



**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**POLİSİTEMİA VERADA JAK2V617F MUTASYONUNUN KLİNİK  
SEYİR VE HASTALIK SONUÇLARINA ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Özlem KÖSE**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. İlhami BERBER**

**MALATYA 2024**



**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**POLİSİTEMİA VERADA JAK2V617F MUTASYONUNUN KLİNİK  
SEYİR VE HASTALIK SONUÇLARINA ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma Özlem KÖSE**  
**ORCID ID: 0000-0003-1412-8171**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. İlhami BERBER**

**MALATYA 2024**

# İÇİNDEKİLER

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....                                      | ii  |
| TEŞEKKÜR.....                                          | iv  |
| ÖZET .....                                             | v   |
| ABSTRACT.....                                          | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                   | ix  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                  | xi  |
| TABLolar DİZİNİ.....                                   | xii |
| 1.GİRİŞ .....                                          | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                 | 3   |
| 2.1. Polisitemia Vera.....                             | 3   |
| 2.1.1. Tarihçe .....                                   | 3   |
| 2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji .....                    | 4   |
| 2.1.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları .....         | 4   |
| 2.1.4. Tanıda Kullanılan Tetkikler.....                | 6   |
| 2.1.4.1. Periferik Kan Yayması.....                    | 6   |
| 2.1.4.2. Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi.....     | 6   |
| 2.1.4.3. JAK2 Mutasyonu .....                          | 6   |
| 2.1.4.4. Serum Eritropoetin Düzey .....                | 8   |
| 2.1.5. Tanısal Yaklaşım ve Tanı Kriterleri .....       | 8   |
| 2.1.5.1. Ayırıcı Tanı.....                             | 10  |
| 2.1.6. Tedavi .....                                    | 12  |
| 2.1.6.1. Flebotomi .....                               | 14  |
| 2.1.6.2. Antiplatelet Ajanlar.....                     | 14  |
| 2.1.6.3. Hidroksiüre .....                             | 14  |
| 2.1.6.4. İnterferon Alfa .....                         | 14  |
| 2.1.6.5. Pegile interferon alfa 2a .....               | 15  |
| 2.1.6.6. Busulfan .....                                | 15  |
| 2.1.6.7. Ruksolitininb.....                            | 15  |
| 2.1.6.8. Tüm Hastalara Uygulanan Tedavi .....          | 15  |
| 2.1.6.9. Düşük Riskli Hastalarda Uygulanan Tedavi..... | 15  |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 2.1.6.10. Yüksek Riskli Hastalarda Uygulanan Tedavi..... | 16 |
| 2.1.7. Komplikasyonlar ve Prognoz.....                   | 16 |
| 2.1.7.1. Prognoz .....                                   | 17 |
| 3.MATERYAL VE METOT.....                                 | 18 |
| 3.1. İstatistiksel Analizler .....                       | 18 |
| 4.BULGULAR.....                                          | 20 |
| 5.TARTIŞMA .....                                         | 32 |
| 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....                             | 40 |
| KAYNAKLAR .....                                          | 42 |
| EKLER.....                                               | 42 |
| EK-1. Etik Kurul Onayı .....                             | 55 |

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımda değerli fikirleri ile bana yol gösteren, tez sürecimde yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlhami BERBER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Bu zor ve stresli dönemim başta olmak üzere hayatımın her döneminde destekçim olan yol arkadaşım, eşim Harun KÖSE'ye ve hayatımızın neşesi canım oğlum Yağız Alp'e

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve aslında en büyük teşekkürün sahibi olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Fatma Özlem KÖSE  
MALATYA 2024

## ÖZET

### **Polisitemia Verada JAK2v617F Mutasyonunun Klinik Seyir Ve Hastalık Sonuçlarına Etkisi**

**Giriş:** Polisitemia Vera (PV) klonal hematopoezin örneklerinden biri olan miyeloproliferatif hastalıklardan biridir. Klonal çoğalma başta eritroid seri olmak üzere granülositik ve trombositik serideki her üç hücrenin anormal çoğalmasıyla karakterize bir durumdur.

**Gereç ve Yöntem:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde 01.01.2009-01.01.2024 yılları arasında takip edilen 99 PV tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastaların adı, soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, tanı anındaki risk skorlaması, tanı anında başlanan tedavi ve takiplerinde uygulanan en son tedavi, tanıdaki laboratuvar (hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit) değerleri, kan biyokimyası, serum EPO, LDH, abdomenin radyolojik görüntülemesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi verileri, JAK 2 gen mutasyonu sonuçları ve görülen komplikasyonları (tanı anındaki ve takipteki arterial ve venöz tromboz durumu) içeren bilgiler retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi.

**Bulgular:** JAK2 sınıflamasına göre tanı sırası dalak boyutu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. WBC değerleri bakımından JAK2V617F Allel yük sınıflaması ikili karşılaştırmalarda Pozitif %12.5-31 — Pozitif %78-100, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. JAK2 sınıflamasına göre bireylerin HGB, HCT, PLT, LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

**Sonuçlar:** Sonuç olarak JAK2v617F mutasyonu PV hastalığının ayrılmaz bir parçasıdır. Bizde çalışmamızda bu mutasyonun allel yük ve hastalığın diğer parametreleri arasındaki ilişkiyi açıklamaya ve hastalığın tedavisine etkisine araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda splenomegali ve WBC değerleri bakımından anlamlı bir ilişki bulunmuşken diğer parametreler ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. JAK2v617F alel yükünün uzun vadeli izlenmesinin klinik değeri üzerine yapılacak daha

fazla araştırma, prognoz çıkarımı yapma, izleme stratejilerine rehberlik etme ve tedavi planlarını tasarlama açısından değerli olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Polisitemia Vera, JAK2v617F mutasyonu, Splenomegali, Miyeloproliferatif Neoplazm



## ABSTRACT

### **Effect of JAK2v617F Mutation in Polycythemia Vera on Clinical Course and Disease Outcomes**

**Introduction:** Polycythemia Vera (PV) is one of the myeloproliferative diseases that are examples of clonal hematopoiesis. Clonal proliferation is a condition characterized by abnormal proliferation of all three cells in the granulocytic and thrombocytic series, especially the erythroid series.

**Material and Methods:** 99 patients diagnosed with PV who were followed up at İnönü University Faculty of Medicine Hospital Internal Medicine Hematology Clinic between 01.01.2009 and 01.01.2024 were included in the study. In the study, the patients' name, surname, protocol number, age, gender, risk scoring at the time of diagnosis, treatment started at the time of diagnosis and the last treatment applied during follow-up, laboratory (hemoglobin, hematocrit, leukocyte and platelet) values at diagnosis, blood biochemistry, serum EPO, LDH, Information including radiological imaging of the abdomen, bone marrow aspiration and biopsy data, JAK 2 gene mutation results and complications (arterial and venous thrombosis status at diagnosis and during follow-up) were retrospectively examined and recorded.

**Results:** A statistically significant difference was detected in spleen size distribution at diagnosis according to JAK2v617F Allele load classification. In terms of WBC values, a statistically significant difference was detected between Positive 12.5-31% - Positive 78-100% in pairwise comparisons of JAK2v617F Allele load classification. According to the JAK2 classification, no statistically significant difference was found between the HGB, HCT, PLT, LDH values of individuals.

**Conclusion:** In conclusion, JAK2v617F mutation is an integral part of PV disease. In our study, we aimed to explain the relationship between the allele load of this mutation and other parameters of the disease and to investigate its effect on the treatment of the disease. While a significant relationship was found in terms of splenomegaly and WBC values in our study, no significant relationship was found with other parameters. Further research on the clinical value of long-term monitoring of



JAK2V617F allele burden may be valuable for inferring prognosis, guiding monitoring strategies, and designing treatment plans.

**Keywords:** Polycythemia Vera, JAK2v617F mutation, Splenomegaly, Myeloproliferative Neoplasm



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                       |                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>DSÖ</b>            | : Dünya sağlık örgütü                                  |
| <b>PV</b>             | : Polisitemia Vera                                     |
| <b>HCT</b>            | : Hematokrit                                           |
| <b>HB</b>             | : Hemoglobin                                           |
| <b>EPO</b>            | : Eritropoetin                                         |
| <b>RBC</b>            | : Red Blood Cell                                       |
| <b>LDH</b>            | : Laktat Dehidrogenaz                                  |
| <b>ET</b>             | : Esansiyel Trombositopeni                             |
| <b>MF</b>             | : Miyelofibrozis                                       |
| <b>G-CSFG</b>         | : Granulocyte Colony-Stimulating Factor                |
| <b>GİS</b>            | : Gastrointestinal Sistem                              |
| <b>GM-CSF</b>         | : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör            |
| <b>HU</b>             | : Hidroksiüre                                          |
| <b>ASA</b>            | : Asetilsalisilik asit                                 |
| <b>AML</b>            | : Akut Miyeloid Lösemi                                 |
| <b>PVSG</b>           | : Polisitemi Vera Çalışma Grubu                        |
| <b>JAK2</b>           | : Janus tirozin kinaz 2 (JAK2) geni                    |
| <b>JAK-STAT</b>       | : Jak Signal Transducer and activator of transcription |
| <b>KML</b>            | : Kronik miyeloid lösemi                               |
| <b>MPV</b>            | : Maskeli polisitemia vera                             |
| <b>P<sup>32</sup></b> | : Radyoaktif işaretli fosfor                           |
| <b>PPVMF</b>          | : Post Polisitemia Vera miyelofibrozis                 |
| <b>PVSG</b>           | : Polisitemi Vera Çalışma Grubu                        |

|            |                       |
|------------|-----------------------|
| <b>RT</b>  | : Radyoterapi         |
| <b>FM</b>  | : Fizik Muayene       |
| <b>TPO</b> | : Trombopoetin        |
| <b>WBC</b> | : White Blood Cell    |
| <b>PLT</b> | : Trombosit           |
| <b>WHO</b> | : Dünya Sağlık Örgütü |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil No**

**Sayfa No**

**Şekil 2.1.** Polisitemi vera için tedavi stratejisi..... 13



## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                          | <b>Sayfa No</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> WHO'nun PV için tanı kriterleri 2016 .....                                             | 9               |
| <b>Tablo 4.1.</b> Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri.....                                       | 21              |
| <b>Tablo 4.2.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Yaşı ve Cinsiyet Karşılaştırılması .....                  | 24              |
| <b>Tablo 4.3.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Sırası Dalak Büyüklük Dağılımı<br>Karşılaştırılması ..... | 25              |
| <b>Tablo 4.4.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....               | 26              |
| <b>Tablo 4.5.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Tromboz Varlığı Karşılaştırılması.....                         | 27              |
| <b>Tablo 4.6.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Kia Retiküler Fibrozis >2 Dağılımı<br>Karşılaştırılması .....  | 28              |
| <b>Tablo 4.7.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Sırasında Tromboz Risk Durumu<br>Karşılaştırılması .....  | 29              |
| <b>Tablo 4.8.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Anında Tedavi Durumlarının<br>Karşılaştırılması .....     | 30              |
| <b>Tablo 4.9.</b> JAK2 Sınıflamasına Göre Mevcut Tedavi Durumlarının Karşılaştırılması..                 | 31              |

## 1.GİRİŞ

Polisitemia Vera (PV) klonal hematopoezin örneklerinden biri olan miyeloproliferatif hastalıklardan biridir. Klonal çoğalma başta eritroid seri olmak üzere granülositik ve trombositik serideki her üç hücrenin anormal çoğalmasıyla karakterize bir durumdur.

İlk olarak çoğalan eritrositer serideki hücre kitlesi ve hematokrit artışı; kaşıntı, eritromelalji gibi spesifik olmayan semptomlar oluştururken; mezenterik ve portal ven trombozu gibi spesifik belirtilere de sebep olabilir.

Artan hematopoetik hücrelerin değişim hızını sıklıkla beyaz hücre sayısı, trombosit sayısı ve lökosit akalen fosfatazdaki artış sayısı yansıtırken diğer spesifik olmayan bulgular da bu artışa eşlik edebilir.

Kemik iliği aspirasyon biyopsisi çoğunlukla her üç hücre serisinin tamamını içeren demir depolarını içermeyen hiperselüleriteyi gösterir. Splenomegali ve hipertansiyon PV'nin yaygın görülen klinik ve fizik muayene bulgularındandır (1).

Kronik miyeloproliferatif hastalıklara bakıldığında 9. Kromozomun kısa kolunun 617. Kısımındaki valinin yerini fenilalaninin almasıyla Janus kinaz 2 mutasyonu oluşmaktadır (JAK2V617F) (2). Bu mutasyon PV'nin komplikasyonlarında ve tanısında önemli bir yere sahiptir. Hastaların yaklaşık %97 'sinde bu mutasyon pozitif olarak bulunmaktadır (3).

Geri kalan %2-3 olguda ise JAK 2 exon 12 mutasyonları tespit edilmektedir (3).

PV tanısı aslında bir dışlanma tanısıdır. Sekonder polisitemiye neden olan doku hipoksisi veya çoğunlukla bir tümör zemininde artmış eritropoetin sebebiyle kırmızı kan hücresi kütesinin arttığı hastalıktan ayırt edilmesiyle tanı alır. Ek olarak kan laboratuvar değerlerinin çalışılması, kemik iliği incelemeleri ve genetik mutasyonların varlığına bakılarak tam tanısı konulur.

PV'nin tedavisinde ilk olarak flebotomi ve trombositoferez kullanılmaktadır (4). Sadece flebotomi ile uzun süre tedavi gören özellikle yaşlı hastalarda kronik demir

eksikliği anemisi ve trombotik komplikasyonların arttığı görülmüştür. Myelosüpresif tedaviler bu komplikasyonların görülme sıklığını azaltır ancak lösemi gibi malignitelerin çoğalmasına neden olur (5). Miyelosüpresif ajan olarak son yıllarda Hidroksiüre kullanılmaktadır. Yine tedavide kullanılan Antiplatelet ajanlar eritromelalajinin semptomlarına hafifletmede yardımcı olur.

PV de ortalama yaşam süresi 15 yıldır (6). Hastaların %10 ila %50'si, daha önce uygulanan tedaviden bağımsız olarak, postpolisitemik miyeloid metaplazinin takip ettiği bir aşamaya geçer. Sonunda ana problemler sitopeniler ve masif splenomegali olabilir (5).



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polisitemia Vera

#### 2.1.1. Tarihçe

PV ilk olarak 18. Yüzyılın (yy) sonlarında Vaquez tarafından tanımlanmış olup 19. yy'ının başlarında Osler tarafından yeni bir hastalık olarak belirtilmiştir (7). PV bir hastalık olarak tanımlandıktan sonra yapılan araştırmalar neticesinde ilk olarak ortaya çıkan eritrosit artışına lökosit ve trombosit artışı eşlik eder. Yani miyeloid serilerde hiperplazinin eşlik ettiği kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır (8). Bu hastalıkta miyelofibrozis görülmesi ve akut lösemi tablosunun gelişimi 19. yy. ikinci çeyreğinde tanımlanmıştır (9).

PV hastalığının kronik miyeloproliferatif hastalıklar grubu içerisinde yer alması 1951 yılında Dameshek tarafından literatüre kazandırılmıştır (10). William Dameshek PV ile kronik miyeloid lösemi (KML) arasında klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki benzerliklere dikkat çekerek bu hastalıkların birbiriyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Fialkow ve ark. (11). 1967-1981 yılları arası kronik miyeloproliferatif hastalıkların klonal kök hücre hastalığı temelinde biyolojik olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.

PV tedavisinde flebotominin kullanımı 20. yy. da Osler tarafından öne sürülmüştür(12,13). Lawrence intravenöz (iv) radyoaktif fosfor ( $P^{32}$ ) tedavisinin kullanımını denemiştir (14). Bu tedaviye kadar kemik, vertebra ve dalaklara yönelik radyoterapi (RT) tedavileri uygulanmıştır. Trombotik komplikasyonları azaltan alkileyici ve antimetabolik ajanlar 1950'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır (12). 1967 yılında PV çalışma grubu kurularak yapılan tedavilerin etkinliğini ve tedavi sonuçlarını araştırmıştır. PV çalışma grubu günümüzde halen bu hastalığın tedavisinde aktif olarak görev almaktadır.



### **2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji**

Polisitemi eritrosit kitlesindeki toplu artış olarak tanımlanmaktadır. PV ise eritroid serideki artışa ek olarak lökosit, trombosit ve bunların öncül hücrelerindeki artışların birikimiyle karakterize ek olarak splenomegalinin eşlik ettiği belli bir uyaran olmadan çoğalan kronik miyeloproliferatif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (15).

PV her yaşta görülebilmekle birlikte çocuk ve ergenlerde daha nadir olup, erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir. PV kronik miyeloproliferatif hastalıklar içerisinde en sık görüleni olup yıllık görülme sıklığı 100000 de 0,01 ile 2,61 arasında değişmektedir (16). Ancak toplumda asemptomatik olarak seyreden hasta kitlesi nedeniyle tanı almayan hasta grubu da olduğu düşünülmekte ve toplumda daha sık seyrettiği öngörülmektedir. PV tanısı ortalama 61 yaşında konulmaktadır (17). PV erkeklerde ve kadınlarda benzer insidanda görülse de yapılan bazı çalışma gruplarında erkeklerde biraz daha sık rastlanılmaktadır. Genelde ileri yaş hastalığı olarak ortaya çıkmaktadır. 30 yaş altı bildirilen olgu sayısı literatür de nadirdir ve sık olarak ırksal açıdan doğu Avrupa Yahudilerinde gözükmemektedir (16,18).

### **2.1.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları**

PV hastalığında klinik bulgular oldukça geniş yelpazede olup non-spesifik semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Klinik bulguların oluşması miyeloproliferatif bir hastalık olması nedeniyle eritrosit, lökosit ve trombosit gibi kan hücrelerinin çoğalarak kan hiperviskositesinde artış, total kan hacminin artması gibi nedenlerle hemodinamik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nonspesifik bulgular arasında kulak çınlaması, baş dönmesi, baş ağrısı, görme bozukluğu, halsizlik parmaklarda hipoestezi, nefes darlığı gibi semptomlar sayılabilir (19). Yukarıda bahsedilen nonspesifik semptomlar nedeniyle PV hastalığı ayırıcı tanılarda mutlaka akılda tutulması gereken bir hastalıktır.

Yine de bunlar gibi spesifik olmayan bazı şikayetler ile dahiliye polikliniğine başvuran bir hasta için bizi PV yönünde şüphelendirmelidir. Banyo sonrası olan kaşıntı PV hastalığı için tipiktir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında görülebilen bu bulgu tedavi sonrası düzelmeyebilir. Kaşıntı genel olarak su teması sonrası olduğu için buna

akuajenik pruritusta denilmektedir (20). Pruritusun mekanizmasında vasküler stazın etkili olduğu bilinmektedir. Aspirin kullanımının kaşıntıyı azaltması da prostoglandilerin patogeneizde rol aldığını gösteren kanıtlardan biridir (21). Kaşıntıdan sonra sık görülen diğer semptomlar arasında kronik halsizlik ve yorgunluk yer almaktadır. Gece terlemeleri, kemik ağrıları, kilo kaybı gibi semptomlar enfeksiyon ve diğer malignensilerde sık olmasına rağmen PV hastalarında yakınmaları arasında yer alır.

Hastaların yaklaşık olarak %40'ında splenomegali görülmektedir. Splenomegali gelişimi PV hastalığı için ilerlemiş bir tablo olduğunun belirtici olabilir (22). Ayrıca tromboz, inme, kalp krizi gibi tıbbi öyküsü olan hastalarda, altta yatan neden olarak makrovasküler tutulumu olan bir PV hastalığı olabilir. Açıklanamayan bir tromboz varlığında özellikle intraabdominal venöz trombozda PV hastalığı akla gelmelidir. Hepatik ven trombozunun en sık nedeni de PV hastalığıdır (20). PV hastalığında hepatic ven trombozu bazen ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Venöz trombozdan başka arteriyel trombozlarda görülmektedir.

Ayrıca tromboz dışında kanamalarda yaklaşık %20 olarak görülebilir. Bu daha çok hiperviskoziteye bağlı endotelial hücre hasarı ile vasküler staz ve edinsel tip Von Willebrand hastalığının gelişimiyle olur.

PV'nin diğer semptomları arasında eritromelaljiye yüksek oranlarda bulunmaktadır. Eritromelalji ayaklarda ve ellerde solgunluk, siyanoz ve eritemin eşlik ettiği yanıcı ve batıcı tarzda ağrıdır. PV da esansiyel trombositopenideki gibi geçici görme bozuklukları ortaya çıkabilir (23).

PV de Gastrointestinal (GİS) semptomlarda non-spesifik olarak gözükabilir. Yapılan gastroduodenal girişimlerde ortaya çıkan peptik ülser, gastrit, duodenal erezyonlar gibi bulgular gözükabilir. PV hastalığındaki kan viskozitesindeki değişimler midedeki histamin salınımında değişikliklere yok açarak ayrıca kan akışındaki azalma kaynaklı gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkmaktadır (23).

PV de fizik muayenede karaciğer ve dalak boyutlarında artış, yüzde kızarıklık, ellerde, eritem ve yanma hissi gibi bulgular da mevcuttur.

#### **2.1.4. Tanıda Kullanılan Tetkikler**

PV hastalığı çoğu hastada rastgele yapılan tam kan sayımı ile insidental olarak ortaya çıkmaktadır. Tanıda kullanılan tetkikler daha çok kan tetkikleri ve genetik mutasyonlardan oluşmaktadır.

##### **2.1.4.1. Periferik Kan Yayması**

Yaymadaki bulguların hastalığın her evresinde farklılık gösterebileceği için periferik yayma bulguları normal olarak değerlendirilebilir ve bu durumun hastalığın tanısını koymada zorluklara yol açabilir. Periferik yaymada karşımıza trombositoz, enfeksiyon olmadan nötrofil hakimiyetinde olan lökositoz görülebilir (24). Toplam WBC (White Blood Cell) sayısı hastalığın aktivitesi hakkında net bilgi vermez, çünkü lenfosit ve monosit artışı olmadan nötrofil artışı olmaktadır.

##### **2.1.4.2. Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi**

PV'de kemik iliği aspirasyonu tipik olarak granülopoez ve megakaryopoezde orta ila belirgin artışla birlikte belirgin derecede artmış eritropoez şeklinde ortaya çıkar; büyük lobüllü çekirdeklere sahip büyük formlar da dahil olmak üzere geniş ölçüde değişken megakaryosit boyutu ve demir depoları olmayan hücreler mevcuttur (3). Kemik iliği biyopsisi hipersülüriteyi, hematopoezin üç soylu genişlemesini ve normoblastik eritropoezi gösterir. Megakaryositler, çoğunlukla düzeni bozuk veya azalmış çekirdek lobülasyonuna sahip büyük formların hâkim olduğu, boyut olarak artan çeşitlilik gösterir ve megakaryosit kümeleri yaygın olarak bulunur ve az sayıda hastada retikülin liflerinin miktarıda artar.

##### **2.1.4.3. JAK2 Mutasyonu**

Polisitemi vera (PV), klonal eritrositoz ile karakterize edilen JAK2 mutasyonlu miyeloproliferatif bir neoplazmadır (25). Tanı alan hastaların yarısından çoğunda JAK2 mutasyonu haricinde başka mutasyonlarda bulunmaktadır. Bunlardan en sık görüleni TET2 ve ASXL1'dir. Hastalık seyrini kötü etkileyen mutasyonlar arasında U2AF1, RUNX1, IDH2 ve SRSF2 bulunur ve bunların birlikte görülme sıklığı %10 civarındadır

(25,27).

2005 yılında JAK2V617F mutasyonunun keşfi neredeyse tüm PV'lerin temelinde yer aldığını ve hastalığın tanı kriterleri, patofizyolojisini ayrıca hedeflenen tedavilerin temelini oluşturduğu görülmüştür (25,26). Hastaların %98'inde JAK2V617F ve JAK2 Ekzon-12 mutasyonu mevcuttur. PV'li hastalardaki mutasyonlardan %96 sırasıyla JAK2V617F oluştururken %2-3 ü JAK2 Ekzon-12 mutasyonu oluşturur (25, 28, 29).

JAK2, hematopoetik progenitor hücrelerin siklusunda önemli bir rol alan tirozin kinaz familyasından bir moleküldür. Eritropoetin, trombopoetin ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün uyarılarını aktarmayı sağlayan reseptörlerin üretiminde rol alır. Böylece hematopoetik moleküllerin ve sitokinlerin sinyalizasyonunda görev alır (30,31). Normal hematopoezde Epo Growth Faktörü'nün kendi reseptörüne ve Trombopoetin Büyüme Faktörü'nün kendi reseptörüne bağlanmasıyla normal şartlarda JAK-STAT (Signal Transducer and activator of transcription) yolağı spesifik olarak aktive olmaktadır. JAK2 ayrıca çoğalmayı aktif etmek için veya hücre ölümünü azaltmak için büyüme faktörleri olan Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) ve Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)'lerini uyarmasıyla da aktif hale gelmektedir (30,33). Böylelikle hücre proliferasyonu uyarılmakta veya apoptotik programlanmış hücre ölümü durdurulmaktadır. JAK2 geninin 617. aminoasit bölgesindeki valin sayesinde bu yolak pasif halde tutulmaktadır. Bu bölgede valin yerine fenilalanin gelmesiyle pasif gen bölgesi aktifleşmektedir. Aktive olan JAK2 geni daha sonra STAT ailesi transkripsiyon faktörlerini fosforilasyonla aktive edip hücre çoğalmasına ve farklılaşmasına yol açar (34,35). PV de rol alan iki ana mutasyondan JAKV617F ve JAK2 ekzon 12 mutasyonları JAK/STAT yolağının aktivasyonu ile bağlantılıdır ve EPO, TPO, G-CSF veya GM-CSF yokluğunda aşırı hematopoetik çoğalmaya yol açar (2,36). Negatif feedback mekanizmasının ortadan kalkmasıyla büyüme faktörlerinden bağımsız olarak JAK-STAT yolu aktive olmaktadır. Sonuç olarak Eritropoetin (EPO), Trombopoetin (TPO), G-CSF veya GM-CSF gibi büyüme faktörlerine gerek kalmadan hematopoetik hücre çoğalması yoğun bir şekilde olmaktadır. Eritrositoz, lökositoz ve trombositozun yanı sıra PV hastalarında klinik özelliklerin oluşumunda da bu yolağın hiperaktivasyonu suçlanmaktadır (2,37).

JAK/STAT yolağındaki aktivasyon aynı zamanda PV ilişkili inflamasyona ve

bunun sonucunda ortaya çıkan semptomlara neden olur. PV'li hastalarda inflamatuvar sitokin seviyeleri de artış gösterir (38,39).

#### **2.1.4.4. Serum Eritropoetin Düzey**

Eritropoetin, normal fizyolojide RBC (Red Blood Cell) progenitörlerinin çoğalmasının ve farklılaşmasının birincil sağlayıcı gücüdür. İnsanlarda dolaşımdaki EPO'nun %90'ı, hipoksiye karşı fizyolojik bir tepki olarak böbrekler tarafından üretilir (40).

Primer ve sekonder eritrositozların ayırıcı tanısında serum eritropoetin (EPO) düzeyine bakılır. Serum EPO'nun ölçümü, polisiteminin birincil nedenleri (düşük veya EPO yok) ve ikincil nedenleri (yüksek EPO) arasında ayırım yapmak için önemlidir. PV de EPO düzeyi düşüktür ve tedavi sonrasında da düşük olarak devam eder (41). Polisitemili hastada serum EPO seviyesinin düşük olması veya EPO'nun olmaması, PV veya diğer MPN(Miyeloproliferatif Neoplazm) tanısı için nispeten spesifikdir.

Ayırıcı tanıları arasında "kan dopingi" (atletik performansı arttırmak için otolog transfüzyon), EPO reseptöründeki aktive edici bir mutasyona bağlı nadir konjenital polisitemi vakaları ve ara sıra böbrek nakli sonrası eritrositozu olan hastalar yer alır (42,44).

#### **2.1.5. Tanısal Yaklaşım ve Tanı Kriterleri**

PV tanısı koyulurken doktor öncelikle ikincil eritrositoz sebeplerini dışlamalıdır. İkincil nedenler elendikten sonra PV tanısı Polisitemi Vera Çalışma Grubu (PVSG) tarafından tarif edilen minör ve majör kriterlerin sağlanması ile konulur. Birçok yeni tanı kriterleri olmasına rağmen bu kriterler PV hastalığının tanı kriterlerinin temelini oluşturmaktadır (45).

PV tanısı çoğu zaman başka bir nedenle rutin kontrollerde alınan tam kan sayımı ile şüphelenilerek konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan PV'li hastadaki laboratuvar bulguları tanımlanmıştır (46,47).

- Hemogloblin (HB) >16,5-18,5 g/dL – % 73
- Toplam beyaz kan hücresi (WBC) sayısı>10.500/microL –% 49

- Platelet (PLT) sayısı > 450.000/microL – yüzde 53; trombosit sayısı >1 milyon/microL – %4
- Lökoeitroblastik kan yayması –% 6
- Yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) – %50
- JAK2 mutasyon pozitifliği – % 97-98
- Anormal karyotip – %12
- Anormal serum eritropoietin seviyesi – % 81
- Endojen eritroid koloni oluşumu – % 73

WHO'nun tarihi süreçte oluşturduğu birçok tanı kriteri bulunmaktadır.2016 yılında yapılan tanı kriterleri güncelliğini korumaktadır.

**Tablo 2.1.** WHO'nun PV için tanı kriterleri 2016 (tanı, tabloda listelenen üç ana kriterin hepsinin veya ilk iki ana kriter artı küçük kriterin sağlanmasını gerektirir) (48).

---

#### Major kriterler

---

1. Hb erkek cinsiyette >16,5 g/dL veya kadın cinsiyette >16,0 g/dL veya hematokrit erkeklerde>%49 veya kadınlarda>%48 veya kırmızı kan hücresi kütlesi ortalama normal öngörülen değerin>%25 üzerinde olması
  2. Kemik iliği biyopsisi, belirgin eritroid, granülositik ve atipi olmaksızın pleomorfik, erişkin megakaryositlerde çoğalma dahil olmak üzere üç seri kan hücresinde artış ile yaşa göre ayarlanmış hiperselüleriteyi göstermektedir \*
  3. JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonunun varlığı \*\*
- 

#### Minör kriter

---

1. Serum eritropoietin düzeyinin düşük olması veya hiç olmaması
- 

- \* Sürekli mutlak eritrositozu olan (erkeklerde hemoglobin >18,5 g/dL veya kadınlarda >16,5 g/dL ve hematokrit değerleri erkeklerde>%55,5 veya kadınlarda>%49,5) hastalarda kemik iliği biyopsisi gerekmeyebilir. Bununla

birlikte, başlangıçtaki Miyelofibrozis (MF) (hastaların %20'sinde mevcuttur) yalnızca kemik iliği biyopsisi ile tespit edilebilir ve bu bulgu, aşikâr miyelofibroze (PV sonrası miyelofibroz) doğru daha hızlı bir ilerlemeyi tahmin etmemizi sağlar.

- \*\* JAK2V617F (hassasiyet seviyesi <%1) ve *CALR* ve *MPL* (hassasiyet seviyesi %1–%3) için yüksek hassasiyetli testlerin kullanılması önerilir; JAK2 mutasyonu olmayanlarda, kanonik olmayan *JAK2* mutasyonlarını aramayı düşünün.

WHO 2016 yılında yaptığı güncel tanı kriterlerindeki hedefi Hb alt değerinin 18,5 gibi yüksek olması nedeniyle 16,5-18,5 gibi ara değerlerdeki PV'li hastaları kapsamamaktaydı. Bu durum maskeli polisitemia vera (MPV) olarak tanımlanmaktaydı (49,50). MPV tanısının gözden kaçması ya da çoğunlukla trombositoz eşlik etmesi nedeniyle yanlışlıkla Esansiyel Trombositopeni (ET) tanısı alması sonucu doğru tedavi alamaması, maskeli olmayan PV'ye göre trombosit sayısındaki artışın sebep olduğu kalp damar sistemini tutan tromboz komplikasyonlarının daha fazla olması (51,52), miyelofibrozis ve akut lösemiye daha hızlı ilerleme (53,54) gibi sebeplerden ötürü WHO 2016 kriterlerinde Hb alt sınırı düşürülmüştür. Kemik iliğinin form, yapı ve şekil özellikleri MPV ve maskeli olmayan PV'de oldukça benzerdir (49); bu nedenle 2008'de minör kriter iken 2016'da majör kriter yapılmıştır (55).

#### 2.1.5.1. Ayırıcı Tanı

PV'nin diğer eritrositoz yapan sebeplerden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Tam kan sayımında eritrosit kütlelerinde artış yapan birçok neden bulunmaktadır. Polisitemi mutlak ve rölatif olarak ikiye ayrılır. Vücutta sıvı kaybına bağlı olarak plazma miktarındaki azalma eritrosit konsantrasyonunda artışa yol açarak rölatif polisitemi yapar. Mutlak polisitemi ise primer ve sekonder nedenlerden oluşur. PV'nin sekonder nedenlerden ayırıcı tanısı yapılırken serum EPO düzeyi ve oksijen satürasyonu bakılması önemlidir. PV de EPO düşük ve artış göstermezken, sekonder polisitemi de düşük gözlenmez. Ayrıca kronik hipoksi de sekonder polisitemi yapacağı için oksijen satürasyonuna bakılmalıdır ve %92'nin altında olması durumunda akciğer ve kalp kaynaklı sebepler araştırılmalıdır.

PV harici eritrositoz nedenleri:

### **Konjenital Eritrositoz**

- Yüksek oksijen-afiniteli hemoglobin
- 2,3-Bifosfoglisarat mutaz eksikliği
- EPO reseptör mutasyonu
- Chuvash eritrositozu (Von Hippel-Lindau mutasyonu)
- Diğer konjenital nedenler

### **Sekonder (kazanılmış) Eritrositoz**

- Hipoksi nedenli ve EPO ilişkili

- Masif obezite
  - Kronik akciğer hastalıkları
  - Sağdan-sola kardiyo-pulmoner vasküler şant
  - Karbon monoksit zehirlenmesi
  - Sigara içen eritrositozu
  - Hipoventilasyon sendromları (uyku-apne sendromu)
  - Yüksek rakımda yaşama
  - Lokal renal hipoksi
  - Renal arter stenozu
  - Son dönem böbrek yetmezliği
  - Hidronefroz
  - Renal kistler (polikistik böbrek hastalığı)
- EPO yapımını artıran tümörler;
- Hepatocellüler karsinom
  - Renal hücreli karsinom
  - Renal kistler



- Cerebellar hemanjiyoblastoma
- Paratiroid karsinomu ve adenomu
- Uterus leiomyomları
- Feokromositoma
- Meningiyoma

- EPO üreten böbrek kaynaklı lezyonlar:

- Kistler, hidronefroz, renal arter stenozu, distal renal tübüler asidoz (nadir)], Renal transplant sonrası (bazı olgular EPO' dan bağımsız)

- Eksojen EPO

- İlaçlarla ilişkili
- Androjen preparatları ile tedavi
- Postrenal transplant eritrositozu

### **İdiopatik Eritrositoz**

#### **2.1.6. Tedavi**

PV için tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavinin temelini flebotomi ve ilaçlar oluşturur. PV'de tromboz riski mortalite ve morbiditenin büyük çoğunluğunu oluşturur. Flebotomi trombotik komplikasyonlar nedeniyle oluşan erken ölümü önlemek amacıyla kullanılırken ilaçların amacı flebotominin anti-trombotik etkinliğini tamamlamaktır. Tedavinin amacı trombotik olayları önlemek ya da en aza indirmektir. Trombotik olaylar arasında arteriyel venöz tromboz, periferik arter tıkanıklığı, serebrovasküler olaylar, miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli ve derin ven trombozu örnek olarak verilebilir. Tedavi yönetimi yaşa ( $\text{yaş} < 60$ ,  $\text{yaş} \geq 60$ ) ve geçirilmiş tromboz öyküsüne dayanan risk sınıflanmasına göre gruplandırılarak yapılmaktadır (23).

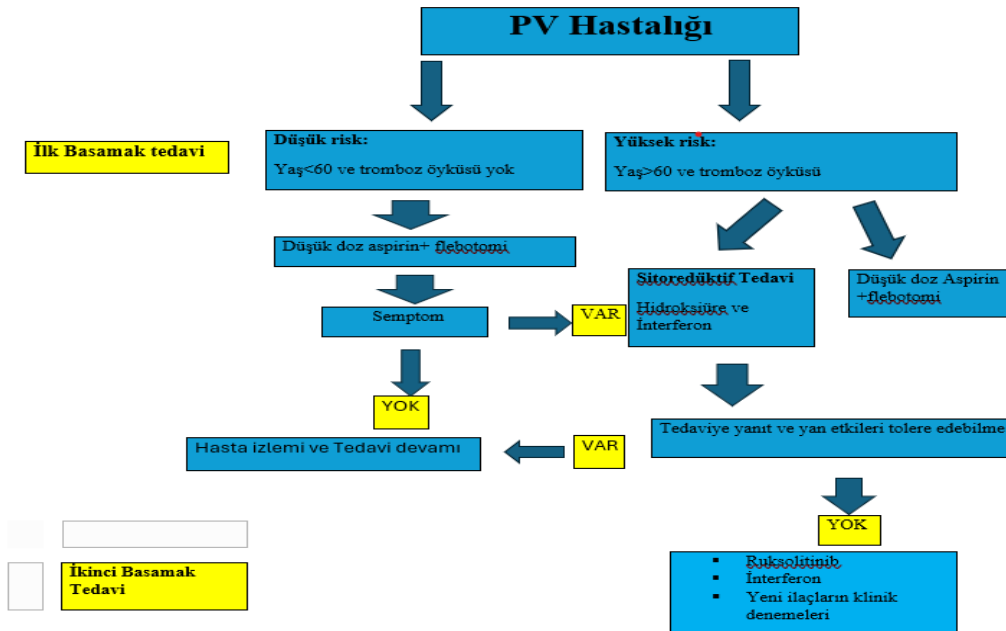
PV tedavisi, flebotomi veya sitoredüktif ajanlar yoluyla eritrosit konsantrasyonunu hızla azaltmaya ve kardiyovasküler risk faktörlerini düzelterek ve antiplatelet ajanlar kullanarak tromboz riskini azaltmayı amaçlar.

Tedavinin amaçları aşağıdaki gibidir:

- Tromboz ve kanama riskini azaltma
- Semptomları düzelterek hastanın hayat kalitesini artırma
- Miyelofibroz ve akut lösemiye dönüşüm riskini azaltmak
- Hematokrit düzeyini %45'in altında tutarak yeterli kontrolü sağlama.

Doğru bir tedavi algoritması oluşturmak için hastaları belirli kategorilere ayırmamız gerekir:

- Düşük riskli grup: Yaş < 60, tromboz öyküsü yok: Düşük dozda aspirin (40-100 mg) yanı sıra hematokriti %45'in altında tutmak için flebotomi kullanılması önerilir.
- Yüksek riskli grup: Yaş ≥ 60 ve/veya tromboz öyküsü: Flebotomilere ve düşük dozda aspirinin yanı sıra hidroksiüre ilave edilir. Hidroksiüreye direnç olması durumunda interferon alfa, busulfan veya ruxolitinib kullanımlarını düşünülebilir.



Şekil 2.1. Polisitemi vera için tedavi stratejisi. (56)

#### **2.1.6.1. Flebotomi**

Flebotomi ve eritrositoferez, eritrosit kütle ve hacminde düşme sağlayan bir yöntemdir. Daha yüksek kan eritrosit ve trombosit seviyeleri tromboz riskini artıracığından, flebotomi ile sağlanmak istenen kadınlarda Hct  $\leq$  %42 ve erkeklerde  $\leq$  %45 seviyelerine ulaşmak için haftada iki kez 450-500 mL venöz kan veya ileri yaşta veya kalp hastalığı olanlarda 200-250 mL venöz kan alınır. Flebotominin tedavi olarak kullanmasının splenomegali, kaşıntı veya miyeloproliferatif aktivite üzerinde herhangi bir etkisi olmaksızın tedavinin ilk 2 yılında yüksek oranda arteriyel ve venöz tromboz riskini arttırdığı bulunmuştur (57).

#### **2.1.6.2. Antiplatelet Ajanlar**

Herhangi bir kan cıvıtıcı ilaca karşı kanama veya gastrointestinal sistem (GİS) yan etkisine bağlı kontrendikasyon yoksa, vücuttaki trombozun önlenmesi için flebotomi veya sitoredüktif tedaviyle ilişkili olarak 40-100 mg/gün dozlarında aspirin önerilir (57).

#### **2.1.6.3. Hidroksiüre**

Önerilen doz 15-30 mg/kg/gün olup, risk faktörlerine ve hastaya bağlı olarak tedavi özelleşmektedir. Yapılan bir çalışmada hidroksiüreye (HU) karşı ortalama 6 yıl içinde yaklaşık %10'u direnç geliştiği gösterilmiştir. GİS yan etkileri, maleolar veya oral aftlar sık komplikasyonlarından (56,57).

#### **2.1.6.4. İnterferon Alfa**

Başlangıç dozu haftada 3 kez subkutan (sc) olarak 3 milyon ünitedir; tedaviye gerekli cevap alınması durumunda 4 ay sonra doz 1 milyon üniteye düşürülebilir, iyi cevabın devam etmesi halinde ise sonraki 2 ayda (aralığı 1,5-9 milyon 3 kez/hafta) şeklinde yapılabilir. Fakat vakaların bir kısmında yan etkiler nedeniyle tedaviyi durdurmak gerekebilir. Hastaların %75'inde kaşıntı semptomuna etkisi vardır (58,60).

#### **2.1.6.5. Pegile interferon alfa 2a**

Hematolojik kontrollerde yeterli düzeyde düzelme için ilacın doz ayarlamaları uygun olarak yapılır ve bu da ilacın tolere edilebilirliğini artırır. Böylece daha etkili bir tedavi sağlanmış olur. Normal idame dozu 45-180 mcg/haftadır. İnterferon Alfa ile karşılaştırıldığında daha düşük toksisite, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha düşük uygulama sıklığı gösterir.

#### **2.1.6.6. Busulfan**

Başlangıç dozu 2 mg/gün 'dür. HU veya interferon alamayan hastalar için ikinci basamak ilaç olarak kabul edilir. Medüller aplazi ve lösemik yan etkileri olduğundan ilaç kullanımına dikkat edilmelidir (61).

#### **2.1.6.7. Ruksolitinib**

Özellikle miyelofibrozis gelişen hastalarda etkili bir tedavi olarak kullanılan JAK2 inhibitörüdür. Hidroksiüreyi tolere edemeyen hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. HBV-DNA yükünü arttırdığı için Hepatit B taşıyıcısı olan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir (62).

#### **2.1.6.8. Tüm Hastalara Uygulanan Tedavi**

PV tanılı tüm hastalara risk faktörüne bakılmaksızın  $Hct < \%45$  olacak şekilde flebotomi yapılması ve kontrendikasyon yoksa aspirin 81 mg günde tek doz verilmesi önerilmektedir.

#### **2.1.6.9. Düşük Riskli Hastalarda Uygulanan Tedavi**

Rutin olarak düşük riskli hastalara sitoredüktif tedavi önerilmemektedir. Bu hastaların izleminde flebotomi uygulaması ve aspirin kullanımının yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak flebotomi ve aspirin tedavisi hastaların el, ayak yanması, kaşıntı gibi semptomlarında yeterli düzelme sağlamamaktadır. Bu nedenle seçilmiş hastalara klinik ile korele edilerek sitoredüktif tedavi verilmesi düşünülebilir.

#### **2.1.6.10. Yüksek Riskli Hastalarda Uygulanan Tedavi**

PV tanılı hastaların tedavisinde geçmişten günümüze kadar gelen tedavi sürecinde HU (başlangıç dozu günde iki kez 500 mg), yüksek riskli yaşlı (60 yaş üstü) hastalarda tercih edilen ilk basamak sitoredüktif ilaç olarak bilinmektedir. HU tedavi dozu hastaların trombosit ve hematokrit değerlerine göre ayarlanır. Peg-IFN, (pegasys için haftalık 45 µg SC enjeksiyon başlangıç dozu veya ipginterferon için her 2 haftada bir 100 µg başlangıç dozu) genç hastalar ve doğurgan çağıdaki kadınlar için HU yerine kullanılabilecek tedavi seçeneğidir.

Venöz trombozlu PV hastalarına sitoredüktif ilaç tedavisine ek olarak sistemik antikoagülasyon tedavi gerekebilir. Ayrıca JAK2V617F allel yükü yüksek ve kardiyovasküler risk faktörü olan hastalara aspirine ek olarak antikoagulan tedavi de başlanabilir.

PV sonrası miyelofibrozise dönüşebilen semptomların varlığında ve ilaca dirençli kaşıntı veya semptomatik olan splenomegaliden şikayetçi olan hastalarda ruxsolutinib iyi bir tedavi seçeneğidir.

#### **2.1.7. Komplikasyonlar ve Prognoz**

PV'li hastalarda hastalığın patofizyolojisine bağlı olarak artan eritrositozun ve trombositozun bir sonucu olarak tromboemboli ve kanama gibi komplikasyonlar sık görülmektedir. Tromboembolinin vücuttaki gittiği damara göre de komplikasyonlar çeşitlenmektedir. Kardiyak damarların tutulumunda miyokard enfarktüsü, serebral damarların tutulumunda inme, geçici iskemik atak, ekstremitelerdeki trombozlara bağlı olarak periferik arter hastalığı, derin ven trombozu, karaciğerdeki trombozlara bağlı olarak portal ven trombozu ve Budd-Chiari sendromu gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Portal venlerdeki tıkanıklığa bağlı olarak portal hipertansiyon ve hipersplenizm ortaya çıkabilir. PV hastalarında tromboz ve hemoraji riskinin fazlalığı yapılan bir çalışmaylada kanıtlanmıştır.

Uluslararası olarak yapılan bir çalışmada DSÖ tarafından tanımlandığı gibi tanıdan önce veya tanı sırasında arteriyal trombotik komplikasyon, venöz tromboz ve majör kanama sırasıyla yüzde 16,7 ve 4 olarak bildirilmiştir (63). PV'li yüksek

trombosit sayısına sahip bazı hastalarda von Willebrand faktör multimerlerinin trombositlere bağlanıp plazmadan uzaklaştırmasıyla plazmadaki trombosit sayısı azalmaktadır. Bu tip hastalarda PV hastalığının tedavisinde aspirin gibi ilaçlar kullanıldığı için komplikasyon olarak kanama riski artmaktadır.

Kan akışındaki artan viskoziteye bağlı olarak azalan retinal kan akımı nedeniyle geçici görme bozuklukları meydana gelebilir (64).

PV de peptik ülser, epigastrik bölge şikayetleri, gastroduodenal erozyonlar gibi gastrointestinal şikayetler yaygın görülmektedir. Bu komplikasyonların patofizyolojisinde PV'nin temelinde yatan artan veya azalan kan viskozitesindeki değişiklik ve doku bazofillerinden artan histamin salınımına bağlı olarak mukozal kan akışındaki değişiklikler suçlanmıştır. Yapılan bir çalışma bu durumun *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun sıklığının artmış olduğunu göstermiştir (65).

PV'li hastalarda hiperürisemiye bağlı üremik komplikasyonlarda oluşmaktadır. Ürik asitteki artışın eklemlerde birikmesiyle gut hastalığı ve yine böbreklerde birikimiyle böbrek taşları komplikasyon olarak oluşmaktadır. PV'li hastalarda takiplerde miyeloid metaplaziye bağlı olarak miyelofibrozis ve akut lösemi dönüşümü görülebilir. Bu maligniteye dönüşümdeki en çok suçlanan sebebin hastalığın süresinin uzun olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### **2.1.7.1. Prognoz**

PV de beklenen ortalama yaşam süresi 15 yıldır. Ancak genç hastalarda, özellikle 40 yaşından daha küçük hastalarda beklenen yaşam süresi artarak 35 yılları bulmaktadır. Sağkalımı belirleyen risk faktörleri arasında lökositoz, anormal karyotip, iler yaş, iskemik semptomlar, sigara kullanımı ve olumsuz mutasyonlar yer alır. Hastalığın seyrinde ortalama 20 yıl geçtikten sonra tromboz, miyelofibrozis dönüşümü ve lösemi dönüşümü riski sırasıyla yüzde 26,16 ve 4 'tür (23).

### 3.MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji kliniğinde 01.01.2009-01.01.2024 yılları arasında takip edilen 99 PV tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı ile çalışmaya başlandı. (Etik kurul onay tarihi ve protokol numarası 14.05.2024, 2024/5798/09)

Çalışmada hastaların adı, soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, tanı anındaki risk skorlaması, tanı anında başlanan tedavi ve takiplerinde uygulanan en son tedavi, tanıdaki laboratuvar (hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit) değerleri, kan biyokimyası, serum EPO, LDH, abdomenin radyolojik görüntülemesi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi verileri, JAK2 gen mutasyonu sonuçları ve görülen komplikasyonları (tanı anındaki ve takipteki arterial ve venöz tromboz durumu) içeren bilgiler retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi.

PV tanısı konulurken en güncel olan DSÖ'nün 2016 tanı kriterleri kullanıldı.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri 18 yaşından büyük olan dsö kriterlerine göre pv tanısı alan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde tanı ve tedavi alan hastalar dahil edildi.

18 yaş altı olan hastalar, sistemde verileri olmayan veya eksik veri olan hastalar, vefat eden hastalar ve sekonder polisitemisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kemik iliği biyopsisinde retiküler fibrozis oranı 2 ve üstü olan hastalar post PV miyelofibrozis (PPVMF) olarak değerlendirildi.

Hastalar JAK2V617F mutasyonu pozitif allel yüklerine göre 6 gruba ayrılmıştır.

#### 3.1. İstatistiksel Analizler

Cinsiyet, tromboz öyküsü, JAK2 sınıflaması gibi demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel

olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadığı belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

JAK2 sınıflamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

JAK2 sınıflamasına göre tanı yaşı, WBC, HGB, HCT, PLT, LDH değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin tanı yaş ortalaması  $60.38 \pm 11.94$  yıl olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %47.5'i (n=47) kadın, %52.5'i (n=52) erkektir. Bireylerin %48.4'ünde (n=46) tanı sırasında dalak 13 cm ve üzerinde, %51.6'sında (n=49) 13 cm altındadır. Bireylerin WBC ortalaması  $12.52 \pm 4.59$ , HGB ortalaması  $17.09 \pm 2.32$ , HCT ortalaması  $53.80 \pm 7.96$ , PLT ortalaması  $559.66 \pm 281.20$ , LDH ortalaması  $333.33 \pm 149.29$  olduğu tespit edilmiştir. Epo 4 ve üzerinde olan 8 birey (%21.1), 4'ün altında olan 30 birey (%78.9) bulunmaktadır. Genetik sonuçlarına baktığımızda bireylerin %6.2'si (n=6) pozitif %5-12.5, %21.4'ü (n=21) pozitif %12.5-31, %17.4'ü (n=17) pozitif %31-50, %26.5'i (n=26) pozitif %50, %17.3'ü (n=17) pozitif %50-78, %11.2'si (n=11) pozitif %78-100 olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin %38.4'ünde (n=38) tanı sırasında düşük tromboz riski var iken, %61.6'sında (n=61) yüksek risk olduğu belirlenmiştir. Tanı sırasında tromboz öyküsü olan 13 birey (%13.1) bulunmakta ve bu bireyleri 11'inde arteriyel komplikasyon, 2'sinde venöz komplikasyon bulunmaktadır. Tanı sonrası tromboz öyküsü olan 15 birey (%15.2) bulunmakta ve bu bireylerin 10'nunda arteriyel komplikasyon, 5'inde venöz komplikasyon tespit edilmiştir. Kia Retiküler Fibrozis >2 olan 12 birey (%12.1) bulunmaktadır. Tanı anında tedavilere baktığımızda bireylerin %3.0'ünde (n=3) Asetilsalisilik asit (ASA), %9.1'inde (n=9) Flebotemi, %2.0'sinde (n=2) Hidroksiüre, %9.1'inde (n=9) ASA+ Flebotemi, %72.8'inde (n=72) ASA+ Hidroksiüre, %4.0'ünde (n=4) Flebotemi+ Hidroksiüre olduğu tespit edilmiştir. Mevcut tedavilerde ise bireylerin %1.0'inde (n=1) ASA, %1.0'inde (n=1) Flebotemi, %4.0'ünde (n=4) Hidroksiüre, %3.0'ünde (n=3) ASA+ Flebotemi, %76.8'inde (n=76) ASA+ Hidroksiüre, %8.1'inde (n=8) Ruxolitin, %6.1'inde (n=6) Peginterferon uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri

| <b>TÜM HASTALAR<br/>(n=99)</b>                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Tanı Yaşı</b><br>(yıl)                       | Ort±SS           | 60.38±11.94      |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 61.0 (33-89)     |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                          |                  |                  |
| Kadın                                           |                  | 47 (47.5)        |
| Erkek                                           |                  | 52 (52.5)        |
| <b>Dalak Tanı Sırası, n (%)</b>                 |                  |                  |
| ≥13 cm                                          |                  | 46 (48.4)        |
| <13 cm                                          |                  | 49 (51.6)        |
| <b>WBC</b>                                      | Ort±SS           | 12.52±4.59       |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 12.0 (3.8-25.7)  |
| <b>HGB</b>                                      | Ort±SS           | 17.09±2.32       |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 17.4 (9.6-21.3)  |
| <b>HCT</b>                                      | Ort±SS           | 53.80±7.96       |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 52.9 (29.2-70.0) |
| <b>PLT</b>                                      | Ort±SS           | 559.66±281.20    |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 511.0 (107-1367) |
| <b>LDH</b>                                      | Ort±SS           | 333.33±149.29    |
|                                                 | Medyan (Min-Max) | 296.0 (154-1094) |
| <b>EPO, n (%)</b>                               |                  |                  |
| ≥4                                              |                  | 8 (21.1)         |
| <4                                              |                  | 30 (78.9)        |
| <b>Genetik, n (%)</b>                           |                  |                  |
| Pozitif %5-12.5                                 |                  | 6 (6.2)          |
| Pozitif %12.5-31                                |                  | 21 (21.4)        |
| Pozitif %31-50                                  |                  | 17 (17.4)        |
| Pozitif %50                                     |                  | 26 (26.5)        |
| Pozitif %50-78                                  |                  | 17 (17.3)        |
| Pozitif %78-100                                 |                  | 11 (11.2)        |
| <b>Tanı Sırasında Tromboz Risk Skoru, n (%)</b> |                  |                  |
| Düşük risk                                      |                  | 38 (38.4)        |
| Yüksek risk                                     |                  | 61 (61.6)        |
| <b>Tanı Sırasında Tromboz Öyküsü, n (%)</b>     |                  |                  |
| Yok                                             |                  | 86 (86.9)        |
| Var                                             |                  | 13 (13.1)        |

|                                            |           |
|--------------------------------------------|-----------|
| <b>Tanı Sırasında Tromboz Tipi, n (%)</b>  |           |
| Arteryal                                   | 11 (84.6) |
| Venöz                                      | 2 (15.4)  |
| <b>Tanı Sonrası Tromboz Öyküsü, n (%)</b>  |           |
| Yok                                        | 84 (84.8) |
| Var                                        | 15 (15.2) |
| <b>Tanı Sonrası Tromboz Tipi, n (%)</b>    |           |
| Arteryal                                   | 10 (66.7) |
| Venöz                                      | 5 (33.3)  |
| <b>Kia Retiküler Fibroziz &gt;2, n (%)</b> |           |
| Yok                                        | 87 (87.9) |
| Var                                        | 12 (12.1) |
| <b>Tanı Anındaki Tedavi, n (%)</b>         |           |
| ASA                                        | 3 (3.0)   |
| Flebotemi                                  | 9 (9.1)   |
| Hidroksiure                                | 2 (2.0)   |
| ASA+ Flebotemi                             | 9 (9.1)   |
| ASA+ Hidroksiure                           | 72 (72.8) |
| Flebotemi+ Hidroksiure                     | 4 (4.0)   |
| <b>Mevcut Tedavi, n (%)</b>                |           |
| ASA                                        | 1 (1.0)   |
| Flebotemi                                  | 1 (1.0)   |
| Hidroksiure                                | 4 (4.0)   |
| ASA+ Flebotemi                             | 3 (3.0)   |
| ASA+ Hidroksiure                           | 76 (76.8) |
| Ruxolitin                                  | 8 (8.1)   |
| Peginterferon                              | 6 (6.1)   |

JAK2 sınıflamasına göre bireylerin cinsiyet ve tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Yaşı ve Cinsiyet Karşılaştırılması

| GENETİK                |                               |                               |                               |                               |                               |                               |                  |       |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|
|                        | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6)   | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17)   | Pozitif<br>%50<br>(n=26)      | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17)   | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11)  | Test istatistiği |       |
|                        | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | $\chi^2$         | p     |
| <b>Tanı Yaşı</b>       | 67.50±6.83<br>69.0 (59-76)    | 57.43±11.69<br>58.0 (34-79)   | 63.82±14.95<br>64.0 (33-89)   | 58.81±11.22<br>58.5 (33-75)   | 58.88±10.91<br>62.0 (40-74)   | 62.82±12.37<br>66.0 (41-80)   | * $\chi^2=6.689$ | 0.245 |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b> |                               |                               |                               |                               |                               |                               |                  |       |
| Kadın                  | 3 (50.0)                      | 8 (38.1)                      | 6 (35.3)                      | 15 (57.7)                     | 9 (52.9)                      | 5 (45.5)                      | $\chi^2=3.070$   | 0.689 |
| Erkek                  | 3 (50.0)                      | 13 (61.9)                     | 11 (64.7)                     | 11 (42.3)                     | 8 (47.1)                      | 6 (54.5)                      |                  |       |

\* $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi,  $\chi^2$ :Ki kare Testi

Pozitif %5-12.5 olanların %50.0'sinde (n=3), Pozitif %12.5-31 olanların %35.0'inde (n=7), Pozitif %31-50 olanların %17.6'sinde (n=3), Pozitif %50 olanların %64.0'ünde (n=16), Pozitif %50-78 olanların %64.7'sinde (n=11), Pozitif %78-100 olanların %66.7'sinde (n=6) dalak tanı sırasında 13 cm ve üzerindedir. JAK2 sınıflamasına göre tanı sırası dalak boyutu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=14.007$ ,  $p=0.016$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Sırası Dalak Büyüklük Dağılımı Karşılaştırılması

|                          | GENETİK                     |                               |                             |                          |                             |                              | Test istatistiği |       |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------|
|                          | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6) | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17) | Pozitif<br>%50<br>(n=26) | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17) | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11) |                  |       |
|                          | n (%)                       | n (%)                         | n (%)                       | n (%)                    | n (%)                       | n (%)                        | $\chi^2$         | p     |
| <b>Dalak Tanı Sırası</b> |                             |                               |                             |                          |                             |                              |                  |       |
| ≥13<br>cm                | 3 (50.0)                    | 7 (35.0)                      | 3 (17.6)                    | 16 (64.0)                | 11 (64.7)                   | 6 (66.7)                     | $\chi^2=14.007$  | 0.016 |
| <13<br>cm                | 3 (50.0)                    | 13 (65.0)                     | 14 (82.4)                   | 9 (36.0)                 | 6 (35.3)                    | 33 (33.3)                    |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi

JAK2 sınıflaması pozitif %5-12.5 olan bireylerin WBC ortalaması  $11.84 \pm 3.49$ , pozitif %12.5-31 olanların  $10.18 \pm 3.74$ , pozitif %31-50 olanların  $11.86 \pm 3.46$ , pozitif %50 olanların  $12.68 \pm 5.30$ , pozitif %50-78 olanların  $12.75 \pm 3.74$ , pozitif %78-100 olanların  $17.13 \pm 4.57$ 'dir. JAK2 sınıflamasına göre bireylerin WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $*\chi^2=16.403$ ,  $p=0.006$ ). WBC değerleri bakımından JAK2 sınıflaması ikili karşılaştırmalarda Pozitif %12.5-31 — Pozitif %78-100, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

JAK2 sınıflamasına göre bireylerin HGB, HCT, PLT, LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** JAK2 Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

|            | GENETİK                       |                               |                               |                               |                               |                               | p*           |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
|            | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6)   | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17)   | Pozitif %50<br>(n=26)         | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17)   | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11)  |              |
|            | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max) |              |
| <b>WBC</b> | 11.84±3.49                    | 10.18±3.74                    | 11.86±3.46                    | 12.68±5.30                    | 12.75±3.74                    | 17.13±4.57                    | <b>0.006</b> |
|            | 11.5 (7.04-15.7)              | 10.7 (4.4-20.1)               | 12.07 (5.7-18.02)             | 11.6 (5.9-25.7)               | 12.04 (3.8-21.5)              | 18.0 (8.4-24.4)               |              |
| <b>HGB</b> | 16.32±3.71                    | 17.47±2.26                    | 17.48±2.25                    | 17.09±2.22                    | 16.95±2.09                    | 16.30±2.51                    | 0.752        |
|            | 16.9 (9.6-20.4)               | 17.7 (12.3-20.9)              | 18.0 (13.0-21.3)              | 16.9 (13.2-21.0)              | 16.5 (13.3-21.2)              | 16.2 (12.3-20.1)              |              |
| <b>HCT</b> | 50.67±11.34                   | 53.93±8.11                    | 55.33±7.39                    | 53.96±7.69                    | 53.99±7.33                    | 51.92±9.43                    | 0.846        |
|            | 54.2 (29.2-59.8)              | 51.6 (36.5-68.1)              | 55.9 (40.5-65.3)              | 53.5 (41.6-70.0)              | 54.2 (39.5-64.0)              | 50.6 (37.0-68.3)              |              |
| <b>PLT</b> | 534.00±358.63                 | 534.76±289.80                 | 585.47±238.56                 | 520.08±299.09                 | 601.29±243.45                 | 623.18±341.88                 | 0.558        |
|            | 459 (240-1228)                | 471 (202-1367)                | 561 (135-100-11)              | 422 (107-1366)                | 531 (311-1273)                | 643 (195-1366)                |              |
| <b>LDH</b> | 347.33±219.26                 | 320.05±208.07                 | 313.94±106.30                 | 295.42±84.87                  | 386.18±142.81                 | 384.91±162.28                 | 0.107        |
|            | 236 (154-690)                 | 253 (170-1094)                | 311 (169-600)                 | 289.5 (194-485)               | 389 (180-799)                 | 350 (200-750)                 |              |

\*Kruskal Wallis Testi

JAK2 sınıflamasına göre tanı sırasında ve tanı sonrası tromboz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** JAK2 Sınıflamasına Göre Tromboz Varlığı Karşılaştırılması

| GENETİK                              |                               |                             |                          |                             |                              |            | Test istatistiği |       |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------|------------------|-------|
| Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6)          | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17) | Pozitif<br>%50<br>(n=26) | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17) | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11) |            |                  |       |
| n (%)                                | n (%)                         | n (%)                       | n (%)                    | n (%)                       | n (%)                        |            | $\chi^2$         | p     |
| <b>Tanı Sırasında Tromboz Öyküsü</b> |                               |                             |                          |                             |                              |            |                  |       |
| Yok                                  | 5 (83.3)                      | 17 (81.0)                   | 15 (88.2)                | 23 (88.5)                   | 14 (82.4)                    | 11 (100.0) | $\chi^2=4.101$   | 0.535 |
| Var                                  | 1 (16.7)                      | 4 (19.0)                    | 2 (11.8)                 | 3 (11.5)                    | 3 (17.6)                     | 0 (0.0)    |                  |       |
| <b>Tanı Sırasında Tromboz Tipi</b>   |                               |                             |                          |                             |                              |            |                  |       |
| Arteryal                             | 1 (100.0)                     | 3 (75.0)                    | 2 (100.0)                | 2 (66.7)                    | 3 (100.0)                    | 0 (0.0)    | -                | -     |
| Venöz                                | 0 (0.0)                       | 1 (25.0)                    | 0 (0.0)                  | 1 (33.3)                    | 0 (0.0)                      | 0 (0.0)    |                  |       |
| <b>Tanı Sonrası Tromboz Öyküsü</b>   |                               |                             |                          |                             |                              |            |                  |       |
| Yok                                  | 4 (66.7)                      | 18 (85.7)                   | 13 (76.5)                | 25 (96.2)                   | 15 (88.2)                    | 8 (72.7)   | $\chi^2=6.788$   | 0.237 |
| Var                                  | 2 (33.3)                      | 3 (14.3)                    | 4 (23.5)                 | 1 (3.8)                     | 2 (11.8)                     | 3 (27.3)   |                  |       |
| <b>Tanı Sonrası Tromboz Tipi</b>     |                               |                             |                          |                             |                              |            |                  |       |
| Arteryal                             | 2 (100.0)                     | 2 (66.7)                    | 2 (50.0)                 | 0 (0.0)                     | 2 (100.0)                    | 2 (66.7)   | -                | -     |
| Venöz                                | 0 (0.0)                       | 1 (33.3)                    | 2 (50.0)                 | 1 (100.0)                   | 0 (0.0)                      | 1 (33.3)   |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi, - Denek sayısı yetersiz olduğu için test sonucu verilemez

JAK2 sınıflamasına göre Kia Retiküler Fibrozis >2 varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** JAK2 Sınıflamasına Göre Kia Retiküler Fibrozis >2 Dağılımı Karşılaştırılması

|                                     | GENETİK                     |                               |                             |                          |                             |                              | Test istatistiği |       |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------|
|                                     | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6) | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17) | Pozitif<br>%50<br>(n=26) | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17) | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11) |                  |       |
|                                     | n (%)                       | n (%)                         | n (%)                       | n (%)                    | n (%)                       | n (%)                        | $\chi^2$         | p     |
| <b>Kia Retiküler Fibrozis &gt;2</b> |                             |                               |                             |                          |                             |                              |                  |       |
| Yok                                 | 6 (100.0)                   | 21 (100.0)                    | 16 (94.1)                   | 21 (80.8)                | 14 (82.4)                   | 9 (81.8)                     | $\chi^2=9.494$   | 0.091 |
| Var                                 | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                       | 1 (5.9)                     | 5 (19.2)                 | 3 (17.6)                    | 2 (18.2)                     |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi



JAK2 sınıflamasına göre tanı sırasında tromboz risk durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Sırasında Tromboz Risk Durumu Karşılaştırılması**

|                                   | GENETİK  |           |           |           |          |          | Test istatistiği | p     |
|-----------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|------------------|-------|
|                                   | Pozitif  | Pozitif   | Pozitif   | Pozitif   | Pozitif  | Pozitif  |                  |       |
|                                   | %5-12.5  | %12.5-31  | %31-50    | %50       | %50-78   | %78-100  |                  |       |
|                                   | (n=6)    | (n=21)    | (n=17)    | (n=26)    | (n=17)   | (n=11)   |                  |       |
|                                   | n (%)    | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)    | n (%)    |                  |       |
| Tanı Sırasında Tromboz Risk Skoru |          |           |           |           |          |          |                  |       |
| Düşük risk                        | 1 (16.7) | 9 (42.9)  | 6 (35.3)  | 9 (34.6)  | 8 (47.1) | 5 (45.5) | $\chi^2=2.504$   | 0.776 |
| Yüksek risk                       | 5 (83.3) | 12 (57.1) | 11 (64.7) | 17 (65.4) | 9 (52.9) | 6 (54.5) |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi

JAK2 sınıflamasına göre tanı anında tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** JAK2 Sınıflamasına Göre Tanı Anında Tedavi Durumlarının Karşılaştırılması

|                           | GENETİK                     |                               |                             |                          |                             |                              | Test istatistiği |       |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------|
|                           | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6) | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17) | Pozitif<br>%50<br>(n=26) | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17) | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11) |                  |       |
|                           | n (%)                       | n (%)                         | n (%)                       | n (%)                    | n (%)                       | n (%)                        | $\chi^2$         | p     |
| <b>Tanı Anında Tedavi</b> |                             |                               |                             |                          |                             |                              |                  |       |
| ASA                       | 0 (0.0)                     | 1 (4.8)                       | 0 (0.0)                     | 1 (3.8)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                      | $\chi^2=22.858$  | 0.586 |
| Flebotemi                 | 1 (16.7)                    | 2 (9.5)                       | 3 (17.6)                    | 1 (3.8)                  | 1 (5.9)                     | 1 (9.1)                      |                  |       |
| Hidroksiüre               | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                       | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                  | 1 (5.9)                     | 1 (9.1)                      |                  |       |
| ASA+<br>Flebotemi         | 0 (0.0)                     | 3 (14.3)                      | 2 (11.8)                    | 3 (11.5)                 | 0 (0.0)                     | 1 (9.1)                      |                  |       |
| ASA+<br>Hidroksiüre       | 5 (83.3)                    | 13 (61.9)                     | 11 (64.7)                   | 21 (80.8)                | 15 (88.2)                   | 7 (63.6)                     |                  |       |
| Flebotemi+<br>Hidroksiüre | 0 (0.0)                     | 2 (9.5)                       | 1 (5.9)                     | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     | 1 (9.1)                      |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi

JAK2 sınıflamasına göre mevcut tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** JAK2 Sınıflamasına Göre Mevcut Tedavi Durumlarının Karşılaştırılması

|                      | GENETİK                     |                               |                             |                          |                             |                              | Test istatistiği |       |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-------|
|                      | Pozitif<br>%5-12.5<br>(n=6) | Pozitif<br>%12.5-31<br>(n=21) | Pozitif<br>%31-50<br>(n=17) | Pozitif<br>%50<br>(n=26) | Pozitif<br>%50-78<br>(n=17) | Pozitif<br>%78-100<br>(n=11) |                  |       |
|                      | n (%)                       | n (%)                         | n (%)                       | n (%)                    | n (%)                       | n (%)                        | $\chi^2$         | p     |
| <b>Mevcut Tedavi</b> |                             |                               |                             |                          |                             |                              |                  |       |
| ASA                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                       | 0 (0.0)                     | 1 (3.8)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                      | $\chi^2=33.383$  | 0.306 |
| Flebotemi            | 0 (0.0)                     | 1 (4.8)                       | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                      |                  |       |
| Hidroksiüre          | 0 (0.0)                     | 1 (4.8)                       | 1 (5.9)                     | 0 (0.0)                  | 2 (11.8)                    | 0 (0.0)                      |                  |       |
| ASA+<br>Flebotemi    | 0 (0.0)                     | 2 (9.5)                       | 1 (5.9)                     | 0 (0.0)                  | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                      |                  |       |
| ASA+<br>Hidroksiüre  | 6 (100.0)                   | 15 (71.4)                     | 14 (82.3)                   | 22 (84.6)                | 10 (58.8)                   | 8 (72.7)                     |                  |       |
| Ruxolitin            | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)                       | 1 (5.9)                     | 2 (7.7)                  | 2 (11.8)                    | 3 (27.3)                     |                  |       |
| Peginterferon        | 0 (0.0)                     | 2 (9.5)                       | 0 (0.0)                     | 1 (3.8)                  | 3 (17.6)                    | 0 (0.0)                      |                  |       |

$\chi^2$ :Ki kare Testi

## 5.TARTIŞMA

Myeloproliferatif hastalıklar içinde en çok görüleni PV'dir. PV her yaşta, cinsiyette ve ırkta görülebilmesine rağmen sıklıkla ileri yaş hastalığı olup erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. Hastalığın tarihçesi eskiye dayanmasına rağmen tanı ve tedavisi yıllar içinde sürekli güncellenerek günümüze gelmiştir. En son tanı kriterleri DSÖ tarafından belirlenen 2016 tanı kriterleridir (23).

JAK2VF16 mutasyonu sonucunda hastalığın erken döneminde tromboembolik olaylara sık olarak rastlanmaktadır ve hastalığın tanı almasına yardımcı olmaktadır (63). Hastalık spesifik olmayan semptomların görülmesi nedeniyle bazen geç tanı alabilmektedir. Yapılan bir çalışmada ortalama tanı alma yaşı 61 olarak bulunmuştur. Bunun sebebi olarak spesifik olmayan semptomların ve bakılan kan değerlerindeki hemogramdaki maskeli yükselme nedeniyle tanı alma yaşının geç olmasıdır (63).

2004 yılında Brian ve ark. Yaptığı bir çalışmada ortalama tanı alma yaşı 60 olarak bulunmuş olup her yaş grubunda görülebileceği ortaya çıkmıştır (66). 2586 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ortalama yaş 62.5 ve hastaların %65.9 erkekti (67). Amerika Birleşik Devletleri'nde Polisitemia Veralı hastalarla ilgili prospektif gözlemsel bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 67 yıl, %54.2'si erkek ve %89.1'i beyaz ırktan oluşmaktaydı (68).

Mayo Klinik tarafından yapılan bir çalışmada 1967 ile 2017 arasında görülen PV'li 665 Mayo Klinik hastası arasında 79'u (%12)  $\leq 40$  yaş, 226'sı (%34) 41-60 yaş ve 360'ı (%54) 60 yaş üzerindeydi; buna karşılık gelen ortalama sağkalım 37,22 ve 10 yıl idi (69). Syed Zubair Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaşları  $59.60 \pm 14.29$  yıl olan 51 hasta olduğu tespit edilmiştir (70).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın tanı yaşı ortalaması  $60.38 \pm 11.94$  olduğu bulunmuştur. Hastaların %47.5 'ini kadın, %52.5'ini erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Hastalarımızın tamamı bölge gereği beyaz ırktan oluşmaktadır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalama tanı yaşı yüksek bulunmuştur. Ancak diğer yaşlarda da bu hastalık görülebilmektedir. Ama hastalığın çoğunluğunu yaşlı nüfus oluşturmaktadır. Cinsiyette erkek kadın arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Allel yüklerine

baktığımızda allel yük yoğunluğu fazla ya da az olan hastalarda tanı yaşları ve cinsiyet arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Hastalığın klinik yansıması daha çok yaşlı hastalarda gözüktüğü için ve yıllar aldığı için ortalama tanışı yaşı gecikmektedir.

PV de muayene ve radyolojik olarak sık rastlanılan bulgulardan bir tanesi splenomegalidir.

Myung Von Lee ve ark. (71) yaptığı bir çalışmada kaydedilen 87 PV hastasının 15'inde (%17,2) splenomegali yokken, sırasıyla 17'sinde (%19,5), 45'inde (%51,7) ve 10'unda (%11,5) sınırdan hacimsel, belirgin hacimsel ve palpabl splenomegali varmış. Yapılan bu çalışmada splenomegalinin derecesinin trombotik vasküler olayların kümülatif olarak insidanın etkilenmediği belirlenmiştir. Giovanni ve ark. (72) yaptığı başka bir çalışmada V617F mutasyon durumu, herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde artış, lösemik dönüşüm, belirgin splenomegali gelişimi ve splenektomi veya kemoterapi gereksinimi ile ilişkilendirilmiştir. Polisitemi vera veya esansiyel trombositemi hastalarında homozigot JAK2V617F mutasyonunun klinik profili adlı Vannucchi'nin yaptığı bir çalışmada Homozigot hastalarda daha yüksek splenomegali insidansı, daha büyük dalak boyutu ve sitoredüktif tedaviye ihtiyaç olduğu görülmüş (73).

Bizim yaptığımız çalışmada tanı anında dalak boyutları FM(Fizik muayene) ve ultrasonografik olarak tespit edilmiştir. Usg dalak boyutu 13 cm ve üzeri olanlar splenomegali olarak değerlendirilmiştir.

JAK2V617F allel yükü ve splenomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda allel yükünün fazla olduğu hastalarda splenomegali görülme sıklığı fazla iken tam tersi şekilde olan çalışmalarda mevcuttur. Bu durum bizim çalışmamızda da olduğu gibi görüntüleme yöntemlerinin subjektifliğine bağlı olabilir. Ayrıca splenomegalinin tanımı yaş, cinsiyet, ırk ve görüntüleme yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden splenomegali tanısı için farklı farklı standartizasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Bizde çalışmamızda USG yöntemi kullanılarak boyutları 13 cm'yi geçen dalak boyutlarını splenomegali olarak değerlendirdik ve allel yükü artışıyla splenomegali arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

Thomas Stauffer Larsen ve ark. (74) JAK2V617F allel yükünün ET'den PV'ye göre PMF'ye arttığına dair kanıt mevcuttur. Mevcut veriler, JAK2V617F allel yükünün,

miyeloproliferasyonun ve miyeloid metaplazinin derecesinin önemli bir belirleyicisi olduğunu ve bunun, önemli ölçüde daha yüksek beyaz kan hücresi sayımı (WBC), CD34 sayımları, laktat dehidrojenaz seviyeleri ile yansıtıldığını göstermektedir ve Polisitemi Rubra Vera gen 1 düzeylerinin yanı sıra heterozigot PV hastalarında heterozigot muadillerine kıyasla daha düşük trombosit sayısı ve daha fazla splenomegali vakası olduğunu göstermiştir.

Toshinori kondo ve ark. (75) JAK2V617F analizinde JAK2V617F yüksek allel yükü grubunda JAK2V617F orta allel yükü grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı derecede yüksek, trombosit sayısı ise düşüktü. Polisitemi vera (PV) grubunun mutant alel yükü, esansiyel trombositemi grubuna göre daha yüksekti. Bu nedenle mutant alel miktarının hastalık fenotiplerini tanımladığı görüldü.

PV'li 338 hasta ile yapılan başka bir çalışmada JAK2 mutant alel yükü ile hemoglobin konsantrasyonu ( $r=0,27$ ,  $P=0,001$ ), WBC sayısı ( $r=0,26$ ,  $P=0,001$ ), dalak boyutu ( $r=0,26$ ,  $P=0,001$ ) arasında anlamlı bir doğrudan ilişki olduğunu gösterilmiş. Buna karşılık, JAK2 mutant alel yükü oranı ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki olduğunu bulmuşlar (76).

Paola Guglielmelli ve ark. yaptığı çalışmada PV hastaları Variant Allel Frekans (VAF)  $\leq 50$  (369; %64,1) ve  $>50$  (207; %35,9) olanlar şeklinde 2 gruba ayrılmış. JAK2v617F VAF  $\leq 50$  olan hastalarla karşılaştırıldığında, VAF  $> 50$  olanlarda daha yüksek beyaz kan hücresi sayısı ( $p < 0,0001$ ), daha yüksek hematokrit ve hemoglobin düzeyleri (her biri için  $p < 0,0001$ ), daha düşük trombosit sayısı ( $p < 0,0001$ ), daha yaygın olarak ele gelen splenomegali ( $p < 0,0001$ ) şeklinde ortaya koymuşlardır.

Polisitemia vera (PV, 22 hasta), esansiyel trombositemi (ET, 64 hasta) ve primer miyelofibroz (PMF, 17 hasta) hastaları dahil olmak üzere 103 MPN hastasının klinik ve hematolojik özellikleri gözden geçirildiği bir çalışmada PV hastaları, ET (%40,5 $\pm$ %25,2) ve PMF hastaları (%31,5 $\pm$ %37,0) ile karşılaştırıldığında en yüksek ortalama T allel yükünü (%66,0 $\pm$ %24,9) taşıyordu ( $P=0,00$ ). V617F alel yükü ile hasta yaşı, beyaz kan hücresi sayımı, Hb, Hct veya PV, ET veya PMF hastaları için trombosit sayımı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığı görülmüştür (77).

Chih-Cheng Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada JAK2V617F alel yükünün kan hücresi sayısı ve dalak boyutu ile ilişkisini incelenmiş. WBC ve RBC,

JAK2V617F alel yükü ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterirken PLT, JAK2V617F alel yükü ile anlamlı düzeyde korelasyon göstermemiş olup ayrıca dalak boyutu JAK2 V617F alel yükü ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (78).

Bizim yaptığımız çalışmada JAK2V617F mutasyonu alel yük olarak 6 gruba ayrılmıştır. WBC değerleri mutasyon yükü arttıkça WBC değerlerinin arttığı görüldü. Ama HB, HCT LDH ve PLT ile alel yük arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. WBC değerlerinin alel yük ile artması literatür ile uyumlu iken diğer değişkenler uyumlu bulunmamıştır. Bunun sebebi yapılan diğer çalışmaların çok merkezli olması ve hasta sayısının daha fazla olmasında dolayı olabilir. Ayrıca diğer çalışmalarda yapılan alel yük gruplaması genellikle 2 iken bizim çalışmamızda 6 grup yapılmıştır. Ek olarak literatürde baktığımız çalışmalar çoğunlukla tüm MPN hastalarını ele alırken bizim çalışmamızda sadece PV hastalarını içermektedir. Tüm bunlara baktığımızda günümüzde laboratuvar tekniklerinin artması ve gelişmesiyle birlikte alel yükleri daha ayrıntılı incelebilmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi alel yük grup sayıları artırılarak daha çok merkezli ve daha çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arterial ve Venöz tromboz PV de sık görülen trombotik olaylardır ve PV'li hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebepleri arasındadır. Alel yükünün arterial ve venöz tromboz riskine olan etkileri literatürde halen tartışılmaktadır.

Marina Marchetti ve ark. (79) yaptıkları çalışmada trombozun, esansiyel trombositoz (ET) ve polisitemi vera (PV) hastalarında önde gelen bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu belirtmişlerdir. Trombosit ve kırmızı kan hücresi anormallikleri de dahil olmak üzere bu hastaların edinilmiş trombofilik durumuna neden olan veya katkıda bulunan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu bozuklukları olan çoğu kişide görülen beyaz kan hücresi sayısındaki artış, dolaşımdaki lökositlerin, orak hücre, koroner kalp ve periferik arter hastalıkları gibi diğer durumlar için de gösterildiği gibi, başka bir protrombotik faktörü temsil etme olasılığını arttırdığını savunmuşlardır.

Tiziano Barbui ve ark. yaptığı bir çalışmada arteriyel veya venöz tromboz sırasıyla 184 (%12; oran: yılda %1,59 hasta) ve 137 (%9; oran: yılda %1,05 hasta) hastada meydana gelmiş. Ayrıca hastaların %75'inde arteriyel olaylar daha sonra meydana gelen arteriyel olaylarla, geri kalan %25'inde ise splanknik ven olaylarını da içeren venöz trombozla ilişkiliymiş. Tersine, daha önce venöz olay yaşayan

hastaların %61'inde venöz nüks, %39'unda ise arteriyel nüks görülmüş. Çok değişkenli analizde önceki arteriyel olay (tehlike oranı [HR], 1,7; %95 güven aralığı [CI], 1,2 - 2,4) ve hipertansiyon (HR, 1,6; %95 GA, 1,2 - 2,2) sonraki arteriyel olaylarla anlamlı düzeyde ilişkililiymiş oysa önceki venöz olay (HR, 2,6; %95 GA, 1,5 - 4,4) ve  $\geq 65$  yaş (HR, 1,7; %95 GA, 1,2 - 2,5) gelecekteki venöz trombozun anlamlı belirleyicileriymiş (80).

Tromboz için Vannucchi ve ark. (81) alel yükü %75-100 olan hastalarda, alel yükü %0-25 olan hastalara kıyasla takipte total tromboz için anlamlı derecede daha yüksek bir risk oranı bulmuşlardır.

Alvarez-Larran ve ark. (82). JAK2v617F alel yükü %50'ye eşit veya daha fazla olan hastalarda tromboz insidansının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sazawal ve ark. (83) tromboz olayı yaşayan hastaların aynı zamanda daha yüksek alel yüküne sahip olduğunu bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada farklı olarak trombotik olayları olan PV, ET ve PMF hastaları daha yüksek alel yüklerine sahip olma eğiliminde olduğu ancak bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (77).

PV tipik olarak eritrositoz ve çoğu durumda eş zamanlı lökositoz ve trombositoz ile giden bir hastalıktır. Kan hücrelerinin aşırı seviyeleri kanın yoğunlaşmasına ve kan akışında azalmaya yol açarak kanama ve tromboz gibi semptomların riskini artırır. Bu komplikasyonlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler ve ciddi vakalarda ölüm ile sonuçlanabilir. JAK2V617F mutasyonu, inhibitör mekanizmayı ortadan kaldırır ve JAK2 proteininin aşırı aktivasyonuna yol açar. Bu, reseptörlerinin yapısal aktivasyonuna, anormal yönde sinyalleme ve hematopoezde artışa yol açar(84). Litaraturde alel yükü ve tromboz ile ilişkili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda hastalar tanı öncesi tromboz öyküsü olanlar ve tanı aldıktan sonra tromboz geçirme durumuna göre iki şekilde değerlendirdik. Tromboz tiplerini de arteriyel ve venöz tromboz şeklinde iki sınıfa ayırarak gruplandırdık. Bu şekilde yaptığımız bu çalışmamız da JAK2V617F alel yükü ile tanı sırasında ve tanı sonrası tromboz geçirme öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durum tromboz olayının sadece alel yükü ile değil çok değişkenli bir durum olması, birçok etken ile ilişkili olması sebebiyle alel yükü ile direk ilişkisi bulunamamış olabilir. Hastaların



diğer komorbid hastalık durumları, beslenme şekli, yaşı gibi durumlar da tromboz için birer risk faktörü olduğundan çalışmamızda anlamlı çıkmamış olabilir.

Pv sonrası post pv miyelofibroze (PPVMF) dönüşüm PV nin komplikasyonlarından biridir.

PV trombositoz ve lökositoz ile ilişkili olan aşırı kırmızı kan hücresi üretimi ve eritrositoz ile karakterize edilen miyeloproliferatif bir neoplazmdır (MPN). Trombotik komplikasyonlar ve miyelofibroz (PV MF sonrası) veya akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm, hastalığın seyri sırasındaki farklı olayları temsil eder. İleri yaş ve geçirilmiş tromboz, tromboembolik komplikasyonlar için belirlenmiş risk faktörleridir. Literatürde yapılan bir çalışmada;  $15 \times 10^9 / l$  'i aşan lökosit sayısı ve uzun hastalık süresinin PV sonrası MF riskini öngördüğü rapor edilmiştir (85).

Robert Kralovics ve ark. (86) yaptığı bir çalışmada JAK2V617F mutasyonu olan MPD hastalarında, olmayanlara kıyasla daha yüksek miyelofibroz, kanama ve tromboz insidansını öne sürülmüştür.

Yine bir başka çalışmada Miyelofibroze dönüşümü olan hastalarda daha yüksek JAK2<sup>V617F</sup> allel yüküne sahip olduğu görülmüş ( $p=0,0001$ ), ancak vasküler komplikasyonları olan hastalarda görülmemiştir. JAK2v617F allel yükünün PV'li hastaların prognostik sınıflandırmasına yardımcı olabileceği saptanmıştır (87). 21 çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir metaanalizde yüksek JAK2v617F alel yükünün MF dönüşümü için bir belirleyici görevi gördüğünü ortaya koymuşlardır. Ayrıca yüksek JAK2v617F alel yükü ile artan AML dönüşümü riski arasında pozitif ilişkiye dair bazı kanıtlar da bulmuşlardır.

Bizim yaptığımız çalışmada PPVMF ile allel yükleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde allel yük ve PPVMF arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda da pozitif bir korelasyon olduğu görülmüş. Baktığımız ve kaynaklarda bahsettiğimiz bu çalışmalar çok hasta sayılı ve çok merkezli metaanalizlerden oluşmaktaydı ve hastalardan kemik iliği biyopsisi alınmaktaydı. Bizim çalışmamızdaki hem hasta sayısının az olması hem de takiplerde hastalarımıza biyopsi yapmaktaki zorluktan dolayı allel yük ve PPVMF dönüşüm risklerini net değerlendiremediğimizi düşünüyoruz. Ayrıca PV nin tedavisi hastalığın risk durumuna, yaşına ve farklı merkezlerdeki tedavi çeşitliliğine bağlı olarak

değişmektedir. PV deki uygun zamanlamada ve uygun dozda verilen sitoredüktif tedavi PPVMF ye dönüşümü azalttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bizim kliniğimizde de sitoredüktif tedavi uygun hastalara verildiği için PPVMF ye dönüşümü azaltmış olabilir.

Pv tedavisinin temel amaçlarından bazıları trombotik komplikasyonları azaltmak, hct seviyesini düşürmek ayrıca hastanın yaşam kalitesini artırmak amaçlı semptomları düzeltmek ve lösemik dönüşümü azaltacak ilaçlarla tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Tüm bunları yapabilmek için tedavide allel yükünü azaltmayı amaçlayan tedavilere yönelik pozitif korelasyon gösteren kanıtlar mevcuttur.

Örneğin, 381 hastalık retrospektif interferon ile tedavi edilen hastaların hematolojik olarak tam düzelme sağlayan ve JAK2V617F alel yükünü %10'un altında tutan hastaların yaklaşık yarısında, tedavinin kesilmesinden sonra bile en az 10 yıl relaps görülmediğini ortaya koymuşlar (88). Bir diğer çalışmada ise, alfa-2b alan hastaların JAK2V617F alel yükünde genel bir azalma gösterdiği ve daha az tromboembolik olay, daha az hastalık ilerlemesi ve daha az ölüm yaşadığını gösteren Continuation-PV çalışması bulunmaktadır (89). Yapılan bu çalışmalarda, alel yükünü azaltmayı amaçlayan yeni tedavi edici müdahalelerin sadece kan değerlerini iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda semptomları düzenleyebileceği, tromboz risklerini azaltabileceğini ve hastalığın ilerleme riskini azaltabileceğini göstermeye çalışmışlardır (3).

Ruksolitinib ile tedavi edilen yüksek riskli ve allel yükü fazla olan hastalarda yapılan bir çalışmada ruksolitinib ve interferonların PV'deki moleküler tepki üzerine farklı etkileri olduğunu ve bu etkinin uzun vadeli olarak kök hücreleri hedeflemedeki özelliklere bağlı olduğunu düşünmüşler (90). JAK2V617F alel yükünün yaşla birlikte giderek artabileceğini gösteren bazı kanıtlar olduğundan (91,94) aktif tedavisi olmayan veya JAK2 takibi yapılmayan hastalar V617F alel yükü daha kötü sonuçlara eğilimli olabilir.

Bizim çalışmamızda hastalar tedavi planlaması açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak literatüre de uygun şekilde 2 gruba ayrıldı. 61 hasta yüksek riskli, 38 hasta ise düşük risk kategorisindeydi. Tedavi planımız düşük riskli hastalara asa +flebotomi yapılarak hct<%45 altında tutmak ve tromboembolik olaylardan korumaktı, yüksek riskli hasta grubunda ise hastalara uygun ve etkin dozda sitoredüktif tedavi

vermekti. Biz bu çalışmayla hastaların baslangıctaki JAK2 allel yükü ile tedavi planı arasındaki ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda 1kısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Elimizde hastaların tanı anındaki JAK2 allel yük verileri bulunmaktaydı. Takiplerinde ve tedavi sürecinde tekrar JAK2 allel yüküne bakılmamıştı. Bu yüzden çalışmamızda tedavinin allel yüke etkisi net olarak değerlendirilemedi. Ayrıca hasta sayısının daha fazla olması gerektiğini ve takiplerinin daha düzenli yapılması gerektiğini düşünüyoruz. PV'li hasta grubumuz çoğunlukla yaşlı hastalardan oluştuğu için ve ek morbiditeleride olduğu için tedavinin etkinliğini değerlendirebileceğimiz, buna allel yükün etkisini araştırabileceğimiz çok merkezli ve çok hasta sayılı metaanalizlere ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Jak2 mutasyonunun klonal çoğalma hızı bireyler arasında farklılıklar gösterir. Bu mutasyonun varyasyonları bir kısmı kişisel olabileceği gibi hastanın aldığı tedaviyle de ilişkili olabilir. Bu ilişki de tedavi edici ajanların etkisiyle hücrel olarak farklı tepkiler oluşturur ve bu durum olayın karmaşıklığını göstermektedir. Ancak mevcut araştırmalardaki önemli kısıtlama hastaların sadece tek bir defa (genellikle tanı anındaki) JAK2V617F alel yükünün ölçümlerinin olmasıdır. Bu kısıtlı yapılan çalışmalar JAK2V617F alel yükünün zaman içindeki değişimine ve tedaviye verilen yanıtına ilişkin yeterli bilgi sağlamamaktadır. Bu yüzden JAK2V617F alel yükünün hastaların tanı ve tedavi takibinde uzun vadeli izlenmesi tedavi planı prognoz çıkarımı yapma, izleme stratejilerine yol gösterme açısından değerli olabilir.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak JAK2V617F mutasyonu PV hastalığının ayrılmaz bir parçasıdır. Bizde çalışmamızda bu mutasyonun allel yük ve hastalığın diğer parametreleri arasındaki ilişkiyi açıklamaya ve hastalığın tedavisine etkisine araştırmayı amaçladık.

1- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre bireylerin cinsiyet ve tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre tanı sırası dalak boyutu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

3- WBC değerleri bakımından JAK2V617F Allel yük sınıflaması ikili karşılaştırmalarda Pozitif %12.5-31 — Pozitif %78-100, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. JAK2 sınıflamasına göre bireylerin HGB, HCT, PLT, LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre tanı sırasında ve tanı sonrası tromboz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre Kia Retiküler Fibrozis >2(Post PV Miyelofibrozis dönüşümü )varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre tanı sırasında tromboz risk durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

7- JAK2V617F Allel yük sınıflamasına göre tanı anında tedavi durumu ve mevcut tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bulgularımıza dayanarak, JAK2V617F allel yükü ile klinik korelasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan gelecekteki araştırmalar için çeşitli öneriler sunuyoruz. İlk olarak, belirli tedavilerin JAK2V617F allel yükü ve klinik korelasyonlar üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alındığında, numune toplamanın spesifik zaman noktasının (örneğin, tanı sırasında, tedaviden önce veya tedaviden sonra) ayrıntılandırılması, dahil edilmesi gereken önemli bilgilerdir. Özellikle eritrositlerle ilgili ölçümler için, yakın zamanda flebotomi yapılmadan, tercihen üç aylık bir zaman

dilimi içerisinde Hb, Hct ve RBC'nin açıkça dahil edilmesi önemlidir. Tedavi rejimleriyle ilgili kan örneği toplama zamanlamasına dikkat edilmesi, tüm hemogram boyunca JAK2V617F alel yükü ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. İkinci olarak, çalışma tasarımı, veri sunumu ve istatistiksel yöntemlerdeki heterojenlik göz önüne alındığında, sentez için mevcut olan sınırlı miktarda veri, gelecekteki meta-analizlerde daha iyi fizibilite ihtiyacını vurgulamaktadır. Araştırmacıların ek veriler veya istatistiksel analizler sağlamayı ek bilgi olarak değerlendirmelerini öneririz. Alternatif olarak, ilgili veri kümelerini paylaşmak için veri havuzlarından yararlanmak işbirliğini geliştirebilir ve daha kapsamlı meta-analizleri kolaylaştırabilir.



## KAYNAKLAR

1. Lee MW, Yeon SH, Ryu H, Song IC, Lee HJ, Yun HJ, et al. Volumetric Splenomegaly in Patients With Polycythemia Vera. J Korean Med Sci, Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315598/>, Son erişim tarihi; 22.03.2024. 2022; 37 (11).
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med, Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15858187/>. Son erişim tarihi;13.03.2024. 2005; 352 (17): 1779-90.
3. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN. JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36745865/>. Son erişim tarihi; 14.03.2024. 2023; 141(16):1934-42.
4. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. Semin Thromb Hemost. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14631553/>, Son erişim tarihi; 28.03.2024. 2003; 29(5):535-42,
5. Murphy S. Polycythemia vera. Dis Mon. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1587207/>, Son erişim tarihi; 28.03.2024. 1992; 38(3):158-212)
6. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541325/>, Son erişim tarihi; 28.03.2024. 2004; 117(10):755-61
7. [On the radiotherapy of polycythemia rubra vera (Vaquez, Osler)] – PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5592194/>. Son erişim tarihi; 12.03.2024. 2024.
8. Rumi E. Familial chronic myeloproliferative disorders: The state of the art. Hematol Oncol. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484677/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2008; 26(3): 131-8.
9. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights,

- diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480106/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2021; 35(12):3339–51.
10. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17882283/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2008; 22(1):3–13.
  11. Fialkow PJ, Najfeld V, Lakshma Reddy A, Singer J, Steinmann L. Chronic lymphocytic leukæmia: clonal origin in a committed b-lymphocyte progenitor. *The Lancet*. 1978; 26;312(8087):444–6.
  12. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3632660/>. Son erişim tarihi; 12.04.2024; 2021; 35(12):3339.
  13. Podoltsev NA, Zhu M, Zeidan AM, Wang R, Wang X, Davidoff AJ, et al. The impact of phlebotomy and hydroxyurea on survival and risk of thrombosis among older patients with polycythemia vera. *Blood Adv*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333100/>. Son erişim tarihi; 12.03.2024. 2018; 2(20):2681–90.
  14. Berlin NI, Wasserman LR. Polycythemia vera: a retrospective and reprise. *J Lab Clin Med*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9358074/> Son erişim tarihi; 13.03.2024. 1997; 130(4): 365-73.
  15. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32974939/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2020; 95(12):1599–613.
  16. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372927/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2014; 92(4):289–97.
  17. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541325/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2004: 117(10):755–61.
18. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372927/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2014: 92(4):289–97.
19. Fox S, Griffin L, Harris DR. Polycythemia Vera: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0601/p680.html>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2021: 103(11):680–7.
20. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20597963/>. Son erişim tarihi; 28.03.2024. 2010: 40(9):828–34.
21. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657863/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2013: 88(8):665–9.
22. Cunningham SC, Napolitano LM. Splenectomy for massive splenomegaly of polycythemia vera. *Am J Surg*. 2004: 188(1):94–5.
23. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27002>. Son erişim tarihi; 22.03.2024. 2023: 98(9):1465–87.
24. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN. JAK2v617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood*. Available from: [/pmc/articles/PMC10163319/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111111/). Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2023: 141(16):1934.
25. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27002>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2023: 98(9):1465–87.



26. JAK2v617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof – PMC. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10163319/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024.
27. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN. JAK2v617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood*. Available from: [/pmc/articles/PMC10163319/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10163319/). Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2023; 141(16):1934.
28. Verstovsek S, Komrokji RS. Novel and emerging therapies for the treatment of polycythemia vera. *Expert Rev Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25353086/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2015; 8(1):101–13.
29. Hao Z, Li J, Gao F, Ren W, Lu X, Feng J, et al. A germline JAK2 exon12 mutation and a late somatic CALR mutation in a patient with essential thrombocythemia. *Front Oncol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38239637/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2024; 13.
30. Stein BL, Crispino JD, Moliterno AR. Janus kinase inhibitors: an update on the progress and promise of targeted therapy in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Oncol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21993415/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2011; 23(6):609–16.
31. Trelinski J, Robak T. JAK inhibitors: pharmacology and clinical activity in chronic myeloproliferative neoplasms. *Curr Med Chem*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317159/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2013; 20(9):1147–61.
32. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695894/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2013; 88(6):507–16.
33. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781101/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2005; 365(9464):1054–61.
34. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug*

- Discov. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21283107/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2011: 10(2):127–40.
35. Drachman JG, Millett KM, Kaushansky K. Thrombopoietin signal transduction requires functional JAK2, not TYK2. *J Biol Chem*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10224114/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 1999: 274(19):13480–4.
36. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21283107/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2011: 10(2):127–40.
37. Tefferi A, Gilliland DG. Oncogenes in myeloproliferative disorders. *Cell Cycle*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351342/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2007: 6(5):550–66.
38. Vaidya R, Gangat N, Jimma T, Finke CM, Lasho TL, Pardanani A, et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965887/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2012: 87(11):1003–5.
39. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258498/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2014: 120(4):513–20.
40. Diagnostic approach to the patient with erythrocytosis/polycythemia – UpToDate. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-erythrocytosis-polycythemia?search=polisitemia%20vera%20epo%20d%C3%BCzeyi&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E138&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-erythrocytosis-polycythemia?search=polisitemia%20vera%20epo%20d%C3%BCzeyi&source=search_result&selectedTitle=2%7E138&usage_type=default&display_rank=2). Son erişim tarihi; 17.03.2024.
41. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021251/>. Son erişim tarihi; 13.03.2024. 2021:

- 35(8):2166–81.
42. Kralovics R, Sokol L, Prchal JT. Absence of polycythemia in a child with a unique erythropoietin receptor mutation in a family with autosomal dominant primary polycythemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1998; 102(1):124–9.
  43. Arcasoy MO, Karayal AF. Erythropoietin hypersensitivity in primary familial and congenital polycythemia: Role of tyrosines Y285 and Y344 in erythropoietin receptor cytoplasmic domain. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2005; 1740(1):17–28.
  44. Bourantas LK, Chatzikyriakidou A, Dasoula A, Syrrou M, Bourantas KL, Georgiou I. Absence of mutations of the EPO-receptor gene in Greek patients with familial polycythemia. *Eur J Haematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608505/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2006; 76(6):537–8.
  45. Berlin NI. Polycythemia vera: diagnosis and treatment 2002. *Expert Rev Anticancer Ther*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113056/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2002; 2(3):330–6.
  46. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739289/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2013; 27(9):1874–81.
  47. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(1):133–43.
  48. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36200127/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2023; 98(1):166–79.
  49. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996471/>. Son erişim tarihi;

- 17.03.2024. 2014: 89(1):52–4.
50. Erratum to: Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol.* 2018: 93(5):E133.
51. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised who criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol.* Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196400/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2017: 92(5):417–9.
52. Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Nudejima M, et al. The 2016 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera renders an accurate diagnosis to a broader range of patients including masked polycythemia vera: Comparison with the 2008 WHO diagnostic criteria. *Am J Hematol.* Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376569/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2017: 92(7):E128–30.
53. Gagelmann N, Eikema DJ, de Wreede LC, Koster L, Wolschke C, Arnold R, et al. Comparison of Dynamic International Prognostic Scoring System and MYelofibrosis SECondary to PV and ET Prognostic Model for Prediction of Outcome in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Myelofibrosis after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019: 25(6):e204–8.
54. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28561069/>. Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2017: 31(12):2726–31.
55. Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program.* Available from: [/pmc/articles/PMC6142477/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142477/). Son erişim tarihi; 17.03.2024. 2016: 2016(1):534.
56. Kuykendall AT. Treatment of hydroxyurea-resistant/intolerant polycythemia vera: a discussion of best practices. *Ann Hematol.* Available from: [/pmc/articles/PMC10113291/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113291/). Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2023: 102(5):985.
57. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in

- Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9387206/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 1997; 23(5):473–8.
58. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591792/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2013; 121(23):4778–81.
59. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102499/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2016; 101(7):821–9.
60. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, et al. Pegylated interferon alpha - 2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28113109/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2017; 54:73–7.
61. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *PubMed*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9345019/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024.
62. Kirito K, Sakamoto M, Enomoto N. Elevation of the Hepatitis B Virus DNA during the Treatment of Polycythemia Vera with the JAK Kinase Inhibitor Ruxolitinib. *Intern Med*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181544/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2016; 55(10):1341–4.
63. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739289/>. Son erişim tarihi; 22.03.2024. 2013; 27(9):1874–81.
64. Yang HS, Joe SG, Kim JG, Park SH, Ko HS. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythaemia vera patients with transient ocular blindness: a preliminary

- study with fluorescein angiography. *Br J Haematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23496285/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2013; 161(5):745–7.
65. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918555/>. Son erişim tarihi; 20.03.2024. 2002; 117(1):198–202.
66. Polycythemia vera. PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152961/>. Son erişim tarihi; 07.04.2024.
67. Paranagama D, Colucci P, Evans KA, Bonafede M, Parasuraman S. Are patients with high-risk polycythemia vera receiving cytoreductive medications? A retrospective analysis of real-world data. *Exp Hematol Oncol*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002948/>. Son erişim tarihi; 18.05.2024. 2018; 7(1).
68. Grunwald MR, Stein BL, Boccia R V., Oh ST, Paranagama D, Parasuraman S, et al. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*: Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245100/>. Son erişim tarihi; 18.05.2024. 2018; 18(12):788-795.e2.
69. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. Wiley Online Library. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25270>. Son erişim tarihi; 18.05.2024. 2018; 93(12):1474–84.
70. Shah SZ, Raza N, Nasir MI, Zaidi SMH. Frequency of Zygoty in Jak-2 Positive Patients with Polycythemia Vera-Pakistan's Perspective. *Asian Pac J Cancer Prev*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639674/>. Son erişim tarihi; 25.05.2024. 2021; 22(2):559–64.
71. Lee MW, Yeon SH, Ryu H, Song IC, Lee HJ, Yun HJ, et al. Volumetric Splenomegaly in Patients With Polycythemia Vera. *J Korean Med Sci*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315598/>. Son erişim tarihi; 25.05.2024.

2022; 37(11).

72. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. JAK2v617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712047/>. Son erişim tarihi; 25.05.2024. 2007: 110(12):4030–6.
73. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617VF mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379742/>. Son erişim tarihi; 25.05.2024. 2007: 110(3):840–6.
74. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. *Eur J Haematol*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0609.2007.00960.x>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2007: 79(6):508–15.
75. Kondo T, Okuno N, Naruse H, Kishimoto M, Tasaka T, Tsujioka T, et al. Validation of the revised 2008 WHO diagnostic criteria in 75 suspected cases of myeloproliferative neoplasm. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(9): 1784–91.
76. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu2010148>. Son erişim tarihi; 26.06.2024. 2010: 24(9):1574–9.
77. Ha JS, Kim YK, Jung S Il, Jung HR, Chung IS. Correlations between Janus Kinase 2 V617F Allele Burdens and Clinicohematologic Parameters in Myeloproliferative Neoplasms. *Ann Lab Med*. Available from: </pmc/articles/PMC3486931/>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2012: 32(6):385.
78. Chen CC, Chen JL, Lin AJH, Yu LHL, Hou HA. Association of JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. Available from: </pmc/articles/PMC11090937/>. Son erişim

tarihi; 30.05.2024. 2024: 103(6):1947.

79. Marchetti M, Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F Mutation, and Hemostasis in Myeloproliferative Disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb*. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000175153>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2007: 36(3–4):148–59.
80. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377561/>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2014: 124(19):3021–3.
81. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden. *Leukemia*. Available from: <https://www.nature.com/articles/2404854>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2007: 21(9):1952–9.
82. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Pereira A, Kerguelen A, Carlos Hernández-Boluda J, Martínez-Avilés L, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23676>. Son erişim tarihi; 01.05.2024. 2014: 89(5):517–23.
83. Sazawal S, Singh K, Chhikara S, Chaubey R, Mahapatra M, Saxena R. Influence of JAK2V617F allele burden on clinical phenotype of polycythemia vera patients: A study from India. *South Asian J Cancer*. Available from: </pmc/articles/PMC6498707/>. Son erişim tarihi; 26.05.2024. 2019: 8(2):127.
84. Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, Hutchison RE, Mohi MG. Conditional expression of heterozygous or homozygous JAK2v617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera–like disease. *Blood*. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-04-215848>. Son erişim tarihi; 01.06.2024. 2010: 115(17):3589–97.
85. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele



- burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu2010148>. Son erişim tarihi; 01.06.2024. 2010: 24(9):1574–9.
86. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *New England Journal of Medicine*. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051113>. Son erişim tarihi; 28.04.2024. 2005: 352(17):1779–90.
  87. Koren-Michowitz M, Landman J, Cohen Y, Rahimi-Levene N, Salomon O, Michael M, et al. JAK2V617F allele burden is associated with transformation to myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2012.682308>. Son erişim tarihi; 01.06.2024. 2012: 53(11):2210–3.
  88. Daltro De Oliveira R, Soret-Dulphy J, Zhao LP, Marcault C, Gauthier N, Verger E, et al. Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation Is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission. *Blood*. 2020;136(1):35–6.
  89. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia*. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02008-6>. Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2023: 37(10):2129–32.
  90. Mosca M, Hermange G, Tisserand A, Noble R, Marzac C, Marty C, et al. Inferring the dynamics of mutated hematopoietic stem and progenitor cells induced by IFN $\alpha$  in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021010986>. Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2021: 138(22):2231–43.
  91. Gangaraju R, Song J, Kim SJ, Tashi T, Reeves BN, Sundar KM, et al. Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. Available from: [/pmc/articles/PMC7094018/](https://pmc/articles/PMC7094018/). Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2020: 4(6):1115.

92. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*. Available from: [/pmc/articles/PMC6170398/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/). Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2018: 32(10):2105.
93. Watson CJ, Papula AL, Poon GYP, Wong WH, Young AL, Druley TE, et al. The evolutionary dynamics and fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Science* (1979). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aay9333>. Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2020: 367(6485):1449–54.
94. Kagoya Y, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Arai S, Satoh T, Akira S, et al. JAK2v617F+ myeloproliferative neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2. *Blood*. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-04-570572>. Son erişim tarihi; 02.06.2024. 2014: 124(19):2996–3006.

## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Onayı**

