



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BCR ABL (-) MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE
BETA-2 GLİKOPROTEİN I ANTİKORUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Zahid Koçak
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Danışman
Doç. Dr. Mehmet Dağlı

KONYA 2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BCR ABL (-) MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE
BETA-2 GLİKOPROTEİN I ANTİKORUNUN KLİNİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Zahid Koçak

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. Mehmet Dağlı

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102015 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : MEHMET ZAHİD KOÇAK

Uzmanlık Dalı : İÇ HASTALIKLARI

Tez Danışmanı : Doç.Dr. MEHMET DAĞLI

Tezin Adı : BCR ABL (-) MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE BETA-2 GLİKOPROTEİN
I ANTİKORUNUN KLİNİK ÖNEMİ

Dr. MEHMET ZAHİD KOÇAK hazırlamış olduğu tezini 24/12/2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: **TEZ BAŞARILI (X)** **TEZ BAŞARISIZ ()**

Jüri

Prof. Dr. Nedim Yılmaz
Selçuk

Jüri

S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Doç. Dr. Gürperi ÇELİK
İç Hastalıkları Uzmanı
Dp. Tes. No: 45871-32024

Jüri

Jüri

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

**Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi
birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez hocam**

Doç. Dr. Mehmet DAĞLI'ya

**Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan tüm değerli
hocalarıma**

**Tezimin yapılmasında baştan sona yardımını ve bilgisini benden
esirgemeyen değerli abimiz Doç. Dr. Ali KUTLUCAN'a**

**Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış
olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarımıza ve
asistan arkadaşlarıma**

**Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve
yardımcı sağlık personeli arkadaşlara**

**Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Zehra KOÇAK'a,
beni yetiştiren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güçlü
olmayı kendilerinden öğrendiğim aileme**

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.	viii
ŞEKİL LİSTES	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN)	3
2.1.1. Kronik Myeloid Lösemi (KML, Bcr-abl Ph+)	4
2.1.2 Polistemia Vera (PV)	9
2.1.3 Esansiyel Trombositoz (ET)	14
2.1.4 Primer Myelofibrozis (PMF)	19
2.1.5. Hipereosinofilik Sendrom.....	24
2.1.6. Sistemik mastoidoz(SM)	29
2.1.7. Kronik Nötrofilik Lösemi	30
2.2 Bcr-Abl Negatif Myeloproliferatif Neoplazilerde Tromboz ve Hemoraji 32	
2.3.1 B-2GP'nın Moleküler Yapısı	37
2.3.2 Plazmada B-2GP	38
2.3.3 Beta 2 Glikoprotein'in Koagülasyon Sistemindeki Rolü.....	39
2.4. Trombofili	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1.B2-GPI Ab, HOMOSİSTEİN ve APCR	44
3.2.Faktör V leiden ve Protrombin G20210 mutasyonu	46
3.3.Araştırmaya alınma kriterleri:	46
3.5.Araştırma başladıktan sonra çıkarılma kriteri:	47

3.6. İstatistik	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR	70
8.ÖZET.....	83
9. SUMMARY	85
10. ÖZGEÇMİŞ.....	87
11. EKLER.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABL	:Abelson murine leukemia
ADP	:Adenozin Difosfat
AlloHKHN	:Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli
AMP	:Adenozin Monofosfat
APCR	:Aktive protein C rezistansı
APLAb	:Antifosfolipid Antikor
APS	:Antifosfolipid Antikor Sendromu
ASA	:Asetilsalisilik Asit
B-2 GPI	:Beta 2 Glikoprotein
BCR	:Breakpoint Cluster Region
BFU-E	:Burst Forming Unit Erythroid
c-B-2 GPI	:Cleaved(yarıklanmış)-Beta 2 Glikoprotein
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ECLAP	:European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera
ELN	: European Leukemia Net
EPO	: Eritropoetin
ET	: Esansiyel Trombositoz
HU	: Hidroksiüre
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
IPSET	: International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia
JAK 2	: Janus Kinaz 2
KEL/HES	: Kronik eosinofilik Lösemi/Hipereosinofilik Sendrom
KML	: Kronik Myelositer Lösemi
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazi
KNL	: Kronik Nötrofilik Lösemi
LAP	: Lökosit alkalin fosfat
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MPL	: Miyeloproliferatif Lösemi Virüs Onkogeni
Ph	: Philadelphia
PMF	: Primer Myelofibrozis
PV	: Polistemia Vera
TAFI	: Trombin aktive fibrinoliz inhibitörü
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
VTE	: Venöz Tromboemboli

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO.**

TABLO 2.1 DSÖ 2001 MPN'İN SINIFLANDIRILMASI.....	4
TABLO 2.2: DSÖ 2008 MPN'İN SINIFLAMASI	4
TABLO 2.3: DSÖ KML EVRE TANIMLARI(2008 KRİTERLERİ).....	6
TABLO 2.4: DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) PV TANI KRİTERLERİ (2008)	11
TABLO 2.5:PV'DA RİSK SINIFLAMASI	12
TABLO 2.6: ESANSİYEL TROMBOSİTOZ SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ ..	16
TABLO 2.7: ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ'DE PROGNOSTİK FAKTÖRLERE GÖRE YAŞAM SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	16
TABLO 2.8: ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ'DE PROGNOSTİK FAKTÖRLERE GÖRE YAŞAM SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
TABLO 2.9: EUROPEAN LEUKEMİANET TANIMLAMALARINA GÖRE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ'DE YANIT VE YANITSIZLIK ÖLÇÜTLERİ	19
TABLO 2.10: ET'DA TEDAVİYE DİRENÇ/İNTOLERANS TANIMLAMASI...	19
TABLO 2.11: PMF'DE DSÖ TANI KRİTERLERİ	22
TABLO 2.12: PMF'DE DIPSS PLUS RİSK SINIFLAMASI	23
TABLO 2.13: DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ EOSİNOFİLİK HASTALIKLAR SINIFLAMASI-2008.....	26
TABLO 2.14: SM TANI KRİTERLERİ.....	29
TABLO 2.15: DSÖ SINIFLAMASINA GÖRE ALT TİPLER.....	30
TABLO 2.16: DSÖ'NÜN KRONİK NÖTROFİLİK LÖSEMİ TANI KRİTERLERİ	31
TABLO 2.17: KALITSAL TROMBOFİLİ SEBEPLERİ	41
TABLO 2.18: TROMBOFİLİ KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ.....	41
TABLO 4.1 ARAŞTIRMAYA KATILANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI.....	48
TABLO 4.2:HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	48
TABLO 4.3: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	49
TABLO 4.4: ET'Lİ HASTALARDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	50
TABLO 4.5: PV HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	50
TABLO 4.6: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE JAK2 MUTASYONU KARŞILAŞTIRILMASI.....	51

TABLO 4.7: HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	52
TABLO 4.8: HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA PLATELET/LENFOSİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
TABLO 4.9: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ BULUNANLARDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ B-2GPI AB DÜZEYİ İLE KORELASYONU	54
TABLO 4.10: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ BULUNMAYANLARDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ B-2GPI AB DÜZEYİ İLE KORELASYONU	54
TABLO 4.11: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE BAZI TAM KAN PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
TABLO 4.12: HASTA GRUBUNDA CİNSİYETE GÖRE TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMU KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
TABLO 4.13: HASTA GRUBUNDA CİNSİYETE GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	57
TABLO 4.14: KONTROL GRUBUNDA CİNSİYETE GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	58
TABLO 4.15: HASTA GRUBUNDA JAK 2 MUTASYONU DURUMUNA GÖRE B-2GPI AB DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	58
TABLO 4.16: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI KARŞILAŞTIRILMASI	59
TABLO 4.17: HASTA GRUBUNDA TROMBOZ ÖYKÜSÜ DURUMUNA GÖRE PLATELET/LENFOSİT ORANI KARŞILAŞTIRILMASI	60

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

ŞEKİL 2.1 BCR-ABL(-) MPN'A TANISAL YAKLAŞIM (TEFFERİ VE BARBUİ 2015).	8
ŞEKİL 2.2: MPN'DA TROMBOZİS RİSKİ (MCMAHON VE STEİN 2013).....	33
ŞEKİL 2.3: MPN'DE HEMORAJİ İLİŞKİSİ	36
ŞEKİL 2.4- B-2GPI MOLEKÜLER YAPISI (MİYAKİS VE ARK 2004).....	38
ŞEKİL 4.1: HASTA GRUBU VE KONTROL GRUBU B-2GPI AB DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRMASI	49
ŞEKİL 4.2: HASTA GRUBU VE KONTROL GRUBU NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI KARŞILAŞTIRMASI.....	52
ŞEKİL 4.3:HASTA GRUBU VE KONTROL GRUBU PLATELET/LENFOSİT ORANI KARŞILAŞTIRMASI.....	53

1. GİRİŞ

Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN), hematopoetik kök hücre transformasyonundan kaynaklanan ve fonksiyonel kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize olan hastalıklardır (Barcelos ve ark 2011). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflandırmasına göre Kronik Myeloid Lösemi (KML, bcr-abl Ph+), Kronik Nötrofilik Lösemi, Kronik Eosinofilik Lösemi (KEL), Esansiyel Trombositemi (ET), Primer Myelofibrosis (PMF), Polisitemia Vera (PV) ve Mastositoz MPN grubunda yer almaktadır. PV’de eritrosit kitlesi artmış, ET’de trombosit sayısı yüksek ve PMF’de kemik iliği fibrozis mevcuttur (Campbell ve ark 2006).

Bcr Abl (-) MPN’de arteriyel ve venöz trombotik olaylar normal popülasyona göre yüksek oranda gözlenmektedir. Arteriyel ve venöz trombozlar Bcr Abl (-) MPN’lerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (De Stefano ve ark 2008). MPN’ye bağlı trombotik olaylar daha çok arteriyel tromboz olarak ortaya çıkmaktadır. Major trombotik olaylar iskemik stroke, kalp krizi, büyük ve orta çaplı venlerin tıkanıklığı ve akciğer embolisidir. PV’de kanamalar %2-10 arasında gözlenir. Ekimoz, burun kanaması ve diş eti kanaması şeklinde hemorajik komplikasyonlar görülebilir (Tefferi ve ark 2012).

Beta-2 glikoprotein (B-2GP) hem koagülasyon hem de fibrinolitik sistemde rolü olduğu gösterilmiş beş parçadan oluşan bir proteindir (Spiros 2004). Normal insan plazmasına anti-B-2GPI antikor(B-2GPI Ab)’larının eklenmesi, trombin üretiminde artmaya neden olmuştur. Sheng ve ark. yaptığı çalışmada (2001), gen hedeflemesi yoluyla üretilen B-2GP’den yoksun farelerin plazmasında trombin üretiminin bozulduğu invitro olarak gösterilmiştir. Bu deneyler B-2GP koagülasyon kaskadında trombin oluşumundan önceki basamaklarda rolü olduğu kanıtlanmıştır (Sheng ve ark 2001). Bununla birlikte, pıhtılaşma sürecindeki B-2GP’nin kesin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. B-2GPI Ab’larının anyonik fosfolipidlere bağlanması

trombositleri ve endotelial hücreleri aktive eder. B-2GP ve pıhtılaşma faktörleri fosfolipid yüzeylere bağlanmak için birbirleriyle yarışır. B-2GP faktör XIIa'yı inhibe edip faktör XI'in faktör XIa'ya dönüşmesini engelleyerek antikoagülan etkisini gösterir. Ayrıca doğal antikoagülan olan protein C'yi inhibe ederek koagülan etkisi gösterir (Itoh ve ark 2000).

Antifosfolipid sendromlu(APS) hastalarda trombotik bulgular ve B-2GPI Ab'larının varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kandiah ve ark 1998). Amacımız MPN'de görülen trombotik ve hemorajik komplikasyonlarla B-2GPI Ab'larının arasındaki ilişkiyi göstermek ve MPN'deki morbidite ve mortalitenin major sebeplerinden olan tromboz ve hemorajik komplikasyon riskini erken dönemde saptamak ve bu komplikasyonların gelişmesini engellemeye çalışmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN)

MPN, hematopoetik kök hücre transformasyonundan kaynaklanan, fonksiyonel kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize olan bir hastalık grubudur (Barcelos ve ark 2011). İlk olarak 1951 yılında William Damashek tarafından KML, PV, ET, PMF ve eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu)'nin asıl üyeleri olduğu hastalık grubunun kronik myeloproliferatif hastalık olarak tanımlanmıştır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) yaptığı sınıflama da eritrolösemiye, klasik MPN'ları oluşturan diğer dört hastalıktan ayırmıştır. DSÖ 2001 sınıflamasında Kronik Myeloid Neoplazmları MPN, Myelodisplastik sendromlar, Myelodisplastik /myeloproliferatif hastalıklar ve Mast hücre hastalığı (Mastositoz) olarak dört grup olarak sınıflandırmıştır (Tablo 2.1). MPN içinde KML, PV, ET ve PMF yanında, kronik nötröfilik lösemi (KNL), kronik eosinofilik lösemi/hipereosinofilik sendrom (KEL/HES) ve sınıflandırılmayan MPN'de yer almıştır (Vardiman 2002). DSÖ 2008'de MPN'ları Bcr-Abl(-) Klasik Miyeloproliferatif Neoplaziler olarak isimlendirmiştir ve sınıflamayı KML (bcr-abl Ph+), KNL, KEL, PV, PMF, ET ve Mastositoz olarak yapmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.1 DSÖ 2001 MPN'ın Sınıflandırılması

1- Kronik myeloproliferatif hastalık	-Kronik myeloid lösemi (Ph kromozom, t(9;22)(q34;q11), BCR/ABLpozitif) -Kronik nötrofilik lösemi -Kronik eosinofilik lösemi (ve hipereosinofilik sendrom) -Polisitemia vera -Kronik idiopatik myelofibrosis (Extramedüller hematopoez ile) -Esansiyel Trombositemi -Kronik myeloproliferatif hastalık, sınıflandırılmayan
2-Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif Hastalıklar	-Kronik myelomonositik lösemi -Atipik kronik myeloid lösemi -Jüvenil myelomonositik lösemi -Myelodiplastik/myeloproliferatif hastalıklar, sınıflandırılmayan
3- Myelodisplastik sendromlar	
4- Mast Hücre Hastalığı (Mastoidoz)	

Tablo 2.2: DSÖ 2008 MPN'ın sınıflaması

Miyeloproliferatif Neoplaziler
1- Kronik Myeloid Lösemi (KML, bcr-abl Ph+),
2- Kronik Nötrofilik Lösemi (KNL)
3- Kronik Eosinofilik Lösemi (KEL)
4- Polisitemia Vera (PV)
5- Primer Myelofibrosis (PMF)
6- Esansiyel Trombositemi (ET)
7- Mastositoz (SM)
8- Miyeloproliferatif Neoplaziler, Sınıflandırılmayan

2.1.1 Kronik Myeloid Lösemi (KML, Bcr-abl Ph+)

KML, miyeloid öncü hücrelerin çoğalmasıyla oluşan bir hastalıktır (Swerdlow ve ark 2008). KML ilk defa 1845 yılında John Hughes Bennet dalakta ve karaciğerde büyüme, kanda artmış iltihap sonucunda ölüm ile sonuçlanan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1960 yılında Nowel ve Hungerford KML hastalarında Philadelphia (Ph) kromozom anomalisini tespit etmiş ve bu bozukluğu yaşadıkları

şehrin ismi ile olarak adlandırmışlardır. 1973 yılında Janet Rowley bu kromozomal anomalinin delesyon olmadığını, translokasyon olduğunu göstermiş. Bu translokasyon 9 ile 22. kromozom arasında olduğu gösterilmiştir.

Ph kromozomu resiprokal bir translokasyon oluşturarak 9. kromozomdaki ABL1(Abelson) protoonkogeni ile 22. kromozomdaki BCR (Breakpoint cluster region-kırılma bölgesi) geninin füzyonu sonucu meydana gelir (Grofen ve ark 1984). Bu iki genin füzyonu sonucunda tirozin kinaz aktivitesine sahip bir füzyon proteini oluşur (Davis ve ark 1985). BCR geninde kırılma bölgeleri farklıdır. Bu nedenle molekül ağırlığı ve tirozin kinaz aktivitesi farklı füzyon genleri oluşur. Çoğu KML hastasında ve Ph(+) akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının yaklaşık 1/3'ünde saptanan füzyon geninde kırılma noktası BCR ekzon e12-e16 arasında gelişir. Bu bölge Major kırılma noktası (M-bcr) olarak tanımlanır. Bu kırılma sonrasında 210 kd ağırlığında bir protein oluşur ve p210 BCR-ABL olarak isimlendirilir (Faderl ve ark 1999). Ph pozitif ALL hastalarının 2/3'ünde ve az sayıdaki bazı KML hastalarında kırılma e2 ekzonunda gerçekleşir ve minor kırılma noktası (m-bcr) olarak tanımlanır. Bu bölgedeki kırılma sonucunda 190 kd ağırlığında bir protein oluşur. p210BCR-ABL taşıyan KML hastalarının sağ kalımı ve tedavi yanıtı p190BCR-ABL taşıyan hastalara göre daha yüksektir (Pane ve ark 1996). Onkogenik Bcr-Abl proteinleri çeşitli sinyal yollarını değiştirerek hücre çoğalması, adezyonu, migrasyonu ve DNA tamir mekanizmalarını etkiler. BCR-ABL'ye bağlı olarak mitojenik sinyal yolları aktive olur, hücre adezyonu azalır ve apoptoz inhibe olur.

KML'nin kronik, hızlanmış ve blastik evre olarak 3 klinik evresi mevcuttur. Hastaların yaklaşık %85 tanısı anında kronik evrede, %10'u hızlanmış evrede ve %5'i blastik evrede saptanmaktadır (Faderl ve ark 1999). DSÖ 2008'de KML evrelemesi yapmıştır (Tablo 2.3).

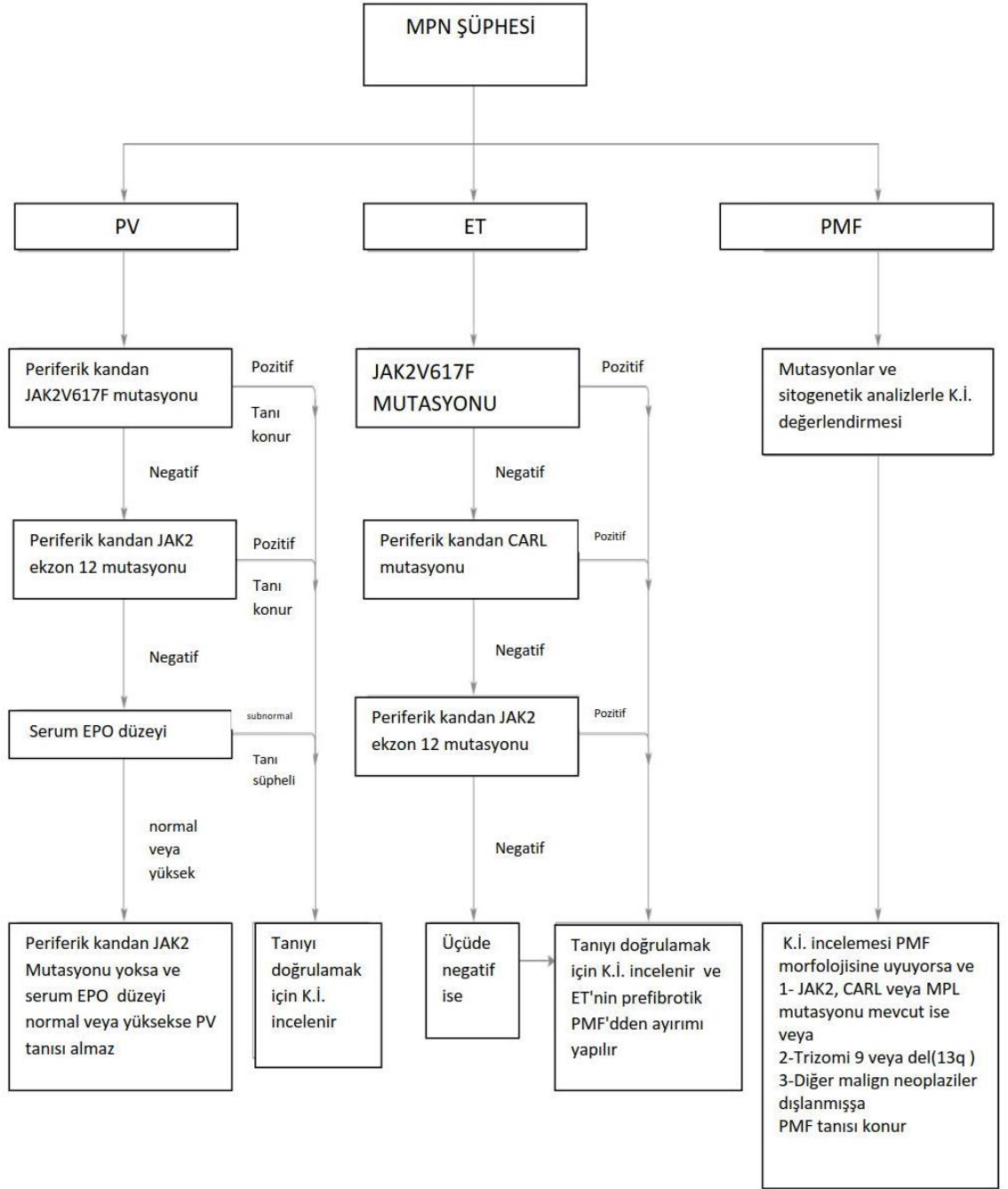
Tablo 2.3: DSÖ KML evre tanımları(2008 kriterleri)

Akselere Evre • Periferik kanda lökositlerinin veya çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %10-19'unun blast olması • Periferik kanda bazofil $\geq$%20 • Tedavi ile ilişkili olmayan kalıcı trombositopeni < 100 K/uL veya tedaviye yanıtızsız kalıcı trombositoz > 1000 K/uL • Tedaviye yanıtızsız ve giderek artan dalak boyutu ve lökosit sayısı • Sitogenetik olarak klonal dönüşüm olması
Blastik Evre • Periferik kanda lökositlerin veya kemik iliği çekirdekli hücrelerinin $\geq$ %20'sinin blast olması • Ekstramedüller blastik proliferasyon • Kemik iliği biyopsisinde gruplar halinde blastların olması

Bu hastaların yaklaşık %20-40'ında yapılan rutin muayeneleri sırasında lökosit sayılarında yükseklik saptanması sonucu ileri tetkik edilmeleri ile tanı konulmaktadır. En sık semptomlar halsizlik, kilo kaybı ve splenomegaliye bağlı sol kadranda ağrı, rahatsızlık hissidir. KML'nin en sık rastlanan fizik muayene bulguları ise solukluk ve splenomegalidir. Hastaların %10-20 kadarında hepatomegali saptanabilir. Hiperürisemi, gut artriti, splenik infarkta bağlı akut karın tablosu ve hipervizkozite bulguları (retinal kanama, serebral iskemi bulguları, priapizm, tinnitus, konfüzyon gibi) diğer izlenen bulgulardır. Lökositoz, kronik evre KML hastalarında en sık rastlanan laboratuvar bulgusudur ve hipervizkozite bulgularına neden olacak kadar yüksek değilse, çoğu zaman semptom vermez. KML'de lökosit sayısı genellikle 25 K/uL'nin üzerindedir. En sık görülen biyokimyasal bozukluklar hipermetabolizmaya bağlı hiperürisemi, hiperürikozüri ve LDH yüksekliğidir. Hiperlökositoza bağlı psödohiperpotasemi, hipoglisemi ve hipoksemi tespit edilebilir. Çevresel kan yayması incelemesinde granülositer serinin öncül ve olgun tüm evreleri izlenir. Miyeloblastlar %1-2 civarındadır ve kronik evre KML'de %10'dan azdır. Bazofil sayısı her zaman artmış olarak bulunur ve erken dönemde lökosit sayısı artmadan önce bile tespit edilebilir. Trombosit sayısı hastaların yarısından fazlasında artmıştır. Tanı anında trombositopeni varsa hızlanmış (blastik)

evreye dönüşümün habercisi olabilir. Lökosit alkalin fosfataz (LAP) skoru KML hastalarının %90'ın dan fazlasında düşük saptanır. Kemik iliği incelemesi genellikle hiperselülerdir. Miyeloid/eritroid seri oranı sıklıkla 10/1'in üzerindedir. Eozinofil ve bazofiller kemik iliğinde de artmış saptanabilir. Miyeloblast oranı kronik evrede <%10 iken, daha yüksek saptanması halinde hızlanmış (blastik) evreye dönüşüm düşünülmelidir. Megakaryositler genellikle normalden küçük ve hipolobuledir. Ayrıca kollajen lif artışı sıktır. Hastaların yarısından fazlasında retiküler lif artışı da izlenir, genellikle fibroz artışına dalak boyutunda artma, anemi ve blast oranında artış eşlik eder.

KML 1. basamak tedavi tüm hastalarda İmatinib 400 mg/gün olarak başlanır. İmatinibi tolere edemeyen hastalarda 1. basamak tedavi olarak dasatinib veya nilotinib başlanabilir. İmatinibe yanıtın suboptimal olduğu hastalarda, aynı doz imatinibe devam edilebilir, yüksek doz imatinib verilebilir, dasatinib veya nilotinib başlanabilir. İmatinibe yanıt olmayan hastalarda dasatinib veya nilotinib (dasatinib 100 mg/gün dozda, nilotinib 2x400 mg/gün dozda) başlanır. İmatinib dirençli ve tolere edemeyen hastalarda 2. basamak tedavi olarak bosutinib 500mg/gün, ponatinib 45 mg/gün kullanılabilir. 3. basamak tedavide omacetaxine kullanılır. Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AlloHKHN) bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir.



Şekil 2.1 BCR-ABL(-) MPN'A TANISAL YAKLAŞIM (Tefferi ve Barbui 2015).

2.1.2 Polistemia Vera (PV)

PV multipotent hematopoietik kök hücrenin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize klonal bir hastalıktır. PV eritroid seride artış, genellikle lökositöz, trombositöz, splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve progressif bir miyeloproliferatif hastalıktır (Spivak ve ark 2003). Tüm yaş gruplarında ve toplumlarda görülebilen PV'nin insidansı, erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir. Asemptomatik hastaların çokluğu nedeniyle hastalığın insidansının bilinenden daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. PV hastalarının kemik iliği veya periferik kanından elde edilen eritroid koloniler burst forming unit erythroid (BFU-E) öncüllerinden köken alırlar ve in vitro ortamda eritropoietin (EPO) olmadan, bu öncül hücreler endojen eritroid koloniler oluşturabilirler (Prchal ve ark 1978). PV'nin patogenezi, 2005 yılında Philadelphia kromozomu negatif MPN'de JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanmasıyla aydınlatılmıştır. JAK2 bir sitoplazmik protein kinaz olup, EPO, trombopoietin, interlekin-3, granülosit stimüle edici faktör ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktör reseptörleri üzerinden, intrasellüler sinyal iletiminde önemli rol oynar. JAK2 geninin ekson 14 bölgesinde kazanılmış nokta mutasyon sonucu (617 kodonda fenilalanin - valin yer değiştirmesi, V617F) otoinhibisyon ortadan kalkar. Bu mutasyon JAK-STAT, P13K, AKT (protein kinaz B) yollarının, mitojen aktive protein kinazın sitokinden bağımsız olarak aktivasyonuna neden olur (James ve ark 2005). JAK2 V617F mutasyonu negatif PV'lı hastalarda JAK2 geninin ekson 12 bölgesinde 4 farklı mutasyon saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda izole eritrositoz vardır (Schnittger ve ark 2009). Bu hastalarda tromboz, miyelofibrozis ve ölüm oranları JAK2 V617F pozitif PV'lı hastalarla benzerdir (Passamonti ve ark 2011). PV'lı hastaların çoğunda mutasyon homozigottur. Hastalığın homozigot olması hastalık süresini, tromboz veya kanama riskini arttırmaz, ancak homozigot olan hastalarda daha yüksek hemoglobin seviyesi, daha fazla kaşıntı ve daha hızlı fibrotik transformasyon saptanmıştır (Tefferi ve ark 2007, Silver ve ark 2011).

PV'da tanı hastaların çoğunda başka bir nedenle yapılmış olan kan sayımında hemoglobin/hematokrit seviyelerin normalden yüksek saptanması ile konur. Diğer hastalarda ise tanı ya bir trombotik olay sonrasında ya da ortaya çıkan hastalıkla ilgili

semptomların araştırılmasıyla konulur (Passamonti, 2012). Hastaların en az %30'u semptomatiktir. En sık görülen şikayetler baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk ve aşırı terlemedir. Kaşıntı hastaların yaklaşık %40'ında oluşur. Özellikle sıcak bir banyodan sonra kendini gösterir. Kaşıntı hastanın yaşam kalitesini etkileyecek kadar ciddi olabilir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kaşıntının oluşmasında, mast hücre sayısında artış, histamin salınımı, fibrinolitik faktörler, prostoglandinler veya interlökin-31'in bir rolü olabileceği bildirilmiştir. Bazı hastalarda aspirinin kaşıntıda etkili olması prostoglandinlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürür (Ishii ve ark 2009). Eritromelalji, özellikle ayaklarda ve daha az olarak ellerde şiddetli yanma, eritem, ağrı ve sıcaklık artışı ile karakterizdir. Ekstremitte uçlarında iskemik nekroz gelişebilir. Eritromelaljinin sebebi trombosit agregatlarına bağlı oluşan geçici mikrovasküler oklüzyonlardır. Venöz ve arteriyel tromboz PV'li hastalarda sıktır. Trombozun nötrofil aktivasyonu ve nötrofil-trombosit kompleksleriyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. JAK2 mutasyonunun trombosit-nötrofil agregatlarının oluşumu için uygun protrombotik bir durumdur (Cheung ve ark 2006).

İskemik strok ve geçici iskemik atak arteriyel komplikasyonların büyük bir kısmını oluşturur. Diğer major trombotik olaylar ise miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner embolidir. PV'da kanamalar %2-10 arasında gözlenir. Genellikle ekimoz, epistaksis ve diş eti kanaması şeklindedir. Nadir olarak ciddi gastrointestinal ve diğer hemorajik komplikasyonlara yol açabilir.

PV'nin laboratuvar bulgularında hastaların neredeyse tamamında hemoglobin/hematokrit ve eritrosit kitlesinde artış olur. Hastaların %60'ında Trombositoz %40'ında lökositoz bulunur. PV'da eritrositoz birlikte lökositoz ve/veya trombositoz görülmesi izole eritrositozdan daha fazla özgüdür. İzole eritrositoz olanlarda öncelikle sekonder polisitemi nedenleri araştırılmalıdır. Eritrositoz birlikte lökositoz ve/veya trombositoz saptandığı zaman ilk araştırılacak hastalık ise PV olmalıdır. JAK2 mutasyonu saptanmış olgularda eritrositoz ile düşük EPO birlikteliği tanı için yeterlidir, bu hastalarda kemik iliği biyopsisi gerekli değildir (Passamonti ve

ark 2012). PV’da kemik iliği tipik olarak hipersellülerdir. Hastaların %13’ünde normal olabilir. Hipersellülerite genel olarak eritroid, miyeloid ve megakaryositik serinin üçünü de kapsar. Düşük EPO seviyesi PV için oldukça spesifik olup, yüksek olması beklenmez. EPO yüksek olduğu durumda öncelikle sekonder eritrositoz nedenleri araştırılmalıdır. PV’da O₂ saturasyonu normaldir.

Oksijen saturasyonu %92’nin altında olanlarda hipoksiye bağlı sekonder polisitemi yapan bir neden araştırılmalıdır. Hastalarda kan viskozitesi 5-8 kat artmıştır. PV’lı hastalarda viskozite 1.07-1.080 (normalde 1.055-1.080) arasındadır. Ürik asit seviyesi hastaların önemli bir kısmında artmış ve buna bağlı olarak %5 oranında gut hastalığı görülmektedir.

PV için tanı kriterleri ilk defa 1960 yılı sonlarında Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) tarafından ortaya konulmuştur. DSÖ 2008 de tanı kriterlerini revize etmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PV tanı kriterleri (2008)

Majör Kriterler	1- Hemoglobın erkekde >18,5 gr/dl, kadıda >16,5 gr/dl veya eritrosit kitlesi artış bulguları
	2-Jak-2 V617F veya Jak-2 ekson 12 mutasyonu gibi diğer benzer mutasyonların olması
Minör Kriterler	1- Kemik iliği biyopsisinin hipersellüler olması, eritroid seri, granülositik seri ve megakaryositik seride artış olması
	2- Serum eritropoetin düzeyinin düşük olması
	3-Endojen eritroid koloni oluşumu
Not: Tanıda iki major ve bir minör kriter , bir major ve iki minör kriter gereklidir.	

Bir hastada izole eritrositoz saptanır ise önce bu testin doğrulanmalıdır. Hemoglobın veya hematokrit normal ise başka bir test yapmaya gerek yoktur. Hemoglobın veya hematokrit yüksek ise öncelikle sekonder nedenler araştırılmalıdır. Serum EPO seviyesi primer ve sekonder polisitemilerin ayrımında kullanılır. Serum EPO seviyesi PV’da düşüktür, sekonder polisitemilerde yüksektir. Serum EPO seviyesine flebotomiye başlanmadan önce bakılmalıdır (Messinezy ve ark 2002).

Tanıda JAK2 V617F mutasyonu sensitivitesi %97'dir, beraberinde serum EPO seviyeside düşükse tanı spesifite %100 dür. EPO seviyesi düşük ve JAK2 V617F mutasyonu negatif olgularda ekson 12 JAK2 mutasyonu bakılması zorunludur, çünkü PV'lı hastaların %3'ünde JAK2 V617F mutasyonu negatiftir (Pardanani ve ark 2007).

PV'da tedavi planı risk grubuna göre belirlenir (Vanucchi ve ark 2009). PV'da risk grublaması Tablo 2.5'da verilmiştir.

Tablo 2.5:PV'da Risk Sınıflaması

Risk	60 yaş üstü veya tromboz öyküsü	Kardiyovasküler risk faktörleri (HT, HL, DM, Sigara)
Düşük	(-)	(-)
Orta	(-)	(+)
Yüksek	(+)	(+) veya (-)
- Trombosit sayısının >1500 K/uL olması kanama için risk faktörü oluşturur. - Yüksek Jak-2 V617F allel yükü ve lökositoz tromboz için potansiyel risk faktörü oluşturur.		

Flebotomi tüm PV'lı hastalarda uygulanmalıdır ve belirgin miyeloproliferasyon belirtileri olmayan, tromboz riski düşük olan hastalarda hematokriti azaltmak için önerilen tek tedavi yöntemidir. PV'lı hastalarda optimal hematokrit düzeyi net değildir. Tefferi ve ark (2012) hematokrit için hedef değeri erkeklerde %45'in, kadınlarda %42'in altını göstermişlerdir. PV'lı hastalarda tromboksan sentezi artmıştır ve aspirin tromboksan sentezini engeller. ECLAP (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera) çalışmasında aspirinin tromboemboliye bağlı ölümleri ve komplikasyonları önemli derecede düşürdüğü rapor edilmiştir. Aspirin kullanımı için bir kontrendikasyon yoksa, PV'lı tüm hastalara düşük doz aspirin (100 mg/gün) başlanması önerilmektedir. Sitoredüktif tedavi için kesin olan endikasyon, tanı sırasında tromboz yönünden yüksek risk grubuna giren hastalardır yani 60 yaşından büyük ve/veya tromboz hikayesi olanlarda tedavi başlanır. Ancak, tanı sırasında semptomatik splenomegalinin varlığı, trombosit sayısının >1,500 K/uL, lökosit sayısının >20,000 g/dL veya hastalıkla ilgili semptomların varlığına göre sitoredüktif tedavi

başlanabilir. Hastaların yüksek riskli gruba kayması, lökosit veya trombosit sayısında artış, dalağın büyümesi, semptomların kontrol edilmemesi ve flebotomiye tolere edememe veya gereksinimin artması durumunda sitoredüktif tedavi başlanabilir (Passamonti ve ark 2012).

PV'da sitoredüktif tedavi (Türk Hematoloji Derneği 2013) 60 yaş altı olgularda İnterferon alfa, hidroksiüre ve anagelide, 60-75 yaş arası hastalarda hidroksiüre, İnterferon alfa ve anagelide, 75 yaş üstü hastalarda hidroksiüre, kombine tedavi (Hidroksiüre + Anagrelid/İnterferon alfa), busulfan ve radyoaktif fosfor tedavisi olarak verilebilir. Anagrelide 1. basamak tedavileri kaldıramayan veya 1. basamak tedavilerle trombositozu düzelmeyen hastalarda kullanılır.

Hidroksiüre ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar. Hidroksiüre TNFa, IL6, IL-10 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Sitoredüktif tedavi endikasyonu olan hastalarda ilk seçilecek ajandır. Trombozu önler. Trombosit sayısını, dalak boyutunu ve hastalıkla ilgili semptomları düzeltir. 15-20 mg/kg dozunda başlanır. Doz, trombosit sayısı normal ve lökosit sayısı >2 g/dL olacak şekilde titre edilmelidir (Tefferi ve ark 2012). Hidroksiüre tedavisinin değerlendirilmesi European Leukemia Net (ELN) kriterlerine göre yapılır. Tam yanıt kriterleri; flebotomi olmaksızın hematokritin %45 altında olması, trombosit sayısının 400,000 uL altında olması, lökosit <10,000 g/dL altında olması, görüntüleme ile normal dalak boyutu ve hastalıkla ilgili semptomların olmamasıdır. Parsiyel yanıt kriterleri; tam yanıt kriterlerinin sağlanamaması, flebotomi olmaksızın hematokrit %45'in altında olması veya diğer kriterlerden 3 veya daha fazlasının olmasıdır. Yanıtsızlık kriterleri; parsiyel yanıt kriterlerinin sağlanamaması olarak tanımlanmıştır (Alvarez-Larran ve ark 2012). Hidroksiürenin yan etkileri kemik iliği toksisitesidir, tırnak değişiklikleri, bacak ülserleri, kusma ve ishal gibi şikayetlerdir. Gebelerde kullanılmamalı ve ilaç gebe kalınmadan 3 ay öncesinden kesilmelidir.

Anagrelid oral kullanılabilen imidazoquinazolin türevi bir ilaçtır. Siklik AMP fosfodiesteraz aktivitesini etkileyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Anagrelid aynı zamanda megakaryositlerin çoğalması ve olgunlaşmasını da baskılayarak, trombosit sayısında düşmeye yol açar. Başlangıç dozu günde 3-4 kez 0,5 mg olup, doz trombosit sayısı ve semptomatolojiye göre ayarlanmaktadır. Sıklıkla vazodilatatör ve inotropik yan etkileri bağlı bulgular (baş ağrısı, çarpıntı, taşikardi, sıvı birikimi ve diyare gibi) görülür.

2.1.3 Esansiyel Trombositoz (ET)

Esansiyel trombositemi etyolojisi tam bilinmeyen, pluripotent hematopoietik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, trombosit sayısındaki belirgin artış ile karakterize hematolojik klonal bir hastalıktır (Tefferi ve ark 2008). ET'nin tahmin edilen yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 2,5'dir (Spivak ve ark 2008). Ortalama tanı 50-60 yaşlıdır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla gözlenir (Fruchtman ve ark 2005). ET'li hastaların %50'sinde JAK2 V617F (ekson 14) mutasyonu bulunur (Wolanskyi ve ark 2005). Bu nedenle altta yatan patogenetik mekanizma sadece bu mutasyonla açıklanamamaktadır. Bu mutasyon dışında olguların %2-5 oranında MPL (miyeloproliferatif lösemi virüs onkogeni; MPL-W515K/L) mutasyonu, JAK2 V617F ekson 12 mutasyonu görülebilir. Bunların yanında hücre içi iletim yolları ve hücre döngüsünde rol oynayan transkripsiyonel faktörlerin genlerinde de mutasyonlar saptanmıştır (Vainhenker ve ark 2011, Tefferi ve ark 2010, 2012). JAK2 V617F mutasyonunun hastalıkların fenotipik özellikleri ile ilişkisi vardır. Splenomegali, lökositoz, eritrositoz, trombositoz, arteriyel veya venöz tromboz, hemoraji ve lösemik dönüşümle ilişkili olduğu bulunmuştur (Kiladjian, 2012).

Olguların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Semptomatik olanlar vazomotor şikâyetler, tromboz, hemorajik komplikasyonlarla başvururlar. Vazomotor yakınmalar baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, tipik olmayan göğüs ağrısı, parmak uçlarında parestezi, geçici görme kaybı (amorozis fugaks, oftalmik migren), livedo retikularis ve eritromelaljidir ve hastaların yaklaşık %40'inde vardır. Eritromelalji tromboksana bağlı trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Düşük doz asetil salisilik asit ile hastada semptomatik iyileşme görülmektedir. Splenomegali olguların %50'sinden daha azında görülür. Hepatomegali ve lenfadenomegali görülmesi beklenmez (Tefferi,

2013). Trombotik ve hemorajik olaylar, ET’de sık görülen komplikasyonlardır ve trombosit sayısı ve fonksiyon bozukluklarına bağlıdır. Trombotik olaylar olguların %9-22 ve hemoraji ise olguların %3-27’sinde görülmektedir (Tefferi, 2013). Karşılaşılan klinik tablolar iskemik inme, geçici iskemik atak, renal arter ve ven tıkanıklığı, iskemik koroner arter hastalığı, pulmoner emboli, intra abdominal tromboz (hepatik ve portal ven trombozu) ve derin ven trombozudur. Arteriyel tromboz geçirme riskinin yüksek olduğu hastalar 60 yaştan büyük, tromboz öyküsü olan, koroner arter hastalığı riskleri taşıyan (sigara içimi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi), lökosit sayısı >11 K/uL ve JAK2 V617F mutasyonu taşıyan olgulardır. Venöz tromboz atakları için ise, sadece erkek cinsiyetinin etkisi gösterilmiştir (Tefferi, 2013). Hemorajik komplikasyon tanı anında, trombozdan daha sık görülür. Kanama için bilinen risk faktörleri trombosit sayısının aşırı artışı (>1 milyon/mm³), aspirin veya nonsteroid kullanımı ve edinsel von Willebrand hastalığının varlığıdır.

Esansiyel trombositemi tanısı reaktif trombositoz sebeplerinin dışlanması ile konulur. Tanı kriterlerinde DSÖ tarafından yayınlanan kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2.6). JAK2 V617F mutasyonu veya diğer klonal anormalliklerin gösterilmesi sadece reaktif trombositozdan ayırıcı tanısı için gereklidir. JAK2 mutasyonunun varlığı, yüksek lökosit sayısı, yüksek hemoglobin değeri ve trombotik atak geçirme ile ilişkilendirilmiştir. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olgularda ayırıcı tanı için, eritrositoz, kemik iliği fibrozu, halkalı sideroblast, diseritropoez ve monositoz varlığı araştırılmalıdır. Serum trombopoietin düzeyi ise, hem ET’de hem de reaktif trombositozda yüksek olduğu bilindiğinden ayırıcı tanıda önemli değildir.

Tablo 2.6: Esansiyel Trombositoz Sınıflandırma Kriterleri

• Trombosit>450 K/uL olması ve devamlı yüksek olması • Kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi • BCR/ABL füzyon genini negatif olması • JAK2V617F pozitif olması veya JAK2V617F negatif olanlarda reaktif trombositozun olmaması • Reaktif trombositoz sebeplerinin olmaması • MDS veya PMF için periferik kan, kemik iliği ve karyotipik kanıtların bulunmaması • Serum ferritin değerinin normal olması ve ortalama eritrosit hacminin normal olması • Eritrosit kitlesinin normal olması

Esansiyel trombositemi yaşam süresini kısaltan bir hastalık değildir (Passamonti ve ark 2008). Prognozu etkileyen en önemli komplikasyonlar trombotik atak, lösemiye ve miyelofibroza dönüşümüdür. Mayo Clinic'e göre risk değerlendirmesi Tablo 2.7 ve 2.8'de gösterilmiştir. ET'de yedi yıllık izlem süresinde lösemiye dönüşüm oranı %3.3 olarak saptanmıştır (Gangat ve ark 2007). Lösemiye dönüşümde etkili olan risk faktörleri, anemi varlığı (kadında 12 g/dl, erkekte 13,5 g/dl'nin altındaki değerler), trombosit sayısının 1 milyon/mm³'den yüksek oluşu ve ileri yaş olarak sayılmaktadır.

Tablo 2.7: Esansiyel Trombositemi'de prognostik faktörlere göre yaşam süresinin değerlendirilmesi

Mayo Clinic Risk Değerlendirmesi		
Risk	Risk Faktörleri	Medyan yaşam süresi(yıl)
Düşük	Yaş <60 yıl ve Lökosit <15.000/mm ³	25
Orta	Yaş >60 yıl ve Lökosit >15.000/mm ³	17
Yüksek	Yaş >60 yıl ve Lökosit >15.000/mm ³	10

Tablo 2.8: Esansiyel Trombositemi’de prognostik faktörlere göre yaşam süresinin değerlendirilmesi

IPSET (: International prognostic score for essential thrombocythemia)		
Risk Faktörleri	Medyan yaşam süresi(yıl)	Trombozsuz yaşam süresi(%)
0 puan	-	89
1 veya 2 puan	24,5	84
3 veya 4 puan	13,8	69
IPSET: Yaş ≥ 60 yıl 2 puan; Lökosit $\geq 11.000/mm^3$ 1 puan; Tromboz öyküsü 1 puan		

ET tedavisinde amaç, sistemik semptomların kontrolünü sağlamak, trombohemorajik komplikasyonların oluşumu ve/veya tekrarlamasını engellemek, akut lösemi ve miyelofibroz dönüşüm riskini en aza indirmektedir (Barbui ve ark 2011). Tedavi kararı için tüm hastalarda risk değerlendirilmesine yapılmalıdır. Hastanın yaşı, tromboz öyküsü, trombosit sayısı ve özel durumları (gebelik, koroner arter hastalığı risk faktörleri gibi) dikkate alınmalıdır.

Baş ağrısı, baş dönmesi, akral parestezi, atipik göğüs ağrısı için ideal tedavi yöntemi düşük doz (100 mg/gün) asetil salisilik asittir (ASA). Hastalarda trombosit sayısı (>1 milyon/ mm^3) yüksek ve von Willebrand ristosetin kofaktör aktivitesi $>30\%$ (edinsel von Willebrand sendromu olmaması gerekir, kanama riskinden dolayı ASA verilmez) ise, ASA tedavisi verilmelidir (Tefferi, 2012). Kaşıntı için antihistaminikler yeterli olabilmektedir. Gebelik gibi riskli hasta gruplarında acil olarak trombosit sayısını azaltmak gerekirse destek tedavi yöntemi olarak trombosit aferezi denenebilir. Ancak megakaryopezin çoğalma hızına göre kısa bir süre sonra trombosit sayısı tekrar artar.

Miyelosupresif etki oluşturan ilaçlardan Hidroksiüre (hidroksikarbamid; HU) en sık kullanılan miyelosupresif ajandır. HU ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe eder ve antimetabolitik etki oluşturur. İstenilen etki üç-beş günde ortaya çıkar ve ilaç kesildiğinde üç-beş günde ortadan kalkar. Önerilen doz 15 mg/kg/gün olup, anemi ve lökopeni oluşturmada trombosit sayısının 100.000-400.000/mm³ arasında tutarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Oral ülserler, hiperpigmentasyon, döküntü, tırnak değişiklikleri, bulantı, ishal, alopesi ve bacak ülseri oluşturabilir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. Anagrelid, siklik AMP fosfodiesteraz aktivitesini etkileyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Anagrelid aynı zamanda megakaryositlerin çoğalması ve olgunlaşmasını da baskılayarak, trombosit sayısında düşmeye yol açar. Miyelosupresif ilaç değildir. Başlangıç dozu günde 3-4 kez 0,5 mg olup, doz trombosit sayısı ve semptomatolojiye göre ayarlanmaktadır. Anagrelid JAK2V617F (-) olan hastalarda trombozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir (Harrison ve ark 2005). İnterferon α , trombositozla seyreden miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılabilen bir sitokindir. Megakaryosit kitlesinde azalma meydana getirmesine rağmen, tam kür meydana getirememektedir. Gebelik dönemlerinde güvenle kullanılabilen bir moleküldür.

Sitoredüktif tedavinin yanıtı veya yanıtı (dirençli/intolerans) olduğunu değerlendirme European Leukemia Net tanımlamasına göre yapılmaktadır (9-10). Yanıt değerlendirilmesinde trombosit sayısı ve semptomatoloji esastır. Kemik iliği değerlendirmesi ancak miyelofibroz veya lösemiye dönüşümü göstermek için kullanılmalı, hasta izlemi için önerilmemelidir (Barbui ve ark 2011). HU'ya dirençli olgularda lösemiye dönüşüm riskini arttırmamak için lökomojenik olmayan ilaçlar (anagrelid, interferon gibi) önerilmelidir. Anagrelidin miyelofibroza dönüşüm riskini arttırdığını bildiren çalışmalarda vardır. ELN önerilerine göre anagrelid HU'da yanıtı veya intoleran olgularda denenmelidir. İnterferon ise, yüksek riskli genç kadınlarda, gebelerde ve anagrelid kontrendikasyonu olan olgularda önerilmektedir.

Tablo 2.9: European LeukemiaNet tanımlamalarına göre Esansiyel Trombositemi’de yanıt ve yanıtızsızlık ölçütleri

Yanıt derecesi	ET’de Klinikohematolojik yanıt tanımlaması
Tam yanıt	-Trombosit sayısı $\leq 400.000/\text{mm}^3$ ve -Hastalıkla ilişkili semptomların olmaması ve -Dalak boyutlarının görüntülemeye normal olması -Lökosit sayısı $\leq 10.000/\text{mm}^3$
Kısmi yanıt	Tam yanıt ölçütlerine uymaması: trombosit sayısı $\leq 600.000/\text{mm}^3$ veya başlangıç değerinden %50’den fazla olması
Yanıtızsız	Kısmi yanıtı uymayan durum

Tablo 2.10: ET’da tedaviye direnç/intolerans tanımlaması

-En az 2 gr/gün* ve 3 ay süre ile HU alan hastalarda trombosit sayısı hala $>600.000/\text{mm}^3$ ise veya -HU dozundan bağımsız Trombosit sayısı $>400.000/\text{mm}^3$ ve lökosit sayısı $<2500/\text{mm}^3$ veya -HU dozundan bağımsız Trombosit sayısı $>400.000/\text{mm}^3$ ve Hb $<10 \text{ g/dl}$ veya -HU dozundan bağımsız bacak ülseri veya kabul edilemeyecek deri-mukoza bulguları -HU’ye bağlı ateş
--

2.1.4 Primer Myelofibrozis (PMF)

PMF, kronik miyeloproliferasyon, atipik megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. Kemik iliğinde fibrozis, sitokin salınımı, anemi, splenomegali, ekstramedullar hematopoez ile karakterizedir. PMF her yaşta görülebilir. Hastaların çoğunluğu 50 yaş üzerindedir ve ortalama görülme yaşı 65- 70’dir. Kadın erkek oranı eşit ve hastalık insidansı 0,4-1,5/100.000 arasında değişmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ama klonal myeloproliferasyon ve anormal sitokin salınımına bağlı gelişen inflamasyonun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. JAK2 V617F mutasyon saptanması MPH'ların patogenezinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. JAK2 V617F mutasyonu PV hastalarda %95, ET hastalarda %40-50 ve PMF’li hastalarda ise %50-60 oranında bulunmaktadır. PV ve ET’de aynı mutasyonun bulunmasına rağmen neden farklı hastalık fenotiplerinin geliştiği sorusu halen net

değildir. Ama en çok kabul gören görüş gen dozu teorisi. Mutasyona uğramış allel yükünün hastalık fenotipini belirlediği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Farelerde yüksek JAK2 V617F ekspresyonu PV ve sonrasında myelofibrosis gelişimine yol açarken, düşük ekspresyonun ET gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (Tiedt ve ark 2008). Trombopoetin megakaryosit büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan bir sitokindir. Trombopoetin reseptörü ile ilişkili MPL gen mutasyonları PMF hastalarında %5-10 oranında görülür ve MPL mutasyonu sonucunda JAK-STAT yolağı aktive olmaktadır. Yüksek MPL ekspresyonunun hayvan modellerinde PMF benzeri bir tabloya yol açtığı gözlenmiştir. Genellikle JAK2 mutasyonu taşımayan PMF hastalarında saptanır ama JAK2 mutasyonu ile birlikte de görülebilir.

MPL mutasyonları olan PMF’de bayan cinsiyet, geç başlangıç yaşı, hemoglobin seviyelerinin düşüklüğü ve transfüzyon bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Anormal sitokin salınımı PMF patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. PMF’de megakaryositler, granülositler ve stromal hücrelerce anormal miktarlarda transforming büyüme faktörü beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü beta (FGF- β) salınmaktadır. Bu sitokinler özellikle kemik iliği fibrozisi, angiogenez ve osteosklerozdan sorumludurlar. IL-2 ve IL-6 klinik semptomlar, transfüzyon bağımlılığı, kemik iliğinde yeni damar oluşumu ve lösemik dönüşüm ile ilişkilidir. Sitokin salınımındaki dengesizlikler, CD34+ progenitör hücrelerin dolaşıma geçmesine ve dolayısıyla çeşitli ekstramedüller hematopoez odaklarının gelişmesine ve bununla birlikte dalakta yeni damar oluşumuna yol açarak hepatosplenomegaliye neden olmaktadır (Tefferi, 2010; Tefferi ve ark 2011).

PMF’li hastalar genellikle anemi ve splenomegaliye bağlı olarak gelişen halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, karında dolgunluk hissi gibi semptomlar, ayrıca kilo kaybı, gece terlemesi, kaşıntı, osteosklerozla bağlı kemik ağrıları, kolay morarma ve ödem ile başvurabilirler. Bununla birlikte hastaların $\frac{1}{4}$ ’ü tanı anında asemptomatik

olabilmektedir. Trombositozla seyreden vakalar da tromboz yada kanama ile ilgili bulgular saptanabilir. Bu bulguların dışında ekstramedullar hematopoez odaklarına bağlı olarak semptomatik portal hipertansiyon ve asit, plevral effüzyon, spinal kord basısı, pulmoner hipertansiyon ve yaygın ekstremitte ağrıları gelişebilmektedir (Cervantes ve Pereira 2011). Çevresel kan yaymasında PMF'nin karakteristik bulguları myeloid seri öncülleri ile eritroid öncüllerinin birlikte görüldüğü lökoeritroblastik kan tablosu ve eritrositlerin gözyaşı şeklinde görülmesidir. Ancak prefibrotik aşamada bu bulgular belirgin olmayabilir. Anemi tanısında hastaların çoğunda hemoglobin 10 g/dl'nin altındadır. Hastaların yaklaşık %40'ında transfüzyon gereksinimi mevcuttur. Hastalığın hiperselüler yada fibrotik aşamada olmasına bağlı olarak, lökositoz, lökopeni, trombositoz veya trombositopeni görülebilir, laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptanabilir (Tefferi, 2012,2013). Kemik iliği aspirasyonu genellikle fibrozis nedeniyle alınamayabilir (dry tap). Kemik iliği PMF'nin sellüler fazında hipersellüler iken, fibrotik aşamaya gelmiş hastalarda hiposellüler olarak izlenebilir. Myeloid ve megakaryositer seri hâkimiyeti mevcuttur. Eritroid seri elamanları ise azalmıştır. Tipik olarak değişik büyüklüklerde dismorfik megakaryosit kümeleri izlenmektedir. Hastalığın tanı sırasında genellikle retikülin yada kollajen fibrozis saptanır (Tefferi A 2009).

PMF tanısında DSÖ tarafından belirlenmiş tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.11). PMF tanısı alan hastalarda tedavi seçimi ve yaşam süresi beklentisinin tespiti için risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. IPSS(International Prognostic Scoring System), DIPSS(Dynamic International Prognostic Scoring System) ve DIPSS-plus risk değerlendirmesinde kullanılan skarlama sistemleridir. (DIPSS plus Tablo 2.12).

Tablo 2.11: PMF'de DSÖ Tanı Kriterleri

Tanıda üç majör ve iki minör kriter gerekir
Majör Kriterler
1- Retikülin veya kollajen fibroz ile birlikte megakaryositik proliferasyon ve atipi olması ^a , veya Retikülin fibrozis yokluğunda, granülositer seride artış ve eritropoez azalma ile, kemik iliği hücreliliğinin artması eşlik etmelidir.
2- PV ^b , KML ^c , MDS ^d ve diğer miyeloid neoplaziler için DSÖ kriterlerinin karşılanmaması
3- Jak-2V617F veya diğer belirteçlerin (örneğin MPLW515K/L gibi) gösterilmesi veya Genetik belirteç olmadığı durumlarda, kemik iliğinde fibrozis veya diğer değişikliklere (otoimmün bozukluk, inflamatuvar durumlar, metastazlı tümör veya toksik miyelopatiler, saçlı hücreli lösemi ve diğer lenfoid neoplaziler) bağlı olduğunu gösteren bulguların olmaması ^e
Minör Kriterler
1- Lökoeitroblastoz ^f
2- Laktat dehidrogenaz düzeyinde artış olması
3- Anemi
4- Dalak büyüklüğü
a- Çekirdek/sitoplazma oranının değişmesi, kabarcıklı, hiperkromatik veya düzensiz bükümlü çekirdeğin olması ve küçükten büyüğe doğru giden, yoğun kümeleşme gösteren değişik çapta megakaryositlerin olması
b- Ferritini düşük olduğu durumlarda, demir tedavisi ile hemoglobin miktarının PV tanısı için gerekli düzeye çıkmaması
c- BCR-ABL (+) olmamalı
d- Eritropoez ve granülopoezde bozukluk olmamalı
e- PMF tanısı reaktif miyelofibroz nedenlerinin varlığında dışlanamaz
f- Lökoeitroblastların sayısı sınırdan yüksek olabilir

Tablo 2.12: PMF’de DIPSS plus risk sınıflaması

Prognozun kötü olduğunu gösteren faktörlerin sayısı*	Risk grubu	Ortalama survey (yıl)
Sıfır	Düşük	15,4
Bir	Orta 1	6,5
İki veya üç	Orta 2	2,9
>dört	Yüksek	1,3
* Prognozun kötü olduğunu gösteren faktörler 1- Yaşın 65'den büyük olması 2- Fiziksel semptomların olması 3- lökosit sayısının 25.000 üstünde olması 4- periferik kanda blast oranının $\geq$ % 1 olması, 5- Kötü konvansiyonel sitogenetik varlığı, 6) trombosit sayısı		

PMF tedavisinde hedef hastaların yaşam kalitesini artırmak ve semptomları azaltmaktır. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi gibi klinik semptomların varlığında sitoredüktif tedaviye başlanır. PMF hastalarında birinci basamak eğer hasta transplantasyon adayı değilse tedavide HU önerilir. HU’nun alternatifi olarak genç hastalarda İnterferon alfa verilebilir. Eğer hasta transplantasyon adayı ise miyelofibrozun tedavisinde IFN önerilmektedir. Diğer sitoredüktif ajanlarla tedaviye dirençli olan semptomatik hastalarda ve özellikle splenektomiden sonra 2-klorodeoksiadenozin kullanılması önerilir. Semptomatik trombositozlu hastalar sitoredüktif ajanları kaldıramazlarsa tedavide anagrelide önerilir. PMF’li hastalardaki anemide ilk olarak demir, folik asit ve vitamin B12 eksiklikleri dışlanır. Özellikle dalağı masif büyüklükte olmayan ve sitogenetiği normal olan hastaların androjen tedavisine yanıtı (%40 civarında) iyidir. Bu sebeble PMF’de aneminin tedavisinde birinci basamakta danazol önerilir. Danazola yanıtı olmayan veya danazol kullanamayan hastalarda aneminin tedavisinde EPO kullanılması önerilir. Eğer hastalarda danazol veya EPO tedavilerine yanıt alınmazsa prednizolon ve düşük doz talidomid (50 mg/gün) tedavisi önerilir. Lenalidomid Del 5q(+) hastalarda düşünülmelidir. Splenektominin sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir. Narkotik analjezik kullanımını zorunlu kılan ağrılı splenomegali, hipersplenizme bağlı ağır sitopenilerin varlığında splenektomi yapılabilir. PMF’de nakil tipi ve yaş sınırları nakil yapılan merkezin deneyimine göre değişebilir. Ruksolitinib Jak-1/Jak-2 inhibitörüdür. PV-ET’ye ikincil gelişen miyelofibrozisde veya orta ve yüksek riskli

PMF'de kullanılabilir. Hastalarda hipermetabolik semptomların ve splenomegalinin gerilemesine Jak-2 mutasyon durumundan bağımsız olarak yardımcı olabilmektedir (Barosi ve ark 2012). Jak-1/Jak-2 inhibitörleri, hidroksiüre dirençli ve allo-HKHN adayı olmayan hastalarda kullanılabilmektedir (Reilly ve ark 2012).

2.1.5. Hipereosinofilik Sendrom

Normal şartlarda eosinofil sayısı sitokinler ile kontrol edilir. Normalde eosinofil sayısı periferik kanda 0.05-0.5 K/uL, kemik iliğinde ise %1-6 arasındadır. Eosinofiller lenf nodları, dalak, gastrointestinal trakt ve uterus hariç (bu organlardaki normal değeri bilinmiyor) diğer organlarda genellikle bulunmamaktadır (Gleich, 2000). Diğer lökositler gibi eosinofillerde CD34+ hematopoetik prekürsör hücreden köken almaktadırlar. Eosinofillerin gelişim ve fonksiyonları aktive T-lenfositler başta olmak üzere mast hücreleri ve stromal hücrelerden salınan IL-5, IL-3 ve GM-CSF en önemli role sahiplerdir. IL-5 eosinofillere spesifiktir ve tip 2 T hücrelerinden salgılanır (Valent, 2009). Reaktif eosinofilinin gelişiminden bu sitokinler sorumludur. Eosinofillerin klonal olarak artışından ise platelet ilişkili büyüme faktörü reseptörü A (PDGFR A), platelet ilişkili büyüme faktörü reseptörü B (PDGFR B), fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR 1) gibi onkogenik tirozin kinaz reseptörlerde mutasyonlar içeren progenitör hücreler sorumlu tutulmaktadır (Valent, 2009). Eosinofiller aktifledikleri zaman granüllerindeki aktif olan mediyatörler salınır ve bu mediyatörler doku hemostazında ve bütünlüğünde rol alırlar (peroksidaz, temel major protein, eosinofil kationik protein, v.s.). Ancak eosinofillerin yoğun ve sürekli aktivasyonu kalıcı fibrosiz ve/veya trombosiz gibi değişikliklere yol açarak doku hasarına sebebiyet verirler (Ackerman ve ark 2007, Hogan ve ark 2008). Eosinofiller primer (klonal) ve reaktif (sekonder) hastalıklarla ilişkili olarak artarak organ infiltrasyonu ve hasarına yol açabilmektedirler (Václavík ve ark 2010).

Eosinofiller hematolojik malignitelerin dışında alerjik ve inflamatuvar durumlarda sekonder olarak artabilir. En sık kazanılmış eosinofili, parazit

enfeksiyonu (üçüncü dünya ülkelerinde) ve alerjik (batı toplumlarında) nedenlere bağlıdır. Parazitler genelde sistemik enfeksiyona yol açıp doku invazyonu yapmadıkça eozinofili yapmazlar. Eozinofili antikonvülzanlar ve antibiyotikler gibi bazı ilaçlara bağlı ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak da görülebilir. İlaç ilişkili hipereosinofilide, ateşe eşlik eden yaygın rash, pulmoner infiltratlar, intestinal nefrit, lökoklastik vaskülit, hepatit, kronik rinosinüzit ve nasal polipler, astım, Dress sendromu (sistemik semptomlara eozinofilik rashın eşlik ettiği fetal seyirli klinik tablo) eozinofili-myalji sendromu görülebilir. Sarkoidoz, konnektif doku hastalıkları, infamatuvar barsak hastalıkları, solid tümörlere sekonder paraneoplastik olarak, lösemi, lenfoma gibi maligniteler, kolesterol embolisinde, radyasyon maruziyetinde de hipereosinofili görülebilir (Klion, 2005). Hipereosinofilinin en sık nedeni edinsel olarak görülendir. Familial eozinofili nadirdir, otozomal dominant geçişlidir. Eosinofil sayısı artmış ancak stabildir. Klinik daha beningdir (Klion ve ark 2005).

Hipereozinofilik sendrom (HES) terimi ilk kez 1968’de Hardy ve Anderson tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında eozinofili kazanılmış eozinofili, klonal eozinofili ve idiopatik (ne sekonder ne de klonal) olarak sınıflandırılmıştır. Eosinofil sayısının periferik kanda normal değeri 350-500/mm³’tür. 500-1500/mm³ ılımlı, 1500-5000/mm³ orta ve >5000/mm³ ise şiddetli eozinofili olarak değerlendirilir (Valent ve ark 2012). Uç organ hasarları eozinofilik infiltrasyona ve salınan mediatörlere bağlı olarak oluşur. Hipereosinofili eosinofil sayısının periferik kanda 1500/μL’den fazla olması ve/veya kemik iliğinde çekirdekli hücrelerin %20’sinden fazlasının eosinofil olması ve/veya doku biyopsisinde yaygın eosinofil görülmesidir. Hipereosinofiliye başka bir neden ile açıklanamayan uç organ hasarının eşlik etmesi HES olarak tanımlanır.

İdiyopatik HES çevresel kanda altı aydan daha uzun eozinofilinin (>1500/μL) devam etmesi, eozinofili için başka bir sebebin yokluğu ve uç organ hasarı veya fonksiyon bozukluğunun olmaması ile tanı konulur.

Klonal eosinofili stem cellden köken alan myeloid malignansinin bir parçası olarak eosinofillerin neoplastik transformasyonu sonucu oluşur. Dünya sağlık örgütünün sınıflamasında klonal eosinofili iki alt grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 2.13).

Tablo 2.13: Dünya sağlık örgütü eosinofilik hastalıklar sınıflaması-2008.

A-Myeloid ve lenfoid maliniteler eosinofili ve anormal PDGFRA,PDGFRB veya FGFR-1	
B- Kronik eosinofilik lösemi (sınıflandırılmayan)	-Eosinofili (>1500 uL) -Ph(-) liği ,MDS/MPN yokluğu -T(5;12) ve PDGFRB'nin yeniden düzenlenmesinin (-) olması -FIP1L1-PDGFR füzyon geni veya < PDGFRA geni ile ilgili bir anomalinin olmaması FGFR-1 ile ilgili anomali olmaması -Blast sayısının < %20 olması ve inv16, t(16,16) gibi AML'yi destekleyen diagnostik özellikler olmaması -Klonal sitogenetik veya moleküler genetik anormalliğin olması veya periferde %2, kemik iliğinde %5'den fazla blast olması.
C-İdiopatik HES	Aşağıdakiler negatif ise: -Reaktif eozinofili -Lenfosit varyant hipereozinofili (sitokin üreten-anormal T-hücre popülasyonu) CEL-NOS -DSÖ sınıflamasında eosinofili ile ilişkili myeloid malignansiler (MDS, MPN, MDS/MPN) -PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 anomalisinin pozitif olduğu eozinofili ile ilişkili AML/ALL veya MPN -Eozinofil sayısı >1500/mm³ olmalı ve en az 6 ay devam etmeli ve doku hasarı mutlaka olmalıdır. Doku hasarı yok ise idiyopatik hipereozinofili terimi idiyopatik HES yerine tercih edilmelidir

Hipereozinofili saptanan bir olguda öncelikle sekonder nedenler dışlanmalıdır ve daha sonra primer (klonal) eosinofili nedenleri düşünülmelidir. Kan testleri (yüksek B12, dolaşımda blast, monositoz, displastik hücre, ve triptaz düzeyi için), periferik yayma, kemik iliği morfolojik, sitogenetik ve immunfenotipik analizi ile birlikte değerlendirilmelidir.

HES’de uç organ hasarı asemptomatikten, endomyokardiyal fibrosiz kadar görülebilir. Deri (angioödem, ürtiker, eritematöz papul, pruritus, ve nodüller, mukozal ülserler), sinir sistemi (mononöritis multipleks, sensorimotor polinöropati, optik nörit, vaskülit), hematopoetik sistem (sitopeni, kemik iliği fibrozisi), akciğer (pulmoner infiltrat, plevral efüzyon), kalp (fibroblastik endokardit, mural trombüs, kapak hastalığı, kardiyomyopati), gastrointestinal sistem (gastroenterit, hepatosplenomegali, sklerozan kolanjit) ve böbreklerde (trombotik mikroangiopati) eosinofil infiltrasyonuna bağlı fonksiyon bozuklukları oluşabilir. DSÖ hipereosinofilik sendromun tüm myeloproliferatif varyantlarını neoplastik (klonal) hastalık olarak kabul eder (Gotlib, 2012). HES kan ve kemik iliğinde eosinofil ve bazende blast artışı ile seyreden kötü prognozlu mortal bir hastalıktır. Multiple organ tutulumu olabilir. HES’de kardiyak tutulum ve buna bağlı komplikasyonlar renal tutulum daha sık görülür.

HES tanısı için en az iki kez ölçülen eozinofil sayısının $>1500/\text{ml}$ olduğunun gösterilmesi gerekir. Sonrasında ilk yapılması gereken reaktif eozinofili nedenlerinin dışlanmasıdır. Organ tutulumunu için Ekokardiyografi, EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve gerekirse doku biyopsisi yapılır. Serum IgE düzeyi, vitamin B12 düzeyi, HIV, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelenir. HES’in alt gruplarını saptamak için kemik iliğinde sitogenetik inceleme, retikülin fibrozis ve mast hücreleri için özel boyama ve splenomegali, lenfadenomegali için vücut görüntülemeleri yapılır. Klinik olarak kalp tutulumu olmaksızın cilt bulgularının olması, serum IgE düzeyi yüksek veya hipergamaglobunemisi olması Lenfoid kökenli HES’i düşündürür. Kalp tutulumu, splenomegali, vitamin B12 düzeyi yüksekliği, anemi veya trombositopeni, çevresel kanda öncül myeloid hücreleri olanlarda miyeloid kökenli HES’i düşündürür. Ancak bu özellikler spesifik değildir. Bu nedenle FISH ve PCR ile FIP1LI-PDGFR α füzyonu, lenfosit fenotiplendirmesi ve T hücre reseptör gen yapılandırmasının çalışılması gerekir.

Semptomsuz olamayan hipereozinofilisi olan bir hastaya en iyi yaklaşım belli bir tanı konana kadar tedavinin vermemektir. Tanı sonucunda imatinibe duyarlı moleküler anormalliği olan bir klonal eozinofili tespit edildiğinde tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalarda tirozin kinaz inhibitör tedavisi tam klinik ve moleküler remisyonla sağlanır. Semptomsuz idiyopatik eozinofili hastalar tedavisiz izlenebilir. Semptomatik klonal eozinofili tedavisi PDGFRB değişimleri ve FIP1L1-PDGFR α füzyonu veya PDGFR α 'nın diğer genlerle translokasyonları varlığında ilk ilaç imatinibtir. FIP1L1- PDGFR α –pozitif klonal eozinofilide düşük doz imatinibin (100mg/gün) yeterli olabilir, hatta remisyon devamı için daha düşük dozlar da etkili olsa da moleküler nüksler olabileceğinden idame tedavisinde de 100mg/gün dozu uygun görülmektedir (Pardanani ve ark 2004, Curti ve ark 2007). FIP1L1-PDGFR α pozitif hastalarda, KML'den farklı olarak imatinibe direnç gelişimi çok nadir görülür. İmatinib dirençli FIP1L1-PDGFR α –pozitif klonal eozinofilide INF- α tedavisi başlanabilir. Bu tedavinin yetersiz kalırsa mutasyon analizi yapılmalı ve T674I mutasyonu varlığında nilotinib veya sorafenib tedavisi verilmelidir. Her şeye dirençli olgularda allogenik kök hücre transplantasyonu düşünülür. İmatinib, PDGFRB mutasyonları ile ilişkili klonal eozinofilide de etki eder. İmatinibe yanıtız olan klonal eozinofilide erkenden agresif bir kombinasyon kemoterapisi (örn. Hyper-CVAD) ardından allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanması önerilir. DSÖ tanımlı miyeloid maligniteye eşlik eden eozinofilili hastalarda tedavi bu hastalıklara spesifik algoritmalara göre verilir. Lenfositik variant hipereozinofilinin tedavisi Bu tip eozinofilide genellikle yavaş seyirlidir. Nadiren T hücreli lenfoma veya Sezary sendromu gelişebilir. Lenfositik variant hipereozinofilili hastaların tedavisine steroid ile başlanmalıdır. Steroid tedavisine dirençli olgularda INF- α veya immünsupresif ajanlar verilir. Organ hasarını içeren HES'de tedavi hemen başlanır. Ana tedavi kortikosteroidlerdir ve genellikle 1mg/kg dozunda başlanır, 1-2 hafta bu dozda kullanıldıktan sonra 2-3 aylık bir süre boyunca azaltılır. Steroid dozu 10mg/kg dozun üstünde olmasına rağmen semptomlar tekrarlırsa, interferon veya hidroksiüre yüksek doz steroid ihtiyacını azaltmak için tedaviye eklenir. Mepolizumab interlekin 5'i, alemtuzumab eozinofillerde eksprese olduğu gösterilmiş olan CD52 antijenini

hedefler. Mepolizumab ve alemtuzumab ile dirençli HES’lerde eozinofil sayısının düşürülebilmekte fakat cevaplar antikorların kesilmesi durumunda ortadan kalkmaktadır . İlaçlara dirençli HES veya klonal eozinofilide konvansiyonel veya azaltılmış yoğunluklu allogenik kök hücre transplantasyonu düşünülür.

2.1.6. Sistemik mastoidoz(SM)

Mastositoz immünofenotipik ve morfolojik olarak anormal mast hücrelerinin klonal ve neoplastik proliferasyonları sonucu bir veya daha çok organ sistemini infiltre etmesi sonucu gelişir (Pardanani, 2012). Sistemik mastositozda tanı genellikle kemik iliğinin biyopsisi ile konur. Fakat kemik iliği dışında dalak, karaciğer, lenf düğümleri ve gastrointestinal sistem de tutulabilir. Sistemik mastositoz vakalarının bir bölümünde olan KIT-Asp-816-Val mutasyonunun sadece mast hücrelerinde değil aynı zamanda diğer hematopoietik hücrelerde ve multipotent progenitör hücrelerde gösterilmesi nedeniyle sistemik mastositoz 2008 DSÖ sınıflamasında miyeloproliferatif neoplaziler içinde alınmıştır. Mastositozda konsensus sınıflamasına göre sistemik mastositoz (SM) kriterleri majör ve minör olarak iki bölüme ayrılır. Bu kriterlerden 1 majör ve 1 minör kriterin birlikte bulunması veya en az üç minör kriterin bulunması tanı koydurur (Tablo 2.14).

Tablo 2.14: SM tanı kriterleri

Majör *	- Kemik iliğinde veya diğer organlarda mast hücre infiltrasyonu (deri hariç)
Minör *	-Kemik iliğinde veya diğer organlardaki mast hücrelerinin morfolojik görünümünün anormal olması (>%25) - Asp816Val c-kit mutasyonunun varlığı -Kemik iliği mast hücrelerinin CD2 ve/veya CD25 pozitifliği -Serum triptaz düzeyinin 20 ng/mL üzerinde olması (beraberinde hematolojik klonal bir hastalığın olmaması)
*Bir majör ve bir minör kriterin olması veya en az üç minör kriterin olması tanı koydurur.	

Tablo 2.15’de DSÖ sınıflamasına göre bu alt tipler görülmektedir.

Tablo 2.15: DSÖ sınıflamasına göre alt tipler

Tip	Alt Tip
Kutanöz mastositoz (KM)	-Urticaria Pigmentosa (UP) = Makulopapüler KM (MPKM)
İndolent sistemik mastoidoz	-“Smouldering” sistemik mastositoz (SSM)
Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz	-SM-AML -SM-MDS -SM-MPD -SM-KMML -SM-NHL
Agresif Sistemik Mastositoz	-Eozinofili ile birlikte olan lenfadenopatik SM*
Mast hücreli Lösem	-Alösemik MHL
Mast Hücreli Sarkom	
Ekstrakutanöz Mastositoma	
Vakaların küçük bir kısmında FIP1L1/PDGFRA füzyon geni pozitif bulunur. DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; KM: Kutanöz mastositoz; SM: Sistemik mastositoz; “SM-AHNMD”: Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz; AML: Akut miyeloid lösemi; MDS: Miyelodisplastik sendrom; MPD: Miyeloproliferatif hastalık; KMML: Kronik miyelomonositik lösemi; MHL: Mast hücreli lösemi; NHL: Non-Hodgkin lenfoma; MHS: Mast hücreli sarkom; MPKM: Makulopapüler kutanöz mastositoz.	

Sistemik mastositoz heterojen bir klinik tabloya sahiptir. Tanı ve tedavide disiplinler arası ortak bir çalışma gerekir. Açıklanamayan anafilaksi hallerinde araştırılması gerekir. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle tedavi başarısı için çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.7. Kronik Nötrofilik Lösemi

Kronik nötrofilik lösemi (KNL), periferik kanda nötrofili ve splenomegali ile karakterize bir myeloproliferatif hastalıktır. KNL ilk olarak 1951’de tanımlanmıştır.

2001’de DÖS, KNL’yi kronik myeloproliferatif hastalıklar başlığı altında tanımlamıştır. DSÖ, 2008 yılında KNL tanı kriterlerini tanımlanmıştır (Tablo 2.16).

Tablo 2.16: DSÖ’nün kronik nötrofilik lösemi tanı kriterleri

1) Periferik kan lökositoz (lökosit $\geq 25000/\mu\text{L}$) Segment nötrofiller ve band formları $> \%80$ İmmatür granülositler (promyelosit, myelosit, metamyelositler) $< \%10$ Myeloblast $< \%1$
2) Hipsersellüler kemik iliği biyopsisi Sayısal ve oransal olarak nötrofilik granülositlerde artış Myeloblastlar $< \%5$ Nötrofilik matürasyon patterni normal Megakaryositler normal veya sola kayma
3) Hepatosplenomegali
4) Fizyolojik nötrofili nedeni olmaması veya varsa sitogenetik veya moleküler incelemeler ile myeloid hücrelerin klonalitesinin gösterilmesi İnfeksiyon veya inflamatuvar bir sürecin yokluğu Malignite yokluğu
5) Philadelphia kromozomu ve BCR-ABL1 füzyon gen yokluğu
6) PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 içeren gen düzenlenmesinin yokluğu
7) Polisitemia vera, esansiyel trombositemi veya primer myelofibroz yokluğu
8) MDS veya MDS/MPN kanıtı yokluğu Granülositer displazi yokluğu Diğer myeloid serilerde myelodisplazi yokluğu Monosit $< 1000/\mu\text{L}$

Hastaların çoğunda tanı sırasında semptom yoktur. En sık semptom halsizliktir. Kilo kaybı, gece terlemesi, kemik ağrıları diğer semptomlardır (Tefferi, ve ark 2006). KNL’de en önemli bulgu splenomegali olmasıdır. Genellikle hepatomegali de eşlik edebilir. Tanı anında genellikle $25000/\mu\text{L}$ ’nin üzerinde lökosit vardır. Segment nötrofiller ve band formlar artar ve genellikle $\%80$ ’in üzerinde olur. KNL’li hastalarda immatür granülositlerin (promyelosit, myelosit, metamyelosit) $\%5$ ’den daha azdır ve sağa kayma olur. KNL tanılı hastaların periferik kanında blastların, mutlak veya rölatif monositozun, bazofili ve eozinofilinin olmaması gerekir. Çoğu hasta tanı anında hafif anemisi vardır. Trombosit genellikle normaldir veya $100000/\mu\text{L}$ ’nin üzerinde olacak şekilde hafif trombositopenisi mevcuttur. KNL’nin takiplerinde progressif splenomegaliye birlikte trombositopeni görülür.

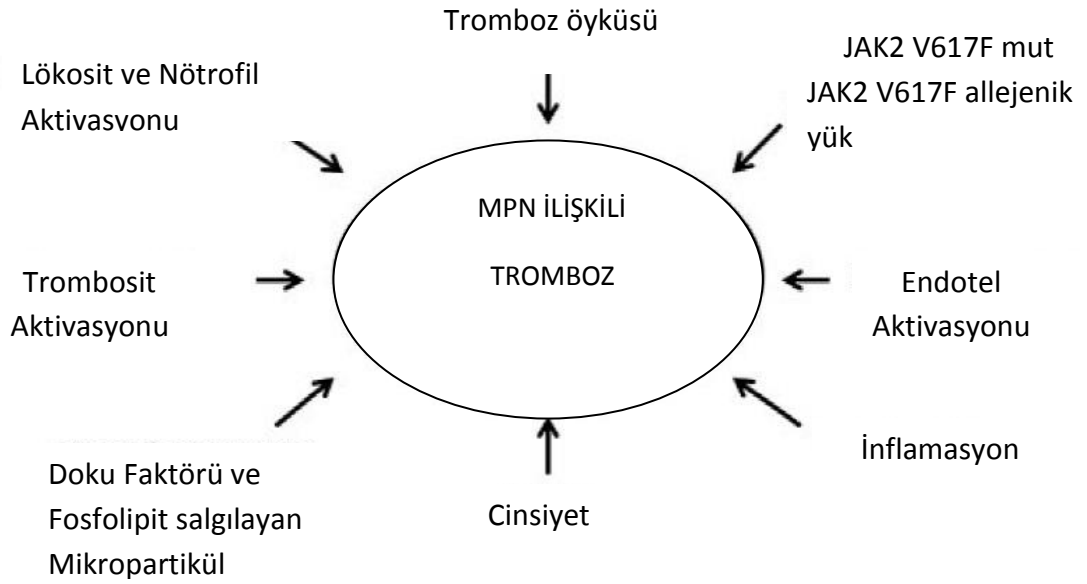
Vitamin B12 yüksektir. Lökosit alkalen fosfataz skoru artar. Hiperürisemi de eşlik edebilir. Kemik iliği incelemesinde blast artışı ve displazi olmaksızın özellikle nötrofillerdeki artışla birlikte hipersellüler ilik görülür. M/E oran 20/1 veya daha yüksek olabilir. Philadelphia kromozomu ve bcr-abl negatiftir. KNL'de sitogenetik olarak özel bir anomali gözlenmez. En sık saptanan anomali del(20q)'dur. KNL tanısı için reaktif nötrofili ve diğer myeloproliferatif neoplazilerin dışlanması gerekir. KNL tanısı için BCR-ABL1'in negatif olması, KML'nin dışlanması gerekir.

Hastalığın seyri oldukça değişkendir. Değişken süreli, rölatif olarak sessiz bir kronik fazdan sonra hızlanmış veya blastik faza geçiş söz konusu olabilir. Hızlı fazda daha önceki etkin tedaviye direnç ile progressif splenomegali, progressif nötrofili, anemi, trombositopeni ve periferik kanda immatür granülositlerin artışı görülür. Blastik dönüşüm myeloid özellik gösterir.

KNL'de standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Tedavi yaklaşımları myeloproliferatif neoplazilerdeki etkin tedavi yaklaşımları gibidir. KNL'de tedavi splenik radyasyon ve splenektomi, hidroksiüre, 6-tioguanin, busulfan, kladribin, düşük doz ara-c gibi sitoredüktif ajanlar ve interferon alfa ile tedaviyi, akut myelositer lösemi tipi indüksiyon kemoterapisini ve allojeneik kök hücre nakli şeklindedir. Ortalama %25 hasta hidroksiüre tedavisine direnç gösterir. KNL'de interferon-alfa ile hastalığın etkin bir şekilde uzun süreli kontrol altına alınabilir. Splenektomi nötrofilik lökositozun artırır ve önerilmemektedir.

2.2 Bcr-Abl Negatif Myeloproliferatif Neoplazilerde Tromboz ve Hemoraji

MPN'de tromboz ve hemoraji riskinin bilinmesine rağmen, mekanizmalar hala tam olarak net değildir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: MPN'da Trombozis Riski (McMahon ve Stein 2013)

MPN'da tromboz ve kanama riski artmıştır (Barbui ark 2013). Komplikasyonlar mikrosirkülasyon bozukluklarından venöz tromboemboli ve arteriyel tromboza kadar değişir. Trombotik komplikasyonlar PV'da % 12-39 ve ET %11-25 arasında gelişir ve hastaların yaşam sürelerini etkiler (Cervantes ve ark 2008, Falanga ve ark 2012).

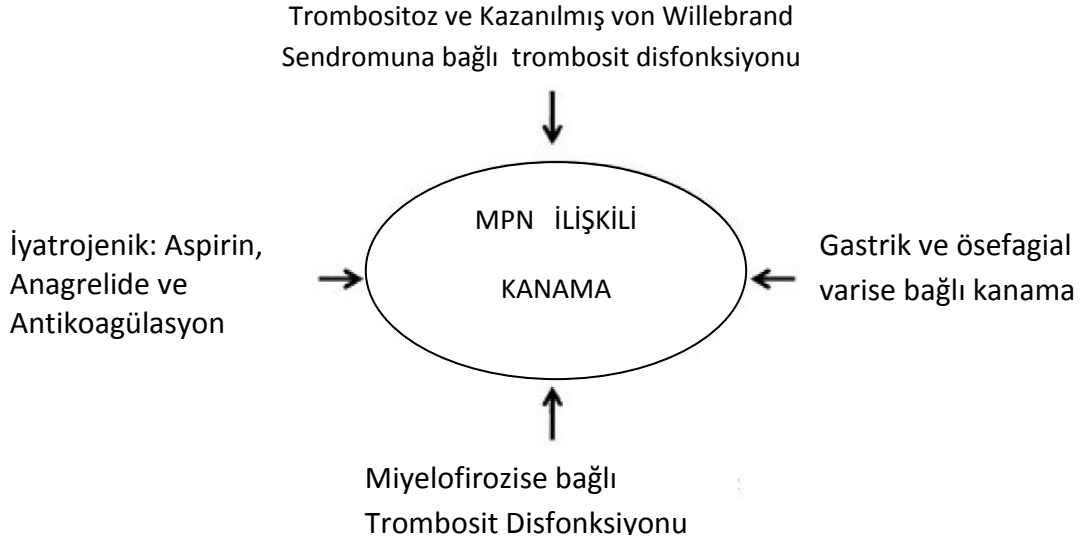
Baş ağrısı, görme bozukluğu, sersemlik, baş dönmesi ve parmaklarda ağrı gibi vazomotor semptomlar, mikrovasküler bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar. Ellerde ve ayaklarda ağrı ve eritem olarak oluşan eritromelalji, trombosit ve endotel patoloji nedeniyle ortaya çıkar (McMahon ve ark 2012). MPN'da büyük olasılıkla anormal glikoprotein ekspresyonunun bir sonucu olarak trombositlerin kendiliğinden agregasyona eğilimi vardır (Jensen ve ark 2000). Trombositlerin endotele doğru yaklaşması ile birlikte lökositlerin varlığı mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur (Falanga ve ark 2005). P-selektin, trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir, aynı zamanda JAK2 V617F-pozitif MPN ile ilişkisi bulunmuştur (Robertson ve ark 2007). Prokoagulan etkili hücreler mikropartiküller kanserle

ilişkili trombozda önemli bir role sahip olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur. Hücrel yıkımın artması ve sitotoksik veya sitoredüktif tedaviye bağlı apoptoz sonucu dolaşımdaki mikropartiküller artar. Bu mikropartiküllerden fosfatidilserin ve doku faktörü salınır ve bu koagülasyon kaskadını aktive eder (George, 2008). Trappenburg ve ark. (2009) ve Moles-Moreau ve ark. 'nın (2010) yaptığı çalışmalarda PV ve ET'da prokoagülan etkiye sahip dolaşımdaki mikropartiküllerin arttığı gösterilmiş. Duchemin ve ark.'nın (2010) yaptığı çalışmada MPN'daki prokoagülan aktivitenin trombomodulin direncine bağlı olduğu gösterilmiş. Trombomoduline bağlı Protein C'nin aktivasyonu trombin üretimini inhibe eder. MPN'da trombin üretiminin inhibisyonu daha az olmaktadır. JAK 2 allel yükü ile trombomodulin direncinin derecesi doğru orantılıdır.

JAK2 V617F'nin varlığı DSÖ tarafından MPN için önemli bir tanı kriteri olarak kabul edilmesine rağmen, MPN hastalarında vasküler komplikasyonları etkileyip etkilemediği belirsizdir. Vasküler komplikasyonlar için risk faktörleri 60 yaşın üstünde olmak, tromboz öyküsünün olması, lökositoz ve hematokritin yüksek olmasıdır (Barbui ve ark 2011, Marchioli ve ark 2013). JAK2 V617F mutasyonu negatif hastalar ile karşılaştırıldığında JAK2 V617F mutasyonu pozitif hastalarda venöz tromboemboli (VTE) geçirme riski yüksek olduğu bulunmuştur (Borowczyk ve ark 2014). JAK2 V617F alel yükünün artması ile birlikte MPN'da VTE olaylarının sıklığı giderek artmış olarak bulunmuştur. Hem JAK2 V617F mutasyon durumu ve hem de alel yükü venöz tromboemboli riski ile ilişkili bulunmuştur (Borowczyk ve ark 2014). Fakat JAK2 V617F mutasyonunun arteriyel tromboz ve hemorajik komplikasyonlarla ilgisi doğrulanamamıştır (Borowczyk ve ark 2014). JAK2 V617F mutasyonun alel yükü %25 ,50 ve 75 olarak bakılmış ve alel yükü %75 olanlarda venöz tromboembolik komplikasyonlar daha çok görülmüştür (Borowczyk ve ark 2014). Yüksek alel yüklerin PV ve ET hastalarında tromboz riskini 7.1 kat arttırdığı gösterilmiş (Vannucchi ve ark 2007, Carobbio ve ark 2009). JAK 2 V617F varlığı ve tromboz arasında ilişki 2436 ET hasta ile yapılan 17 çalışmanın meta-analizinde gösterilmiş (Dahabreh ve ark 2009).

Kemik iliğinin inflamasyon ve retikülin ile etkilenmesi MPN'daki tromboz riski ile değerlendirilmiş. İlginçtir PV'da tanı anında kemik iliği fibrozis saptanması hastalığın seyri sırasında trombotik komplikasyonlar görülmesi daha az olasılıkla görülür (Barbui ve ark 2012). Yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteini yüksek olan ET ve PV hastalarında tromboz riski yüksek olduğunu gösterilmiş (Barbui ve ark 2011).

Kalıtsal trombofili PV ve ET hastalarında tromboz için ek bir risk faktörüdür (Papadakis ve ark 2010, Reikvam ve ark 2012). Heterozigot faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı ET veya PV hastalarında (% 4,6) genel nüfusa benzer olduğu gösterilmiştir (Ruggeri ve ark 2002). Bu mutasyonun varlığı ET ve PV'de tekrarlayan VTE'lerle ilişkilidir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, faktör V Leiden mutasyonu olanlar, venöz tromboz için yüksek riske sahiptir. Ancak, faktör V Leiden mutasyonu arteriyel tromboz için bir risk oluşturmaz (McMahon ve ark 2013). Benzer sonuçlar, protrombin gen mutasyonunun etkisini 200'ü aşkın ET ve PV'li hasta grubunda kohort çalışması ile gösterilerek elde edilmiştir (McMahon ve ark 2013). Venöz tromboz oranları protrombin genemutation olanlarda yılda %14.7 , olmayanlarda sadece %0,8 'dir (Gisslinger ve ark 2005). Diğer kalıtsal trombofili yapan nedenler benzer trombotik etkiye sahiptirler ancak bu diğer kalıtsal trombofili yapan faktörlerin klinik destekleyici verileri nadir ve eksiktir (McMahon ve ark 2013). MPN'da kalıtsal trombofili testleri klinik sorgulanarak istenebilir ancak sonuç ne çıkarsa çıksın tedavi değişmeyecektir (McMahon ve ark 2013). KPMH'da kanama açısından risk faktörleri şekil 2.3 de gösterilmiştir.



Şekil 2.3: MPN'de Hemoraji İlişkisi

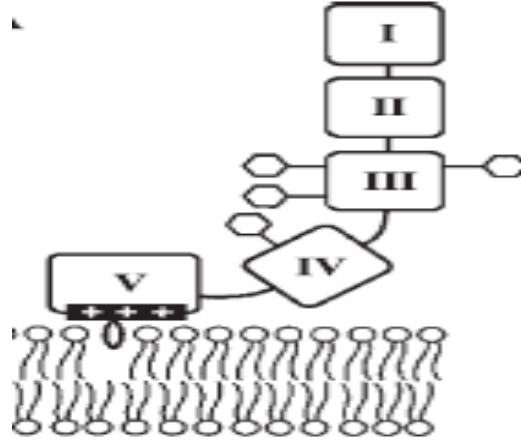
Tanı sırasında kanama ET ve PV hastalarında hasta olmayanlara göre daha sık görülür. ET hastalarında kanama oranları %3-18, PV hastalarında kanama oranları % 3-8.1 arasında bildirilmiştir (Papadakis ve ark 2010). Kanama eğilimi için mekanizma multifaktöriyel olduğu görülmektedir (McMahon ve ark 2013). Örneğin, splenik ven trombozu gastrik varise bağlı üst gastrointestinal kanamasına yol açabilir. Benzer şekilde, PMF'e masif splenomegali eşlik edebilir ve bu portal hipertansiyon sonucu özofagus varisleri ve üst gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Kanama anagrelid, antikoagülan ve antitrombositler tedavinin bir sonucu olabilir. Son olarak, PMF'de trombositopeni gelişirse, kanama eğilimi olur (McMahon ve ark 2013). ET ve PV kanama ile ilgili, özellikle trombosit defektlerine vurgu yapılmış. Trombositlerde glikoprotein ekspresyonundaki azalma primer hemostazda bozulma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Glikoprotein Ib ve IIb / IIIa ekspresyonunda azalma sonucu fibrinojene bağlanmada azalır ve kanamaya eğilim olur (McMahon ve ark 2013). Artmış trombosit sayısı tromboz için risk olmasına rağmen, trombositozun hemoraji ile ilişkili olduğunu artan kanıtlar mevcuttur (McMahon ve ark 2013).

2.3. Beta 2 Glikoprotein (B-2GP)

2.3.1 B-2GP'nın Moleküler Yapısı

1961 yılından itibaren, B-2GP insan serumunda perklorik asit (HClO_4) içinde çözülebilen bir glikoprotein olarak bilinmektedir (Schultze ve ark 1961). B-2GP, sistein ve prolin açısından zengindir (Schultze ve ark 1961). Kollajen ve kollajen ile ilgili moleküllerin dışında, B-2GP tüm ökaryotik proteinlerin prolin açısından zengin yapılardan biridir (Lozier ve ark 1984). B-2GP negatif yüklü yüzeylere bağlanır. Bu molekül bir apolipoprotein olarak sınıflandırılmıştır ve başlangıçta, apolipoprotein H olarak adlandırılmıştır (Miyakis ve ark 2004). B-2GP'in Antifosfolipid Antikor Sendromunda (APS) hastaların plazmalarında dolaşan antifosfolipid antikorları (aPLAb) için önemli antijenik hedef olduğu açık olarak ortaya konulmuştur (Miyakis ve ark 2004). B-2GP 48kDa büyüklüğünde, 326 aminoasitten oluşan, tekrarlayan beş küçük parçadan oluşmuştur (Şekil 2.4). Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü parça yaklaşık 60 aminoasitten oluşmuştur. Beşinci parça ise 82 amino asitten oluşmuştur ve negatif fosfolipidler için pozitif yüklü bağlayıcı bir bölge içerir (Ninivaggi ve ark 2012). Birinci parça APS oluşan trombotik komplikasyonlarla ilgilidir. Beşinci parça 20 aminoasitten oluşan, ikinci ve üçüncü pozisyonundaki sisteine disülfid bağı ile bağlı ekstra bir kuyruk içerir. Bu kuyruk kısmı son derece hareketli ve çıkıntı şeklinde bulunur. Plazmin ve faktör Xa, B-2GP yapısında yarıklanma oluşturur ve yarıklanmış-B-2GP (c-B-2GP) oluşur. Plazmin ve FXa (daha az etkili bir şekilde) tarafından oluşturulan yarıklanmanın bu bölgede olduğu gösterilmiştir (lizin 317-Treoin 318). Bu yarıklanma, lizin açısından zengin bölgeleri etkiler. Heparin B-2GP'nin beşinci parçasının lizinden zengin bölgelerine bağlanabilir. Heparin plazmin tarafından yapılan bu yarıklanmayı artırır (Guerin J ve ark 2002). B-2GP'nin beşinci parçasındaki lizin kalıntıları Faktör XI'i bağlar. Yapılan çeşitli çalışmalarda, B-2GP'nin faktör XII(a)'yı inhibe ederek, antikoagulan etkisi yaptığı gösterilmiştir (Schousboe ve Rasmussen, 1995; Schousboe, 1988; McNally ve ark 1996). Ancak, bazı çalışmalarda da bununla çelişen sonuçlar gösterilmiş ve şimdiye kadar ortak bir görüş ortaya çıkmamıştır (Bouma ve ark 1999, Rahgozar ve ark 2008). B-2GP'nin

birinci parçasında fosfolipidlerle etkileşimi mevcuttur. B-2GP'nin anyonik fosfolipidlere bağlanması lizinden zengin bölgelerin hidropik halkalarla veya B-2GP'nin birinci ve beşinci parçalarının kombine etkileşimine neden olabilir.



Şekil 2.4- B-2GPI Moleküler Yapısı (Miyakis ve ark 2004)

2.3.2 Plazmada B-2GP

B-2GP hepatositler, endotel hücreleri ve trofoblast hücreleri tarafından sentezlenen bir proteindir (Steinkasserer A ve ark 1991). B-2GP'nin ortalama serum düzeyi 200mg/l civarındadır. B-2GP plazmada çoğunlukla serbest olarak bulunur, fakat lipid bağlı halde de bulunabilir. B-2GP plazma düzeyi, kronik enfeksiyonlarda artabilir. Akut enfeksiyonlarda negatif akut faz reaktanı gibi davranarak plazma düzeyi azalır. Aynı zamanda, yaygın damar içi pıhtılaşmada (YDİP) B-2GP'nin tüketilmesi sonucu, plazmada azalır. B-2GP'nin plazma düzeyi erkek cinsiyet, sigara kullanımı, artan yaş ve hiperlipidemi ile pozitif koreledir (Miyakis ve ark 2004). B-2GP kalsiyum iyonları gerek kalmadan anyonik ve zitteriyonik fosfolipidlere bağlanır. Normal bireylerde B-2GP'nin fizyolojik işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, fizyolojik koşullar altında, anyonik fosfolipidlerle çeşitli pıhtılaşma proteinlerinin yer değiştirmesi ile pıhtılaşmayı önleyici bir etkiye sahip olduğu da düşünülmektedir. B-2GP LDL'ye bağlanmaz. Fakat okside LDL ile etkileşir, fosfolipid antikoruna bağlanır, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alımına yol açar. Bu nedenle B-2GP aterosklerotik plaklar içinde bulunur. Makrofajların

fagositozu fosfolipid antikor yokluğunda B-2GP'nin anyonik fosfolipidlere bağlanması ile indüklenir (Miyakis ve ark 2004).

2.3.3 Beta 2 Glikoproteininin Koagülasyon Sistemindeki Rolü

B-2GP'nin hem koagülasyon hem de fibrinolitik sistemde rolü olduğu gösterilmiştir (Spiros, 2004. Şekil 2.5). Normal insan plazmasına anti-B-2GPI Ab'larının eklenmesi, trombin üretiminin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (Sheng ve ark 2001). Sheng ve ark yaptığı çalışmada (2001), gen hedeflemesi yoluyla üretilen B-2GP'den yoksun farelerin plazmasında trombin üretiminin bozulduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Bu deneylerde B-2GP'nin koagülasyon kaskadında trombin oluşumundan önceki basamaklarda rolü olduğu kanıtlanmıştır (Sheng ve ark 2001). Bununla birlikte, pıhtılaşma sürecindeki B-2GP kesin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. B-2GP'nin anyonik fosfolipidlere bağlanması trombositleri ve endotelial hücreleri aktive eder. B-2GP ve pıhtılaşma faktörleri fosfolipid yüzeylere bağlanmak için birbirleriyle yarışır. B-2GP, faktör XIIa'yı inhibe ederek, faktör XI'in faktör XIa'ya dönüşmesini engelleyerek antikoagülan etkisini gösterir. Trombin FXIa'nın fizyolojik aktivatörüdür. B-2GP ADP bağımlı trombosit aktivasyonunu inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Ayrıca, B-2GP aktive trombositler varlığında faktör Xa'nın üretimini inhibe eder. Doğal antikoagülan olan protein C'yi inhibe ederek prokoagülan etkisi gösterir (Itoh ve ark 2000). Protein C inhibe olması sonucu faktör V ve faktör VIII inhibe olamaz ve koagülasyon sistemi kontrol edilemez. Ayrıca B-2GP, fibrinolitik aktiviteyi Protein C üzerinden plazmin oluşumunu inhibe ederek azaltır. c-B-2GP ise plasminojenin plasmine aktivasyonunu inhibe ederek fibrinolizisi azaltır.

olur. Trombofili arteriyel ve venöz trombozla ilişkili edinsel veya konjenital koagülasyon bozukluklarını içermektedir (Paidas ve ark 2004). Edinsel (Tablo 2.18) ve kalıtsal faktörler (Tablo 2.17) değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olur.

Tablo 2.17: Kalıtsal trombofili sebepleri

1- Pıhtılaşma faktör anormallikleri Faktör V Leiden/Aktive protein C rezistansı Faktör II –protrombin G20210A mutasyonu Artmış faktör VIII düzeyi Disfibrinogenemi
2- Doğal antikoagulan elemanlarda eksiklikler ve defektler Antitrombin eksikliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği Plasminojen eksikliği
3-Anormal metabolizma Hiperhomosisteinemi
4-Diğerleri Heparin kofaktör II Fibrinolitik defektler Plazminojen aktivatör inhibitör 1 artmış yapımı Trombomodulin defekti HbS hastalığı

Tablo 2.18: Trombofili kazanılmış risk faktörleri

• Hareketsizlik • Variköz venler • Doku travması (cerrahi dâhil) • Geçirilmiş • Hiperviskozite durumları • Myeloproliferatif bozukluklar • Kollajen vasküler hastalıklar • Antifosfolipid antikor sendromu • Myokard enfartüsü • Aktive faktör tedavileri (II, IX, X konsantreleri) • Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri • Hemolitik üremik sendrom • Trombotik trombositopenik purpura • Dissemine intravasküler	• Gebelik/Lohusalık dönemi • Şişmanlık • Doku travması (cerrahi) • Hormon/estrogen tedavisi • Geçirilmiş Derin ven trombozu • Yaş >50 • Hiperviskozite durumları • Maligniteler • Myeloproliferatif bozukluklar • Nefrotik sendrom • Sepsis • Konjestif kalp yetmezliği • Crohn hastalığı • Behçet hastalığı • Diabetes mellitus • Protez yüzeyler
---	---

koagulopati	• Plasma faktör VIII, vWF düzey artışı • HIT
-------------	---

Arteryel ve venöz sistemde trombus oluşum mekanizmasının farklı olması, bu iki sistemde farklı etyolojilerin rol oynadığını akla getirir. Arteryel sistemde endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozuklukları rol alır. Venöz sistemde ise daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozukluklar tromboz gelişimine yol açar.

Tromboemboli gelişen hastalarda, akkiz risk faktörü olmayan, 45 yaş altında olan, trombozla ilişkili aile anamnezi, özellikle beyin veya mezenter gibi olağandışı yerlerde tromboz varlığı ve tekrarlayan trombozlarla birlikte kadınlarda erken veya ölü doğum varlığı kalıtsal trombofiliyi destekleyen bulgulardır (Goodnight ve ark 2001). Bu gruptaki hastalarda en sık neden faktör V Leiden mutasyonudur ve olguların %40-50'sinden sorumlu tutulur. Protrombin gen mutasyonu ve metilentetrahidrofolat redüktaz geninde homozigot (MTHFR) C677T mutasyonu, antitrombin III eksikliği, protein C ve protein S Faktör V Leiden'e göre kalıtsal trombofilinin daha nadir görülen sebepleridir. Disfibrinojenemi, homozigot homosistinüri, plazminojen ve heparin kofaktör eksikliği ise trombofilinin oldukça nadir diğer nedenleridir. VTE riski, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonda %4.9, protrombin gen mutasyonundan % 3.8, her iki mutasyon birlikte bulunduğu % 20 oranındadır (www.uptodate.com, 2015).

Kalıtsal trombofililer 1960'ların sonunda anlaşılmaya başlanmıştır. Protein C eksikliği 1981'de, protein S eksikliği 1984'de ve antitrombin eksikliği 1965'de, tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, %15'inde görülür (Lane DA ve ark 1996). Faktör V Leiden mutasyonu 1994'de ve aktive protein C rezistansı (APCR) 1993'de tanımlandı. Bu iki eksiklik kalıtsal trombofililerin %50'sinde, trombozlu hastaların ise %20'sinde etyolojiyi açıklar (Lane ve ark 1996). En sık görülen iki otozomal dominant genetik mutasyon faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Protrombin 20210 mutasyonu 1996'da, hiperhomosisteinemi 1994'de kalıtsal trombofili sebebi olarak gösterilmiştir (Poort ve ark 1996). Günümüzde kalıtsal trombofili düşünülen vakaların %40-60'ında tüm incelemelere rağmen nedeni ortaya

konulamamaktadır. Trombofili kazanılmış predispozan faktörle birlikte olan kalıtsal bir risk faktörüne bağlı olarak venöz tromboz riskini artırır. Kalıtsal trombofili nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artar ama yaşamları boyunca hiç bir trombotik atak geçirmeyebilirler veya tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun süren asemptomatik dönemler olabilmektedir.

Aktive protein C direnci plazmada anormal olarak azalmış antikoagulant cevabı göstermektedir. 1993 yılında Dahlback sebebi bulunamayan venöz trombozlu ailelerde aktive parsiyel tromboplastinle elde edilen cevabın bozukluğu sonrası aktive protein C direncinin varlığını yayınlamıştır (Dahlbackm ve ark 1993). Herediter aktive protein C direncinde altta yatan sebebin faktör V geninde noktasal mutasyon olduğu ve bu mutasyon sonucu faktör V'in yapısında 506. pozisyondaki arginin yerine glisin'in (Arg506Gln) geçtiği bulunmuştur. (Bertina ve ark 1994). Faktör V genindeki mutasyon sonucu faktör V'in aktive protein C tarafından yıkılımı gerçekleşmemiş olur ve faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş gerçekleşir. Ortamda protrombinaz kompleksi tarafından kullanılabilecek daha fazla oranda faktör V olur. Sonuç olarak da trombin'in prokoagulant aktivitesinde artma yani hiperkoaguabilite ortaya çıkar. Faktör V Leiden'den farklı olarak faktör V yapısında ortaya çıkan bazı nadir mutasyonlar sonucu ile de aktive protein C direnci meydana gelebilir (Williamson ve ark 1998). Bu gruptaki Arg306→threonin (Faktör V Cambridge) ve Arg306→Glycin (Hong Kong Chinese) en iyi tanımlanan mutasyonlardır. Ayrıca arteriel ve venöz trombozlu hastalarda Faktör V geninde herhangi bir mutasyon olmaksızın ortaya çıkan aktive protein C direnci tanımlanmıştır (Lane ve ark 2000). APC direnci akkiz olarak antifosfolipid antikor sendromu, faktör VIII düzeyinin yüksek olması, oral kontraseptiv kullanımı, HELLP sendromu, gebelik ve kanserde de oluşabilir (Bozzo ve ark 2001). Ülkemizdeki APC rezistansının prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekte olup prevalans %4.7-10.2 arasında değişmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 04.03.2014 tarihli 2015/5 numaralı onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Hematoloji polikliniğine başvuran, kardiyovasküler risk faktörleri içermeyen, malignitesi olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, böbrek yetmezliği olmayan, 18 yaş üstü Bcr Abl(-) MPN olan 75 hasta ve 75 kontrol olmak üzere toplamda 150 kişi dahil edilmiştir. MPN'lı hastalarda kalıtsal trombofili dışlanarak B-2GPI Ab'larının trombozla ilişkisini daha net olarak belirlemek için Faktör V leiden, Protrombin G20210, APCR, ve homosistein çalışıldı. Kalıtsal olarak tromboza yatkınlığı olan ve çalışma kriterlerimize uymayan 4 hasta çalışmamızdan çıkartıldı. Kontrol grubundan çalışılan kanların sonuçlarına göre çalışma kriterimize uymayan 13 kişi çalışmamıza dahil edilmedi. Hastalardan gönüllü onam formu alındı. Rutin kontrolleri sırasında alınan biyokimya kanlarının kullanıldıktan sonra kalan 2 cc'lik kısmından biyokimya laboratuvarında B2-GPI Ab, Homosistein ve Aktive Protein C rezistansı, Tıbbi genetik bölümünde Faktör V leiden ve Protrombin G20210 mutasyonu çalışıldı.

Hemogram; hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan EDTA'lı kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarındaki CELL-DYN3700SL (Amerika Birleşik Devletleri) cihazında aynı gün işleme alındı. WBC lazer (optik saçılım) yöntemi ile eritrosit ve trombositler flow sitometrik olarak hemoglobin düzeyi ise spektrofotometrik yöntemle tespit edildi.

3.1 B2-GPI Ab, HOMOSİSTEİN ve APCR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji polikliniğine müracaat eden hastalardan rutin amaçlı olarak brakial veninden jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30 dakika oda ısısında bekledikten sonra 3000 rpm de 10 dakika

santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örneklerinden rutin tetkikler yapıldı. Rutin tetkikler sonrası artan serum ve plazma örnekleri eppendorf tüplere porsiyonlanarak çalışma gününe kadar numuneler -80°C saklandı. Çalışma günü numuneler oda ısısında çözdürüldükten sonra vortekslenerek çalışmaya başlandı.

B2-GPI Orgentec (Germany) marka ticari kit kullanıldı, serum örnekleri ile kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışma yapıldı. Birimi U/mL olarak kabul edildi.

Homosistein için önceden hazırlanmış serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan ABSCIEX API 3200 triplequadrupole kütle spektrometresi (Kanada) cihazında pozitif modda, elektrosprey iyon kaynağı (ESI) kullanılarak analiz edildi. Analitik kolon olarak Phenomenex marka Luna C18 (4.6×50mm, 3µm) kullanıldı. Mobil faz %0.2'lik formik asit içeren metanol/su (1/1, v/v), izokratik pompa kullanılarak yapıldı. Analiz süresi 5 dakika iken enjeksiyon hacmi 10µL idi. 50 µL plazma, kalibratör ve kontrol numuneleri üzerine 50 µL internal standart (d8 DLM-3619-1) ve 50 µL indirgeyici reaktif (300 mmol/L 1,4-Dithiothreitol, Kat No: Merck 111474) ilave edilip oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Üzerine 50 µL çöktürücü reaktif (%15'lik triklorasetik asit Kat No: Merck 100810) eklenerek 10 snvortekslenip 13000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp viallere konularak sisteme enjekte edildi. Enjeksiyon hacmi 10 µL olarak belirlendi. Homosisteinin 1,56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 µmol/L konsantrasyonları kullanılarak kalibrasyon grafiği elde edildi. Kalibrasyon grafiğine göre hasta sonuçları hesaplandı.

APCR, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Sysmex CA-1500 (Japan) cihazında, Siemens marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra koagulometrik yöntemle analiz edildi. Referans aralıkları 0,86-1,1 olarak alındı.

3.2 Faktör V leiden ve Protrombin G20210 mutasyonu

Hastalardan alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Çalışma gününe kadar numuneler +4°C'de saklandı. Çalışma gününde numuneler Vivantis marka ticari DNA izolasyon kiti ile DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA, Diagen marka ticari kit ile Faktör V Leiden (G1691A) PCR RFLP kiti ve Faktör II (G20210A) PCR RFLP kiti ile Light Cycler 480 Real Time PCR cihazı ile çalışıldı.

3.3 Araştırmaya alınma kriterleri:

- 1) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Hematoloji polikliniğine başvurmuş olmak.
- 2) 18 yaş üstü olmak.
- 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

3.4 Araştırmaya alınmama kriterleri

- 1)Diabetes mellitus
- 2)Hipertansiyon
- 3)Hiperlipidemi
- 4) Obezite
- 5) Sigara
- 6) Aktif enfeksiyon varlığı
- 7) Böbrek yetmezliği
- 8) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

3.5 Araştırma başladıktan sonra çıkarılma kriteri:

- 1) alışmadan çıkmayı istemek

3.6 İstatistik

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında IBM Statistics 15.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ‘Median(min-max)’ şeklinde sunuldu. Nominal veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. İstatistiksel değerlendirilmelerde iki gruba ait normal dağılmayan sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı, Normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1 Araştırmaya Katılanların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	YAŞ		CİNSİYET		TOPLAM
	Median	(Min-Max)	Erkek(%)	Kadın(%)	
HASTA	62,5	(21-86)	32(%45,1)	39(%54,9)	71(%56,3)
KONTROL	49,2	(20-70)	26(%41,9)	36(%58,1)	62(%43,7)
TOPLAM	52,0	(20-86)	58(%43,6)	75(%56,4)	133(%100)

Çalışmamıza 71 hasta ve 62 kontrol olmak üzere toplamda 133 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların 58 (%42,9)'ü erkek, 75 (%57,1)'si ise kadındır. Hasta grubunda 32 (%45,1) erkek, 39 (%54,9) kadın hasta bulunmaktadır ve hasta grubu için yaşın median değeri 62,5 (21-86)'dir. Kontrol grubunda 26 (%41,9) erkek, 36 (%58,1) kadın bulunmaktadır ve kontrol grubu için yaşın median değeri 49,2 (20-70)'dir.

Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Gruplarında B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

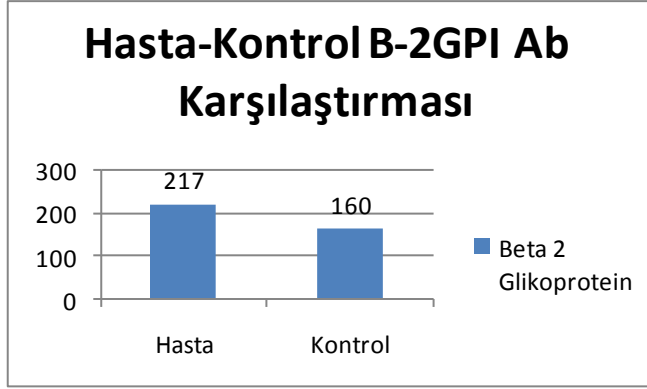
	SAYI(%)	B-2GPI Ab (U/mL) **		
		Median	(Min-Max)	p*
HASTA	71(%53,4)	217,0	(15-763)	0,006
KONTROL	62(%46,6)	160,0	(38-630)	
TOPLAM	133(%100)	187,0	(15-763)	

*...Mann Whitney U Testi

**...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 hastanın B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 217(15-763) U/mL ve kontrol grubuna dahil 62 katılımcının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 160 (38-630) U/mL olarak

bulunmuş ve bu değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p=0,006$). Tüm katılımcılar için ise B-2GPI Ab median değeri 187 (15-763) U/mL'dir.



Şekil 4.1: Hasta Grubu ve Kontrol Grubu B-2GPI Ab Düzeyleri Karşılaştırması

Tablo 4.3: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	SAYI(%)	B-2GPI Ab (U/mL) **		
		Median	(Min,Max)	p*
VAR	27(%38,0)	187,0	(15-696)	0,144
YOK	44(%62,0)	242,5	(34-763)	
TOPLAM	71(%100,0)	217,0	(15-763)	

*...Mann Whitney U Testi

**...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 katılımcıdan 27 (%38)'inde tromboz öyküsü mevcutken 44 (%62)'ünde tromboz öyküsü bulunmamaktadır. Tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 187 (15-696) U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 242,5

(34-763) U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0,144).

Tablo 4.4: ET'li Hastalarda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	SAYI(%)	B-2GPI Ab (U/mL) **		
		Median	(Min,Max)	p*
VAR	13(%29,5)	217,0	(15-373)	0,382
YOK	31(%70,5)	250,0	(34-763)	
TOPLAM	44(%100,0)	218,5	(15-763)	
*...Mann Whitney U Testi		**...Beta 2 Glikoprotein I Ab		

Çalışmamıza ET'li hasta grubu içerisinde dahil edilen 44 katılımcıdan 13 (%29,5)'inde tromboz öyküsü mevcutken 31 (%70,5)'ünde tromboz öyküsü bulunmamaktadır. Tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 217 (15-373) U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 250 (34-763) U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0,382).

Tablo 4.5: PV Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	SAYI(%)	B-2GPI Ab (U/mL) **		
		Median	(Min,Max)	p*
VAR	13(%50,0)	169,0	(79-696)	0,228
YOK	13(%50,0)	235,0	(129-566)	
TOPLAM	26(%100,0)	206,5	(79-696)	

*...Mann Whitney U Testi

**...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza PV'lı hasta grubu içerisinde dahil edilen 26 katılımcıdan 13 (%50)'inde tromboz öyküsü mevcutken 13 (%50)'ünde tromboz öyküsü bulunmamaktadır. Tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 169 (79-696) U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 235 (129-566) U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,228$).

Tablo 4.6: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre JAK2 Mutasyonu Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	JAK 2 MUTASYONU		TOPLAM	p*
	VAR	YOK		
VAR(%)	8(%50,0)	8(%50,0)	16(%39,0)	0,707
YOK(%)	11(%44,0)	14(%56,0)	25(%61,0)	
TOPLAM(%)	19(%46,3)	22(%53,7)	41(%100)	

*...Ki-Kare Testi

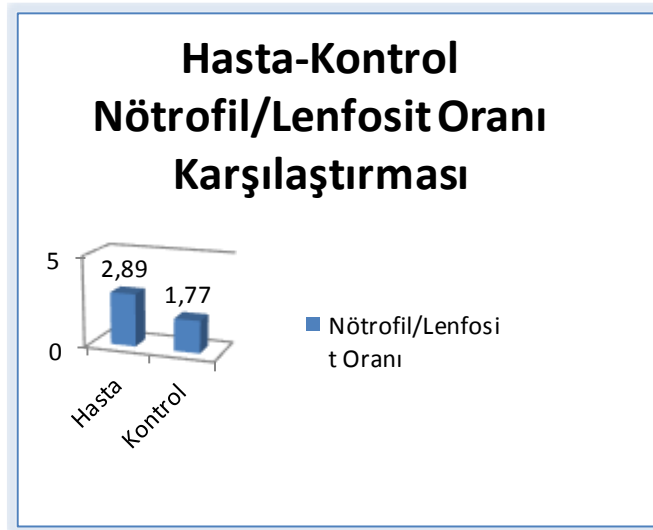
Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu üyelerinden tromboz öyküsü bulunanlar ve bu bulunmayanlar için JAK 2 Gen Mutasyonu varlığı incelendiğinde tromboz öyküsü bulunanlardan 8 (%50) 'inde mutasyon bulunduğu, 8 (%50)'inde ise mutasyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Tromboz öyküsü olmayanlarda ise 11 (%44) kişide mutasyon bulunduğu;14 (%56) kişide ise mutasyon bulunmadığı görülmüştür. Bu değerler JAK 2 mutasyonu açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olmadığı şeklinde yorumlanmıştır ($p=0,707$).

Tablo 4.7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması

	SAYI	Nötrofil/Lenfosit Oranı		p*
		Median	(Min-Max)	
HASTA	68	2,89	(1,20-11,34)	0,001
KONTROL	62	1,77	(0,40-5,82)	
TOPLAM	130	2,22	(0,40-11,34)	

*...Mann Whitney U Testi

Çalışmamıza dahil edilen 130 kişinin Nötrofil/Lenfosit oranları hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı verilmiş olup; hasta grubundaki 68 kişi için Nötrofil/Lenfosit oranı median değeri 2,89 (1,20-11,34), kontrol grubundaki 62 kişi için 1,77 (0,40-5,82)'dir. Tüm katılımcılar için Nötrofil/Lenfosit Oranı median değeri 2,22 (0,40-11,34)'dir. Bu sonuçlara göre gruplar arasında Nötrofil/Lenfosit Oranı açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu şeklinde yorumlanmıştır (p=0,001).



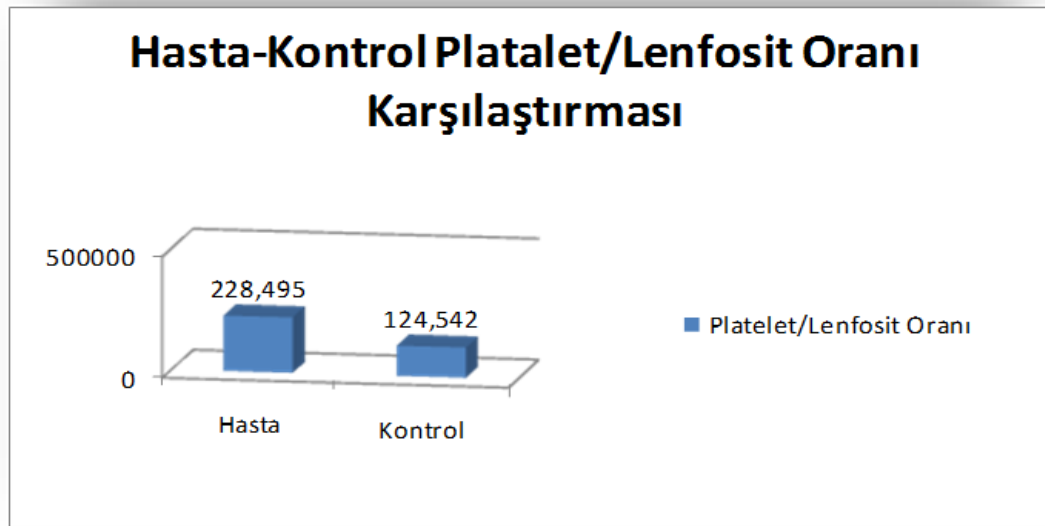
Şekil 4.2: Hasta Grubu Ve Kontrol Grubu Nötrofil/Lenfosit Oranı Karşılaştırması

Tablo 4.8: Hasta ve Kontrol Gruplarında Platelet/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması

	SAYI	Platelet/Lenfosit Oranı		p*
		Median	(Min,Max)	
HASTA	69	228	(54-1037)	0,001
KONTROL	62	124	(51-279)	
TOPLAM	131	176	(51-1037)	

*...Mann Whitney U Testi

Çalışmamıza dahil edilen 131 kişinin Platelet/Lenfosit oranları hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı verilmiş olup; hasta grubundaki 69 kişi için Platelet/Lenfosit oranı median değeri 228 (54 -1037), kontrol grubundaki 62 kişi için 124 (51 -279)'dir. Tüm katılımcılar için Nötrofil/Lenfosit Oranı median değeri 176 (51-1037)'dir. Bu sonuçlara göre gruplar arasında Platelet/Lenfosit Oranı açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu şeklinde yorumlanmıştır (p=0,001).



Şekil 4.3:Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Platelet/Lenfosit Oranı Karşılaştırması

Tablo 4.9: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Bulunanlarda Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/lenfosit Oranlarının B-2GPI Ab Düzeyi İle Korelasyonu

TROMBOZ ÖYKÜSÜ(+)	B-2GPI Ab (U/mL)		
	Sayı	r	p*
Nötrofil/Lenfosit	25	0,239	0,249
Platelet/Lenfosit	25	0,090	0,682

*...Spearman Korelasyon Testi

Çalışmamıza katılanlardan hasta grubunda trombozu bulunan 25 hasta için Nötrofil/Lenfosit oranının ve Platelet/Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile ayrı ayrı korelasyonları incelenmiş ve Nötrofil/Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile aralarında düşük ya da önemsiz korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0,239$). Bu ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,249$). Platelet/Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile ilişkisi incelendiğinde ise aralarında yine aynı şekilde düşük ya da önemsiz korelasyon olduğu görülmüş ($r=0,090$) ve bu sonuç da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,682$).

Tablo 4.10: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Bulunmayanlarda Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/lenfosit Oranlarının B-2GPI Ab Düzeyi İle Korelasyonu

TROMBOZ ÖYKÜSÜ (-)	B-2GPI Ab (U/mL) **		
	Sayı	r	p*
Nötrofil/Lenfosit	43	-0,012	0,941
Platelet/Lenfosit	43	-0,074	0,639

*...Spearman Korelasyon Testi

**...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza katılanlardan hasta grubunda trombozu bulunmayan 43 hasta için Nötrofil/Lenfosit oranının ve Platelet /Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile ayrı ayrı korelasyonları incelenmiş ve Nötrofil/Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile aralarında

negatif yönde düşük ya da önemsiz korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,012$). Bu ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,941$). Platelet/Lenfosit oranının B-2GPI Ab ile ilişkisi incelendiğinde ise aralarında yine aynı şekilde negatif yönde düşük ya da önemsiz korelasyon olduğu görülmüş ($r=-0,074$) ve bu sonuç da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,639$).

Tablo 4.11: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre Bazı Tam Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	TROMBOZ ÖYKÜSÜ(+)			TROMBOZ ÖYKÜSÜ(-)			P*
	SAYI (N)	Median	(Min- Max)	Media n	(Min- Max)	SAYI (N)	
WBC (K/uL)**	26	8,1	(3,5- 19,9)	9,6	(5,2- 22,0)	43	0,05 7
HEMOGLOBİN (g/dL)	26	13,7	(8,2- 18,1)	13,9	(7,1- 18,9)	43	0,98 0
HEMATOKRİT (%)	26	40,1	(24,5- 54,5)	40,0	(21,0- 58,2)	43	0,80 0
PLATELET (K/uL)	26	399	(564- 869)	483	(164- 1369)	43	0,15
NÖTROFİL (K/uL)	26	5,6	(1,9-704)	6,3	(3,1- 17,9)	43	0,15 4
LENFOSİT (K/uL)	26	1,9	(0,8-3,2)	2,1	(0,8-5,4)	43	0,20 0
*... Mann Whitney U Testi			**...Beyaz Kan Hücresi				

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 69 kişi tromboz öyküsü durumuna göre iki gruba ayrılmış ve bazı tam kan parametreleri açısından gruplar arasında bir farklılık bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Buna göre trombozu bulunan 26 kişinin lökosit düzeylerinin median değeri 8,1 K/uL, tromboz öyküsü olmayanların median değeri 9,6 K/uL olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,057). Hemogloblin için tromboz öyküsü bulunanlarda median değer 13,7g/dL, tromboz öyküsü olmayanların 13,9 g/dL'dir ve gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,980). Hematokrit için tromboz öyküsü olanların median değer %40,1 iken, tromboz öyküsü olmayanların %40,0 olup istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,800). Nötrofil ve lenfosit düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Platelet düzeyleri incelendiğinde tromboz öyküsü olanlarda median değer 399 K/uL iken , tromboz öyküsü olmayanlarda bu değer 483 K/uL'dir ve bu sonuçlar gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,15).

Tablo 4.12: Hasta Grubunda Cinsiyete Göre Tromboz Öyküsü Durumu Karşılaştırılması

CİNSİYET	TROMBOZ ÖYKÜSÜ				p*
	VAR	(%)	YOK	(%)	
ERKEK	12	%37,5	20	%62,5	0,934
KADIN	15	%38,5	24	%61,5	

*...Ki-Kare Testi

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu üyelerinin cinsiyete göre tromboz öyküleri bulunup bulunmadığı incelendiğinde erkeklerin 12 (%37,5)'inde tromboz öyküsü bulunduğu, 20 (%62,5)'sinde ise tromboz öyküsü bulunmadığı; kadınların 15 (%38,5)'inde tromboz öyküsü bulunduğu, 24(%61,5)'ünde tromboz öyküsünün

bulunmadığı tespit edilmiş olup bu sonuçlar sonrası cinsiyete göre tromboz öyküsünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p=0,934).

Tablo 4.13: Hasta Grubunda Cinsiyete Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

CİNSİYET	SAYI	B-2GPI Ab (U/mL)**		
		Median	(Min-Max)	p*
Erkek	32	239	(34-670)	0.443
Kadın	39	214	(15-763)	
Toplam	71	217	(15-763)	

*... Mann Whitney U

**...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 kişinin cinsiyete göre B-2GPI Ab düzeyleri karşılaştırıldığında 32 erkeğin B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 239 (34-670) U/mL, 39 kadının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 214 (15-763) U/mL olarak hesaplanmış ve bu değerler sonrası gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur(p=0,443)

Tablo 4.14: Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

CİNSİYET	SAYI	B-2GPI AB (U/mL)**		
		Median	(Min,Max)	p*
Erkek	26	160	(57-630)	0,311
Kadın	36	155	(38-630)	
Toplam	62	160	(38-630)	

*...Mann Whitney U **...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Çalışmamıza kontrol grubu içerisinde dahiledilen 55 kişinin cinsiyete göre B-2GPI Ab düzeyleri karşılaştırıldığında 22 erkeğin B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 160 (57-630) U/mL, 33 kadının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 155 (38-630) U/mL olarak hesaplanmış ve bu değerler sonrası gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (p=0,443).

Tablo 4.15: Hasta Grubunda JAK 2 Mutasyonu Durumuna Göre B-2GPI Ab Düzeylerinin Karşılaştırılması

JAK 2 MUTASYONU	SAYI(%)	B-2GPI Ab (U/mL)**		
		Median	(Min-Max)	p*
VAR	19	193	(79-763)	0,615
YOK	22	209	(15-670)	
TOPLAM	41	205	(15-763)	

*...Mann Whitney U **...Beta 2 Glikoprotein I Ab

Araştırmamızdaki hasta grubundan 41 kişi JAK 2 Mutasyonu bulunup bulunmamasına göre sınıflandırılmış ve grupların B-2GPI Ab düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre mutasyonu olan 19 kişinin B-2GPI Ab düzeyleri median değeri 193 (79-763) U/mL, mutasyonu olmayan 22 kişinin B-2GPI Ab düzeyi median değeri ise 209 (15-670) U/mL'dir. Bu değerlere göre JAK 2 mutasyonu varlığının B-2GPI Ab düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p=0,615).

Tablo 4.16:Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre Nötrofil/Lenfosit Oranı Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	SAYI(%)	Nötrofil/Lenfosit		
		Median	(Min-Max)	p*
VAR	25(%36,8)	2,6	(1,2-11,2)	0,472
YOK	43(%63,2)	3,1	(1,4-11,3)	
TOPLAM	68(%100)	2.8	(1,2-11,3)	

*...Mann Whitney U Testi

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 68 kişinin tromboz öyküsü durumuna göre Nötrofil/lenfosit oranları incelendiğinde tromboz öyküsü bulunan 25 kişinin Nötrofil/Lenfosit oranı median değerinin 2,6 (1,2-11,2), tromboz öyküsü bulunmayan 43 kişinin median değerinin 3,1 (1,4-11,3) olduğu görülmektedir. Bu değerlere göre tromboz öyküsünün Nötrofil/Lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0,472).

Tablo 4.17: Hasta Grubunda Tromboz Öyküsü Durumuna Göre Platelet/Lenfosit Oranı Karşılaştırılması

TROMBOZ ÖYKÜSÜ	SAYI	Platelet/Lenfosit		
		Median	(Min,Max)	p*
VAR	26	213	(61-596)	0,137
YOK	43	241	(54-1037)	
TOPLAM	69	226	(54-1037)	

*...Mann Whitney U Testi

Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 68 kişinin tromboz öyküsü durumuna göre Platelet/Lenfosit oranları incelendiğinde tromboz öyküsü bulunan 26 kişinin Platelet/Lenfosit oranı median değerinin 213 (61 -596), tromboz öyküsü bulunmayan 43 kişinin median değerinin 241 (54-1037) olduğu görülmektedir. Bu değerlere göre tromboz öyküsünün Platelet/Lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0,137).

5. TARTIŞMA

MPN, hematopoetik kök hücre transformasyonundan kaynaklanan ve fonksiyonel kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize olan hastalıklardır (Barcelos ve ark 2011). Bcr Abl(-) MPN'de arteriyel ve venöz trombotik olaylar normal popülasyona göre yüksek oranda gözlenmektedir (Barbui ve ark 2013). MPN'de hastaların yaşam sürelerini etkileyen en önemli risk faktörleri yaş, lökositoz ve trombozdur (Tefferi ve Barbui, 2015). MPN'ye bağlı trombotik olaylar daha çok arteriyel tromboz olarak ortaya çıkmaktadır. Trombotik komplikasyonlar PV'de % 12-39 ve ET'de %11-25 arasında gelişir ve hastaların yaşam sürelerini etkiler (Flanga A ve ark 2012 , Cervantes F. ve ark 2008). Arteriyel ve venöz trombozlar Bcr-Abl (-) MPN'lerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (De Stefano ve ark 2008). MPN'de tromboz ve hemoraji riskinin bilinmesine rağmen, mekanizmalar hala tam olarak net değildir. Trappenburg ve ark. (2009) ve Moles ve ark'nın (2010) yaptığı çalışmalarda PV ve ET'de dolaşımda prokoagülan etkiye sahip mikropartiküllerin arttığı gösterilmiştir. Bu mikropartiküllerden fosfolipidlerin ve doku faktörü salındığı ve koagülasyon kaskadını aktive ettiği tespit edilmiştir. Duchemin ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada MPN'deki prokoagülan aktivitenin trombomodulin direncine bağlı olduğu gösterilmiştir. JAK 2 allel yükü ile trombomodulin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

B-2GP hepatositler, endotel hücreleri ve trofoblast hücreleri tarafından sentezlenmekte ve tekrarlayan beş küçük parçadan oluşmuş bir proteindir (Steinkasserer A ve ark 1991). B-2GP negatif yüklü yüzeylere bağlanır. B-2GPI Ab'ları APS'li hastaların plazmalarında dolaşan antifosfolipid antikorları (aPLAb) için önemli antijenik hedef olduğu bilinmektedir (Miyakis S ve ark 2004). B-2GP'nin birinci parçasının fosfolipidlerle etkileşimi mevcuttur. B-2GPI anyonik fosfolipidlere kalsiyuma ihtiyaç duymadan bağlanır ve bu bağlanma sonucu trombositleri ve endotelial hücreleri aktive eder. B-2GPI LDL'ye bağlanmaz. Fakat okside LDL ile etkileşir, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alımına yol açar. B-2GP doğal antikoagülan olan protein C'yi inhibe ederek prokoagülan etki gösterir (Itoh Y. ve ark

2000). Ayrıca fibrinolitik aktiviteyi Protein C üzerinden plazmin oluşumunu inhibe ederek azaltır. Yarıklanmış-B-2GPI (c-B-2GPI) ise plasminojenin plasmine aktivasyonunu inhibe ederek fibrinolizisi azaltır.

Literatür taramasında Bcr Abl (-) MPN'lerde B-2GP I Ab'unun çalışıldığı iki çalışmaya rastlanılmıştır. Harrison ve ark'nın 2002'de yaptığı çalışmada ET'li hastalarda trombozun sebebi olarak aPLAb'unun artması olabileceği araştırılmıştır. ET'li hastalarda aPLAb pozitifliği araştırılmış ve sadece aPLAb'u pozitif olanlarda B-2GPI Ab'u çalışılmıştır. Bu çalışmada ET'da, aPLAb pozitif olanlarla negatif olanların arasında arteriyel ve venöz tromboz görülme oranı benzer bulunmuştur ve B-2GPI Ab'unun arteriyel ve venöz trombozla ilişkisine bakılmamıştır. Robetrson ve ark'nın 2007' de yaptığı çalışmada Bcr Abl(-) MPN'de trombosit ve koagülasyon aktivasyon belirteçleri [D-Dimer, trombin-antitrombin kompleksleri (TAT), Protrombin fragmanları 1 + 2 (F1+2), çözünür E-selektin (sE-selektin) ve çözünebilir P-selektin (sP-selektin)], JAK2 V617F mutasyon durumu, ve antifosfolipid antikorları ile ilişkiler incelenmiştir. Bu çalışmada koagülasyon aktivasyon belirteçlerinden sP-selektin MPN'de kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (p=0.001). D-dimer düzeyleri MPN'de kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (p=0.03). Koagülasyon aktivasyon belirteçleri trombotik olay öyküsü olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunamamıştır. Aynı şekilde MPN'de antifosfolipid antikorları sıklığı bakılmış ve kontrollere göre istatistiki bir fark bulunamamıştır (p=0,13). Antifosfolipid antikorlarının arteriyel ve venöz trombozla ilişkisine bakılmıştır ve istatistiki bir fark bulunamamıştır (p=0,13). Fakat bu çalışmada hasta grubunda kalıtsal trombofilik yatkınlık dışlanmadan hasta grubu oluşturulmuştur.

Deng ve ark'ları 2011 de B2GPI Ab'unun SLE'li hastalarda tromboz öngörüsünde kullanıldığı fakat bu antikorun tromboz tahmininde öngörü düzeyinin tam olarak kaç olduğu, sadece tromboz tahmini için APS'li hastalarda B2GPI Ab'u çalışılmasının gerekli olup olmadığı konusunda çalışma yapmışlardır. Sonuç olarak

B-2GPI Ab'unun düşük veya daha yüksek titrede varlığı SLE hastalarında tromboz için yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. B-2GPI Ab'u ve antifosfaditilserin antikorları APS olan hastalarda arteriyel tromboz belirleyicisidir (Lopez ve ark 2004). Arad ve ark'nın 2011'de yapmış olduğu çalışmada hayvan modelinde B-2GPI Ab'larının doğrudan arter trombozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde, B-2GPI / OxLig1 lipid kompleksi antikorları SLE ve APS'li hastalarda arteriyel tromboz ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir (Lopez ve ark 2004). B-2GPI hızlanmış ateroskleroz ve oksidatif stres ile ilişkilidir (Staub ve ark 2006). Ateroskleroz ile B-2GPI IgG Ab'u ilişkisi, bu antikorun aterom plağında bulunduğu günden beri bilinmektedir (George ve ark 1999). Plazmada OxLDL, OxLig-1 ve OxLig-2 ligandlar yoluyla B2-GPI'ya bağlanır. B2-GPI / OxLDL kompleksi enfeksiyon ve otoimmün hastalıkları olan hastaların periferik kanında bulunabilir ve bir aterojenik otoantijen gibi davranabilir. De Laat ve ark'nın 2009' da yapmış olduğu çalışmada yaşlı hastalarda miyokard infarktüs riski ile B-2GPI Ab düzeyleri karşılaştırılmış. Ortalama yaşı 56,4 olan 539 hasta ve ortalama yaşı 57,2 olan 611 kontrol grubu çalışılmış. Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların ortalama B-2GPI Ab plazma seviyesi (214 ug / mL) ile kontrol grubunun ortalama B-2GPI Ab plazma seviyesi (220 ug / mL) arasında fark bulunamamıştır. De Laat ve ark B-2GP ile tromboz ilişkisinin, bu proteinin birinci kısmına karşı gelişen antikorlarla ilişkili olduğunu, diğer kısımlarına karşı gelişen antikorlar ile ilgili olmadığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da B-2GP'inin birinci kısmına karşı gelişen Ig G tipi antikor düzeyleri çalışıldı. Berger v ark'nın 2014'de yapmış olduğu çalışmada arteriyel ve venöz hastalığı olanlarla, kontrol grubu arasında ölçülen B-2GPI/OxLDL antikorların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0.032$). Biz çalışmamızda hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 hastanın B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 217 U/mL ve kontrol grubuna dahil 62 katılımcının B-2GPI düzeylerinin median değeri 160 U/mL olarak bulunmuş ve bu değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p=0,006$). Bu anlamlı farklılık, MPN'lı hastalarda ortaya çıkan mikropartiküllerden salınan fosfolipidlerin B-2GPI ile etkileşimine, bağlı olduğu söylenebilir. Çalışmamızda hasta grubu

içerisinde tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 187 U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 242,5 U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,144$). ET'li hasta grubu içerisinde tromboz öyküsü bulunanlar için B2GPI Ab düzeylerinin median değeri 217 U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 250 U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,382$). Çalışmamıza PV'li hasta grubu içerisinde tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 169 U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 235 U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,228$). Robertson ve ark'nın 2007 de yaptığı çalışmada Bcr Abl (-) MPN'de trombotik olay öyküsü sıklığı açısından antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,14$). MPN'de oluşan tromboz farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Mikropartiküllerden doku faktörü ve fosfolipit salgılanması, trombosit aktivasyonu, lökosit ve nötrofil aktivasyonu, endotel aktivasyonu ve kronik inflamasyon mekanizmalardan bazılarını oluşturur. Mikropartiküllerden salınan fosfolipidlerin trombositleri ve endotelial hücreleri aktive etmesi trombozun oluşmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda fosfolipidlere bağlanan B-2GPI Ab'unun trombozu olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamasını, mikropartiküllerden salınan fosfolipid miktarının fazla olmamasına, hastaların lökosit hemogram ve trombosit değerlerinin mikropartikül oluşturacak kadar yüksek olmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

De Laat ve ark'nın 2009' da yaptığı bir çalışmada miyokard infarktüsü geçirenler ile kontrol grubu arasındaki B-2GPI Ab düzeylerinin sigara, alkol kullanımı, yaş ve cinsiyetle farklarına bakılmış ve istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta grubu içerisindeki 32 erkeğin B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 239 U/mL, 39 kadının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 214 U/mL olarak hesaplanmış ve bu değerler sonrası gruplar arasında De Laat

ve ark'nın çalışmasında olduğu gibi istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p=0,443$). Kontrol grubu içerisinde dahil edilen 55 kişinin cinsiyete göre B2GPI Ab düzeyleri karşılaştırıldığında 22 erkeğin B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 160 U/mL, 33 kadının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 155 U/mL olarak hesaplanmış ve bu değerler sonrası gruplar arasında De Laat ve ark'nın çalışmasında olduğu gibi istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p=0,443$).

ET'de, JAK2 V617F mutasyonunun arteriyel tromboz riskini artırdığı bulunmuştur (Tefferi ve Barbui, 2015). PV, daha JAK2 V617F mutant alel yükünün yüksek olması kaşıntı ve fibrotik dönüşümü ile ilişkilendirilmiştir (Tefferi ve Barbui, 2015). Genel olarak, meta-analizler JAK2 V617F mutasyonu olan ET hastalarında tromboz riski 1,8 kat daha fazla göstermiştir (Ziakas ve ark 2008). Giona ve ark'nın 2012'de yaptığı bir çalışmada da JAK2 V617F mutasyonunun, genç ET'li hastalarda tromboz riski açısından herhangi bir etkisi gösterilememiştir. PV'lı hastaların çok azında JAK2 V617F mutasyonu negatif olduğu için tromboz riski açısından karşılaştırmak mümkün değildir. Passamonti ve ark.'nın 2011'de yaptığı bir çalışmada PV'li hastalarda mutant JAK2 exon 12 mutasyonu ile JAK2 V617F mutasyonunun benzer tromboz riski taşıdığını göstermişlerdir. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda tromboz öyküsü bulunanlar ve bu bulunmayanlar için JAK2 V617F mutasyonu varlığı incelendiğinde, tromboz öyküsünün JAK2 V617F mutasyonu açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,707$). Çalışmamızda hasta grubundan JAK2 V617F mutasyonu ile B-2GP I Ab düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre mutasyonu olan 19 kişinin B-2GPI Ab düzeyleri median değeri 193 U/mL, mutasyonu olmayan 22 kişinin B-2GPI Ab düzeyi median değeri ise 209 U/mL 'dir. Bu değerlere göre JAK2 mutasyonu varlığının B-2GPI Ab düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p=0,615$). Robertson ve ark'nın 2007 de yaptığı çalışmada Bcr Abl (-) MPN'de trombotik olay öyküsü sıklığı açısından JAK2 V617F pozitif hastalarla

negatif hastalar karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.37$).

MPN'de lökosit yüksekliği ve nötrofil yüksekliği tromboz için risk faktörleri arasındadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, lökositozun trombotik / hemorajik olaylar için prediktif bir biyobelirteç olduğu öne sürülmüştür (Lim ve ark 2014). PV'lı hastalarda lökositin 15 K/uL'in üzerinde olması miyokard infarktüsü riskini artırdığı ECLAP çalışma grubu tarafından gösterilmiştir (Landolfi R ve ark 2007). Benzer sonuçlar çeşitli çalışmalarda ET'li hastalar içinde gösterilmiştir (Carobbio ve ark 2007, Tefferi ve ark 2007, Carobbio ve ark 2008, Finazzi ve ark 2012). Çalışmamızda hasta grubunda lökosit ve nötrofil sayısının tromboz öyküsü durumuna göre bir farklılık bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Buna göre trombozu bulunan 26 kişinin lökosit düzeylerinin median değeri 8,1 K/uL, tromboz öyküsü olmayanların median değeri 9,6 K/uL olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,057$). Tromboz öyküsü olan 26 kişinin nötrofil düzeylerinin median değeri 5,6 K/uL, tromboz öyküsü olmayanların median değeri 6,3 K/uL olup istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,154$). Yapılan çalışmalarda lökosit sayısının 11K/uL'in üzerindeki değerlerde tromboz riskinin arttığı belirtilmiştir (Lim ve ark 2014). Çalışmamızda lökosit düzeylerinin median değeri 8,1 K/uL olduğu için tromboz öyküsü ile anlamlı bir fark bulunamadığı düşünüldü. Eritrositozda eritrositlerin endotele doğru adhere olmaları tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (Wautier ve ark 2007). Çalışmamızda hemoglobin için tromboz öyküsü bulunanlarda median değer 13,7 g/dL, tromboz öyküsü olmayanların 13,9 g/dL'dir ve gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,980$). Çalışmamızda hematokrit için tromboz öyküsü olanların median değer % 40,1 iken, tromboz öyküsü olmayanların % 40,0 olup istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,800$). İstatistiksel farklılığın olmaması çalışmaya alınan hasta grubunun tromboz anındaki değerlerinin kullanılmaması ve hastaların tedavi altında

çalışmaya aldıklarından dolayı hemoglobin, hemotokrit ve lökosit değerlerinin düşmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

MPN'de trombosit sayısının yüksek olması tromboz komplikasyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir ve trombositlerin MPN'de spontan olarak toplanma eğilimi olduğu ortaya konulmuştur (McMahon ve Stein 2013). Çalışmamızda trombosit düzeyleri incelendiğinde tromboz öyküsü olanlarda median değer 399 K/uL iken, tromboz öyküsü olmayanlarda bu değer 483 K/uL'dir ve bu sonuçlar gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,15$). İstatistiksel farklılığın olmaması çalışmaya alınan hasta grubunun tromboz anındaki değerlerinin kullanılmaması ve hastaların tedavi altında çalışmaya aldıklarından dolayı trombosit değerlerinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kronik inflamasyonun kardiyovasküler risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. MPN'da tromboz oluşum mekanizmalarında kronik inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) kronik inflamasyon belirtecidir. Diğer inflamatuvar belirteçlerin aksine ucuzdur ve kolay elde edilebilen bir belirteçtir. Kardiyovasküler olayları ve mortalite tahmininde belirteç olarak kullanılabildiği gösterilmiştir (Taşoğlu ve ark 2014). Trombosit/lenfosit oranı (TLO) kronik inflamasyo için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ve NLO'dan daha duyarlıdır (Bhatti ve ark 2010, Kwon ve ark 2012). Çalışmamızda hasta grubunun tromboz öyküsü durumuna göre TLO incelendiğinde tromboz öyküsü bulunan 26 kişinin TLO median değerinin 213'tür. Tromboz öyküsü bulunmayan 43 kişinin median değerinin 241,4 olduğu görülmektedir. Bu değerlere göre tromboz öyküsünün TLO oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,137$). Çalışmamızda hasta grubunun tromboz öyküsü durumuna göre NLO incelendiğinde tromboz öyküsü bulunan 25 kişinin NLO median değerinin 2,6'dır. Tromboz öyküsü bulunmayan 43 kişinin median değerinin 3,1 olduğu görülmektedir. Bu değerlere göre tromboz öyküsünün NLO istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur ($p=0,472$). Bu istatistiki bulgunun kronik inflamasyonu olanlara göre anlamlı çıkmamasının sebebi MPN'nin

hematopoetik kök hücre transformasyonundan kaynaklanan ve fonksiyonel kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize bir hastalık olmasından dolayı bu NLO ve TLO değerlerinin MPN'nin trombozla ilişkisinde anlamlı olmayacağı düşünüldü.

Tanı sırasında kanama ET ve PV hastalarında hasta olmayanlara göre daha sık görülür. ET hastalarında kanama oranları %3-18, PV hastalarında kanama oranları % 3-8.1 arasında bildirilmiştir (Papadakis E. ve ark. 2010). Kanama eğilimi için mekanizma multifaktöriyel olduğu görülmektedir (McMahon ve ark 2013). Kanama anagrelid, antikoagülan ve antitrombositer tedavinin bir sonucu olabilir. ET ve PV'de kanama ile ilgili, özellikle trombosit defektlerine vurgu yapılmış. Trombositlerde glikoprotein ekspresyonundaki azalma primer hemostazda bozulma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Glikoprotein Ib ve IIb / IIIa ekspresyonunda azalma sonucu fibrinojene bağlanmada azalır ve kanamaya eğilim olur (McMahon ve ark 2013). Artmış trombosit sayısı tromboz için risk olmasına rağmen, trombositozun hemoraji ile ilişkili olduğunu artan kanıtlar mevcuttur (McMahon B ve ark 2013). Çalışmamızda hasta grubuna dahil edilen hastalarda kanama komplikasyonu olmadığı için, kanama komplikasyonu ile ilgili herhangi bir parametre ile istatistiki bir hesaplama yapılamamıştır. Daha geniş bir hasta grubunda çalışılırsa kanama komplikasyonu ve B-2GPI arasında ilişki incelenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bcr Abl (-) MPN'lerde tromboz ve kanama major mortalite ve morbitide nedenlerindendir. Bizim çalışmamızda Bcr Abl (-) MPN'de B-2GP'in birinci parçasında karşı gelişen antikor düzeylerinin tromboz komplikasyonları ile farkı olmadığı bulunmuştur. Fakat daha doğru bir değerlendirme yapabilmek için B-2GP'nin negatif yüklü yüzeylere bağlanan dördüncü ve beşinci parçasına karşı gelişen antikorların değerlendirmesi gerektiği söylenebilir. Bizim çalışmamızda JAK2 V617F mutasyonu ile B-2GPI Ab'ları arasında bir ilişki bulunamıştır. Bcr Abl(-) MPN'de lökosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleriyle tromboz öyküsü arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu ilişkiyi değerlendirmek için aktif tromboz anındaki değerlerinin kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünüldü. NLO ve TLO değerlerinin MPN'nin trombozla ilişkisinde kullanılmayacağı bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27(3):357-75.
- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arelano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinico-hematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012;119(6):1363-9.
- Amaral M, Favas C, Delgado Alves J. Persistency of low levels of anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein1 in thrombosis. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr;21(2):101-3. doi: 10.1016/j.ejim.2009.12.010. Epub 2010 Jan 13. PubMed PMID: 20206880.
- Arad A, Proulle V, Furie RA et al (2011) beta2 glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood* Jan 18. [Epub ahead of print]
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011; 28(6):761-75.
- Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, et al; AGIMM and IIC Investigators. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica* 2011;96(2):315–18
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122:2176–84.
- Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Initial bonemarrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood* 2012;119(10):2239–41
- Barcelos BB, Santos-Silva MC. Molecular approach to diagnose BCR/ABL negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(4):290-6.
- Barosi G, Lupo L, Rosti V. Management of myeloproliferative neoplasms: from academic guidelines to clinical practice. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(1):50-6
- Berger JS, Rockman CB, Guyer KE, Lopez LR. Proatherogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes in arterial and venous disease. *J Immunol Res.* 2014;2014:234316. doi:

- 10.1155/2014/234316. Epub 2014 Oct 28. PubMed PMID: 25405208; PubMed Central PMCID: PMC4227323.
- Bertina RM, Koeleman PB, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;
- Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200(2):197-203.
- Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L, Lewandowska M, Lehmann-Kopydłowska A, Kroll-Balcerzak R, Balcerzak A, Iwoła M, Michalak M, Komarnicki M. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):272-80. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.006. Epub 2014 Nov 15. PubMed PMID: 25559461.
- Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, Ravelli RB, Schouten A, Simmelink MJ, et al. Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J* 1999;18:5166-74.
- Bozzo M, Carpani G, Leo L et al. HELLP syndrome and factor V Leiden. *Eur Jour Gynecol Repr Biol* 2001
- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
- Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2009;37:1016–21.
- Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood* 2008;112:3135–7.
- Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, 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.

- Cervantes F, Passamonti F. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22:904–14
- Cervantes F, Pereira A. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. *Curr Opin Oncol* 2011;23(6):665-71.
- Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2006;132(2):244-5.
- Curtis CE, Grand FH, Musto P, et al. Two novel imatinib-responsive PDGFRA fusion genes in chronic eosinophilic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:77-81
- Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2009;33:67–73.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:1004-08.
- Davis RL, Konopka JB, Witte ON. Activation of the c-abl oncogene by viral transduction or chromosomal translocation generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. *Mol Cell Biol* 1985;5(1):204-13.
- de Laat B, de Groot PG, Derksen RH, Urbanus RT, Mertens K, Rosendaal FR, Doggen CJ. Association between beta2-glycoprotein I plasma levels and the risk of myocardial infarction in older men. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3656-61. doi: 10.1182/blood-2009-03-212910. Epub 2009 Aug 25. PubMed PMID: 19706887.
- Deng X, Liu X. Reevaluation of predictive value of ACL and anti-β2GP1 antibody for thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: from a perspective of a practical world. *Rheumatol Int*. 2012 Dec;32(12):3881-6. doi: 10.1007/s00296-011-2267-2. Epub 2011 Dec 23. PubMed PMID: 22193216.
- Department of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, University of New South Wales, St. George Hospital, 2 South Street, Kogarah, NSW 2217, Australia Received 7 July 2004; received in revised form 18 July 2004; Available online 11 September 2004

- Duchemin J, Ugo V, Ianotto JC, Lecucq L, Mercier B, Abgrall JF. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2010;126(3):238–42
- Ellis MH, Lavi N, Vannucchi A, Harrison C (2014) Treatment of thromboembolic events coincident with the diagnosis of myeloproliferative neoplasms: a physician survey. *Thromb Res* 134(2):251–54
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3):164-72.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2005;33(5): 523–30
- Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:571–81.
- Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia* 2012;26:716–9.
- Fruchtman S, Hoffman R. Essential Thrombocythemia. In Hoffman R, Benz E, Shattil S (Eds) *Hematology Basic Principles and practice*. Fourth edition. Elsevier 2005, 1277-329
- George FD. Microparticles in vascular diseases. *Thromb Res* 2008;122(Suppl 1):55–59
- George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J, et al. Immunolocalization of beta2-gpI (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999;99:2227–30.
- Giona F, Teofili L, Moleti ML, et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood* 2012;119(10):2219-27.
- Gisslinger H, Müllner M, Pabinger I, et al. Mutation of the prothrombin gene and thrombotic events in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia: a cohort study. *Haematologica* 2005;90(3):408–10
- Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(4):651-63.

- Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligson U, editors. *William's Hematology* McGraw Hill Co.:2001. pp:1697-714.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(9):903-14.
- Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36(1):93-9.
- Guerin J, Sheng Y, Reddel S, Iverson GM, Chapman MG, Krilis SA. Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Biol Chem* 2002;277:2644-49.
- Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. The diagnosis of BCR/ ABL-negative chronic myeloproliferative diseases (CMPD): a comprehensive approach based on morphology, cytogenetics, and molecular markers. *Ann Hematol* 2008 ; 87(1): 1- 10.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
- Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Barba P, Mata MI, González-Porras JR, Ferrer-Marín F, García-Gutiérrez V, Magro E, Moreno M, Kerguelen A, Pérez-Encinas M, Estrada N, Ayala R, Besses C, Pereira A; Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas GEMFIN). Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2015 Jun;94(6):911-8.doi:10.1007/s00277-015-2330-2. Epub 2015 Feb 14. PubMed PMID: 25680896.
- Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008;38(5):709-50.
- Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, de Groot PG. beta2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood*. 2007;110(5): 1483-1491.
- Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113(23): 5942-50.

- Itoh Y, Inuzuka K, Kohno I, Wada H, Shiku H, Ohkura N, et al. Highly increased plasma concentrations of the nicked form of beta(2) glycoprotein I in patients with leukemia and with lupus anticoagulant: measurement with a monoclonal antibody specific for a nicked form of domain V. *J Biochem (Tokyo)* 2000;128:1017—24.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Del-hommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144- 8.
- JensenMK, de Nully Brown P, Lund BV, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2000;110(1):116
- Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilen L, Wedel H et al Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med.* 2004 Aug;256(2):161-5.
- Kandiah DA, Sali A, Sheng Y, Victoria EJ, Marquis DM, Coutts SM, et al. Current insights into the bantiphospholipid Q syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects. *Adv Immunol* 1998;70:507-63.
- Kaushansky K. Hematopoietic growth factors, signaling and the chronic myeloproliferative disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17(6):423-30.
- Kiladjian JJ. The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 561-6
- Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, Mc-Master ML, Brown MR, Horne M, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood* 2004;103(11):4050-5.
- Klion AD. Recent advances in the diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:209-14.
- Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012;17(3):216-222
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446–52..

- Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost*. 1996 Nov;76(5):651-62.
- Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, Merrill JT, Fink CA. Anti-beta2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004;121:142-9.
- Lozier J, Takahashi N, Putnam FW: Complete amino acid sequence of human plasma B2-glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci USA*81:3640, 1984
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33.
- McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Feb;39(1):101-11. doi:10.1055/s-0032-1331153. Epub 2012 Dec 23. Review. PubMed PMID: 23264112.
- McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Feb;39(1):101-11. doi: 10.1055/s-0032-1331153. Epub 2012 Dec 23. Review. PubMed PMID: 23264112.
- McNally T, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. beta 2 glycoprotein-I inhibits factorXII activation on triglyceride rich lipoproteins: the effect of antibodies from plasma of patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1996;76:220-25.
- Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117(1): 47-53.
- Miyakis S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Beta 2 glycoprotein I--function in health and disease. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):335-46. Review. PubMed PMID:15507263.
- Moles-Moreau MP, Ternisien C, Tanguy-Schmidt A, et al. Flow cytometry-evaluated platelet CD36 expression, reticulated platelets and platelet microparticles in essential thrombocythaemia and secondary thrombocytosis. *Thromb Res* 2010;126(5): 394-96

- Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S33-6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.269. Epub 2012 Aug 24. Review. PubMed PMID: 22925530.
- Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl1:S33-6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.269. Epub 2012 Aug 24. Review. PubMed PMID: 22925530.
- Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol.* 2004 Dec;31(4):783-805,vii.
- Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88(7):2410-14.
- Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood Rev* 2010; 24(6):227–32
- Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood Rev* 2010; 24(6):227–32
- Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21(9):1960-3.
- Pardanani A, Tefferi A. Imatinib targets other than bcr/abl and their clinical relevance in myeloid disorders. *Blood.* 2004;104:1931-39
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(4):401-11.
- Passamonti F, Caramazza D, Mora B, Casalone R, Maffioli M. It is time to change thrombosis risk assessment for PV and ET? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Jun;27(2):121-7. doi: 10.1016/j.beha.2014.07.005. Epub 2014 Jul 18. PubMed PMID: 25189723
- Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117(10):2813-6.

- Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008;93(11):1645-51.
- Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120(2):275-84.
- Payandeh M, Zadeh FS, Zare ME, Mansouri K, Khodarahmi R, Alimoradi S, et al. Evaluation of common genetic disorders in myeloproliferative neoplasms. *IJHOSCR* 2011;5(3):16-20
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 No 15;88(10):3698-703.
- Prchal JF, Adamson JW, Murphy S, Steinmann L, Fialkow PJ. Polycythemia vera. The in vitro response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. *J Clin Invest* 1978;61(4):1044-47.
- Rahgozar S, Giannakopoulos B, Yan X, Wei J, Cheng Qi J, Gemmell R, et al. Beta2-glycoprotein I protects thrombin from inhibition by heparin cofactor II: potentiation of this effect in the presence of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1146-55.
- Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia* 2012;26(4):563–71
- Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012;158(4):453-71.
- Robertson B, Urquhart C, Ford I, et al. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: relationships with JAK2 V617 F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1679–85
- Robertson B, Urquhart C, Ford I, Townend J, Watson HG, Vickers MA, Greaves M. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: relationships with JAK2 V617 F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2007 Aug;5(8):1679-85. Epub 2007 May 21. PubMed PMID: 17596137.
- Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2002; 71(1):1–6

- Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Geer T, Müller P, Mittermüller J, et al. Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera. *Haematologica* 2009;94(3):414-8.
- Schousboe I, Rasmussen MS. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta 2 glycoprotein I and anti-beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1995;73:798-804.
- Schousboe I. Inositolphospholipid-accelerated activation of prekallikrein by activated factor XII and its inhibition by beta 2 glycoprotein I. *Eur J Biochem* 1988;176:629-36.
- Schultze HE, Heide K, Haupt H: Über ein bisher unbekanntes nieder molekulares B2-Globulin des Humanserums. *Naturwissenschaften* 48:719, 196
- Sheng Y, Reddel SW, Herzog H, Wang YX, Brighton T, France MP, et al. Impaired thrombin generation in h2-glycoprotein I null mice. *J Biol Chem* 2001;276:13817—21
- Shi W, Chong BH, Hogg PJ, Chesterman CN. Anticardiolipin antibodies block the inhibition by h2-glycoprotein I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb Haemost* 1993
- Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. {beta}2 Glycoprotein I ({beta}2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):713-23. doi: 10.1182/blood-2009-03-206367. Epub 2009 Oct 5. PubMed PMID: 19805618.
- Silver RT, Vandris K, Wang YL, Adriano F, Jones AV, Christos PJ, et al. JAK2(V617F) allele burden in polycythemia vera correlates with grade of myelofibrosis, but is not substantially affected by therapy. *Leuk Res* 2011;35(2):177-82.
- Soriano G, Heane M. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: new developments in biology with therapeutic implications. *Curr Opin Hematol* 2013;20(2):169-75.
- Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 200, 2003.
- Spivak JL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases: Introduction. In: Fauci A, Kasper D.L, Longo D.L, Braunwald E, Hauser S, Jameson J.L, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edition. 2008, 750-9
- Staub HL, Franck M, Ranzolin A, Norman GL, Iverson GM, von Muhlen CA. IgA antibodies to beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 104-106.

- Staub HL, Franck M, Ranzolin A, Norman GL, Iverson GM, von Muhlen CA. IgA antibodies to beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 104-106.
- Steinkasserer A, Estaller C, Weiss EH, Sim RB, Day AJ. Complete nucleotide and deduced amino acid sequence of human b2-glycoprotein I. *Biochem J* 1991;277:387-91.
- Sucak G, Haznedar R. Trombofili. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2000;5/2.
- Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds; International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, World Health Organization; 2008.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015 Feb;90(2):162-73. doi: 10.1002/ajh.23895. Review. Erratum in: *Am J Hematol.* 2015 Sep;90(9):849. PubMed PMID: 25611051.
- Tefferi A, Elliott MA, Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):553- 63.
- Tefferi A, Strand JJ, Lasho TL, Knudson RA, Finke CM, Gangat N, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera. *Leukemia* 2007; 21(9):2074- 5.
- Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1356- 63.
- Tefferi A. Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia 2013, www.up-to-date.com.
- Tefferi A. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth edition*. 2008;1352-60
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: the John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leuk Res* 2012;36(12):1481-89.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24(6):1128-38

- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3):285-93.
- Tefferi A. Primary Myelofibrosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2009. p. 2045-53.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(2):141-50.
- Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, Looser R, Dirnhofer S, Schwaller J, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood* 2008;111(8):3931-40.
- Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Marchetti M, et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2009; 94(7):911-918
- Václavík J, Szotkowski T, Hutyrá M, Kozák J, Lukl J, Táborský M. Development of Löffler's endocarditis in FIP1L1-PDGFRalpha positive hypereosinophilic syndrome despite continuous imatinib mesylate therapy and continuous complete remission. *Am J Hematol* 2010; 85(4):296-9.
- Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118(7):1723-35.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5(2):157-76.
- Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Rev* 2009;23(4):157-65.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21:1952-9.
- Vannucchi AM, Guglielmelli P and Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59:171-191.

- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7):2292-302.
- Wautier MP, El Nemer W, Gane P, et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. *Blood* 2007;110(3):894-901
- Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306 Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998
- Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ et al. JAK2 mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131: 208-13.
- Yoojoo Lim¹, Jeong-Ok Lee¹, Se Hyun Kim, JinWon Kim, Yu Jung Kim, Keun-Wook Lee, Jong Seok Lee, Soo-Mee Bang Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea 2015
- Ziakas PD. Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. *Haematologica* 2008;93(9):1412-4.

8. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Bcr Abl (-) Miyeloproliferatif Neoplazilerde Beta-2 Glikoprotein I Antikorumun Klinik Önemi

Hazırlayan: Dr. Mehmet Zahid Koçak

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi/KONYA 2015

Amaç: Bcr Abl (-) Miyeloproliferatif Neoplazilerde arteriyel ve venöz trombotik olaylar normal popülasyona göre yüksek oranda gözlenmektedir ve bu komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Beta-2 glikoprotein I antikoru otoimmün hastalıklarda trombozun önemli belirteçlerindendir. Bcr Abl (-) Miyeloproliferatif Neoplazilerde kalıtsal tromboz riskini dışlamak için, faktör V leiden mutasyonu ve protrombin G20210A, homosistein ve aktive protein C rezistansı çalışarak, tromboza kalıtsal yatkınlığı olmayanlarda Beta-2 glikoprotein I antikor düzeyinin bu hasta grubunda trombozla ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Hematoloji polikliniğine başvuran, kardiyovasküler risk faktörleri içermeyen, malignitesi olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, böbrek yetmezliği olmayan, 18 yaş üstü Bcr Abl(-) MPN olan 75 hasta ve 75 kontrol olmak üzere toplamda 150 kişi dahil edilmiştir. MPN'li hastalarda kalıtsal trombofili dışlanarak B-2GPI Ab'larının trombozla ilişkisini daha net olarak belirlemek için Faktör V leiden, Protrombin G20210, APCR ve homosistein çalışıldı. Kalıtsal olarak tromboza yatkınlığı olan ve çalışma kriterlerimize uymayan 4 hasta çalışmamızdan çıkartıldı. Kontrol grubundan çalışılan kanların sonuçlarına göre çalışma kriterimize uymayan 13 kişi çalışmamıza dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 hastanın B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 217U/mL ve kontrol grubuna dahil 62 katılımcının B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 160 U/mL olarak bulunmuş ve bu değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (p=0,006). Tüm katılımcılar için ise B-2GPI Ab median değeri 187 U/mL'dir. Çalışmamıza hasta grubu içerisinde dahil edilen 71 katılımcıdan 27 (%38)'inde tromboz öyküsü mevcutken 44 (%62)'ünde tromboz öyküsü bulunmamaktadır. Tromboz öyküsü bulunanlar için B-2GPI Ab düzeylerinin median değeri 187 U/mL iken, tromboz öyküsü bulunmayanlarda bu değer 242,5 U/mL'dir. Bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur (p=0,144).

Sonuç: Bcr Abl (-) MPN'lerde tromboz ve kanama major mortalite ve morbitide nedenlerindendir. Bcr Abl (-) MPN'de B-2GP'in birinci parçasında karşı gelişen antikor düzeylerinin tromboz

komplasyonları ile farkı olmadığı bulunmuştur. Fakat daha doğru bir değerdendirme yapabilmek için B-2GP'nin negatif yüklü yüzeylere bağlanan dördüncü ve beşinci parçasında karşı gelişen antikorların değerdendirimesi gerektiği söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Miyeloproliferatif Neoplaziler, Beta-2 glikoprotein I Antikoru, Tromboz, Hemoraji

9. SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

**Clinical Significance Of Beta-2 Glycoprotein I Antibodies in Bcr Abl (-)
Myeloproliferative Neoplasms**

MD. Mehmet Zahid Koçak
Department of Internal Medicine
Speciality İn Medicine Thesis/KONYA 2015

Objective: Arterial and venous thrombotic issues are seen more often in Bcr Abl (-) Myeloproliferative Neoplasms compared to normal population and these complications are the most significant reason of morbidity and mortality. Beta-2 glycoprotein I antibodies are very important indicators in autoimmune diseases. We aimed to show the relationship of thrombosis and the Beta-2 glycoprotein antibody level in patients who don't tendency to hereditary thrombosis by evaluating factor V leiden mutation and prothrombin G20210A, homocystein and activated protein C resistance to exclude hereditary thrombosis risk in Bcr Abl (-) Myeloproliferative Neoplasms (MPN).

Methods: A total of 150 subjects, 75 of them who applied to the Selçuk University Medical Faculty Internal Medicine–Haematology Policlinic, were free of cardiovascular risk factors, didn't have any malignancies, active infections or renal impairment, were 18 years old or above and had Bcr Abl (-) MPN and 75 controls were included to the study. Hereditary thrombophilia was excluded in patients with MPN and Factor V leiden, Prothrombin G20210, APCR and homocystein were evaluated to determine the relation between B-2GPI antibodies and thrombosis more clearly. 4 patients who had tendency to thrombosis hereditarily and didn't comply with our study criteria were excluded from our study. 13 subjects from the control group whose evaluated blood results didn't comply to our study criteria were excluded from our study.

Findings: The median value of B-2GPI antibody levels from the 71 patients who were included to the patient group in our study was found 217 U/mL and the median value of B-2GPI antibody levels from the 62 participant in the control group was found 160 U/mL and an istatically significant difference between these values was determined ($P=0.006$). The median value of B-2GPI antibody levels for all participants was 187 U/mL. While 27 of the 71 participants (38%) who were included to our study had thrombosis history, 44 participants (62%) didn't have thrombosis history. While the median value of B-2GPI antibody levels in subjects who had thrombosis history was 187 U/mL, this value was 242,5 in subjects without thrombosis history. There was no statistically significant difference between these values ($P=0.144$).

Results: Thrombosis and hemorrhage are major causes of morbidity and mortality in Bcr Abl (-) MPN's. The level of antibodies who counter develop in the Domain I of B-2GPIs in Bcr Abl(-) MPNs haven't been found different from thrombosis complications. But it's possible to say that the determination of antibodies who counter develop in the 4th and 5th part and connect to the cationic site of B-2GP is needed to make a more accurate evaluation.

Key Words: Myeloproliferative Neoplasms, Beta-2 glycoprotein I antibody, thrombsosis, hemorrhage

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet Zahid

Soyadı: KOÇAK

Doğum Tarihi: 04.11.1981

Doğum Yeri: KONYA-BOZKIR

İlkokul: Cumhuriyet İlkokulu, BOZKIR (1987-1992)

Ortaokul-Lise: Bozkır Anadolu Lisesi (1992-1999)

Üniversite: Meram Tıp Fakültesi (2000-2006)

Meslek Hayatı: İstanbul Şile112 (2006-2007), Ankara Türkiye Yüksek İhtisas hastanesi Biyokimya (2008-2010,2011-2012), Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D (2010-2011,2012-2015)

Yabancı Dil: İngilizce

Medeni Hali: Evli ve bir çocuk babası

11. EKLER

11.1 EK-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2015/1

Toplantı Tarihi : 06.01.2015

Karar Sayısı 2015/9 S.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Mehmet DAĞLI'nın, "Miyeloproliferatif Hastalıklarda Beta-2 Glikoprotein Düzeyinin Klinik Önemi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 22.12.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra: Doç.Dr. Mehmet DAĞLI'nın, "Miyeloproliferatif Hastalıklarda Beta-2 Glikoprotein Düzeyinin Klinik Önemi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLIĞIBİDİR
06/01/2015
Mehmet DAĞLI
Etik Kurul Başkanı