



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU

**KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE
KEMİK İLİĞİ FİBROZU İLE SPLENOMEGALİ ve JAK2 GEN
MUTASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mesut YILMAZ

İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana katkılarıyla yol gösteren, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum değerli hocam Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;

Elinizde bulunan tezimin fikir aşamasından yazımına kadar geçen tüm süreçte çok büyük katkıları olan, hekim ve insan olarak örnek aldığım hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. M. Cem AR'a;

Huzurlu bir ortamda çalışmamızda katkısı olan ve çalışmalarımızı destekleyen hastane yöneticisi Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT ve başhekimimiz Sayın Uzm. Dr. M. Salih GÜREL'e;

Hastanemiz dahiliye servislerinde bilgi ve becerilerini benimle paylaşan hocalarım; Uzm. Dr. Mecdi ERGÜNEY, Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU, Uzm. Dr. Esma ALTUNOĞLU, Doç. Dr. Füsun ERDENEN, Uzm. Dr. Emin PİŞKİNPASA ve Uzm. Dr. Hayri POLAT'a;

Bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye çok değerli katkıları bulunan Uzm. Dr. Metin Abdullah TELLİ'ye;

Eğitim süresince rotasyonlarımı tamamladığım ve yetişmemde katkıları olan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya; Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Görevlileri Uzm. Dr. Emel ÇAĞLAR ve Uzm. Dr. M. Gönenç ORTAKÖYLÜ'ye; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Osman KARAKAYA'ya;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, dahiliye kliniği, koroner yoğun bakım hemşire, personel ve sekreterlerine;

Aynı klinikte sevgi ve saygıyla birlikte çalışmayı büyük şans saydığım Dr. Belma YEŞİLADA YAĞBASAN, Dr. Simge ERDEM, Dr. İbrahim ÇİL, Dr. Ahmet SARICI, Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Dr. Muzaffer Murat ÜLKER, Dr. Meliha ÖZYALVAÇ, Dr. Ercan KORUCU, Dr. E. Seda AKALIN KARACA, Uzm. Dr. Abdullah SİĞANIK, Uzm. Dr. Gülден YÜRÜYEN, Uzm. Dr. Aslıhan TAK ve Uzm. Dr. Selami BAŞ'a;

Dostlarım Dr. İsmail YILMAZ, Dr. İlyas DOLAŞ ve Uzm. Dr. Ceren GÜR'e;

Hematoloji poliklinik sekreteri Nazan NORÇİN'e;

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Naile YILMAZ, babam Ahmet YILMAZ ve ağabeyim Metin YILMAZ'a;

TEŞEKKÜRLER.

Sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Dr. Mesut YILMAZ

İstanbul 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER	3
2.1.1. Esansiyel Trombositoz	4
2.1.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.1.2. Etiyopatogenez	5
2.1.1.3. Klinik Özellikler	5
2.1.1.4. Laboratuvar	6
2.1.1.5. Tanı	7
2.1.1.6. Tedavi	8
2.1.2. Polisitemi Vera	8
2.1.2.1. Etiyopatogenez	9
2.1.2.2. Klinik Özellikler	9
2.1.2.3. Laboratuvar	10
2.1.2.4. Tanı	11
2.1.2.5. Tedavi	12

2.1.3. Primer Miyelofibroz	15
2.1.3.1. Epidemiyoloji.....	15
2.1.3.2. Etiyopatogenez	15
2.1.3.3. Klinik Özellikler.....	16
2.1.3.4. Laboratuvar	17
2.1.3.5. Tanı	18
2.1.3.6. Tedavi.....	19
2.2. JANUS KİNAZ VE HÜCRE İÇİ SİNYAL İLETİMİ.....	19
2.3. JAK2-V617F MUTASYONU	21
2.4. KEMİK İLİĞİ FİBROZU	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Grubu.....	25
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
3.2.1. Tanı Kriterleri	25
3.2.2. Kemik İliği Fibrozu, Splenomegali ve JAK2-V617F Mutasyonu Tayini	29
3.3. Çalışma Planı	30
3.4. İstatiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. KAYNAKLAR.....	40
7. ÖZGEÇMİŞ.....	47

KISALTMALAR

AML	: Akut Miyeloid Lösemi
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor (Temel Fibroblast Büyüme Faktörü)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Growth Factor, Epidermal Büyüme Faktörü
EPO	: Eritropoietin
ET	: Esansiyel Trombositoz
FGF-β	: Fibroblast Growth Factor-beta (Fibroblast Büyüme Faktörü-beta)
Hb	: Hemoglobin
IFN-α	: İnterferon-alfa
IL-3	: İnterlökin-3
JAK2	: Janus Kinaz 2
JH	: Janus Homoloji domain
KİF	: Kemik iliği fibrozisi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KMPN	: Kronik Miyeloproliferatif Neoplazi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
PDGF	: Platelet-derived Growth Factor (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)
PMF	: Prime Miyelofibroz
PV	: Polisitemi Vera
PVSG	: Polisitemi Vera Çalışma Grubu
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT	: Reaktif trombositoz
SaO₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta)
TPO	: Trombopoietin
TYK2	: Tirozin kinaz 2
YDİP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Tablosu

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kemik iliğindeki fibrozun yarı nicel sınıflaması.....	23
Tablo 2: Dosya Tarama Parametreleri	30
Tablo 3: Hasta özellikleri.....	31
Tablo 4: Kemik İliğinde Fibroz	32
Tablo 5: Fibroz durumuna göre hasta özellikleri.....	32
Tablo 6: Splenomegali ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi	34
Tablo 7: JAK2-V617F mutasyonu ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi	34

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: KMPN'lerin moleküler patogenezi ve sınıflandırılması.....	3
Şekil 2: JAK2 homoloji alanları ve yapısal gösterimi.....	20
Şekil 3: JAK2 geninde V617F mutasyonu ve klinik yansıması olan diğer genetik kusurlar .	23
Şekil 4: Hastaların splenomegali varlığına göre dağılımı	33
Şekil 5: Hastaların JAK2-V617F mutasyonu varlığına göre dağılımı	33

ÖZET

Giriş: Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibroz (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) herhangi bir farklılaşma veya olgunlaşma kusuru göstermeksizin proliferasyonla giden miyeloid kök hücre hastalıklarıdır ve kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) başlığı altında toplanırlar. Kemik iliği fibrozu, primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi PV ve ET'nin geç komplikasyonu olarak da görülebilir, mortalite ve morbiditeye katkıda bulunur.

Amaç: Bu çalışmanın amacı KMPN'lerde kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde KMPN tanısı konulan 78 hasta retrospektif olarak kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki 78 hastanın 46'sında kemik iliğinde çeşitli düzeylerde fibroz tespit edildi, 32 hastada ise kemik iliği fibrozu yoktu. JAK2-V617F mutasyonu 43 hastada pozitif; 28 hastada negatif saptandı. Splenomegali tespit edilen hasta sayısı 37 iken 24 hastada splenomegali yoktu. Kemik iliği fibrozu ile splenomegali varlığı ve JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak splenomegalisi olan hastalarda dalak boyutu artan fibrozla birlikte artmaktadır.

Tartışma ve Sonuç: KMPN'lerde dalağın büyümesi miyeloproliferatif etki, kemik iliği fibrozu, ekstramedüller hematopoiez gibi bir çok nedene bağlanmıştır. Ancak splenomegali oluşumunun mekanizması tam olarak aydınlanmış değildir. Kemik iliği fibrozu ile dalak büyümesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum hasta sayısının nispeten az olması ve tüm Ph(-) KMPN gruplarından hasta alınmış olması ile açıklanabilir. Splenomegalide kemik iliğindeki fibrozun yerinin anlaşılabilmesi için prospektif olarak düzenlenmiş ve çok sayıda, homojen özellik gösteren hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, kemik iliği fibrozu, splenomegali, JAK2-V617F mutasyonu

ABSTRACT

Introduction: Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF) and chronic myeloid leukemia (CML) are hyperproliferative myeloid stem cell disorders which present without any differentiation and maturation defect. These entities are categorized under the title of chronic myeloproliferative neoplasia (CMPN). Bone marrow fibrosis may be associated with a primary disease; or it may occur as a delayed complication of PV and ET as well. It contributes to shaping mortality and morbidity in CMPN along with other risk factors.

Aim: The purpose of the present study is to examine the relationship between JAK2-V617F mutation, splenomegaly and bone marrow fibrosis in CMPN.

Material and Method: The data were collected over five years (between 2008 and 2012) retrospectively from 78 patients with myeloproliferative neoplasia diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia or unclassified CMPN) in the Hematology Clinic at Istanbul Education and Research Hospital to provide insight into the relationship between bone marrow fibrosis and JAK2-V617F mutation; and the relationship between bone marrow fibrosis and splenomegaly.

Results: 46 out of 78 patients were diagnosed to have bone marrow fibrosis with different degrees, 32 patients had no bone marrow fibrosis at diagnosis. There were 43 carriers of JAK2 mutation. In 22 patients no JAK-2 was identified. Splenomegaly was detected in 37 patients. We found no statistically significant relationship between bone marrow fibrosis and splenomegaly; and bone marrow fibrosis and positive JAK2-V617F mutation. But the size of the spleen increased parallel to the degree of the fibrosis in the bone marrow.

Discussion and Conclusion: The mechanisms of splenomegaly has not been entirely elucidated. Hyperproliferation of myeloid cells, increased levels of growth factors, extramedullary hematopoiesis due to bone marrow fibrosis may all be associated with splenomegaly in CMPN. Our study however showed that there was no significant relationship between the bone marrow fibrosis and splenomegaly. We couldn't also demonstrate any association between JAK-2 mutational status of the patient and fibrosis of the marrow. This lack of significance may be explained by the relatively small number of patients included in this study or the selection bias of the retrospectively designed study. In order to investigate the role of bone marrow fibrosis in splenomegaly, prospective multicenter studies on homogeneous patient population are needed.

Key Words: Chronic myeloproliferative neoplasia, bone marrow fibrosis, splenomegaly, JAK2- V617F mutation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) başlığı altında toplanan polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibroz (PMF) ve kronik miyeloid lösemi (KML) herhangi bir farklılaşma veya olgunlaşma kusuru göstermeksizin proliferasyonla giden miyeloid kök hücre hastalıklarıdır. Bunlardan, KML kendine özgü bir klonal genetik bozukluk olan Philadelphia (Ph) kromozomu [translokasyon t(9;22)] varlığı ile diğer üç hastalıktan ayrılır. PV, ET ve PMF'de tanım gereği Ph kromozomu bulunmaz ve bu nedenle Ph-negatif KMPN olarak adlandırılırlar. Ph-negatif KMPN'lerin patogenezi KML kadar net değildir.

2005 yılında, Ph-negatif KMPN'lerde JAK2 (Janus kinaz 2)-V617F adı verilen yeni bir mutasyonu tanımlanmıştır. Bu somatik mutasyon KMPN'lerde hematopoietik öncül hücrelerde büyüme faktörlerine karşı aşırı bir hassasiyete neden olmaktadır. KML hastalarında pozitifliği çok nadir olan JAK2-V617F mutasyonunun keşfi ile Ph-negatif KMPN'lerde patogeneziyle ilgili bilgiler artmış, tanı algoritmaları gelişmiş ve tedavi için yeni seçenekler ortaya çıkmaya başlamıştır.

Kemik iliği fibrozu primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi PV ve ET'nin geç komplikasyonu olarak da görülebilir. KMPN'lerde, kemik iliği fibrozu diğer risk faktörleri ile birlikte mortalite ve morbiditenin şekillenmesine katkıda bulunur.

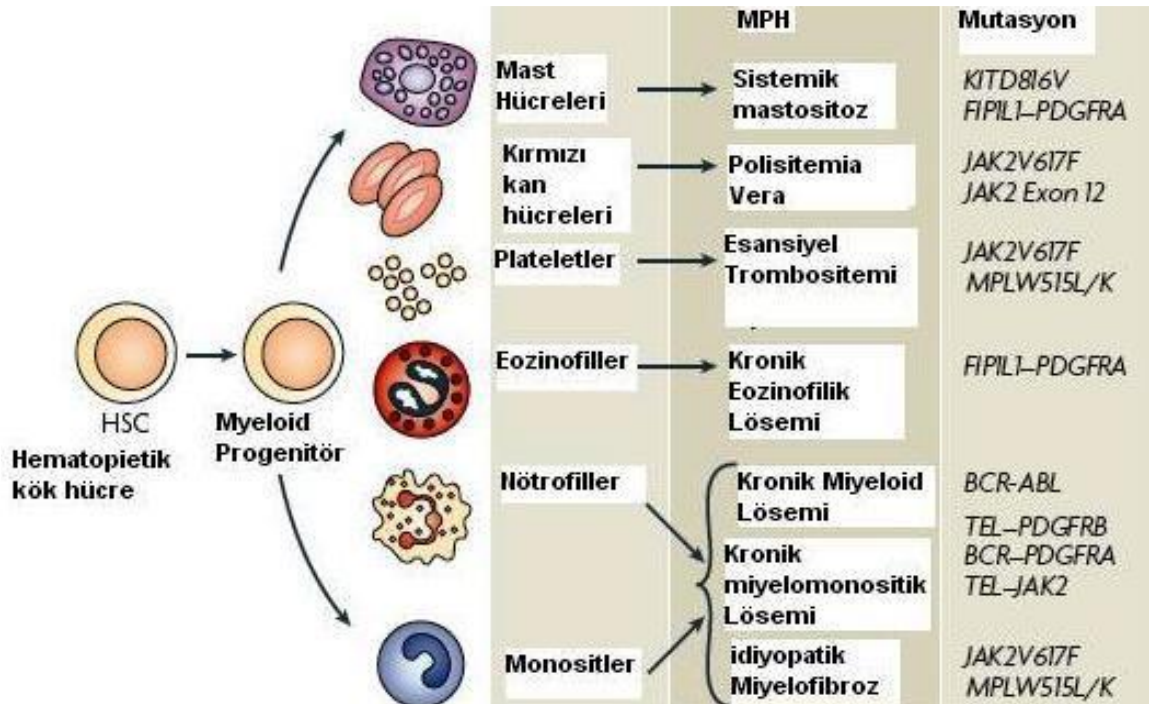
Splenomegali, KMPN'lerde tanı koydurucu ve ana fiziksel bulgulardan biridir. PMF başta olmak üzere PV ve ET'de de splenomegali görülür.

Bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde 2008-2012 yılları arasında kronik miyeloproliferatif neoplazi (polisitemi vera, esansiyel trombositoz, sınıflandırılmayan KMPN) tanısı konulan 78 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı KMPN'lerde kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) bir veya daha fazla hematopoietik hücre grubunda çoğalma ile giden, genellikle farklılaşma ve olgunlaşmanın kesintisiz devam ettiği klonal hematopoietik bozukluklardır (Şekil 1). Dameshek tarafından öngörülen geleneksel sınıflamada KMPN'ler 4 farklı gruba ayrılmaktadır: Kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) (1).



Şekil 1: KMPN'lerin moleküler patogenezi ve sınıflandırılması (2)

Günümüzdeki mevcut sınıflamada KML, klinik seyri (akut lösemiye dönüşme riskinin yüksek oluşu), kendine özgü genetik kusuru (Philadelphia kromozomu t(9;22) translokasyonu) ve tedavisinin farklılık göstermesi nedenleriyle, diğer KMPN'lerden ayrı değerlendirilmektedir. Dolayısıyla KMPN genel başlığı altında tanımlanan hastalıklar çoğunlukla PV, ET ve PMF'dir. PV'de klonal eritrositoz, PMF'de belirgin kemik iliği fibrozisi ve ET'de ise ön planda klonal trombositoz bulunur. Ayrıca, bu üç hastalığın özelliklerini kısmen taşıyan ancak tam olarak hiçbirinin tanı kriterlerini karşılamayan bir durumla klinikte sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu hastalara sınıflandırılmayan KMPN tanısı altında toplanmaktadır. Günümüzde KMPN tanısı klinik özellikler, moleküler çalışmalar ve kemik iliğinin histopatolojik tetkiki ile konmaktadır (3).

2.1.1. Esansiyel Trombositoz

Primer trombositoz, idiyopatik trombositemi, esansiyel trombositemi gibi birçok farklı isimle anılan ET ilk kez 1934 yılında Epstein ve Goedel tarafından tekrarlayan kanama atakları ve beraberinde trombositozu olan bir hastada tanımlanmıştır (4).

ET, trombosit sayısının $\geq 600 \times 10^9/l$ olması, kemik iliğinde megakaryositer hiperplazi ve dalak büyüklüğüne (splenomegali) eşlik eden hemorajik ve/veya trombotik ataklarla karakterize bir klinik tablodur (4).

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Gerçek insidansı bilinmemesine rağmen, çeşitli araştırmalardan elde edilen veriler yıllık sıklığın yaklaşık 100.000'de 1-2 olduğunu göstermektedir. Genellikle ileri yaş hastalığıdır. Ortalama 50 ile 60 yaşları arasında görülür. Hastaların %10-25'i 40 yaş altındadır. Sıklığı her iki cinsiyette de eşit olmasına rağmen, genç olgularda kadınlarda daha sık görülmektedir (5,6).

2.1.1.2. Etiyopatogenez

Trombositozun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Trombosit yaşam süresi normal veya normale yakındır. Etkin trombosit üretimi 10 kat kadar artmıştır. Megakaryosit sayısı, kümelenmesi, hacmi, çekirdek lob sayısı ve çekirdek ploidisinde artış vardır. Trombositlerdeki artış otonom üretime, sitokinlere duyarlılığın artmasına (örneğin, interlökin-3[IL-3]), trombosit üretimini inhibe eden faktörlerin baskılanmasına (örneğin, transforming growth factor-beta [TGF- β]) veya kemik iliği mikroçevresindeki bozukluklara bağlı olabilir (7).

ET, pluripotent hematopoietik kök hücreden kaynaklanan klonal bir hematopoietik bozukluktur (8,9). Trombositozun hemoraji ve tromboza yol açmasının mekanizması iyi tanımlanmamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunda, trombosit granül içeriği ve salınımında anormallikler, trombosit membran bileşenlerinde anormallikler bildirilmektedir. Ayrıca, von Willebrand faktör multimerlerin trombositler tarafından anormal olarak adsorbsiyonu sonucu edinsel von Willebrand hastalığı da gelişebilmektedir (7).

2.1.1.3. Klinik Özellikler

Hastalık olguların yaklaşık %25 ile %35'inde tesadüfen saptanır. Hastaların %25-48'inde palpabl bir splenomegali vardır. Çoğu hastada vazomotor yakınmalar veya trombohemorajik komplikasyonlar bulunur. Ancak, son yıllarda otomatik kan sayım cihazları ile yapılan tetkiklerin yaygınlaşması sonucu semptomsuz dönemde tanı konan ET sıklığında artış vardır. Tanıda hastaların yaklaşık %40'ında vazomotor semptomlar bulunur. Bu semptomlar serebral ve periferik mikrodolaşımdaki bozuklukların bir sonucudur. Mikrodolaşımda oluşan tıkanıklıklar özellikle ayak ve el parmaklarını etkiler. Parmaklarda ağrı, gangren veya eritromelaljiye yol açar. Eritromelalji ekstremitelerde yanma hissi ve kırmızılıkla karakterizedir. Tek doz aspirin birkaç gün içinde eritromelalji bulgularında düzelme sağlayabilir. Ön veya arka serebral dolaşımın etkilenmesine bağlı baş ağrısı en sık yakınmadır. Ayrıca geçici iskemik atak, inme, görme bozukluğu, migren-benzeri semptomlar veya nöbetler görülebilir. Tanıda büyük ven ve arterlerde tromboz sıklığı yaklaşık %20 kadardır. Genellikle alt ekstremit

arterlerinde, koroner ve böbrek arterlerinde tıkanmalara yol açabilir. Ayrıca, ateroskleroz olmaksızın anjina pectoris ve miyokard enfarktüsünün nadir nedenlerinden biridir. Venöz trombozlar dalak, karaciğer, bacak ve pelvis venlerinde gelişebilir. Priapizm nadir bir komplikasyondur. Sıklıkla küçük kanamalar ET'li pek çok hastada tabloya eklenir. Ancak ciddi kanamalar hastaların yaklaşık %4'ünde görülür. En sık gastrointestinal sistem kanamalarına rastlanır. Hastaların yaklaşık %40'ında duodenal arkta trombozlar sonucu, duodenum mukozasında dökülme ve ülserler kanamaya neden olur. Cilt, gözler, diş etleri, üriner sistem, eklemler ve beyinde de kanama görülebilir. Kanamalar trombosit sayısı $1.000 \times 10^9/l$ 'nin üzerinde olanlarda sıktır. Hastaların % 20 ile 30'unda kilo kaybı, terleme, düşük derecede ateş, kaşıntı gibi yapısal yakınmalar vardır. Plasenta damarlarında oluşan tıkanmalar intrauterin büyüme geriliği ile erken fetus ölümlerine ve özellikle gebeliğin ilk üç ayında spontan abortus sıklığında artışa yol açmaktadır. Çoğu hastada fizik muayene bulgusu bulunmayabilir. Ancak hastaların %40 ile 50'sinde hafif bir dalak büyüklüğü vardır. Hastaların %20'sinde ise karaciğer büyüklüğü saptanabilir (5,9,10).

2.1.1.4. Laboratuvar

ET'de belirleyici laboratuvar bulgusu tam kan sayımında sebat eden ve reaktif olmayan bir trombositozun olmasıdır. Ayrıca tam kan sayımında lökositoz, eritrositoz veya hafif anemi görülebilir. Periferik yaymada büyük trombositlerin yanı sıra, immatur öncü hücreler (miyelositler, metamiyelositler, çekirdekli eritrositler) bulunabilir. Bu hastalarda hafif bir bazofili ve eozinofili dikkati çeker. Hastaların %90 kadarında kemik iliği incelemesinde hücresellikte artış, megakaryositler seride hiperplazi bulunur. Miyeloid ve eritroid öncüllerde artış, dev megakaryositler, megakaryosit kümeleri görülür. Ancak megakaryositlerde belirgin displazi nadirdir. Kemik iliğinde retikulin genellikle artmış olmakla birlikte kollajen fibrozis yaygın değildir. Trombosit fonksiyon bozukluğu izlenebilir. Bazı hastalarda kendiliğinden agregasyon gözlenir. Kanama zamanı normal veya uzamış olabilir. Diğer pıhtılaşma testleri normal sınırlar içindedir.

Tanıda hastaların %25'inde ürik asit düzeyinde artış bulunur. Serum potasyum, fosfor veya asit fosfataz düzeylerinde yalancı bir artış görülebilir. Aşırı trombositoz

nedeniyle psödohipoksemi gelişebilir. Hastaların %25 kadarında vitamin B-12 düzeyleri artmıştır.

Kemik iliğinin sitogenetik incelemeleri genellikle normaldir. Hastaların çok azında anöploidi bulunur. Hastaların %5'inde 1q-,20q-, 21q- veya 1q+ kromozomal anormallikleri bulunabilir. Ancak bu anormallikler sürekli değildir ve prognozla ilişkileri de gösterilememiştir. Philadelphia (Ph) kromozomunun yokluğu kronik miyeloid lösemiye dışlamak için gereklidir (5,9,10,11). 2005 yılında tanımlanan edinsel JAK2-V617F mutasyonu olguların yaklaşık üçte birinde mevcuttur.

2.1.1.5. Tanı

ET diğer kronik miyeloproliferatif bozukluklardan farklı olacak şekilde bir dışlama tanısı olarak dikkati çeker. Öyle ki reaktif veya klonal bir nedeni bulunamayan persistan trombositoz varlığında ET'den bahsetmek mümkün olabilmektedir (12). Bu anlamda, ET'den mutlaka ayırımı yapılması gereken durumlar KML, PV, PMF, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve reaktif trombositoz (RT) olarak sıralanabilir (12,13).

DSÖ (2008) Kriterleri

- Trombositoz ($> 450 \times 10^9/l$)
- Morfolojik olarak artmış sayıda büyük ve olgun megakaryositlerin varlığı ile karakterize megakaryositer dizi proliferasyonu ile giden, granülopoiez ve eritropoiezde anlamlı artışın eşlik etmediği kemik iliği
- KML, PV, PMF, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları
- JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2-V617F yokluğunda reaktif trombositozu işaret eden bulguların olmaması

Esansiyel trombositoz tanısı için her dört kriterin de varlığı gereklidir (14).

2.1.1.6. Tedavi

ET için düşük doz aspirin (75-325 mg/gün) kullanımının sitoredüktif tedavi altında olmayan hastalarda trombotik komplikasyonları azalttığı ve vazomotor komplikasyonları (eritromelalji, pareteziler) önlediği gösterilmiştir (13).

Hidroksiüre, ET’de yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. ET için başlangıç dozu 15 mg/kg/gündür ve bölünmüş dozlar halinde uygulanır. Daha sonra anemi ve nötropeni gibi yan etkilerden kaçınacak şekilde trombosit sayısını $100-400 \times 10^9/l$ aralığında tutabilecek bir doz ile idame edilir (13,15).

Anagrelid, insanlarda trombosit sayısını azaltıcı etkisi de bulunan, trombosit antisiklik AMP fosfodiesteraz aktivitesi sayesinde trombosit agregasyonunu inhibe eden bir oral imidazokinazolin türevidir. Anagrelid için başlangıç dozu günde 1,5 mg (3 bölünmüş doz halinde) olup, 1-4 mg/gün dozlarda idame yapılır (13,16).

Başta KML olmak üzere tüm kronik miyeloproliferatif hastalıkların kontrolü için etkinliği bulunan IFN- α yüksek fiyatı ve yan etki profili nedeniyle ilk tercih olmaktan uzaktır. Bununla birlikte gebelerde sitoredüktif ilaçların kullanımı sakıncalı olacağından tedavi gerektiren durumlarda interferon tercih edilebilir (13).

2.1.2. Polisitemi Vera

Polisitemi vera (Polisitemi rubra vera) eritrosit kütlesi ve beraberinde hemoglobin ve hematokritte artış ile karakterizedir. Diğer KMPN’ler gibi klonal hematopoietik bir bozukluktur. PV nadir görülür, yıllık sıklığı 0,5 ile 2/ 100.000’dir.

Ortalama tanı yaşı 60’tır ve 30 yaşından önce görülmesi çok enderdir. Ailevi olarak görülen veya 30 yaşından önce tanı konulan olguların konjenital ve kalıtsal polisitemi sendromlarından ayırt edilmesi çok önemlidir (3).

2.1.2.1. Etiyopatogenez

PV’de hematopoiezin her 3 serisinde de hiperplazi vardır. Eritrositoz en belirgin klinik özellik olup, en ciddi komplikasyonların nedenidir. PV’de eritrosit yaşam süresi normaldir. Serum eritropoietin (EPO) düzeyleri düşük saptanır.

PV’de ileri sürülen bir mekanizma da, eritroid öncüllerde antiapoptotik protein Bcl-xl’nin, artmış ekspresyonudur. PV hastalarının serumlarında “IGF-1 bağlayıcı protein-1” düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Bu protein in vitro eritroid ‘burst’ oluşumunu uyarma yeteneğine sahiptir. EPO reseptörünün inhibitör etkiye sahip sitoplazmik bölgesi kesik olanlarda, EPO ve IGF-1’e duyarlılıkları artmaktadır. PV’li hastaların trombosit ve megakaryositlerinde Mpl ekspresyon ve TPO-aracılı sinyal iletimi azalmıştır. Ayrıca PV granulositlerinde uPAR reseptör ailesine mensup PRV-1 gen ekspresyonunda da artış gösterilmiştir (3,8,9,17).

2.1.2.2. Klinik Özellikler

Pek çok hastada tesadüfen tam kan sayımında hemoglobin düzeylerinde artış saptanır. PV’de semptomların çoğu kan vizkozitesinde artış, splenomegali, kanama, tromboz ve metabolizmanın artmasına bağlıdır. Eritrosit kütlelerinde artış kan vizkozitesinin artmasına yol açar: baş ağrısı, baş dönmesi, çınlama, görme bozukluğu, senkop atakları, parmaklarda uyuşma-karınalanma, bulanık görme, efor dispnesi ve güçsüzlük gibi yakınmalar bulunabilir. Hastalar serebrovasküler olaylar ile başvurabilirler. Kanama bozuklukları en sık müköz membranlar, cilt ve gastrointestinal sistemde gözlenir. Tromboembolik komplikasyonların PV’de, ET’ye göre daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Venöz trombozlar veya tromboembolizm, inme ve diğer arteriyel trombozların sıklığında artış vardır. Tromboemboliler hastaların %30 ile %40’ında ölüm nedenidir. PV de özel bir trombotik komplikasyon hepatik ven ve vena kava inferiorda tromboz sonucu gelişen Budd-Chiari sendromudur. Bu sendroma sahip hastaların yaklaşık % 10 unda neden PV’dir (11).

Splenomegaliye bağlı erken doyumluk hissi oluşabilir. Erken doyumluk ve artmış proliferasyon hızı nedeniyle metabolik aktivitenin hızlanmasına bağlı kilo kaybı olabilir. Nadiren dalak enfarktına bağlı yakınmalar bulunabilir. PV’de, histamin

düzeylerinde ve mide asiditesinde artış nedeniyle peptik ülserler gelişebilir. Budd Chiari veya mezenter ven trombozu karın ağrısına neden olabilir. Bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımındaki artış hastalarda kaşıntıya neden olur. Genellikle ılık bir banyo veya duştan sonra kaşıntı hissi daha da artar. PV'li hastalarda ET'dekine benzer nedenler ile eritromelalji görülebilir.

Fizik muayene bulgularının çoğu miyeloproliferatif hastalık sonucu kandaki hücresel elemanların artışına bağlıdır. Tanıda hastaların %75'inde splenomegali, %30'unda hepatomegali vardır. Toplam eritrosit kütlelerinin artışına bağlı ciltte renk değişikliği görülür. Bu değişiklik genellikle mukoza, konjunktiva, yüz (pletore), avuç içleri ve tırnak yataklarında belirgindir. Hipertansiyon tabloya eklenebilir (3,9,11,17).

2.1.2.3. Laboratuvar

Tam kan sayımlarında hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısında artış görülür. Hemoglobin 18 ile 24 gr/dl arasında değişir. Hematokrit erkeklerde %60, kadınlarda %56'nın üzerine çıkabilir. Hastaların yarısında genellikle olgun granülositlerde artışa bağlı lökosit sayısı artmıştır. Hastaların %60'ında bazofillerde hafif, %80'inde trombositlerde orta derecede artış bulunur. Periferik yaymada eritrosit morfolojisinde hafif bir anizositoz, bazen mikrositoz bulunabilir. Genellikle normokrom normositerdir. Trombositlerde morfolojik değişiklikler görülebilir. Ürik asit ve LDH düzeyinde artış saptanır. Ayrıca trombositlerdeki artış nedeniyle trombositlerden salınan potasyuma bağlı psödohiperkalemi bulunabilir.

Trombosit fonksiyon testlerinde anormallik gözlenebilir. Ancak kanama zamanı genellikle normaldir. Trombositlerde spontan agregasyon görülebilir. Hematokritteki artış nedeniyle tüpteki plazma ve antikoagülan oranında azalmaya bağlı protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında yalancı olarak uzama saptanabilir.

Radyoaktif kromla yapılan eritrosit kütlesi ölçümlerinde artış görülür. Hematokrit erkeklerde > %60, kadınlarda > %56 olduğunda eritrosit kütlesi kesin artmış olarak kabul edilmektedir. Bu test hastanın kilosu ve boyu göz önüne alınarak değerlendirilmekteyken, şişman kişilerde yağ dokusunda kan dolaşımı düşük olacağı için günümüzde boy, kilo ve vücut yüzeyi göz önüne alınarak o hasta için beklenen

eritrosit kütlesi hesaplanmaktadır (18). PV’de eritrosit kütlesi ortalama beklenen değerin %25’inden fazla artmıştır. Serum B₁₂ düzeyleri hastaların ~ %30 unda 900 pg/ml’nin üzerinde ve %75 inde vitamin-B₁₂ bağlama kapasitesi 2200 pg/ml’den fazladır. Nedeni lökosit sayısındaki artış nedeniyle lökositlerde bulunan transkobalamin-III düzeyindeki artıştır. Ayrıca hastaların %70’inde lökosit alkalen fosfataz (LAP) aktivitesi de artmıştır. Serum EPO düzeyi tipik olarak düşük (<4mU/ml) veya normalin alt sınırındadır. Sekonder eritrositozu olanlarda EPO düzeyi normalin üst sınırında veya normalin üstünde olabilir.

Arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) ve sigara içenlerde karboksi hemoglobin düzeyi eritrositozun ikincil nedenlerinden ayırt edilmesinde yardımcı olur. PV’de SaO₂ > %92’dir. Kemik iliği biyopsisi değerlendirmesi PV tanısı koymada genellikle gerekli değildir. Kemik iliği hipersellüler olup, miyeloid/eritroid oranı azalmıştır. Hafif bir fibrozis %10-15 hastada görülebilir. Kemik iliğinde demir boyaları ile depo demirinin yokluğu karakteristiktir. Kemik iliğinin sitogenetik incelemesinde tedavi edilmemiş hastaların %30’unda, alkileyici bir ajanla tedavi edilmiş hastaların ise %50’sinde klonal bir anormallik görülebilir. En sık kromozom 20q-, 5q- ve 13q- ve trizomi 8 ve 9 izlenir. Ancak bu anormalliklerin PV’nin seyri ve prognozu ile ilişkisi kesin olarak tanımlanmamıştır. Hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan JAK2 enzimini kodlayan gende tanımlanan Janus kinaz 2 (JAK2)V617F adlı klonal mutasyon PV hastalarının %90-95’inde mevcuttur ve tanıda büyük kolaylık sağlamaktadır. Ancak JAK2-V617F mutasyonunun PV’de hastalık patogenezeine katkısı tam olarak bilinmemektedir. PV’de hematopoietik öncü hücrelerin proliferasyon kapasitesi in vitro kültürlerde ölçülebilir. EPO yokluğunda endojen eritroid kolonilerin (BFU-E) oluşumu gözlenir. Ancak bunun saptanması PV tanısını doğrulamaz. Ayrıca pahalı olmaları ve yapılması tecrübe gerektirmesi nedenleriyle rutinde kullanılan testler değildirler. Dalağın palpe edilemediği durumlarda ultrason ve radyoizotop inceleme gerekebilir (3,9,17,19).

2.1.2.4. Tanı

DSÖ (2008)

Majör Kriterler:

- Erkeklerde Hb> 18.5 g/dl, kadınlarda Hb> 16.5 g/dl olması veya artmış eritrosit

kütlesine işaret eden diğer bulguların bulunması (erkeklerde >17, kadınlarda >15 g/dl olan ve demir eksikliğinin yerine konması ile ilişkilendirilemeyen >2g/dl hemoglobin artışı veya normal değere göre %25'in üzerinde artmış eritroid kütle indeksi)

- JAK2-V617F mutasyonu veya JAK2-exon12 gibi fonksiyonel olarak benzerlik gösteren mutasyonların varlığı

Minör Kriterler:

- Yaşa göre hipersellüler kemik iliği; her üç dizide de (eritroid, granülositer ve megakaryositer) belirgin proliferasyon
- Eritropoietin düzeyinin normal referans değerlerinin altında saptanması
- İn vitro endojen eritroid koloni oluşumunun gösterilmesi

Sekonder polisitemi nedenlerinin dışlandığı bir hastada polisitemi vera tanısı için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir (14).

2.1.2.5. Tedavi

PV'de tedavi uygulanırken hastanın semptomlarının ortadan kaldırılması, uzun dönem komplikasyonların (trombotik olaylar, kanama, miyelofibroz, akut lösemi ve diğer maligniteler) önlenmesi amaçlanır (20). Uygulanacak miyelosupresif tedavide ilk hedef, trombotik komplikasyonların önünü almak ve flebotomi ihtiyacını ortadan kaldırmak olmalıdır. Flebotomi hiperviskoziteyi azaltmak amacıyla aralıklı olarak kullanılabilir ancak tek başına flebotominin trombotik komplikasyonlardan yeterince korumadığı görülmüştür (21). Bunun yanında radyoaktif fosfor (^{32}P) ve busulfan gibi miyelosupresif ilaç kullanımı uzun dönemde lösemik dönüşüm ve miyelofibroz gelişme riskini artırmaktadır. PVSG (PV Çalışma Grubu) verilerine göre flebotomi ile tedavi edilen hastalarda AML gelişimi % 1,5 iken, flebotominin ^{32}P ile kombine edildiği grupta % 10 ve busulfan kullanılan hastalarda % 13'tür. Hidroksiürenin kullanıma

girmesinden sonra, lökomojenik etkileri nedeniyle, başta busulfan olmak üzere diğer miyelosupresiflerin kullanımı önerilmemektedir. Daha sonraki PVSG protokollerinde tromboz riskini azaltmak için flebotomi koluna aspirin ve dipiridamol eklenmiş, lökomojenik etkiyi azaltmak amacı ile diğer kolda hidroksiüre kullanılmıştır (21).

Benzer bir çalışmada miyelosupresif ilaçlara karşın, flebotomi ile birlikte yüksek doz aspirin ve dipridamol kombinasyonu mukayese edilmiş ve özellikle trombosit sayısı $930 \times 10^9/l$ ve üzerinde olanlarda ciddi hemorajik komplikasyonlar gelişmiştir (22). PV’de düşük doz aspirinin (40-81 mg/gün) güvenli ve trombozdan koruyucu olduğu görülmüştür (23).

PVSG tedavi önerilerine göre hematokrit seviyesini erkekler için % 45, kadınlar için ise % 42 seviyelerinin altında tutacak şekilde flebotomi sıklığı ayarlanmalıdır (24). Miyelosupresif tedavi aralıklı flebotomi ile kombine edilebilir. Flebotomi uygulamaları demir eksikliğini beraberinde getirir ancak ciddi anemi gelişmediği sürece demir desteği verilmemelidir (21).

Yapılan çalışmalarda hidroksiüre tedavisi ile trombosit sayısı $600 \times 10^9/l$ ve hematokrit % 50 sınırının altında tutulduğunda ve sadece aralıklı flebotomi uygulanarak izlenen hastalarla mukayese yapıldığında tromboz sıklığında anlamlı azalma görülmüş, bununla birlikte hidroksiüre kullanılan grupta izlenen akut lösemi sıklığındaki artış ise istatistiksel anlama ulaşmamıştır (21). Bu çalışmalar için hidroksiüre dozu ilk haftada 30 mg/kg/gün ve idamede 15 mg/kg/gün olarak ayarlanmıştır. Günümüzde PV’nin standart tedavisi olarak trombotik olay açısından yüksek riskli gruptaki tüm hastalara (70 yaş ve üzeri, tromboz öyküsü olması, kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması ve trombosit sayısının $1.500 \times 10^9/l$ değerinin üzerinde olması) flebotomi uygulamaları ile birlikte 15-20 mg/kg/gün dozlarında hidroksiüre verilmesi önerilmektedir (21).

Anagrelid megakaryosit gelişiminin postmitotik safhalarını inhibe eden kinazolin türevi trombositopenik bir ilaçtır. 2 mg/gün (0,5 mg po, 6 saatte bir) dozunda ET hastaları ve trombositopeninin kontrol edilemediği PV olgularında kullanılabilir. PV’de anagrelid tedavisi diğer tedavi yöntemlerine (flebotomi ve hidroksiüre desteği) yanıt vermeyen olgular için önerilmektedir. Özellikle yaşlı ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü bulunanlarda dikkatli olunmalıdır (16).

Uygun sitoredüktif tedavi PV ve ET’de sadece trombotik değil, aynı zamanda hemorajik komplikasyonların da önlenmesine yardımcı olur (21). Trombosit sayıları $1.000 \times 10^9/l$ değerinin üzerinde olan hastalar için günde 100 mg’dan fazla aspirin kullanımının kanama riskini arttırdığı görülmüştür (25). Bunun başlıca nedeni trombosit sayılarının çok yükseldiği durumlarda gelişebilen edinsel von Willebrand hastalığıdır. Her iki hastalık için de trombosit sayısının $600 \times 10^9/l$ seviyesinin altında tutulması uygundur. PV’de majör kanama öyküsü ya da intolerans nedeniyle kontraendike olmadığı sürece tüm hastalara düşük dozda (75-100 mg/gün) aspirin kullanımı önerilmektedir (23).

PV ve ET hastalarında el ve ayaklarda kızarıklık ve morarmanın eşlik ettiği ağrı ve yanma hissi olarak tarif edilen vazodilatör, vazomotor bir bozukluk olan eritromelaljiyi, düşük doz aspirin (50-100 mg/gün) kullanımı ya da miyelosupresif tedavi ile trombosit sayısını $400 \times 10^9/l$ seviyesinin altına indirerek ortadan kaldırmak mümkündür (26,27).

PV’de İnterferon-alfa (IFN- α) (haftada 3 kez subkutan 3 milyon ünite) kullanımı ile eritrositozun başarılı bir şekilde kontrolü gösterilmiştir (28). Diğer yandan hidroksiüre, IFN- α ile kıyaslandığında fiyat ve yan etki profili açısından oldukça avantajlıdır. IFN- α ile tedavi edilen hastalarda yan etkiler nedeniyle tedavinin bırakılması sık rastlanılan bir durumdur (28). Benzer yan etki profili haftada bir kez uygulanan pegile interferon ile de ortaya çıkmaktadır (29). IFN- α refrakter kaşıntı yakınması olan hastalar ve yüksek riskli gruptaki doğum yapabilecek kadın hastalar için uygun tedavi seçeneğidir (30).

Semptomatik hiperürisemisi veya idrar ile ürik asit atılımı 1100 mg/gün değerinden fazla olan hastalara ürik asit taşları oluşumunu önlemek için 300 mg/gün dozunda allopurinol verilir. Gut öyküsü olan hastalara ise uygun profilaksi olmadan allopurinol başlanması uygun değildir (21).

Hipertansiyon PV’ye sıklıkla eşlik eder. Flebotomi uygulamaları ile hipertansiyon önlenemez ise, gerekli medikal müdahalelere başvurulur. Miyelosupresif tedavi ve flebotomi uygulamalarına rağmen tromboz gelişmesi durumunda ise hastalara uygun doz yoğunluğunda antikoagülan tedavi başlanır (21).

2.1.3. Primer Miyelofibroz

Primer miyelofibroz (eski adı ile agnojenik miyeloid metaplazi) DSÖ tarafından kronik idiyopatik miyelofibroz olarak da isimlendirilmiştir (31). Primer miyelofibroz (PMF), kemik iliğinde fibroz (KİF), splenomegali, periferik kanda lökoeritroblastoz ve gözyaşı şeklinde eritrositler yanında ekstrasemüller hematopoiez ile karakterize bir KMPN'dir.

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Yıllık görülme sıklığı ~ 0,5 ile 1,5/100.000'dir. Tanıdaki ortalama yaş 65 olmasına rağmen, geniş bir dağılım aralığına sahiptir. Bazı serilerde erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre hafif bir üstünlük gösterir. Benzen, hidrokarbonlar ve iyonizan radyasyon, radyoaktif element içeren torotrast gibi kontrast maddelere maruz kalma ile PMF arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (32,33).

2.1.3.2. Etiyopatogenez

Kemik iliği fibrozu fibroblastlar tarafından fazla miktarda üretilen kollajenin anormal depolanmasına bağlıdır. Birkaç tip kollajen normal kemik iliğinde retiküler matriksi desteklemesine rağmen, PMF'deki KİF'den kollajen tip III, IV ve I sorumludur. Kollajen üreten fibroblastlar fonksiyonel ve fiziksel olarak normal fibroblastlara benzerler ve poliklonaldırlar. Bu fibroblastlar megakaryositler tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin bir sonucu olarak uyarılır ve fazla miktarda kollajen üretirler. PMF'de KİF altta yatan klonal kök hücre bozukluğuna eşlik eden reaktif bir süreçtir. KİF'e neden olan majör megakaryosit kaynaklı sitokin transforming growth factor-beta'dır (TGF- β). TGF- β fibroblastlardan, kollajen tip III ve I'i içeren, ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretim ve sekresyonunu artırır. TGF- β dışında, platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal-growth factor (EGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) ve kalmodulin gibi diğer büyüme faktörleri de fibrotik reaksiyona katkıda bulunurlar. Serum trombopoietin (TPO) düzeyleri PMF'li hastalarda normal kontrollere göre daha yüksektir (8,9,32,33).

2.1.3.3. Klinik Özellikler

Hastaların dörtte biri semptomsuzdur. Tanı genelde splenomegali nedeni araştırılırken veya tesadüfen başka nedenlerle yapılan kan sayımları ile konur. Semptomlar anemi, splenomegali, hipermetabolik durum, ekstramedüller hematopoiez, kanama, kemik değişiklikleri, portal hipertansiyon ve immün sistemdeki anormalliklere bağlıdır. PMF’de aneminin nedeni inefektif eritropoiez, eritroid hipoplazi ve hipersplenizme bağlı eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır. Anemi çabuk yorulma, halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntıya yol açar. Splenomegali erken doygunluğa, splenik enfarkt, perisplenitis veya subkapsüler hematoma sol üst kadranda veya sol omuzda ağrıya neden olur. Metabolizmada artışa bağlı kilo kaybı, gece terlemesi ve subfebril ateş görülebilir. Gut ve böbrekte ürat taşları oluşabilir. Hastaların yaklaşık %25’inde görülen kanamalar, ciltteki peteşilerden hayatı tehdit eden gastrointestinal kanamalara kadar değişkenlik gösterir. Trombosit fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması, özofagus varisleri ve peptik ülser oluşumu kanamaya katkıda bulunurlar. Ekstramedüller hematopoiez tutulan bölge veya organa bağlı olarak gastrointestinal kanama, spinal kord basısı, fokal inmelar, beyin tümörlerindeki benzer semptomlar, asit, hematüri, perikartta efüzyon, hemoptizi ve solunum yetmezliği gibi semptomlara yol açar. Portal hipertansiyon ile ilgili klinik bulgular görülebilir. Hepatik veya portal vende trombozlar saptanabilir. PMF’li hastalarda osteoskleroz gelişerek, ciddi kemik ve eklem ağrılarına yol açabilir. PMF’li hastaların yarısında hümmoral immünitede anormallikler vardır. Otoantikolar ve dolaşan immün kompleksler saptanabilir. Amiloidoz gelişebilir. İmmün yetmezliğin sonucu olarak enfeksiyonlar (sıkça pnömoni) görülebilir.

Fizik muayenede en belirgin bulgu splenomegalidir. Hastaların yaklaşık %90’ında bulunur ve %35’inde masiftir. Hepatomegali ise hastaların %60 ile %70’inde gözlenir. Anemiye bağlı solukluk görülür. Diğer bulgular arasında peteşi ve ekimoz (%20), lenfadenopati (%10-20), portal hipertansiyon (%10-18) ve guta ait olanlar sayılabilir (9,32,34).

2.1.3.4. Laboratuvar

Dikkatli periferik yayma ve kemik iliği incelemesi PMF tanısının kolayca konmasına izin verir. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri ile birlikte lökoeritroblastik tablo bu tanıyı kuvvetle düşündürür. Lökoeritroblastik tablo, hastaların %96'sında bulunmakta olup, periferik yaymada çekirdekli eritrositler ve immatür miyeloid hücreler ile karakterizedir. Anemi çoğu hastada bulunur. Hastaların %15 kadarında hastalığın seyri esnasında, paroksizmal noktürnal hemoglobinüride görülene benzer eritrosit defektleri veya eritrosit otoantikorlarına bağlı belirgin hemolitik atak izlenebilir. Anemi ayrıca kan kaybı ve folat yetersizliği nedeniyle de görülebilir. Hastaların 1/3'ünde lökositoz, 1/4'ünde ise lökopeni saptanır. Ayrıca lökositlerde psödo Pelger-Hüet anomalisi ve blastlar gözlenebilir. Trombositoz, nadiren de trombositopeni görülür. Serum ürik asit, LDH, alkalin fosfataz ve B₁₂ düzeylerinde artış olabilir. Hastaların ~ %15'inde genellikle sessiz bir yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu (YDİP) görülebilir. Antinükleer antikor pozitifliği, serum romatoid faktör titresinde artış, direkt Coombs testi pozitifliği, lupus tipi dolaşan antikorlar, ilikte lenfoid nodüller, hipokomplementemi ve dolaşan immün kompleksler saptanabilir (9,32,34).

Kemik iliği aspirasyonu genellikle başarısızdır (dry tap). Bu nedenle kemik iliği biyopsisi yapılması önerilir. Kemik iliği megakaryositlerde artış ile birlikte hipersellülerdir. Belirgin özelliği yama tarzında hipersellülarite ve retiküler fibrozistir. Retikulin miktarı bölgeden bölgeye değişir. Megakaryositlerde kümelenme ve displazi gözlenir. İlik sinüzoidlerinde genişleme ile birlikte immatür hematopoietik hücre grupları görülür. Başlangıçta hakim olan kollajen retikülindir ve gümüş boyası ile saptanır. Daha sonra, olgun kollajen saptanır ve trikrom boyalar ile görülebilir. Sitogenetik çalışmalar hastaların yarısında karyotipik anormallikleri gösterir. En önemlisi KML'den ayırıcı tanı için bcr/abl füzyon geninin negatif olduğunu göstermektedir. Hastaların yaklaşık yarısında JAK2-V617F mutasyonu bulunabilir. Ayrıca, PMF'de 1-2, 5-13, 15, 17-18, 20 ve 21 ve Y kromozomlarında anormallikler bildirilmektedir (9,32,34).

PMF'de radyolojik incelemelerde direkt kemik grafilerinde özellikle kemik trabeküllerinde belirgin olmak üzere kemik yoğunluğunda artış görülür. Genellikle yamalı tarzdadır. Magnetik rezonans inceleme (MRI) ile fibrotik ilik sellüler ilikten

kolayca ayırt edilebilmektedir. Özellikle femur proksimalinin MRI görüntüsü ile hastalığın şiddeti arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer görüntüleme yöntemleri ultrasonografi ve tomografi ile dalak ve karaciğer büyüklüğü saptanabilmektedir (9,32,34).

2.1.3.5. Tanı

DSÖ (2008) Kriterleri

Majör Kriterler:

- Kemik iliğinde retikülin ve/veya kollajen lif artışının (fibroz) eşlik ettiği megakaryositer proliferasyon ve atipi veya retiküler fibrozun eşlik etmediği durumlarda megakaryositlerdeki değişikliklerle birlikte artmış hücresellik, granülositer proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoiez (prefibrotik sellüler evre) bulunmalıdır
- KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları
- JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2-V617F yokluğunda reaktif (sekonder) kemik iliği fibrozuna işaret eden bulguların (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar durumlar, saçaklı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malignite veya toksik [kronik] miyelopatiler) olmaması

Minör Kriterler:

- Lökoeritroblastoz
- Serum LDH düzeyinde artış
- Anemi
- Splenomegali

Primer miyelofibroz tanısı üç majör ve iki minör kriterin varlığını gerektirir (14).

2.1.3.6. Tedavi

Günümüzde PMF için küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesi allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (allo-HKHN). Diğer faydalı tedavi uygulamaları ise androjenler, kemoterapi, hidroksiüre, anagrelide, splenektomi, dalağa radyasyon tedavisi uygulaması ve talidomiddir (35). Yeni geliştirilen JAK-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar ümit vaat etmektedir.

2.2. JANUS KİNAZ VE HÜCRE İÇİ SİNYAL İLETİMİ

Janus kinaz (JAK) ailesi, JAK-STAT yolağı ile sitokin aracılıklı sinyallerin dönüşümünü sağlayan bir grup (hücre içi reseptör olmayan) tirozin kinaza verilen isimdir. Bu yolaktaki transkripsiyon faktörleri ise STAT'lar (Signal Transducers and Activators of Transcription) olarak bilinir (36).

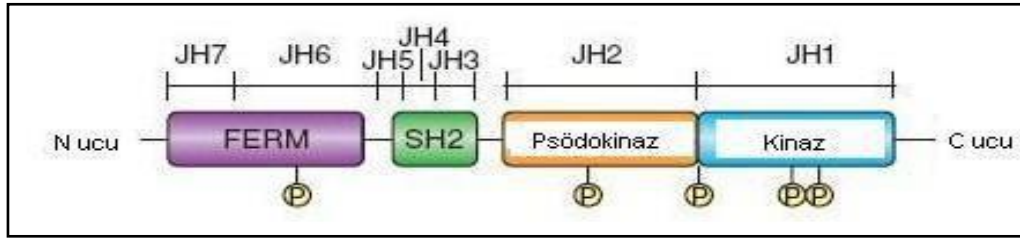
JAK'ların yapısında birbiri ile neredeyse aynı, iki adet fosfat transfer edici bölge (domain) vardır. Bu iki domainden bir tanesi kinaz aktivitesi sergilerken, ikincisi bu kinaz aktivitesini negatif yönde denetler. Janus kinazlar bu iki domainli yapıları nedeniyle eski Roma'da kapıların ve başlangıçların tanrısı olarak bilinen iki suratlı Janus'dan esinlenerek isimlendirilmiştir (37).

JAK ailesi, JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere dört üyeden oluşur. JAK1 ve JAK2 tip II interferon (IFN- γ) sinyal yolunda rol alırken, JAK1 ve TYK2 tip I IFN sinyallenmesi ile ilişkilidir (38). TYK 2 “natural killer” fonksiyonlarına aracılık eder (39).

Sonuç olarak tip I ve tip II sitokin reseptörleri katalitik kinaz aktivitesi sergilemezler. Bu reseptörler, fosforilasyon ve sinyal ileti yollarının ileri kademelerindeki proteinlerin aktivasyonu için JAK tirozin kinaz ailesine gereksinim duyarlar. Reseptörler hücre yüzeyinde polipeptid çiftleri şeklinde yer alır ve iki adet hücre içi sinyal dönüştürücü bölge ihtiva eder. Bu bölgelerin box1/box2 isimli, membrana yakın, prolinden zengin kesimleri JAK'larla etkileşim içerisindedir (36).

JAK'lar 120-140 kDa arasında değişen büyüklükte olup, Janus homoloji domain 1-7 (JH 1-7) olarak adlandırılan yedi bölge ihtiva ederler (Şekil 2). JH1 JAK'ın

enzimatik aktivitesi için önemli olan kinaz domaini olup, JAK aktivasyonu için gerekli tirozinleri (örneğin; JAK1’de Y1038/Y1039, JAK2’de Y1007/Y1008, JAK3’de Y980/Y981 ve TYK2’de Y1054/Y1055) içerir. Dolayısıyla bir tirozin kinazın tipik özelliklerine sahiptir. Bu tirozin çiftlerinin fosforilasyonu JAK proteininde konformasyonel değişikliklere yol açarak substratın bağlanmasını kolaylaştırır. JH2 tirozin kinaza benzer yapıdaki psödokinaz domainidir. JH2, JH1’in aktivitesini düzenlemede görev alan, normal bir kinaz aktivitesi için gerekli olan fakat enzimatik aktivitesi olmayan kısımdır. JAK-2 mutasyonunun tanımlandığı V617 bölgesi, JH2’de yer alır. JAK’ların JH3-JH4 domaini Src-homoloji-2 (SH2) domainler ile benzerlik göstermektedir. Amino terminal uç (NH2) olan JH4-JH7 ise FERM domain olarak adlandırılır (4.1, ezrin, radixin, moesin). JAK’ların sitokin reseptörleri ve diğer kinazlar ile olan ilişkilerinde rol alır. Bu protein, fokal adezyon kinaz (FAK) ailesine de üyedir (36).



Şekil 2: JAK2 homoloji alanları ve yapısal gösterimi (40)

JAK-STAT sinyal ileti yolağı, sitokinlere ve büyüme faktörlerine karşı hücresel yanıtın düzenlenmesinde görev alarak, gen ekspresyonunu modifiye eder. Diğer bir deyişle aktive STAT proteinleri, ekstrasellüler polipeptidlerde taşınan sinyallerin dönüşümü ve hücre çekirdeğine iletilisine olanak tanır. JAK-STAT yolağı hematopoiez için özellikle önemlidir. Hücrelerdeki proliferasyon, farklılaşma ve apoptozun düzenlenmesini sağlar (41).

Her reseptör kendi ligandı (sitokin) ile bağlandığında, her iki JAK domainini birbirlerini fosforile edecek şekilde yakınlaştıran bir konformasyonel değişime uğrar. Ligandın reseptöre bağlanması kinaz aktivitesinde artışa neden olur. Bu sayede tirozin rezidüleri fosforile olur ve reseptörde SH2 domain (fosfotirozin bağlanma bölgesi) bulunduran proteinlerle etkileşime girebilecek bölgeler ortaya çıkar. Bu fosfotirozin

rezidülerine bağlanabilen, SH2 domaine sahip olan STAT'lar reseptörde birikir ve bunlar da JAK'lar tarafından tirozin-fosforilasyona uğrar. Farklı STAT'lar üst üste eklendikçe hetero ve homodimerler meydana gelir. Aktive olan dimerler hücre çekirdeğinde birikerek hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. STAT'ların direkt olarak reseptör tirozin kinazları tarafından tirozin-fosforillenmesi (örneğin EGF reseptörü) ve hatta reseptör dışı tirozin kinazlarla fosforillenmesi (örneğin c-src) de mümkündür (41).

JAK-STAT yolağı birden çok seviyede negatif yönde denetlenir. Bunlardan bir tanesi olan protein tirozin fosfatazlar, hem sitokin reseptörlerinden hem de aktive STAT'lardan fosfatları ayırır (41). Bir başka mekanizma olan SOCS (Suppressors of Cytokine Signaling) sistemi JAK'ları bağlayarak, ya da STAT'lar ile reseptör bağlanma bölgeleri için yarışarak STAT fosforilasyonunu inhibe eder (42). STAT'ların, PIAS (Protein Inhibitors of Activated STATs) isimli negatif regülatörlerle hücre çekirdeğinde inhibisyonu da mümkündür (43).

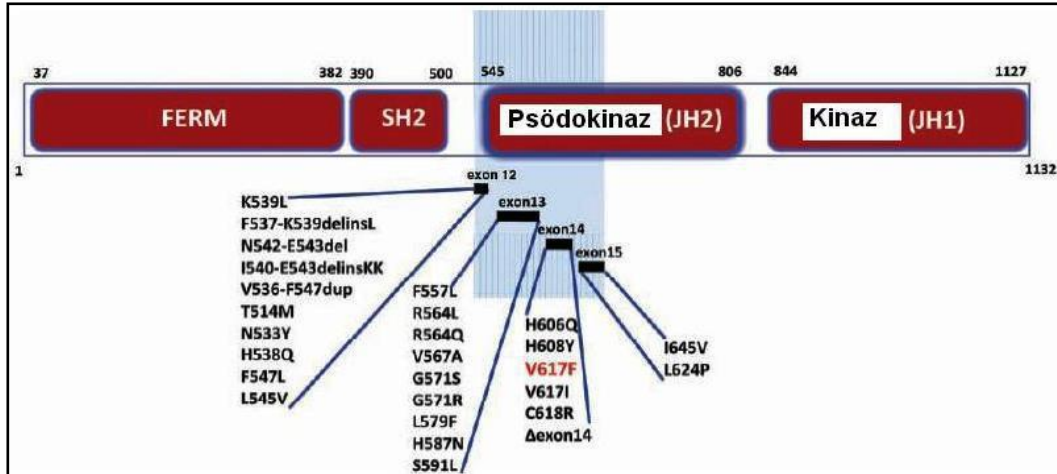
Kısaca, JAK otofosforilasyonu kendi içinde bir konformasyonel değişimi indükler ve daha ileri aşamalarındaki transkripsiyon faktörlerini (STAT'lar) fosforile ve aktive eder. Aktive olan STAT'lar reseptörden ayrılır ve hücre çekirdeğine giderek seçilmiş genlerin transkripsiyonunu düzenler (41). Koloni stimule eden faktörler (CSF), prolaktin, büyüme hormonu ve birçok sitokin JAK/STAT sinyal ileti yollarını kullanan moleküllere örnek olarak verilebilir.

2.3. JAK2-V617F MUTASYONU

JAK2, GM-CSF, G-CSF, IL-3, TPO ve EPO reseptörlerinde (TpoR, EpoR) üretilen intrasellüler sinyallerin iletilmesinde önemli rol oynamaktadır (44,45). JAK2 proteinin 617.pozisyonundaki valinin fenilalanine (Ekzon 14) dönüşümü sonucu ortaya çıkan mutasyonun kronik miyeloproliferatif neoplazilere özgü değişikliklere eşlik ettiği gösterilmiştir. Dönüşüm JH2 ya da psödokinaz domain adı verilen bölgede gerçekleşir (46, 47, 48). JH2 domain reseptör inaktivasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu bilgi sitokin reseptörlerine JAK2-V617F (+) hücrelerin aşırı duyarlılığı ve

mutasyonun malignitelerde gerçekleştirdiği hasarın çeşitliliği hakkında aydınlatıcı bilgi vermektedir (49,50,51,52) (Şekil 3).

JAK2 eritropoietin reseptörüne bağlanarak fosforillenir ve aktive olur. Aktive olduktan sonra reseptörde yapısal değişiklik meydana gelir. Aktif hale gelmiş olan JAK2 reseptörün sitoplazmik kısmını fosforiller ve intrasellüler sinyal yolağını başlatır (53,54). JAK2-V617F EpoR'nin sitozolik domaini üzerinde yapı oluşturmakta ve Epo bağımlı sinyali uymaktadır. Bu uyarımı EpoR üzerinde sitozolik tirozin rezüdülerinde fosforilasyon (Stat5 aktivasyonunu sağlayarak) ile gerçekleştirmektedir (46). Biyokimyasal çalışmalarda JAK2-V617F mutasyonunun; ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinazlar (ERK), mitojen etkili protein kinazlar (MAPK) ve AKT'de (protein kinaz B) JAK-STAT'ın sitokinden bağımsız aktivasyonuna neden olduğunu göstermektedir (49,55,56). Valin yerine triptofan, metionin, isolösin gibi değişimler meydana gelerek farklı mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir (57). Yapılan çalışmalarda bu aktivasyon PV hastalarında %95–97 oranında, ET hastalarında %23–27 oranında, PMF hastalarında %43–47 oranında görülmüştür (58,59,60). Diğer klonal miyeloid hastalıklarda mutasyonun görülme sıklığı çok daha düşüktür (52,61). JAK2 gen bölgesindeki translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonları ve insersiyonlar genin aktivitesindeki artışa neden olmaktadır. JAK2 mutasyonu miyeloproliferatif hastalıkların ana hatlarını anlamamızı sağlarken diğer mutasyonların JAK2-V617F negatif miyeloproliferatif hastalıklarda görülmesi olasıdır. Bu mutasyonlar V617F'ye göre daha nadir görülmektedir (62,63,64).



Şekil 3: JAK2 geninde V617F mutasyonu ve klinik yansıması olan diğer genetik kusurlar(65)

2.4. KEMİK İLİĞİ FİBROZU

Kemik iliği fibrozu primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi polisitemi vera veya esansiyel trombositozun geç komplikasyonu olarak da görülebilir. Kemik iliği fibrozu diğer risk faktörleri ile birlikte KMPN hastalarındaki morbidite ve mortalitenin şekillenmesine katkıda bulunur (66,67). Kemik iliği hücrelerinin yerini fibroz bağ dokusunun alması bu hastalarda ekstramedüller hematopoiezsin görülmesine neden olur. Miyelofibroz KMPN'li hastalarda görülen en sık ikinci komplikasyondur; sitopeniler, splenomegali, düşük yaşam kalitesi ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (67,68). Fibroz, kemik iliği trefin biyopsilerinde yaygın olarak rastlanan bir bulgudur (69). Kemik iliğindeki fibroz doku içeriğinin tanı ve prognozda belirleyici olması nedeniyle pek çok araştırmacı fibrozun boyutu üzerinde durmuştur. İlk derecelendirme sistemi Bauermeister tarafından 1971 yılında yapılmıştır ve zaman içinde modifiye edilerek en sık kullanılan sistem olmuştur (70). Kemik iliğinde saptanan fibrozun düzeyinin nesnel olarak bildirilebilmesi amacıyla özellikle KMPN'lerdeki retikülin ve kollajen farklılaşmalarını temel alarak yarı nicel ve nicel fibroz sınıflamaları oluşturulmuştur (71,72). Kemik iliğindeki fibrozun yarı nicel değerlendiren sınıflamanın ayrıntıları Tablo 1'de gösterilmiştir (14).

Tablo 1: Kemik iliğindeki fibrozun yarı nicel sınıflaması

Evre	Tanım
0	Normal kemik iliği ile kıyaslandığında, birbiri ile kesişmeyen saçılmış halde izlenen lineer retikülin liflerin varlığı
1	Özellikle perivasküler alanda belirgin olan kesişim noktalarının varlığı ile retikülin ağın kaybı
2	Nadir fokal kollajen yığını ve fokal osteosklerozisin eşlik ettiği yaygın kesişim gözlenen diffüz ve yoğun retikülin lif artışı
3	Kalın kollajen yığını ve genellikle osteosklerozisin eşlik ettiği yaygın kesişim gözlenen diffüz ve yoğun retikülin lif artışı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde 2008-2012 yılları arasında kronik miyeloproliferatif neoplazi (polisitemi vera, esansiyel trombositoz, sınıflandırılmayan KMPN) tanısı konulan 78 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Polikliniğe ilk başvurdıkları tarih itibari ile geçerli olan KMPN tanı kriterlerine göre tanı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle 2008-2012 tarihleri arasında geçerli olan tüm kriterler aşağıda verilmiştir.

3.2.1. Tanı Kriterleri

Polisitemi Vera Tanı Kriterleri

DSÖ (2008)

Majör Kriterler:

1. Erkeklerde Hb> 18,5 g/dl, kadınlarda Hb> 16,5 g/dl olması veya artmış eritrosit kütleline işaret eden diğer bulguların bulunması (erkeklerde >17, kadınlarda >15 g/dl olan ve demir eksikliğinin yerine konması ile

ilişkilendirilemeyen $>2\text{g/dl}$ hemoglobin artışı veya normal değere göre %25'in üzerinde artmış eritroid kütle indeksi)

2. JAK2-V617F mutasyonu veya JAK2-exon12 gibi fonksiyonel olarak benzerlik gösteren mutasyonların varlığı

Minör Kriterler:

1. Yaşa göre hipersellüler kemik iliği; her üç dizide de (eritroid, granülositer ve megakaryositer) belirgin proliferasyon
2. Eritropoietin düzeyinin normal referans değerlerinin altında saptanması
3. İn vitro endojen eritroid koloni oluşumunun gösterilmesi

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

DSÖ (2001)

Majör Kriterler:

1. Artmış eritrosit kütlesi (Erkeklerde $\text{Hb} > 18,5 \text{ g/dl}$, kadınlarda $\text{Hb} > 16,5 \text{ g/dl}$ olması veya erkeklerde >17 , kadınlarda $>15 \text{ g/dl}$ olan ve demir eksikliğinin yerine konması ile ilişkilendirilemeyen $>2\text{g/dl}$ hemoglobin artışı veya normal değere göre %25'in üzerinde artmış eritroid kütle indeksi)
2. Sekonder eritrositoza dair bulgu olmaması
3. Palpabl splenomegali
4. Kemik iliği hücrelerinde Philadelphia kromozomu veya bcr-abl füzyon geni dışında klonal genetik anomali gösterilmesi
5. İn vitro endojen eritroid koloni oluşumunun gösterilmesi

Minör Kriterler:

1. Trombositoz ($>400000/\text{mm}^3$)
2. Lökositoz ($>12000/\text{mm}^3$)
3. Yaşa göre hipersellüler kemik iliği; her üç dizide de (eritroid, granülositer ve megakaryositer) belirgin proliferasyon
4. Eritropoietin düzeyinin normal referans değerlerinin altında saptanması

Polisitemi vera tanısı için ilk iki majör kritere ek olarak bir majör kriter veya iki minör kriter varlığı gereklidir.

Polisitemi Vera Çalışma Grubu Orijinal Tanı Kriterleri

Majör Kriterler:

1. Artmış eritrosit kütle indeksi (erkeklerde > 36 ml/kg; kadınlarda > 32 ml/kg)
2. Normal arteriyel oksijen satürasyonu (> % 92)
3. Splenomegali

Minör Kriterler:

1. Trombositoz ($>400000/\text{mm}^3$)
2. Lökositoz ($>12000/\text{mm}^3$)
3. Lökosit Alkalen fosfataz >100 veya vitamin B₁₂ > 900 pg/ml veya serbest B₁₂ bağlama kapasitesi > 2200 pg/ml

Polisitemi vera tanısı için üç majör kriter veya ilk iki majör kritere ek olarak iki minör kriter varlığı gereklidir.

Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri

DSÖ (2008) Kriterleri

1. Trombositoz ($> 450000/\text{mm}^3$)
2. Morfolojik olarak artmış sayıda büyük ve olgun megakaryositlerin varlığı ile karakterize megakaryositer dizi proliferasyonu ile giden, granülopoiez ve eritropoiezde anlamlı artışın eşlik etmediği kemik iliği
3. KML, PV, PM, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları
4. JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi, JAK2-V617F yokluğunda reaktif trombositozu işaret eden bulguların olmaması

Esansiyel trombositoz tanısı için her dört kriterin de varlığı gereklidir.

DSÖ (2001) Kriterleri

1. Trombositoz ($> 600000/\text{mm}^3$)
2. Morfolojik olarak artmış sayıda büyük ve olgun megakaryositlerin varlığı ile karakterize megakaryositer dizi proliferasyonu ile giden kemik iliği
3. KML, PV, PM, MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin dışlanmış olması

Esansiyel trombositoz tanısı için her üç kriterin de varlığı gereklidir.

Primer Miyelofibroz Tanı Kriterleri

DSÖ (2008) Kriterleri

Majör Kriterler:

1. Kemik iliğinde retikülin ve/veya kollajen lif artışının (fibroz) eşlik ettiği megakaryositer proliferasyon ve atipi veya retiküler fibrozun eşlik etmediği durumlarda megakaryositlerdeki değişikliklerle birlikte artmış hücresellik, granülositer proliferasyon ve sıklıkla azalmış eritropoiez (prefibrotik sellüler evre) bulunmalıdır
2. KML, PV, MDS veya diğer miyeloid neoplazilere ait DSÖ tanı kriterlerine uymayan hastalık bulguları
3. JAK2-V617F veya diğer klonal belirteçlerin varlığının gösterilmesi; JAK2-V617F yokluğunda reaktif (sekonder) kemik iliği fibrozuna işaret eden bulguların (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar durumlar, saçaklı hücreli lösemi veya diğer lenfoid neoplaziler, metastatik malinite veya toksik [kronik] miyelopatiler) olmaması

Minör Kriterler:

1. Lökoeitroblastoz
2. Serum LDH düzeyinde artış
3. Anemi
4. Splenomegali

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

DSÖ (2001) Kriterleri

Prefibrotik evre:

1. Sınırdaki hepatomegali ve/veya splenomegali olması veya hepato/splenomegali bulunmaması
2. Çevresel kanda hafif düzeyde anemi/lökositoz/trombositoz, hafif lökoeritroblastoz / poikilositoz ve az sayıda dakrositler
3. Kemik iliğinde artmış hücresellik, atipi ve minimal retiküler fibrozun eşlik ettiği granülositer ve megakaryositer proliferasyon

Fibrotik evre:

1. Orta derecede veya ciddi hepato ve/veya splenomegali
2. Çevresel kanda hafif veya orta düzeyde anemi, lökosit ve trombosit sayısı azalmış / normal / artmış, lökoeritroblastoz, eritrositlerde belirgin poikilositoz ve dakrositoz
3. Kemik iliğinde azalmış hücresellik, retikülin ve/veya kollajen lif artışı (fibroz), kemik iliğinde ekstramedüller hematopoiez ile giden sinüzoidal genişleme, atipinin eşlik ettiği belirgin megakaryositer proliferasyon, endofitik kemik rejenerasyonu (osteoskleroz)

Primer miyelofibroz tanısı her üç kriterin varlığını gerektirir.

3.2.2. Kemik İliği Fibrozu, Splenomegali ve JAK2-V617F Mutasyonu Tayini

Kemik iliği fibroz düzeyi kemik iliği biyopsi materyalinde retikülin boyası ile tespit edilen lif artışı ile belirlenmiştir.

Splenomegali tespiti için ultrasonografi ile dalak boyutu tayini yapılmıştır. Ultrasonografide dalak boyutunun 125 mm'nin üzerinde olması splenomegali kabul edilmiştir.

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

3.3. ÇALIŞMA PLANI

KMPN'li hastalarda kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 2008-2012 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'nde KMPN tanısı alan 78 hasta retrospektif dosya taraması yoluyla Tablo-2'de listelenen parametreler açısından incelenmiştir.

Tablo 2: Dosya Tarama Parametreleri

Yaş
Cinsiyet
JAK2-V617F mutasyon durumu
Tanı esnasındaki çevresel kan değerleri (hemoglobin, lökosit, trombosit)
Tanı esnasındaki LDH düzeyi
Dalak boyutu
Kemik iliği fibrozu

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15.0 for Windows software programı yardımıyla yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle kemik iliği fibrozu ile splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonu varlığı ilişkileri odds oranları ve Ki-kare (Fisher kesin testi) testi kullanılarak araştırılmıştır. Kemik iliği fibrozu ile ilişkili olabilecek diğer parametreler Mann-Whitney-U testi ile değerlendirilmiştir. Mann-Whitney-U testi ve ki-kare testleri için istatistiksel anlamlı fark $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde KMPN tanısı ile izlenen 41'i erkek (%52,5), 37'si kadın (%47,4) toplam 78 olgu alınmıştır. Tanılarına göre 29 hasta (%37) ET, 31 hasta (%40) PV ve 18 hasta (%23) sınıflandırılmayan KMPN idi. Ortanca yaş 56,5 yıl, yaş aralığı 17 – 81 bulundu. Hasta özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Hasta özellikleri

	Hasta sayısı	Değer
Yaş (ortanca yıl, [aralık])	78	56,5 [17-81]
Cinsiyet (erkek/kadın)	78	41/37
Tanı (n, PV/ET/KMPN)	78	31/28/18
Lökosit (ortanca, $\times 10^9/l$, [aralık])	78	11,6[1,9-107,2]
Hemoglobin (ortanca, g/dl, [aralık])	78	14,2 [5,2-21,1]
Trombosit (ortanca, $\times 10^9/l$, [aralık])	78	667 [360-1471]
LDH (ortanca, U/l, [aralık])	74	247 [93-1982] (N:<197)
JAK (pozitif/negatif)	71	43/28
Fibroz (var/yok)	78	46/32
Splenomegali (ortanca US boyutu mm, [aralık])	61	131 [100-250] (N< 125)
Dalak (büyük/normal)	61	37/24

Kemik iliğinde fibroz varlığı retikülin lif artışı ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan 78 hastanın 46'sında (% 59) kemik iliğinde çeşitli düzeylerde fibroz tespit edildi. 32 hastada (%41) ise kemik iliği fibrozu yoktu (Tablo 4).

Tablo 4: Kemik İliğinde Fibroz

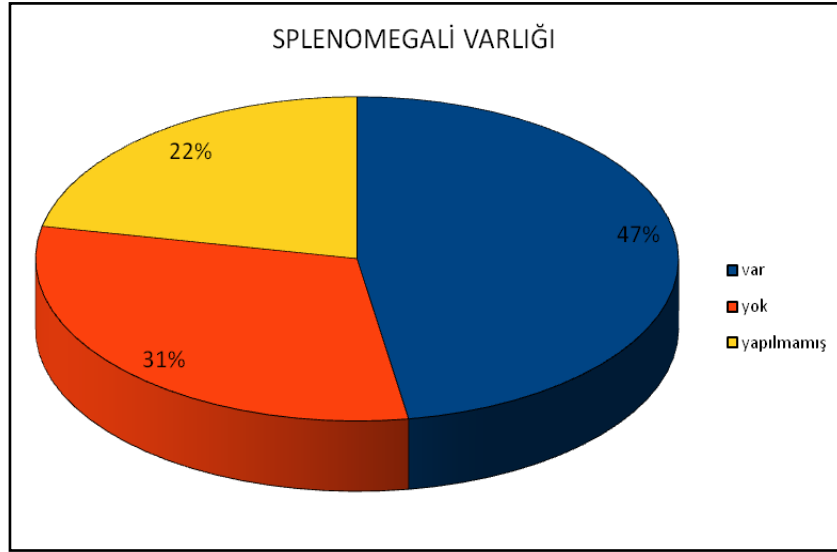
Retikülin lif artışı	Hasta sayısı	Yüzde oran (%)
Yok	32	41
Hafif	23	29,5
Orta	13	16,7
Ağır	10	12,8
Toplam	78	100

Fibrozu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Fibroz durumuna göre hasta özellikleri

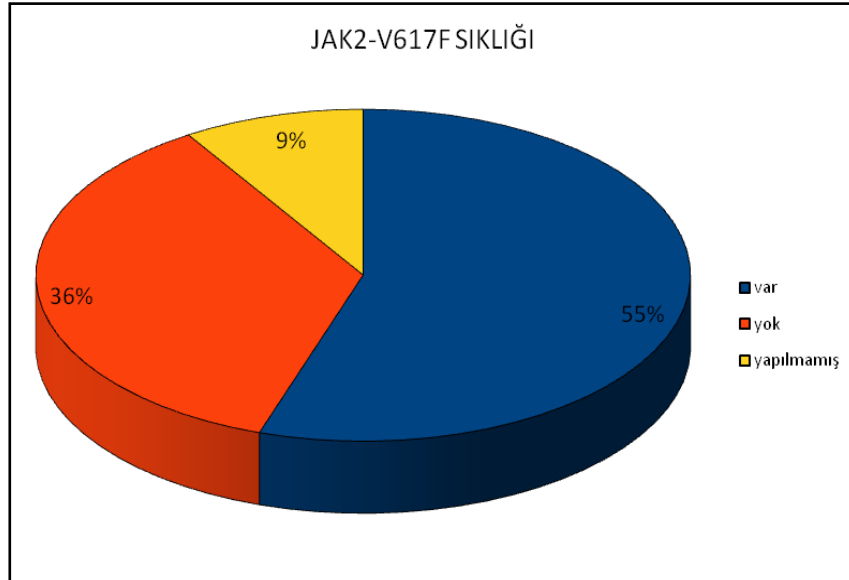
Fibroz	Yok	Var
Yaş (yıl, [ortanca])	51,5 [25 – 81]	57 [25 – 81]
Lökosit (ortanca, $\times 10^9/l$, [aralık])	9,9 [3.8 – 20.1]	11,8 [1,9 - 107]
Hemoglobin (ortanca, g/dl, [aralık])	14,7 [10.5 – 21.1]	13,9 [5,2 – 20,5]
Trombosit (ortanca, $\times 10^9/l$, [aralık])	667 [139 – 1288]	665 [36 – 1471]
LDH (ortanca, U/l, [aralık])	228,5 [93 – 716]	287,5 [135 – 1982]
Dalak (mm)	130 [110 – 170]	135 [100 – 250]

61 hastada ultrasonografik olarak ölçülmüş dalak boyutu verisine ulaşıldı. Ortanca dalak boyutu 131 mm olarak bulundu. Splenomegali (dalak boyutu > 125 mm) tespit edilen hasta sayısı 37 (% 47) idi. 24 hastada (%31) splenomegali yoktu. 17 hastanın (%22) batin ultrasonografi tetkiki dosyalarında bulunamadı (Şekil 4).



Şekil 4: Hastaların splenomegali varlığına göre dağılımı

JAK2-V617F mutasyonu 43 hastada (% 55) pozitif; 28 hastada (% 36) negatif saptandı. 7 (%9) hastanın JAK2-V617F mutasyon sonucuna dosyalarından ulaşılamadı (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların JAK2-V617F mutasyonu varlığına göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm KMPN hastalarında kemik iliğinde fibroz varlığının splenomegali ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle olasılık hesapları odds oranları kullanılarak yapılmıştır. Kemik iliği fibrozu olan KMPN hastalarında splenomegali görülme olasılığı fibroz olmayanlara göre 1,1 kat fazla görülmektedir (odds oranı=1,1). Odds oranı belirlenen %95 güven aralığının (0,72 – 1,62) içindedir. Kemik iliği fibrozu ile splenomegali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,8; Tablo 6).

Tablo 6: Splenomegali ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi

		<i>Splenomegali</i>		
		Yok	Var	Toplam
<i>Fibroz</i>	Yok	8	14	22
	Var	16	23	39
Toplam		24	37	61

Rakamlar hasta sayısını ifade etmektedir

Çalışmaya alınan tüm KMPN hastalarında kemik iliğinde fibroz varlığının JAK2-V617F mutasyonu ile ilişkili olup olmadığı tetkik edilmiştir. Kemik iliği fibrozu olan KMPN hastalarında JAK2-V617F mutasyonu görülme olasılığı fibroz olmayanlara göre 0,93 kat fazla görülmüştür (odds oranı=0,93). Bu oran güven sınırları (0,63 ve 1,4) içindedir. Kemik iliği fibrozu ile JAK2-V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,8; Tablo 7).

Tablo 7: JAK2-V617F mutasyonu ve kemik iliği fibrozunun değerlendirilmesi

		<i>JAK2-V617F mutasyonu</i>		
		Yok	Var	Toplam
<i>Fibroz</i>	Yok	13	18	31
	Var	15	25	40
Toplam		28	43	71

Rakamlar hasta sayısını ifade etmektedir

KMPN hastalarında kemik iliği fibrozu varlığı ile lökositöz görülme sıklığı arasında sınırda anlamlı ilişki bulunmuştur ($p= 0,045$). Ancak kemik iliği fibrozu varlığı ile hemoglobin, trombosit ve LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p= 0,3; 0,9$ ve $0,2$).

KMPN hastalarında splenomegali ile lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p= 0,5; 0,4$ ve $0,1$). Splenomegali varlığı ile LDH yüksekliği arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$).

KMPN hastalarında JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği ile lökosit, hemoglobin, trombosit ve LDH değerleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. JAK2-V617F mutasyonu pozitifliği ile lökositöz ve trombositöz görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,001$ ve $0,005$). Ancak JAK2-V617F mutasyonu varlığı ile hemoglobin ve LDH yüksekliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (sırasıyla, $p=0,1$ ve $0,9$).

5. TARTIŞMA

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) bir veya daha fazla hematopoietik hücre grubunda çoğalma ile giden, genellikle farklılaşma ve olgunlaşmanın kesintisiz devam ettiği klonal hematopoietik bozukluklardır (1).

Splenomegali, KMPN'lerde tanı koydurucu ve ana fiziksel bulgulardan biridir. Özellikle ileri evre primer miyelofibroz olgularının hepsinde, polisitemi vera ve esansiyel trombositozlu hastaların ise %25-40'ında splenomegali görülür. KMPN'de dalak büyümesinin miyeloid hücre infiltrasyonu ve kemik iliğindeki fibroza ikincil ekstramedüller hematopoiez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73).

Kemik iliği fibrozu primer hastalığa (PMF) bağlı oluşabileceği gibi polisitemi vera veya esansiyel trombositozun geç komplikasyonu olarak da görülebilir. Kemik iliği fibrozu PMF'nin tanımlayıcı bileşeni olmasının yanında, tanı anında PV'li hastalarda %5-14, ET'li hastalarda ise %15-20 oranında tespit edilir (14,74,75). Kemik iliği fibrozu diğer risk faktörleri ile birlikte KMPN hastalarındaki morbidite ve mortalitenin şekillenmesine katkıda bulunur (66,67). Kemik iliği hücrelerinin yerini fibroz bağ dokusunun alması bu hastalarda ekstramedüller hematopoiezin oluşumuna yol açar. Kemik iliğinde retiküler veya kollajen lif birikimi (fibroz) KMPN'li hastalarda görülen en sık ikinci komplikasyondur; kemik iliği fibrozu sitopeniler, splenomegali, düşük yaşam kalitesi ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (66, 68).

Barbui ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada PV hastalarında tanı anındaki kemik iliği fibrozunun sıklığı ve fibrozun klinik sonuçlara olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları kemik iliğinde fibrozu olan hastalarda fizik muayene ile saptanabilir splenomegali görülme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (74). Kendi çalışmamızda KMPN'de kemik iliğinde fibroz varlığı ile splenomegali arasında bir ilişki gösteremedik (bkz. Bulgular, Tablo 6). Yukarıda söz edilen Barbui ve arkadaşlarının çalışması 526 PV hastasının incelendiği homojen bir hasta grubunda yapılmıştır. Çalışmamızda ise PV, ET ve sınıflandırılmayan KMPN olmak üzere 3 farklı tanı ile takip edilen nispeten daha az sayıda hastanın (78 hasta) oluşturduğu heterojen bir grup değerlendirilmiştir. Hasta sayımızın az olması ve dahil ettiğimiz hasta grubunun homojen olmaması iki çalışmanın sonuçlarının benzer olmamasını açıklayabilir. Ancak çalışmamızda splenomegalisi olan hastalarda dalak boyutunun artan fibrozla birlikte arttığını gösterdik. Bu bulgu fibrozun tek başına splenomegaliye neden olmadığını ancak katkı sağlayan etkenlerden biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

2005 yılında, KMPN'li hastalarda JAK2-V617F mutasyonu tanımlandıktan sonra, bu hastalıkların genetik temeline ait bilgilerde hızlı bir artış gözlenmiştir (76). JAK2-V617F mutasyonu, JAK2'nin psödokinaz domaini (JH2) içinde kodon 617'de valinle fenilalaninin yer değiştirmesi ile ortaya çıkar. Mutasyon JAK-STAT ileti yolağının sürekli aktivasyonuna yol açmaktadır (77). Allele özgü PZR, pirodizileme ve gerçek zamanlı PZR gibi duyarlı yöntemlerin kullanımı ile PV'li hastaların yaklaşık %95'inde, ET'li hastaların %55'inde ve PMF'li hastaların %65'inde JAK2-V617F mutasyonu saptanabilmektedir (62). Beklendiği üzere sekonder polisitemi ve trombositozu olanlarda JAK2 mutasyonlarına rastlanmamaktadır (78).

JAK2-V617F mutasyonunun KMPN patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalık kliniği ile bu mutasyon arasında bir ilişki olduğuna dair işaretler mevcuttur. Örneğin, ET'de JAK2 mutasyonunun varlığı ileri yaş, hemoglobin yüksekliği, artmış lökosit sayısı ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (79,80). Olguların neredeyse tamamının JAK2-V617F pozitif olduğu PV hastalarında ise homozigot genotip grup heterozigot ile karşılaştırıldığında heterozigotlarda hemoglobin ve lökosit düzeylerinin daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir (81, 82). JAK2-V617F pozitif PMF'li hastalarda

lökosit sayılarının daha yüksek ve dalak boyutunun daha büyük olduğu bildirilmiştir. (83,84).

Ar ve arkadaşlarının Haziran 2011 tarihli, Philadelphia negatif kronik miyeloproliferatif neoplazili hastaların tanısında JAK-V617F mutasyonu ile kemik iliğindeki fibrozun ilişkisinin araştırıldığı çalışmasında tanı anındaki kemik iliği fibrozunun JAK-V617F mutasyonu ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (85). İlhan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı toplam 55 PV, ET ve PMF'li hastanın dahil edildiği çalışmada JAK2-V617F mutasyonu sıklığı ile klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiş ve benzer şekilde JAK2 mutasyonu varlığı ile kemik iliği fibrozu arasında ilişki gösterilememiştir (86). Yine yukarıda söz edilen Barbui ve arkadaşlarının çalışmasında PV'li hastalarda kemik iliği fibrozu olan ve olmayan hastalarda JAK2-V617F mutasyonu sıklığı benzer bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde tanı anındaki kemik iliği fibrozu ile JAK2-V617F mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (bkz. Bulgular, Tablo 7).

Mutant JAK2'nin granülosit ve trombositlerin proliferasyonunda artışa yol açarak bu hücrelerden salınan dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta, TGF- β), trombosit kökenli büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü-beta (fibroblast growth factor-beta, FGF- β) gibi uyarıcı sitokinlerin etkisiyle kemik iliğinde fibroza neden olabileceği ileri sürülmektedir (83,87,88). Ancak JAK2 ile ilişkili mutasyonların fibroz mekanizmasındaki yeri ve rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Gerek yukarıda söz edilen çalışmaların gerekse de bizim çalışmamızın sonuçları JAK2-V617F mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında kemik iliği fibrozu görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. Bunun nedeni olarak JAK2-V617F mutasyonu dışındaki genetik ve çevresel faktörlerin de kemik iliğinde fibroz dokunun birikmesinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

JAK-V617F mutasyonu ve KMPN'ler arasındaki ilişkinin keşfinden sonra yeni tedavi stratejileri araştırılmış ve bunların sonucunda miyelofibrozu olan hastalarda kullanılmak üzere JAK2 inhibitörü olan ilaçlar geliştirilmiştir. Sınırlı sayıdaki çalışmada miyelofibrozu olan hastalarda JAK2 inhibitörlerinin kullanımıyla

splenomegali boyutunda dramatik küçülme izlenmiş; ancak lökosit sayısı, anemi, trombosit sayısı ve kemik iliği fibrozunda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir (89, 90, 91). Bizim görüşümüz JAK2 inhibisyonu ile klinik belirti ve bulgularda tam olmayan iyileşmenin gözlenmesi mevcut KMPN patogenezinde JAK2-V617F mutasyonunun tek etken olmadığı, kemik iliğinde fibrozis gelişmesinde henüz açığa çıkmamış diğer moleküler mekanizmalar ve mutasyonların da katkıda bulunduğu yönündedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda KMPN’li hastalarda splenomegali ve JAK2-V617F mutasyonunun kemik iliğindeki fibrozla bire bir ilişkisi olduğu gösterilememiştir. Ancak dalak boyutunun kemik iliğinde artan fibroz ile birlikte arttığını göstermiş olmamız fibrozun splenomegaliye dolaylı katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda fibrozla ilişkili olarak sadece JAK2-V617F mutasyonu araştırılmış daha nadir görülen ancak KMPN ile ilgili olduğu gösterilmiş diğer JAK mutasyonlarına bakılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda JAK ve fibroz ilişkisi hakkında elde edilen veriler ve ortaya çıkan sonuçların diğer JAK mutasyonlarını içerecek şekilde yorumlanması mümkün değildir. Ayrıca günümüzde kullanıma girmeye başlamış olan JAK inhibitörlerinin kemik iliğindeki fibroza belirgin etkilerinin olmaması JAK mutasyonlarının fibrozun gelişmesinde ancak tali bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Bu ilaçların miyelofibrozu hastalarda dalak boyutunda küçülmeye yol açıyor olması dolaylı da olsa JAK_STAT yolağı ile splenomegali arasında bir bağlantı olduğuna işaret etse de çalışmamızda bu yönde bir sonuç elde edemedik. Ancak kesin yorum yapabilmek için homojen hasta grubu (örneğin sadece miyelofibrozu hastalar) ile yapılmış, tanı anındaki tüm JAK mutasyonlarını içeren, mutasyonların homozigot/heterozigot oluşunu göz önüne alan ve büyüme faktörlerinin kandaki düzeylerini de kapsayacak şekilde tasarlanmış geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6: 372-5.
2. Krebs DL, Hilton D.J. SOCS Proteins: Negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells* 2001;19:378-387.
3. Tefferi A, Polycythemia Vera: A comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 174-94.
4. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000; 109: 141-9.
5. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 22-8.
6. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*, 1986; 58: 2440-7.
7. Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M: Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: a relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol* 1986 May; 63(1): 75-83.
8. Tefferi A Pathogenetic Mechanisms in Chronic Myeloprolipherative Disorders. Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, Agnogenic Myeloid Metaplasia, and Chronic Myelogenous Leukemia. *Semin Hematol* 1999; 36: 3-8.
9. Hoffman R, editors, *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd Edition, Pennsylvania, Churchill Livingstone 2000; 1130- 204.

10. Tefferi A. Risk Based Management in Essential Thrombocytemia. American Society of Hematology education book. Washington, DC: American Society of Hematology, 1999: 172-7.
11. Pearson TC. The risk of Thrombosis in Essential Thrombocytemia and Polycytemia Vera. *Semin Oncol* 2002; 10: 16-21.
12. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002; 117:796-808.
13. Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006: 1785-1794.
14. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Varidman. WHO, OMS, International Agency for Research on Cancer, 4th ed. Lyon, 2008.
15. Fenaux P, Simon M, Caulier MT et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549-556.
16. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005; 130:153-165.
17. Spivak JL. Polycytemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100: 4272-4289.
18. Berlin NI, Lewis SM. Measurement of total RBC volume relative to lean body mass for diagnosis of polycythemia. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 922-6.
19. Arcasoy M. Konjenital ve Edinsel Polisitemiler. Tanı, Patogenez ve Tedavi. XXIX Türk Hematoloji Derneği Kongresi VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitapçığı. 2002; 21-31.
20. Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *BrJ Haematol* 2005; 128:275-290.
21. Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythémias (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.
22. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 1986; 23:172-176.
23. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): A randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:473-478.

24. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood* 2002; 99:1144-1149.
25. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood* 2008; 111:666-671.
26. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99:2627.
27. van Genderen PJ, Lucas IS, van Strik R et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemost* 1996; 76:333-338.
28. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:463-472.
29. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106:2397-2405.
30. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129:293-306.
31. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). *Leuk Res* 2007; 31:737-740.
32. Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin hematol* 2001; 38:21-4.
33. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999 Sep; 17: 2954-70.
34. Tefferi A. Forgotten Myeloproliferative Disorder: Myeloid Metaplasia. *Oncologist* 2003; 8; 225-31.
35. Lichtman MA. Idiopathic Myelofibrosis (Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006; 1295-1313.
36. Kisseleva et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285:1-24.
37. Wilks AF. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction. *PNAS* 1989; 86:1603-1607.

38. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, King KL, Sheehan KC, Yin L, Pennica D, Johnson EM, Schreiber RD (). "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses". *Cell* 1998; 93:373-383.
39. Stoiber D, Kovacic B, Schuster C, Schellack C, Karaghiosoff M, Kreibich R, Weisz E, Artwohl M, Kleine OC, Muller M, Baumgartner-Parzer S, Ghysdael J, Freissmuth M, Sexl V. TYK2 is a key regulator of the surveillance of B lymphoid tumors. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:1650-1658.
40. Levine R.L., Pardanani A, Tefferi A and Gilliland D.G . Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nature* 2007; 7.
41. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J and Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect* 2005; 18:243-249.
42. D. L. Krebs and D. J. Hilton. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells*. 2001; 19:378-387.
43. D. L. Krebs and D. J. Hilton. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. *Stem Cells*. 2001; 19:378-387.
44. Sandberg EM, Wallace TA, Godeny MD, Vonderlinden D, Sayeski PP. Jak2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? *Cell Biochem Biophys* 2004;41:207–32.
45. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002;285:1–24.
46. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol* 2000;20:3387–95.
47. Boggon TJ, Li Y, Manley PW, Eck MJ. Crystal structure of the Jak3 kinase domain in complex with a staurosporine analog. *Blood* 2005;106:996–1002.
48. Lindauer K, Loerting T, Liedl KR, Kroemer RT. Prediction of the structure of human Janus kinase 2 (JAK2) comprising the two carboxy-terminal domains reveals a mechanism for autoregulation. *Protein Eng.* 2001;14:27–37.
49. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C *et al.* A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005. 434(7037):1144–1148.
50. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, *et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387–397.
51. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, *et al.* The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3377–79.

52. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both “atypical” myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005;106:1207–9.
53. Frohling S, Lipka DB, Kayser S, et al. Rare occurrence of the JAK2 V617F mutation in AML subtypes M5, M6, and M7. *Blood* 2006;107:1242–3.
54. Melzner I, Weniger MA, Menz CK, Moller P. Absence of the JAK2 V617F activating mutation in classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leukemia* 2006;20:157–8.
55. Kralovics R et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
56. Zhao R, Xing S, Li Z, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788–92.
57. Dusa A, Staerk J, Elliott J, et al. Substitution of pseudokinase domain residue V617 by large non-polar amino acids causes activation of JAK2. *J Biol Chem*. 2008;283:12941–8.
58. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative diseases. *Lancet* 2005;(9464):1054–61.
59. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2452–66.
60. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2006; 108:1865–7.
61. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162–8.
62. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840–6.
63. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theodorides A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;111:1686–9.
64. Jones AV, Chase A, Silver RT, Oscier D, Zoi K, Wang YL, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009;41:446–9.
65. Jatiani S.S, Baker S.J, Silverman L.R and E. Reddy P. JAK/STAT Pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: Approaches for Targeted Therapies. *Genes & Cancer* 2011;1(10) 979-993.

66. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1255-1265.
67. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008; 22: 905-914.
68. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR,. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: Prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin. Oncol* 2009; 27(18): 2991-2999.
69. Firkin F, Cherterman C, Penington D and Rush B. Polycythemia, Myelofibrosis. In : de Guchys' *Clinical Haematology in clinical practice*. Blackwell scientific publications, Oxford, 1989, PP 318-345.
70. Bauermesiter DE. Quantitation of bone marrow reticulin: A normal range. *Am Clin Patol.* 1971; 56: 24-31.
71. Manorahan A. Myelofibrosis. Prognostic factors and treatment. *B.J Hematol* 1988, 69: 295-98.
72. Burston J and Pinniger JL. The reticulin content of bone marrow in haematological diseases. *Br. J. Haematol*, 1963; 9: 172-183.
73. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice: Review. *Semin Hematol* 42: 206-20, 2005.
74. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, Bertozzi I, Marino F, Vannucchi AM, Pieri L, Rotunno G, Gisslinger H, Gisslinger B, Müllauer L, Finazzi G, Carobbio A, Gianatti A, Ruggeri M, Nichele I, D'Amore E, Rambaldi A, Tefferi A. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood* 2012; 119 (10): 2239-2241.
75. Kreft A, Büsche G, Ghalibafian M, Buhr T, Fischer T, Kirkpatrick CJ. The Incidence of Myelofibrosis in Essential Thrombocythemia, Polycythemia vera and Chronic Idiopathic Myelofibrosis: A Retrospective Evaluation of Sequential Bone Marrow Biopsies. *Acta Haematol* 2005; 113:137-143.
76. Hsu HC. Pathogenetic role of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *J Chin Med Assoc.* 2007; 70:89-93.
77. Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematology* 2007; 355-362.
78. Tefferi A, Pardanani A. Evaluation of "increased" hemoglobin in the JAK2 mutations era: A diagnostic algorithm based on genetic tests. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:599-604.
79. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 2007; 109: 2279 – 2284.

80. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131: 208 – 213.
81. Tefferi A, Strand JJ, Lasho TL, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythaemia vera. *Leukemia* 2007; 21: 2074 – 2075.
82. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006; 106: 631 – 635.
83. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, Wadleigh M, Gary Gilliland D. The JAK2V617F tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: Lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005; 131: 320-328.
84. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007; 110: 4030 – 4036.
85. Ar MC, et al: JAK2V617F and Marrow Fibrosis in MPN. *Turk J Hematol* 2012; 29: 242-247.
86. İlhan G., Karakus S, Sahin F. JAK 2V617F Mutation: Frequency and Relation to Clinical and Laboratory Features of BCR-ABL Negative Myeloproliferative Diseases.
87. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790.
88. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Della Porta MG, Boveri E, Pascutto C, Vanelli L, Arcaini L, Burcheri S, Malcovati L, Lazzarino M, Cazzola M. Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. *Blood* 2006; 107: 3676-3682.
89. Tefferi A. New insights into the pathogenesis and drug treatment of myelofibrosis. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 87-92.
90. Mesa R, Gale RP. Hypothesis: How do JAK2-inhibitors work in myelofibrosis? *Leuk Res* 2009; 33: 1156-1157.
91. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen, Vadi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117-1127.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Mesut Yılmaz
Doğum Tarihi ve Yeri	:12.12.1983, Şumnu
Medeni Durumu	:Bekar
Mezun Olduğu Okullar	: Vefa Lisesi - 2002 İstanbul Tıp Fakültesi - 2008
Görev Yerleri:	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bildiri İle Katıldığı Bilimsel Etkinlikler	: Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2010 Excellence in Rheumatology 2011 Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2011 Ulusal Hematoloji Kongresi 2012
Yabancı Diller	: İngilizce