dalak uzun aksının 13 santimetreden büyükelmesi splenomegali olarak değerlendirilmiştir.

3.3. JAK2V617F Mutasyonunun Belirlenmesi

Real-Time PCR yönteminde, JAK2 MutaScreen Kit & Reference Scale Assay Kit kullanıldı. Tagman hidroliz problemleri kullanılarak allelik diskriminasyonu ile genomik DNA'daki JAK2' nin allelleri saptandı. Yöntemde iki spesifik prob kullanıldı. Her prob, allele özgü farklı floresans boyalar ile işaretlendi. İki allele spesifik olan boyaların vermiş olduğu floresans şiddeti Real-Time PCR yöntemiyle amplifiye edilerek eş zamanlı ölçüldü.

Real-Time PCR işlemi Rotor Gene-Q cihazında gerçekleştirildi. Cihazda uygulanan sıcaklık profili şu şekildedir; 95°C’de 10 dakika (enzim aktivasyonu), 50 tekrarlık döngü 95°C’de 15 saniye, 60°C’de 60 saniye şeklinde gerçekleşti. Ardından 60°C’de 20 saniyelik veri toplama ile toplam floresan değerleri not edildi. Bu veriler, Rotor Gene-Q yazılımı değerlendirilerek allelin sayısal değerleri Microsoft Excell programı kullanılarak hesaplandı.

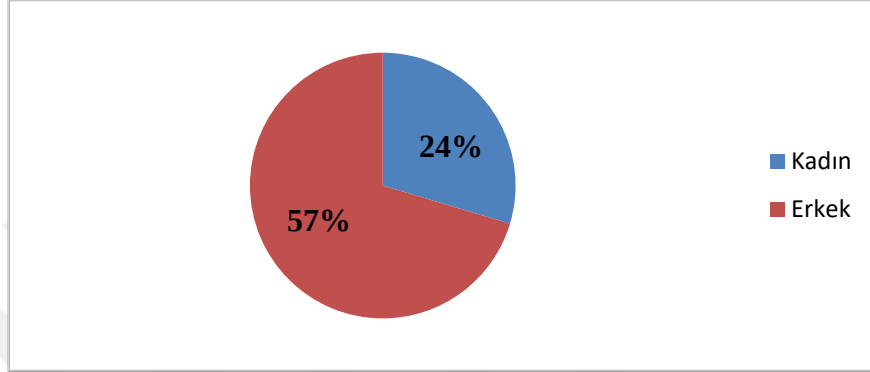
Yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak ilk önce seçilen örneklerden DNA izolasyonu sağlandıktan sonra elde edilen DNA’ların konsantrasyon analizi yapılmıştır. Bu aşamadan sonra ise elde edilen DNA’ların kalitesi Size Ladder PCR ile kontrol edilmiştir. Daha sonra JAK2 ve MPL mutasyonlarını saptamak amacıyla yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak moleküler analiz gerçekleştirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasındaki ortalama farklarının saptanması için parametrik koşullar sağlanamadığından Mann Whitney U testi, yüzdeler arası farkları karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

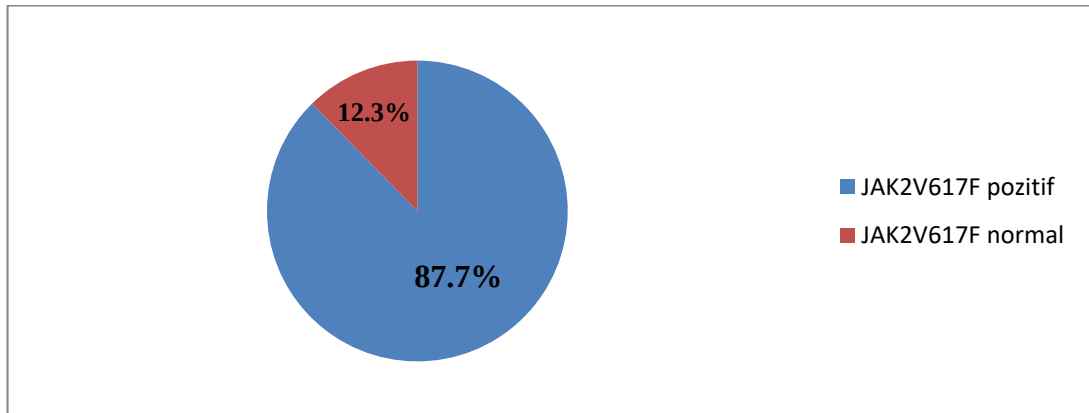
4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 81 hastanın 24 tanesi(%29.6) kadın, 57 tanesi (%70.4) erkekti (şekil 3). 81 hastanın tanı anında yaş ortalaması $61,2 \pm 7,4$ bulundu.



Şekil 3: Hastaların cinsiyete göre dağılım oranları

JAK2 mutasyonu 71 hastada(%87.7) pozitif, 10 hastada(%12.3) negatif saptandı(şekil 4). JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda semikantitatif index $30,3 \pm 24,7$ bulundu. Erkeklerin %86'sında JAK2V617F mutasyon pozitifliği görülürken kadınların %91,7'sinde JAK2V617F mutasyon pozitifliği saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (tablo 5).



Şekil 4: Hastaların JAK2V617F pozitiflik oranları

Tablo 5: JAK2V617F pozitif ve normal olan gruplarda erkek ve kadın yüzdelerinin dağılımlarının karşılaştırılması

	JAK2V617F Pozitif Sayı (%)	JAK2617F Normal Sayı (%)	p değeri
Erkek	49 (86,0)	8 (14,0)	0,715
Kadın	22 (91,7)	2 (8,3)	

Çalışmadaki 8 hastanın(%9.9) sigara kullanımı mevcuttu.Tanı anında 70 hastada(%86.4) dalak büyüklüğü saptanmadı. 11 hastanın(%13.6) tanı anında splenomegalisi mevcuttu. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda splenomegali olan ve olmayan hasta grupları arasında Hb sayısı ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(tablo 6). Ayrıca yapılan analizde kadın ve erkekler arasında splenomegali görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (tablo 7).

Tablo 6: Splenomegali olan ve olmayan gruplar arasında hemogloblin düzeylerinin karşılaştırılması

	Splenomegali – Ortanca (minimum- maximum)	Splenomegali + Ortanca (minimum- maximum)	p değeri
Hemoglobin	17,5 (16,2 – 22,3)	18,5 (16,4 – 21,6)	0,36

Tablo 7: Cinsiyete göre splenomegali varlığının değerlendirilmesi

	Splenomegali + Sayı (%)	Splenomegali – Sayı (%)	p değeri
Erkek	9 (15,8)	48 (84,2)	0,49
Kadın	2 (8,3)	22 (91,7)	

Hastaların tanı anında laboratuvar değerleri incelendiğinde WBC ortalaması $12687 \pm 14436 \text{ mm}^3$, nötrofil sayısı ortalaması $7531 \pm 2901 \text{ mm}^3$ idi. Ortalama Hb $17,8 \pm 1,1 \text{ gr/dl}$ saptanırken trombosit sayısı ortalama $481259 \pm 226521 \text{ mm}^3$ idi.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda JAK2V617F normal olan grup ile JAK2V617F pozitif olan gruplar arasında yaş, trombosit sayısı, Hb sayısı, WBC ve nötrofil sayıları ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tablo 8).

Tablo 8: JAK2V617F pozitif olan ve olmayan gruplar arasında yaş, hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit sayılarının değerlendirilmesi

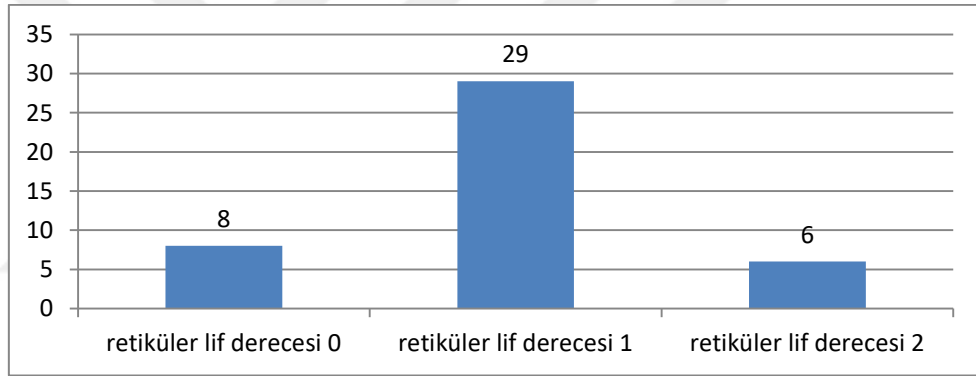
	JAK2V617F Normal Ortanca (minimum- maximum)	JAK2V617F Pozitif Ortanca (minimum- maximum)	P değeri
Yaş	59 (51 – 66)	62 (37 – 84)	0,417
Trombosit(mm³)	394000 (201000 – 995000)	481000 (177000 – 1133000)	0,698
Hemoglobin(gr/dl)	17,4 (16,2 – 18,5)	17,5 (16,1 – 22,3)	0,600
Lökosit(mm³)	10550 (5160 – 12990)	11140 (6250 – 137740)	0,389
Nötrofil(mm³)	6250 (3460 – 8590)	7350 (3430 – 17470)	0,301

Çalışmamızda kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda trombositoz görülmüştür ve bu fark istatistiksel anlamlıdır (p: 0.03)(tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyete göre trombositoz varlığının değerlendirilmesi

	Trombositoz + Sayı (%)	Trombositoz – Sayı (%)	p değeri
Kadın	18 (75,0)	6 (25,0)	0,03
Erkek	27 (47,4)	30 (52,6)	

Tanı anında 43 hastanın kemik iliği retiküler lif derecesi incelenmiştir. 8 hastanın (%18.6) retiküler lif derecesi 0 (sıfır), 29 hastanın (%67.4) retiküler lif derecesi 1, 6 hastanın (%14.0) retiküler lif derecesi 2 olarak saptandı(şekil 5).



Şekil 5:Hastaların kemik iliği retiküler lif dereceleri değerlendirilmesi

Splenomegali görülen ve görülmeyen gruplar arasında kemik iliği retiküler lif derecesi ortancaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (tablo 10) .

Tablo 10: Splenomegali görülen ve görülmeyen gruplar arasında kemik iliği retiküler lif derecelerinin karşılaştırılması

	Splenomegali – Ortanca (minimum- maximum)	Splenomegali + Ortanca (minimum- maximum)	P değeri
Kemik iliği retiküler lif derecesi	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,453

Çalışmaya katılan 10 hastada (%9.4) tromboz gelişti. Bunlardan 4 tanesi arteriyel tromboz 6 tanesi venöz trombozdur.Tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında trombosit ve lökosit ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 11,12).

Tablo 11: Tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında trombosit düzeylerinin karşılaştırılması

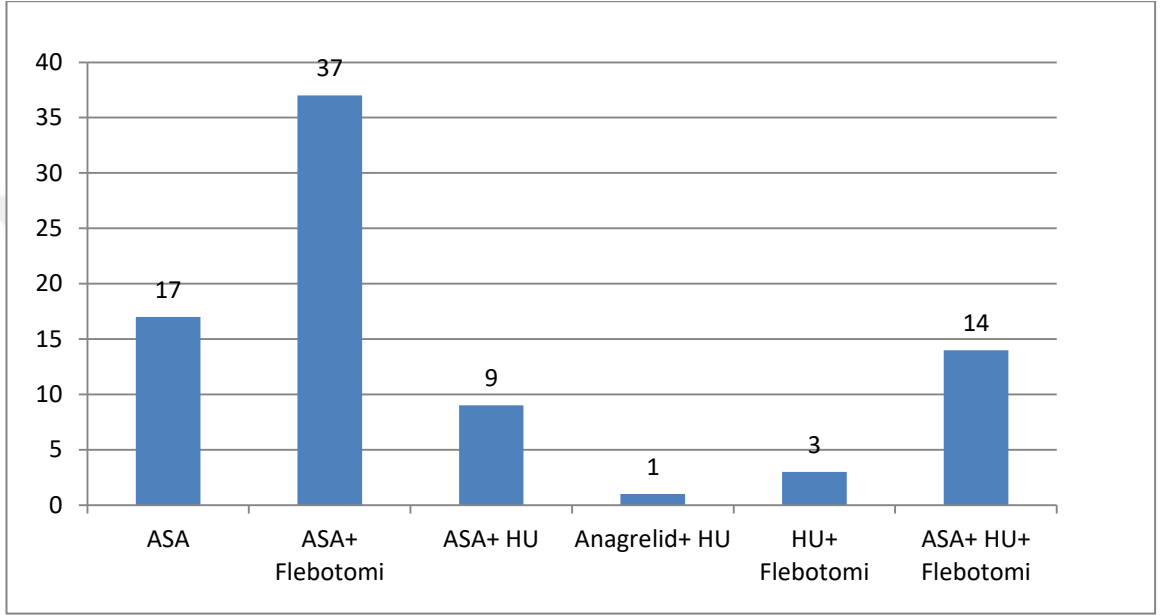
	Tromboz – Ortanca (minimum- maximum)	Tromboz + Ortanca (minimum- maximum)	P değeri
Trombosit(mm³)	489500 (177000 – 1133000)	430000 (185000 – 867000)	0,927

Tablo 12: Tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında lökosit düzeylerinin karşılaştırılması

	Tromboz – Ortanca (minimum- maximum)	Tromboz + Ortanca (minimum- maximum)	P değeri
Lökosit(mm³)	11115 (5160 – 137740)	10600 (7220 – 16410)	0,817

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 17 hasta (%21) sadece ASA, 37 hasta (%45.7) ASA ve flebotomi, 9 hasta (%11.1) ASA ve HU, 1 hasta (%1.2) anagrelid ve HU, 3 hasta (% 3.7) HU ve flebotomi alırken 14 hasta (%17.3) ASA, HU ve flebotomi tedavisi almaktadır(şekil 6).

Çalışmaya katılan 2 hasta (%2.5) exitus olmuştur.



Şekil 6: Hastaların almış olduğu tedavilerin değerlendirilmesi

Tablo 13 : Çalışmaya ait istatistiksel veriler

	Sayı (%) Ortalama ± SS
Cinsiyet	
Kadın	24 (29,6)
Erkek	57 (70,4)
Yaş	61,2± 7,4
JAK2617F	
Normal	10 (12,3)
Pozitif	71 (87,7)
Semikantitatif	30,3± 24,7
Karyotip	
Normal	17 (94,5)
Hipodiploidi	1 (5,5)
Sigara	
Var	8 (9,9)
Yok	73 (90,1)
Tedavi	
Asa	17 (21,0)
Asa + Flebotomi	37 (45,7)
Asa + Hidroksiüre	9 (11,1)
Asa + Hidroksiüre + Flebotomi	14 (17,3)
Anagrelid+ Hidroksiüre	1 (1,2)
Flebotomi	1 (1,2)
Hidroksiüre+ Flebotomi	2 (2,5)
Splenomegali	
Normal	70 (86,4)
Var	11 (13,6)
Tanı Lökosit (mm³)	12687± 14436
Tanı Nötrofil(mm³)	7531± 2901
Hemoglobin (mg/dl)	17,8± 1,1
Hematokrit	53,9 ± 4,4
Trombosit(mm³)	481259± 226521
Laktat Dehidrogenaz(U/L)	229,1± 86,0
Eritropoetin(mÜ/mL)	7,1± 4,0
Kemik iliği retiküler lif (n: 43)	
0	8 (18,6)
1	29 (67,4)
2	6 (14,0)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda tanı anında ortalama yaş 61.2 saptanmıştır. Tefferi ve arkadaşlarının 1545 hastada yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 61' dir, bu oran literatür ile uyumludur(2, 23, 40).

PV tanısı almış hastaların çoğunluğu (%70.4) erkeklerden oluşmaktadır. Minnesota'da 1935-1989 tarihleri arasında PV tanısı ile takip edilen hastaların %62'si erkeklerden oluşmaktadır (5). Bulgumuz literatür ile benzerdir. Cinsiyet dağılımı 2:1'dir.

Çalışmamızda JAK2V617F pozitifliği 71 hastada (%87.7) saptanmıştır(ekson 14 mutasyonu %85.5, ekson 12 pozitifliği %1.2). Literatürde ekson 14 pozitifliği %95- 97' dir(3, 18). Bu mutasyon olduğunda PV'li hastaları sekonder polisitemiden ayırır(17). Ancak hastalığa spesifik değildir, diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da pozitif saptanabilir(18). Bir çalışmada JAK2V617F ekson 14 negatif saptanmış PV tanılı hastalarda 11 hastanın 10' unda JAK2V617F geninin ekson 12 bölgesinde mutasyon saptandı(20). Bizim çalışmamızda ekson 14 oranı literatüre göre düşük saptadık. Bu oranın düşük olması yapılan çalışmalara göre bizim çalışmamızın daha küçük bir popülasyona sahip olması neden olabilir. Çalışmamızda 1 hastada (%1.2) ekson 12 saptadık. Bu sonucu Real Time PCR tekniği ile saptayamayıp YND yöntemiyle saptadık.Sanger yöntemi ile yapılan PCR tekniği güvenilir ve yaygın bir yöntem olsa da en az % 10-20 oranında mutasyona uğramış alleli saptayabilmesi bu tekniği kısıtlamaktadır.

PV'li hastalarda üçlü sürücü mutasyonların(JAK2V617F, CALR, MPL) negatif olması durumunda en sık görülen ek mutasyonların araştırılması, hastalığın klonal yapısını belirlemeye yardımcı olacaktır(26). Bu mutasyonlar ASXL1, EZH2, IDH1 / IDH2, SRSF2, TP53, TET2, DNMT3A ve CBL'dır(26). Çalışmalar CALR pozitifliğine ek olarak ASXL1 negatif hastalar en uzun sağkalım, CALR negatifliği ile birlikte ASXL1 pozitif hastalarda ise ortalama değeri 2.3 yıl kadar olan en kısa sağkalım olduğunu göstermektedir(41). ASXL1, SRSF2, CBL, KIT, RUNX1 ve SH2B3 mutasyonların ayrıca lösemi içermeyen sağkalıma negatif etkisi olduğu göstermektedir(42). Üçlü sürücü mutasyonu dışındaki ek mutasyonları belirlemede

YND yöntemi daha etkin olup WHO tarafından da daha fazla genetik analiz yapılması gerektiği vurgulanmaktadır(4).

Çalışmamızda JAK2V617F pozitifliği semikantitatif indeksi ortalama 30,3 saptadık. Bu değer Real Time PCR tekniği ile elde edilmiş olup; YND yönteminde pozitifliğin kantitatif değeri elde edilmemektedir.

Tanı anında hemoglobin ortalaması $17,8 \pm 1,1$ gr/dl; HCT ortalaması $53,9 \pm 4,4$ saptadık. Hemoglobin ve eritrosit artışının PViçin birincil tanısal özellikler arasında bulunması bu sonucun beklenen sebebidir. Tanı anında ortalama lökosit sayısı 12687 mm^3 ; trombosit sayısı 481259 mm^3 ve EPO 7.1 mÜ/mL saptadık. 1545 hasta ile yapılan bir çalışmada lökosit ortalaması 10400 mm^3 , Hb ortalaması 18.4 g/dl , HCT ortalaması 55, trombosit ortalaması 466000 mm^3 şeklindedir(23). Lökositoz, trombositoz ve EPO düşüklüğü literatür ile uyumludur(9, 23).

Çalışmamızda kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda trombositoz görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bununla ilgili literatür bilgisi yoktur. Bu istatistiki veri çalışmamızın homojen olmaması ile ilgili olabilir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmaya katılan 10 hastada (%9.4) tromboz saptadık. Bunlardan 4 tanesi arteriyel tromboz, 6 tanesi venöz trombozdur.İsveç'te yapılan bir analizde PV'li hastalarda sırasıyla arteriyel ve venöz tromboz riskinin %3 ve %16 oranında artığı saptanmıştır(43). Hastaların %16.7'sinde tromboz olduğu ve bu hastaların % 4'ünde de tanı öncesinde tromboz olduğu belirlendi(43).Literatürde tromboz için ileri yaş, hastalık süresi, polisitemi, lökositoz, JAK2V617F bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir(38). Çalışmamızda tromboz görülen ve görülmeyen gruplar arasında trombosit ve lökosit ortancaları,cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Literatür bilgisi olarak erkeklerde arteriyel tromboz, kadınlarda venöz tromboz görülmesi daha sıktır(23). Bizim çalışmamızın literatüre uymamasının nedeni hem çalışmaya dahil edilen popülasyon sayısının hem de çalışmada ki kadın popülasyonunun az olması ile ilgili olabilir.

Bunun yanında Budd-Chiari sendromu gibi trombozla giden bazı klinik durumlara JAK2V617F pozitifliğinin PV bulguları olmaksızın eşlik ettiğinin gösterilmesi JAK2V617F mutasyonu ile tromboz gelişimi arasında bir bağlantı

olduğunu göstermektedir(22). Bu yüzden Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu, izole splenik veya mezenterik ven trombozu tanısı almış özellikle 45 yaş altı kadın hastaları PV açısından incelenmelidir(22).2007 yılında Türkiye’den Bayraktar ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada kronik izole non-sirotik portal ven trombozu bulunan ve daha önce bu nedenle trombofili tetkikleri yapılmış 25 hasta retrospektif olarak JAK2V617F mutasyonu varlığı açısından irdelenmiş ve bu hastalarda %24 oranında mutasyon saptandı(42).

Lökositoz durumunda çeşitli çalışmalar PV’li hastalarda artmış tromboz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir(30). Özellikle lökositozun 15.000 mm³’ün üzerinde olduğunda arteriyel tromboz riskinde önemli artış görüldü(19).Literatürde JAK2V617F mutasyonunun yüksek düzeylerde olması granülosit sayısı ile orantılı bulunmuş ve mutasyon varlığı ile birlikte lökositozu olan hastalarda yüksek tromboz insidansı gösterilmiştir(19). Bizim çalışmamızda eski ve yeni vasküler tromboz olayları yeterli sayıda olmayıp ilişki kuramadık.

18 hastada karyotip analizi yapılmış olup 1 (%5.5) hastada anormal karyotipsaptadık.

Polisitemia vera tanılı hastalarda % 20’ sinde tanı anında çeşitli karyotipik anormallikler vardır. En sık görülenler del(20q), +8, +9 ve + 1q’ dur(27). Polisitemia verada karyotip anormalliklerin; hastalığın farklı evrelerinde veya tedaviye göre değişebileceği saptandı(27). Anormal karyotipli hastalarda hastalığın progresyon göstermesi ve lösemik transformasyona uğramaksızın kısa sağkalım süreleri olduğu gösterildi(26). Bu anormal karyotip YND yöntemi ile tayin ettik.

Hastalarımız arasında lösemik dönüşüm saptamadık.

2 hastamızda exitus yaşandı. Bu hastalarımızda PV’ye bağlı komplikasyon kaydedilmedi. Vaka sayısı az olması nedeni sağkalım eğrisi yapılamadı.

Çalışmamızı tasarlarken YND yöntemi ile tanı, klinik, prognoz ve sağkalım üzerine faydalarını amaçlamıştık. Ancak hastalarımızda tanı anında yapılan YND incelemelerinde herhangi bir ek mutasyona rastlamadık. Bu konuda hasta sayımızın sınırlı olması ve yöntem erişimin yakın zamanda yaygınlaşması dejavantajımızdır.Ancak prospektif düzenlenmiş, homojen hasta gruplarıyla ve uzun süreli takip ile yapılacak çok merkezli çalışmalarla ile PV’li hastalarda YND

yönteminin tanı, klinik, prognoz ve sağkalım ilişkisini daha net ortaya koymak mümkün olacaktır.

6.SONUÇ

PV güncel tanı algoritmasında JAK2V617F yerini almıştır. Mutasyonun patogenezdaki rolü ve klinik yansımalarına yönelik çalışmalarda büyük yol alınmıştır. YND yöntemi ile yeni saptanan mutasyonlar sayesinde klinik, hastalığın seyri ve sağkalım üzerine daha fazla ilerleme kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda YND'nin süre ve yeterli genetik veri sağlamanın yanında maliyet açısından da uygun görüldüğü belirtilmiştir.

WHO'nun miyeloid neoplazmların 2016 yılı sınıflamasında klonaliteyi doğrulamak ve morfolojik kriterleri tanımlamak amacıyla daha fazla genetik çalışmayı önermektedir. Prospektif düzenlenmiş, homojen hasta gruplarıyla ve uzun süreli takip ile yapılacak çok merkezli çalışmalarla ile PV'li hastalarda YND yönteminin tanı, klinik, prognoz ve sağkalım ilişkisini daha net ortaya koymak mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Buermans HP, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(10):1932-41.
2. Arshad S, Iqbal T, Baig WS. Association Of Cerebrovascular Accident With Polycythemia Vera. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2019;31(3):476-7.
3. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
5. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *American journal of hematology*. 1994;47(2):89-93.
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England journal of medicine*. 2005;352(17):1779-90.
7. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2003:200-24.
8. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Barate C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003;88(1):13-8.
9. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(3):171-3.
10. Rane SG, Reddy EP. Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene*. 2000;19(49):5662-79.
11. Benekli M, Baer MR, Baumann H, Wetzler M. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias. *Blood*. 2003;101(8):2940-54.
12. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2002;3(9):651-62.
13. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(24):22788-92.

14. Roder S, Steimle C, Meinhardt G, Pahl HL. STAT3 is constitutively active in some patients with Polycythemia rubra vera. *Experimental hematology*. 2001;29(6):694-702.
15. Garcon L, Rivat C, James C, Lacout C, Camara-Clayette V, Ugo V, et al. Constitutive activation of STAT5 and Bcl-xL overexpression can induce endogenous erythroid colony formation in human primary cells. *Blood*. 2006;108(5):1551-4.
16. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(1):5-12.
17. Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D, et al. Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia. *British journal of haematology*. 2005;131(2):166-71.
18. Spivak JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Annals of internal medicine*. 2010;152(5):300-6.
19. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *British journal of haematology*. 2007;138(3):354-8.
20. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *The New England journal of medicine*. 2007;356(5):459-68.
21. Prchal JT BE. Primary and Secondary Polycythemias (Erythrocytosis). *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill. 2006:779-802.
22. J. Larry Jameson ASF, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. 2018(Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Neoplasms):1942.
23. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
24. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, Castaman G, Scognamiglio F, Finazzi G, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*. 2008;111(2):666-71.
25. Ellis JT, Peterson P. The bone marrow in polycythemia vera. *Pathology annual*. 1979;14 Pt 1:383-403.
26. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, Hu S, Ma J, Pierce S, et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica*. 2017;102(9):1511-8.

27. Messinezy M, Westwood NB, Woodcock SP, Strong RM, Pearson TC. Low serum erythropoietin--a strong diagnostic criterion of primary polycythaemia even at normal haemoglobin levels. *Clinical and laboratory haematology*. 1995;17(3):217-20.
28. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2004;350(2):114-24.
29. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
30. . TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ. 2016;Kronik Myeloid Lösemive Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler:23-6.
31. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *British journal of haematology*. 2001;115(3):619-21.
32. Landolfi R, Ciabatonni G, Patrignani P, Castellana MA, Pogliani E, Bizzi B, et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood*. 1992;80(8):1965-71.
33. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2011;86(3):292-301.
34. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta medica Scandinavica*. 1962;172:513-23.
35. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
36. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224-32.
37. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet (London, England)*. 1978;2(8102):1219-22.
38. Ohyashiki K, Akahane D, Gotoh A, Ito Y, Tauchi T, Miyazawa K, et al. Uncontrolled thrombocytosis in polycythemia vera is a risk for thrombosis, regardless of JAK2(V617F) mutational status. *Leukemia*. 2007;21(12):2544-5.
39. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(11):1544-57.
40. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Seminars in hematology*. 1975;12(4):339-51.

41. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
42. Bayraktar Y, Harmanci O, Buyukasik Y, Shorbagi AI, Sungur AH, Boylu CA, et al. JAK2V617F mutation in patients with portal vein thrombosis. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(10):2778-83.
43. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2019;98(5):1071-82.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gizem Yıldırım

Doğum yeri ve tarihi: EREĞLİ - 1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: gizemyildirim_@hotmail.com- 05057006076

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2020): Asistan Hekim

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Karaman Milli Piyango Fen Lisesi (2004-2007)

Ereğli Şehitkamil Atalay İlköğretim Okulu (2001-2004)

Ereğli Dumlupınar İlköğretim Okulu (1996-2001)

III- Ünvanları

Asistan hekim

Pratisyen hekim

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi – 4 yıl

Niğde Ulukışla Devlet Hastanesi – 9 ay

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk İç Hastalıkları Uzmanları Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. 20.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Akut panreatitte ARDS vakası
2. 19.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Göz Tutulumu ile Başvuran AML Hastası

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi ile Saptanan Mutasyonların Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bahar Mh. Saim Çıkırcı Cad. No:59 Bozyaka/İZMİR
	TELEFON	0232 250 50 50 – 1133
	FAKS	0232 261 44 44
	E-POSTA	etikkurulbozyaka@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Oktay BİLGİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz Retrospektif Klinik Çalışma				
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi ile Saptanan Mutasyonların Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29/08/2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	Tarih: 11.09.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi ile Saptanan Mutasyonların Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım	Genel Cerrahi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Enver Vardar	Patoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Taciser Kaya	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Taşkın Altay	Ortopedi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Op. Dr. Ferda Ulviye Hoşgörler	Fizyoloji	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Selma Tosun	Hukukçu	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Müyesser Keskiner	Eczacı	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Abdullah Murat Mete	Sivil, Kütüphane Müdürü	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Arif Yüksel	Dahiliye	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. İsmail Yılmaz	Farmakoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	GİZEM YILDIRIM
Kurumu	İZMİR BOZYAKA SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(...X.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	DOÇ DR SİMTEN DAĞDAŞ SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA NUMUNE SUAM 23.04.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	GİZEM YILDIRIM
Kurumu	İZMİR BOZYAKA SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Polisitemi Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi ile Saptanan Mutasyonların Klinik Faydaları
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Polisitemi vera tanılı hastalarda yeni nesil dizilim teknolojisi ile saptanan mutasyonların prognoz, sağkalım, lösemik dönüşüm ve tedaviye yanıt üzerine etkisi var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	yeterli
3-Araştırma amacı (Objectives)	uygun
4-Hipotez (Hypothesis)	uygun
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Retrospektif kohort, analitik, kesitsel
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	uygun
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	uygun
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	uygun
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	uygun
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Polisitemi vera'da DNA mutasyonları, yeni nesil dizileme, polisitemi vera 'da prognostik faktörler
Hakemin kararı	(XXXX.) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.İtr ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk SUAM Hematoloji Kliniği 22.04.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.