



1993

T.C

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİSİTEMİA VERA OLGULARINDA JAK2 V617F MUTASYON
DURUMUNUN PLAZMA VİSKOZİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Efe HASDEMİR

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2014**



1993

T.C

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİSİTEMİA VERA OLGULARINDA JAK2 V617F MUTASYON
DURUMUNUN PLAZMA VİSKOZİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Efe HASDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK

Doç. Dr. Ebru KOCA

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca çalışma olanağı bulduğum, bilgileri ve değerli fikirleriyle tez projemin sahibi olan ve fakültemizden ayrılmasına rağmen bütün tez süreci boyunca desteklerini ve yorumlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK'a, tez çalışmamla ilgili yorumlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç.Dr. Ebru KOCA'ya, İç Hastalıkları A.D Hematoloji B.D Başkanı sayın Prof. Dr. Sema KARAKUŞ'a, viskozite çalışması için bölümünün tüm laboratuvar imkanlarını bize sunan Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü hocalarından sayın Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ'ye, İç Hastalıkları A.D Başkanı sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e, Nefroloji B.D öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Emre TUTAL'a, bu süreçteki katkılarından dolayı asistan arkadaşım Dr. Begüm ERDEMİR'e, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyesi, uzman ve asistan meslektaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Efe HASDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİL VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS	3
2.2. PATOFİZYOLOJİ VE JAK2 V617F MUTASYONUNUN PATOGENEZDEKİ ROLÜ.....	4
2.2.1. Janus Kinaz Sinyal İletimi	4
2.2.2. JAK2V617F Mutasyonu ve Sinyal İletimine Etkisi	5
2.3. TANI KRİTERLERİ VE YÖNTEMLERİ	7
2.4. KLİNİK BULGULAR	9
2.5. LABORATUVAR BULGULARI	10
2.6. TEDAVİ.....	11
2.7. PROGNOZ.....	13
2.8. PLAZMA VİSKOZİTESİ.....	14
3. MATERYAL VE METOD	16
3.1. HASTALAR VE ETİK KURUL ONAYI	16
3.2. YÖNTEM.....	16
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	18
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	18
4.2. PLAZMA VİSKOZİTESİ VE DİĞER PARAMETRELER	18
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ.....	27
7. KAYNAKLAR.....	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

PV	: Polisitemia Vera
PMF	: Primer Myelofibrozis
ET	: Esansiyel Trombositemi
MPH	: Myeloproliferatif Hastalıklar
JAK2	: Janus Kinaz 2
PVSG	: Polisitemia Vera Çalışma Grubu
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
EPO	: Eritropoietin
EpoR	: Eritropoietin reseptörü
MPL	: Myeloproliferative Leukemia Virus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
P32	: Radyoaktif fosfor tedavisi
IFN-a	: İnterferon alfa
HDL	: High density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
G-CSF	: Granülosit stimüle edici faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
PDGF	: Platelet derived fibroblast growth factor
IL-3	: İnterleukin-3
EEC	: Endojen eritroid koloni formasyonu

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. PV için revize edilmiş DSÖ tanı kriterleri	8
Tablo 2.2. PV hastalarında laboratuvar bulgularının sıklığı.....	11
Tablo 4.1. Hastaların yaş, cinsiyet ve sitoredüktif tedavi alma durumları	19
Tablo 4.2. JAK2 V617F mutasyon durumuna göre laboratuvar sonuçları.....	20
Tablo 4.3. JAK2 V617F mutasyon durumuna göre değişkenlerin plazma viskozitesiyle korelasyonu.....	21

ŞEKİL VE GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	JAK geninin yapısı.....	4
Şekil 2.2.	JAK-STAT yolağı ve sinyal iletimi	5
Şekil 2.3.	PV’de tedavi algoritması.....	13
Grafik 4.1.	JAK2 V617F mutasyon durumuna göre plazma viskozite düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,782)	19
Grafik 4.2.	Her iki gruptaki ESH değerinin plazma viskozitesi ile pozitif korelasyonu (r=0,219).....	21

ÖZET

Polisitemia Vera Olgularında JAK2 V617F Mutasyon Durumunun Plazma Viskozitesi ile İlişkisinin Araştırılması

Polisitemia vera, myeloid hücre serisinde klonal proliferasyonla karakterize, çeşitli morfolojik olgunluk ve hemotopietik etki gösteren kronik bir myeloproliferatif hastalık grubudur. Polisitemia vera diğer myeloproliferatif neoplazmlardan artmış kırmızı kan hücre kitlesi ile ayırt edilir. Bununla birlikte arteriyel ve venöz tromboz öyküsü polisitemia vera hastalarında siktir. Plazma viskozitesindeki yükseklik bu trombotik komplikasyonların oluşmasındaki sebeplerden biridir.

Fibrinojen, immünglobülinler, lipoproteinler plazma viskozitesini belirleyen faktörlerdir. Plazma viskozitesini arttıran herhangi bir durum kan akım hızını yavaşlatır. Yapılan çalışmalarda plazma viskozite değeri, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen ve diğer akut faz reaktanlarının yerini tutabilen bir marker olarak değerlendirilmiştir. Plazma viskozitesi hematokrit, hemoglobin, beyaz kan hücresi ve trombosit sayılarından etkilenmez.

Çalışmamızda polisitemia vera hastalarındaki JAK2 V617F mutasyon durumunun plazma viskozitesi ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Hastalar JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya toplam 60 hasta alındı. 31 hastada JAK2 V617F mutasyonu pozitif iken, 29 hastada mutasyon negatifti. Bütün hastalarda 5 cc kadar venöz kan alındı ve takiben plazmanın ayrılması için santrifüj işlemi uygulandı. Plazma viskozite değerleri Brookfield DV– II + Cone Plate Viscometer (Brookfield, Stoughton, MA, USA) isimli cihaz ile ölçüldü. Aynı zamanda hastaların fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, albümin, c-reaktif protein, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve total protein düzeyleri de çalışmada değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında plazma viskozitesi değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Plazma viskozite değerleri JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif grupta; $1,089 \pm 0,126$ mPa.sn ve $1,098 \pm 0,111$ mPa.sn ($p=0,782$) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre çalışmamızda JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif olan polisitemia vera hastalarında plazma viskozitesi ile mutasyon durumunun bir ilişkisi bulunamamıştır. Yapılan korelasyon analizlerinde her iki grupta fibrinojen düzeyi ile plazma viskozitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,30$, $r=0,15$). Ayrıca yine

her iki grupta da eritrosit sedimentasyon hızı ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,23$, $r=0,272$).

Çalışmamızda polisitemia vera hastalarında JAK2 V617F mutasyon durum ile plazma viskozitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır.. Bu çalışma bize plazma viskozite değerinin başta özellikle fibrinojen olmak üzere akut faz reaktanlarından etkilenebileceğini saptamıştır.

Anahtar kelimeler: Plazma viskozitesi, JAK2 V617F, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, polisitemia vera

ABSTRACT

The relationship between plasma viscosity and condition of JAK2 V617F mutation in patients with polycythemia vera

Polycythemia vera is one of the chronic myeloproliferative neoplasms, collectively characterized by clonal proliferation of myeloid cells with variable morphologic maturity and hematopoietic efficiency. Polycythemia vera is distinguished clinically from the other myeloproliferative neoplasms by the presence of an elevated red blood cell mass. Also a history of venous or arterial thromboses is common in polycythemia vera. High levels of plasma viscosity is one the reasons of these thrombotic complications.

Plasma viscosity designated by macromolecules like fibrinogen, immunoglobulins and lipoproteins. Fluidity of the blood decreases in any condition that causes high levels of plasma viscosity. It has previously been reported that plasma viscosity is valuable and can be a surrogate marker of erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen and the other acute phase reactants. It is not affected from, hematocrit, white blood cell and thrombocyte values.

In this study we aimed to measure plasma viscosity of the patient with polycythemia vera, which is important risk factor trombosis. Patients are classified into two subgroups as JAK2 V617F mutation positive and JAK2 V617F negative patients. A total of 60 patients were enrolled in the study of 31 were JAK2 V617F positive and were negative. After 5 cc venous blood sample was drawn in all patients, separation of plasma by centrifugation accomplished. Plasma viscosity values measured by Brookfield DV- II + Cone Plate Viscometer (Brookfield, Stoughton, MA, USA) device. Also we have evaluated the fibronogen, albumin, erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and total protein levels in patients

We did not find any statistical difference among the groups in the view of plasma viscosity. Plasma viscosity values in JAK2 V617F mutation positive patients and JAK2 V617F mutation negative patients were found to be as follows; $1,089 \pm 0,126$ mPa.sn and $1,098 \pm 0,111$ mPa.sn ($p=0,782$). According to findings of this study, there was no relationship between plasma viscosity levels and condition of JAK2 V617F mutation in polycyhtemia vera. In correlation analyzes; fibrinogen is correlated with plasma viscosity

in the two groups ($r=0,30$, $r=0,15$). Also erythrocyte sedimentation rate is correlated with plasma viscosity in the two groups ($r= 0,230$, $r=0,272$).

In conclusion we were unable to demonstrate the relationship between plasma viscosity and condition of JAK2 V617F mutation in patients with polycythemia vera. This study shows us plasma viscosity is affected from especially including fibrinogen and other acute phase reactants.

Keywords: Plasma viscosity, JAK2 V617F, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, polycythemia vera

1. GİRİŞ

Hematopoyetik tümörler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, bir grubunu polisitemia veranın (PV) da dahil olduğu myeloproliferatif hastalıkların (MPH) oluşturduğu beş alt grupta sınıflandırılmışlardır (1). Tüm MPH olgularındaki temel karakteristik sorunun kök hücre kaynaklı klonal kontrolsüz bir proliferasyon olduğu bilinmektedir. Bundan yıllarca önce, PV için öne sürülen iki önemli olasılığa göre, bu hastalığın etyopatogenezinde ya kemik iliğinin aşırı çalışmasını uyarıcı faktörlerin varlığı ya da normalde olması gereken inhibitör faktörlerin eksikliği iş görmekteydi (2). 2005 yılında, JH2 psödokinaz bölümünün Janus Kinaz 2 (JAK2)'nin JH1 kinaz bölümü üzerindeki inhibitör etkisinin kaybolmasına ve böylece JAK2'nin normal JH1 kinaz aktivitesinin artmasına neden olan V617F mutasyonunun keşfi sonucunda etkilenmiş -mutasyona uğramış- hematopoyetik kök hücrenin eritropoietin (EPO), trombopoietin, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 vb. gibi çeşitli hematopoyetik büyüme faktörlerine aşırı duyarlı hale geldiği ve bunun da her üç seride myeloproliferasyonla sonuçlandığı anlaşılmış oldu (3). Günümüzde, PV'de %96 oranında bulunduğu bildirilen JAK2 V617F mutasyonu dışında JAK2 exon 12 mutasyonu da görece daha düşük bir oranda (%3) saptanabilmektedir.

Klinik pratikte JAK2 V617F mutasyon varlığı pozitif olan polisitemili olgularda tanıya gitmek oldukça kolaydır. Bununla birlikte bu mutasyon saptanamayan ve fakat EPO düzeyi normalin altında olan olgularda JAK2 exon 12 mutasyonu taranmasıyla birlikte kemik iliği biyopsisi yapılarak MPH paterninin ve panmyelozisin gösterilmesi uygun olacaktır (1).

Hali hazırdaki bilgilerimiz ışığında JAK2 V617F mutasyonu varlığı ile PV'de sağkalım ve lösemik transformasyon arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (1). Ancak yapılan çalışmalarda kaşıntı ve kemik iliğinde fibrozis gelişimiyle bu mutasyonun varlığı arasında ilişki saptanmıştır (4). Genel olarak, JAK2 V617F mutasyonunun, ileri yaş, yüksek hemoglobin düzeyi, lökositozis ve düşük trombosit sayısı ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir (5). PV'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni sayılan tromboz gelişimi, güncel risk sınıflamasında, hemoraji yatkınlığı ve lösemik/fibrotik transformasyonun önünde başlıca etken olarak yer bulmaktadır. Özellikle ileri yaş (>60) ve trombotik atak öyküsü hastayı yüksek risk sınıfına sokan iki önemli belirteçtir. Bu

hastalığıdaki trombozun, geniş bir spektrumda yerleşmiş bulunan pek çok etiyolojik faktörün bir yansıması şeklinde geliştiği düşünülebilir. Bunlar arasında artmış hematokrit düzeyi, trombositosis, değişmiş lökosit ve trombosit aktivasyonu, bozulmuş fibrinolitik aktivite, endotelial hasar, bozulmuş trombosit ve endotel ilişkisi, çeşitli tedavi modaliteleri ve artmış tam kan ve plazma viskozitesi başta gelen etkenler olarak suçlanmaktadır (6). Bununla alakalı olarak, hematokrit değeri %45'in altında tutulan olgularda kardiyovasküler ölüm ve major tromboz gelişiminin %45-50 arası tutulan olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı saptanan JAK2 V617F mutasyonunun tam kan viskozitesini başlıca etkileyen faktörlerden olan hematokrit yüksekliğiyle birlikte seyrettiği gerçeğinden yola çıktık. Hastalığın en önemli komplikasyonlarından birisi olan tromboz gelişiminin zemininde rol oynadığı bilinen yüksek plazma viskozitesinin, güncel bilgilerimiz ışığında hücrel proliferasyonun sorumlusu olan JAK2 V617F mutasyonu varlığı ile bir ilişkisi olup olmadığını araştırmayı planladık. Bu sayede JAK2 V617F mutasyonu ile doğrudan bir alakası olmadığını bildiğimiz çeşitli etkenlerin -fibrinojen, lipid profili, enflamatuvar süreç, plazma proteinleri, vb- bir yansıması olan plazma viskozitesini hematokrit yüksekliği, lökositoz ve trombositozdan bağımsız olarak değerlendirme olanağı öngörülmüştür.

Klinik pratikte gitgide daha kolay tanı konulmasına karşın komplikasyonları açısından hala tedavi stratejisinin iyi çizilmesi gereken hastalıkların başında belki de PV gelmektedir. Özellikle 60 yaş üstü hastalarda ciddi, hayatı tehdit eden trombotik komplikasyonlar gözlemlenmesi gerekenlerin ilk sırasında durmaktadır. Buradan hareketle tromboz etyolojisinde yer alan plazma viskozitesinin, bu hastalığın tanı ve etyolojisinde çığır açan JAK2 V617F mutasyonu ile alakasının irdelenmesi önemli olacaktır. Çalışmayla elde edilecek sonuçların bu hastalığın seyrinde kullanılabilecek niceliksel bir prognostik etken olabilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

PV, myeloid seride klonal proliferasyonla karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır. PV klinik pratikte artmış eritrosit kitlesi ile tanınır. Hastalığa neden olan mutasyon sonucu dönüşüme uğramış olan hematopoetik kök hücre zamanla baskın myeloid öncül hücre haline gelmektedir (8). Fakat yalnızca artmış eritrosit kitlesi tanı için yeterli olmamakta, kronik hipoksi, EPO salgılayan tümörler gibi ikincil birçok durumun dışlanması gerekmektedir.

Son yıllarda Philadelphia kromozomu negatif olan [Ph(-)] myeloproliferatif hastalıklarda JAK2 V617F mutasyonunun tanımlanması PV patogenezi açısından önemli bir keşif olmuştur (9). Yapılan çalışmaların ışığında hastalığın ilerleyen dönemlerinde kemik iliğinde fibrozis geliştiği ve bunun nedeni olarak da çoğalan “platelet derived fibroblast growth factor” (PDGF)’nin sorumlu olduğu saptanmıştır (1).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

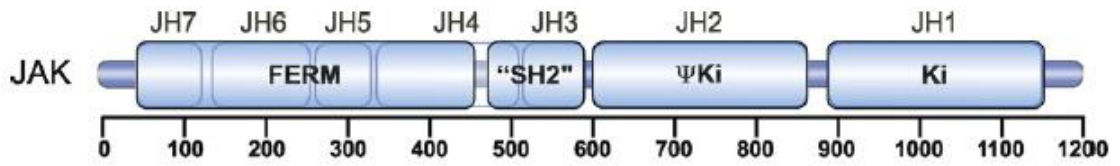
PV tüm ırklarda görülebilen, genç erişkin, adölesan ve çocukları da içerisine alan oldukça geniş bir yaş aralığında tanı konulan bir hastalıktır (10, 11). Ortanca tanı yaşı 60'tır. 30 yaş altı genellikle enderdir (10). Polisitemia vera çalışma grubunun (PVSG) 325 hastada yaptığı bir araştırmada ortalama yaşın 60 (20-85) olduğu görülmüştür (12). Uluslararası Myeloproliferatif Neoplazm Araştırma ve Tedavi grubunun (IWG-MRT) Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanarak tanı koyduğu 1545 PV hastasında ortalama yaş 61 (18-95) olarak belirlenmiştir (13). Toplanan verilerde PV sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde bu oran 100000'de 2,8 iken kadınlarda 100000'de 1,3 olarak saptanmıştır. En fazla görülen grup ise 70-79 yaş arası erkek popülasyondur (14).

2.2. PATOFİZYOLOJİ VE JAK2 V617F MUTASYONUNUN PATOGENEZDEKİ ROLÜ

2.2.1. Janus Kinaz Sinyal İletimi

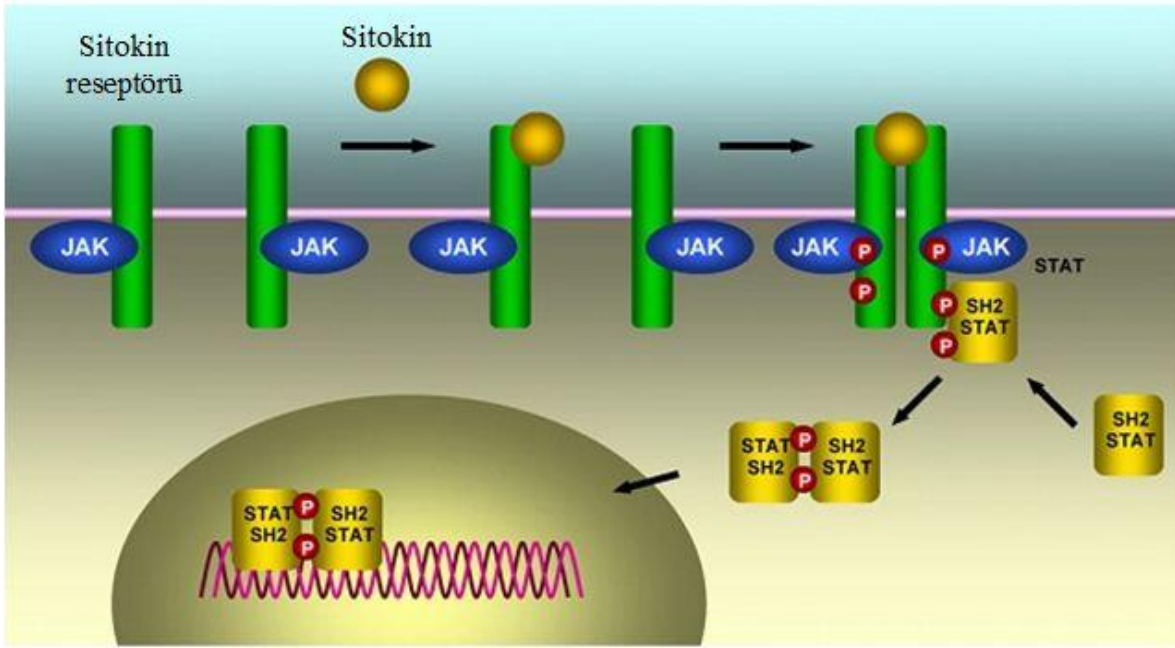
Hematopoietik hücreler; farklılaşma, büyüme ve devamlılık için sitokin adı verilen büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu sitokinler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak, bir çeşit protein kinaz ailesi üyesi olan Janus Kinaz aktivasyonuna ve hücre içi sinyal iletimine neden olurlar (15, 16). Janus Kinaz ailesi, sitokin aracılı sinyal üretiminde görev alıp hücre içi reseptörü olmayan bir grup tirozin kinazın adıdır. Bu aktivasyondan sonra “Signal Transducers and Activators of Transcription” (STAT) adı verilen transkripsiyon faktörleri devreye girer. Bu yolağa JAK-STAT yolağı adı verilir. Bu yolak hematopoietik hücrelerin bölünmesi, farklılaşması ve apoptozisin düzenlenmesi için önemlidir. İnflamasyonda da görev almaktadırlar (17, 18).

Janus Kinaz ailesi şu ana kadar tanımlanan dört üyeden oluşmaktadır. Bunlar JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin Kinaz 2’dir. JAK ailesi üyeleri farklı kromozomal yerleşime sahiptir. JAK1; 1p31.3, JAK2; 9p24, JAK3; 19p13.1 ve Tyk; 19p13.1’te bulunmaktadır. JAK’ lar büyük proteinler olup, 1000’den fazla aminoasit içerirler. Bir JAK ailesi üyesinde, o yapıyı oluşturan 7 farklı bölüm vardır. Bunlar JH1, JH2, JH3, JH4, JH5, JH6 ve JH7 olarak adlandırılırlar (19).



Şekil 2.1. JAK geninin yapısı (20)

Janus Kinazlar sitokin reseptörlerinin sinyal üretimini düzenlerler. Hücre yüzeyindeki sitokin reseptörlerine tutunan JAK enzimleri, sitokinin reseptör glandına bağlanmasıyla beraber fosforile hale gelir ve reseptör dimerizasyona uğrar. JAK fosforile olduğu zaman aktive olur. Aktive JAK - reseptör kompleksi, substrat molekülü ve transkripsiyon faktörü olan STAT’ları fosforile ederek aktifleşmelerini sağlar. Aktive STAT dimerleri nükleusa hareket eder, sitokine cevap veren ilgili genin promotor bölgesindeki özel DNA dizilerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu aktive ederler (21, 22)



Şekil 2.2. JAK-STAT yolağı ve sinyal iletimi (23)

JAK2; EPO, trombopoietin, interleukin-3 (IL-3), G-CSF, prolaktin, leptin, interferon alfa (IFN- α), gama ve beta gibi reseptörler üzerinden sinyal iletiminde rol oynarlar (24, 25). EPO reseptörünün önemli bir sinyal ileticisidir. EPO; reseptörüne bağlanarak JAK'ın fosforillenmesini ve aktive JAK'ın intraselüler sinyal kaskadını başlatmasını sağlar (26).

2.2.2. JAK2V617F Mutasyonu ve Sinyal İletimine Etkisi

JAK2 bir sitoplazmik fosfotirozinkinazdır. Yapısında birbirine benzer iki kinaz domaini bulundurur: Fonksiyonel olan JAK homoloji 1 (JH1) ve kinaz aktivitesi olmayan JAK homoloji 2 (JH2) domainidir. Janus kinazlar bu iki bölge içeren yapıları nedeniyle eski Roma tanrısı olan, ikiyüzlü Janus'dan esinlenerek isimlendirilmiştir. JH1 domaini aktif bir tirozin kinaz domaini iken, hemen yakınında olan JH2 domaini, katalitik olarak inaktiftir ve bu nedenle pseudokinaz adını alır (27, 28).

JAK2 V617F mutasyonu; JAK2'nin pseudokinaz parçasının (JH2) 617. kodonunda bulunan valinin, fenilalanin ile yer değiştirmesidir. PV hastalarında bu mutasyon yüzdesi yaklaşık %90-95 arasındadır (13). İnaktif durumda bulunan JH2, bu mutasyonla beraber aktifleşir ve artmış JAK2 aktivitesine neden olur. Bu yüzden JAK2'nin JH2 parçasının normal şartlar altında, tirozin kinaz özelliği gösteren ve aktif olan JH1 bölgesini baskıladığı düşünülür. JH2 bölgesindeki bu mutasyon sonucunda JH1 bölgesinin

üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve devamlı tirozin kinaz aktivitesi meydana gelir (29). JAK2 V617F mutasyonu, tirozin kinaz aktivitesini arttırmakta ve hücrelerde aşırı EPO duyarlılığı yaratmaktadır. Deneysel olarak farelere JAK2V 617F mutasyonu içeren kemik iliği hücreleri verildiğinde PV fenotipi geliştiği görülmüştür (30). EPO reseptörü (EpoR) taşıyan Ba/F3 (insan kemik iliğinden elde edilmiş hücreler) hücrelerinde JAK2 V617F mutasyonu oluşturulduğunda ise; hücrelerin EPO'dan bağımsız olarak bölündüğü ve hücrelerin eritropoietine aşırı duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür (31). EpoR tıpkı JAK2 gibi, homodimerik tip 1 sitokin reseptörüdür. EpoR'a benzer olarak JAK2 V617F'nin hematopoietik hücrelerin sitokinden bağımsız olarak bölünebildiği, çünkü JAK-STAT sinyal ileti yolağını aktive ettiği gözlenmiştir (29).

JAK2 V617F mutasyonu hücre içi transkripsiyon faktörleri üzerinde de etkilidir. Bu transkripsiyon faktörleri başlıca STAT5, STAT3, MAP kinazdır (32, 33). Bu faktörlerden STAT5; prolaktin, EPO, granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), trombopoietin, IL-2, 3, 5, 6 ile aktive olur (34). Aktive olan STAT5 daha sonra fosforile olarak ilgili gen transkripsiyonuna neden olur. STAT5 hedef genleri arasında PV'de de önemi gösterilen apoptoz inhibitörü Bcl-X vardır (28). Son çalışmalarda hematopoietik öncül hücrelerde STAT5 ve Bcl-X aktivasyonunun endojen eritroid koloni formasyonuna (EEC) yol açtığı görülmektedir (34).

JAK2 V617F mutasyonunun keşfi ile myeloproliferatif hastalıkların patogenezi önemli ölçüde aydınlatılmıştır (24). Fakat bir kısım hastada ise JAK2 V617F mutasyonu negatiftir ve bu hastalarda patogenez tam aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda MPL (Myeloproliferative Leukemia Virus) geninde triptofan-lösin yer değiştirmesi sonucu oluşan MPLW515L mutasyonu, yine 515. kodonda triptofan ile lizin yer değiştirmesi sonucu oluşan MPLW515K mutasyonları bulunmuştur (35, 36). Bu mutasyonlar JAK2 V617F mutasyonu negatif olan primer myelofibrozisli (PMF) hastaların yaklaşık %10'unda, esansiyel trombositemi (ET) ve PV hastalarının çok az bir kısmında görülmüştür. JAK2 V617F mutasyonu negatif olan ET ve PMF'li hastalarda JAK2 exon 12 mutasyonu gösterilmiştir. İlginç olarak; hem JAK2, hem MPL negatif olan ET ve PMF'li hastalar bulunmaktadır. JAK-STAT sinyal yolunun diğer genleri üzerinde yapılan taramalar ve yeni araştırmalar, PV, ET ve PMF için yeni hastalık genlerini ortaya çıkarabilir (37).

2.3. TANI KRİTERLERİ VE YÖNTEMLERİ

1960 yılı sonlarında PVSG tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir (12). Bu kriterler major ve minör kriterlerleri barındırmaktadır. Daha sonraki dönemlerde EPO ölçümleri, endojen eritroid koloni formasyonu, spesifik karyotip tayini, klonal proliferasyon ve JAK2 V617F mutasyonları gibi kriterler geliştirilmiştir. Bu dönemlerde sık kullanılan ve PVSG kriterlerinde bulunan toplam kan volümü ölçümü ise daha sonra klinik etkinliğini kaybetmiştir.

Orijinal PVSG kriterlerinde artmış eritrosit hacmi bir kriter olarak kullanılmaktadır (Erkeklerde >36 ml/kg, Kadınlarda >32 ml/kg). Yapılan çalışmalarda kadınlarda hemoglobin değerinin >16,5 g/dl, erkeklerde ise >18,5 g/dl olması artmış eritrosit hacmini bize göstermektedir (38, 39). Splenomegali, lökosit sayısı, trombosit sayısı, vitamin B12 ve lökosit alkalin fosfataz değerleri bu kriterlerin içerisindedir (40, 42). Günümüz pratiğinde bu kriterler kullanılmamaktadır.

Sekonder polisitemi vakaları primer polisitemi vakalarından fazladır. Tanı için en önemli ölçüt ikincil sebeplerin dışlanmasıdır (12). Yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı yüksek olan PVSG kriterleri yerini revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine bırakmıştır.

Kemik iliği incelemesinde artmış megakaryosit oranı ve hiperselüler kemik iliği incelemesi PV için tanısız bulgulardan biridir (41,42,43). Serum EPO düzeyi PV'li hastalarda çoğunlukla düşük saptanır (44, 45). Düşük EPO düzeyi PV için yüksek özgüllüğe sahiptir ve normalin üstü EPO değerleri sekonder polisitemi için %98 oranında özgüldür. Nadir olarak EPO düşüklüğü ve hemoglobin yüksekliği yaratan bir durum ise EPO reseptör mutasyonudur. EPO düzeyinden bağımsız olarak in vitro EPO hipersensivitesi mevcuttur (46, 47).

Tanıda yardımcı olan bir diğer test ise endojen eritroid koloni oluşumudur. İn vitro şartlarda EPO olmadan eritrosit kolonileri oluşturmaya dayalıdır. Fakat klinik pratikte yeri azdır. Uygulaması zor ve sayılı laboratuvarlarda yapılmaktadır. EEC diğer kriterlerinde varlığında PV tanısı için güçlü bir göstergedir.

PV'de çoklu çalışmalarda %95 ile %97 arasında JAK2 V617F ekzon 14 mutasyonu saptanmıştır (48, 49). PV tanısında rutin olarak bakılan mutasyondur. Bu mutasyon sekonder polisitemi ayırımı için önemlidir. Fakat JAK2 V617F pozitifliği sadece PV için

spesifik olmamakla beraber ET ve PMF gibi hastalıklarda da görülebilir. JAK2 V617F homozigotluğunun heterozigotluk durumuna göre hedef gen ekspresyonunda daha fazla artışa yol açtığı bilinmektedir (Şekil 2.3.) (50). PV’de homozigotluk oranı yapılan çoklu çalışmalarda yaklaşık %90 olarak saptanmıştır (51). Homozigot ve heterozigot mutant hastalarda hastalığın ilerleyişinde görülebilecek olan tromboz, kanama gibi durumlar benzer oranda bulunmuştur (46). Fakat homozigot hastalarda hemogloblin düzeyleri daha yüksek, kaşıntı şikayeti daha fazla ve kemik iliğinde fibrotik transformasyon daha fazla görülmüştür (52, 53). JAK2 V617F mutasyonu negatifliğinde görülebilecek başka bir tablo ise ekzon 12 mutasyonudur. PV’de %10 civarında görülür (48)

2008 yılında DSÖ kriterleri revize edilmiştir (54, 55). Günümüzde tanıda önerilen algoritmadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. PV için revize edilmiş DSÖ tanı kriterleri

<u>Majör Kriterler</u>
Hemogloblin; erkeklerde >18,5 g/dl, kadınlarda >16,5 g/dl olması veya artmış eritrosit kitlesinin kanıtı*
JAK2 V617F mutasyon varlığı veya benzer mutasyonların varlığı (JAK2 ekzon 12 gibi)
<u>Minör Kriterler</u>
Kemik iliği biyopsisinde hiperselülarite, panmyelozis ve eritroid, granülositik, megakaryositik proliferasyon
Düşük serum EPO düzeyi
Endojen eritroid koloni formasyonu
*Yaş, cinsiyet, yaşanan yerdeki rakıma göre belirlenmiş referans aralığının 99 persentil üzerindeki hemogloblin veya hematokrit değeri, kişiye özel bazal hemogloblin değerinde, demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, en az 2 gr/dl seviyesinde belgelenmiş ve devamlılık gösteren artış varlığında erkekte 17 g/dl, kadında 15 g/dl hemogloblin değeri. Eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerinden %25’den fazla artışı. *Tanı için 2 adet majör kriter ve 1 minör veya 2 minör kriter ile birlikte birinci majör kriterin varlığı yeterli bulunmaktadır.

Kemik iliği incelemesinde yeterli özellik bulunmayan veya JAK2 V617F mutasyon negatifliği olan hastalarda hemogloblin, hematokrit ve EPO düzeyleri 3 ay sonra tekrar edilmelidir.

2.4. KLİNİK BULGULAR

Bazı hastalar herhangi bir yakınma veya bulgu göstermeksizin yapılan tetkiklerde insidental olarak PV tanısı alabilirler. Bu hastaların rastgele bakılan kan tetkiklerinde artmış hematokrit düzeylerinden yola çıkılarak tanıya ulaşılabilir. Bununla beraber çoğu hastada konstitusyonel semptomlar (başağrısı, halsizlik, güçsüzlük, aşırı terleme) ile kliniklere başvurabilir. Banyo sonrası kaşıntı (aquajenik pruritus) cildin su ile temas eden bölgelerinde güçlü kaşıntı hissi ile karakterizedir (56, 57). Semptomlar daha çok ılık duş sonrası görülmektedir. PV'deki sebebi tam olarak belli değildir. Mast hücre degranülasyonu sonucu açığa çıkan aşırı histamin, prostoglandinler, fibrinolitik faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir (58, 59). Görülen bir diğer bulgu da eritromelaljidir. Ayaklarda yanma, ellerde eritem, solukluk, siyanoz ile karakterize olan bir tablodur. Arteriel ve venöz trombozlar da PV hastalarında sık görülür. PV'de artmış tromboz riskinden sorumlu birkaç faktör bulunmaktadır. Bunların başlıca olanları; anormal kan ve plazma viskozitesi, artmış trombosit ve lökosit miktarlarıdır (60). DSÖ kriterlerine göre tanı konulan hastalarda ise arteriyel trombotik komplikasyonlar, venöz trombozlar, majör kanamalar sırasıyla %16, %7,4, %4,2 oranlarında görülmektedir. Başlıca örnekleri; amarozis fugax, skotom ve oftalmik migren olan geçici görme bozuklukları ise başka önemli bir bulgudur (61). Ayrıca peptik ülser ve gastrointestinal erozyonlar da görülür (62).

Fizik muayenede en sık görülen bulgular splenomegali, fasial pletore ve hepatomegalidir. DSÖ kriterlerine göre splenomegali sıklığı %36 iken PVSG kriterlerine göre bu oran %70'dir. Bunun yanında diğer trombotik komplikasyonlarla ilgili bulgular görülebilir.

Trombotik komplikasyonlar, daha çok arteriyel tromboz şeklinde görülmektedir. Venöz trombozlar nisbeten daha az eşlik ederler. Bu trombotik olaylar sırasıyla; inme, geçici iskemik atak, akut myokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, Budd-Chiari sendromu ve hepatic ven trombozudur (63). Hiperviskoziteye bağlı olarak bu hastalarda anjina pektoris görülebilir.

2.5. LABORATUVAR BULGULARI

PV'de laboratuvar bulguları değişkendir. 2013 yapılan ve 1545 hastanın yer aldığı bir çalışmada, revize edilmiş DSÖ kriterlerine göre tanı koyulan PV hastalarında prognoz ve sağkalım gösterilmiş, ayrıca laboratuvar bulgularının görülme sıklığı gözlenmiştir (Tablo 2.2) (13).

526 PV hastasını kapsayan bir çalışmada; hastaların yaklaşık %14'nde kemik iğlinde grade 1 retikülin fibrozis saptanmıştır. 526 hastanın sadece 2'sinde yüksek derece fibrozis bulunmuştur (64). Fibrozis durumu hasta sağkalımında önemli etki gösterir. PV'da bazı sitokin düzeylerinin arttığı da ortaya konulmuştur. Bu artış karakteri myelofibrozisten farklıdır. Artmış IL-2 düzeyi hematokrit düzeyiyle, IL-1b, IL-2, IL-7, FGF-b ve HGF lkositozisle, IFN-a ve IFN-gamma ise trombozla ilişkili saptanmıştır (65).

PV'de en önemli laboratuvar bulgusu artmış eritrosit ve hematokrit kitlesidir. Eritrosit morfolojisi genellikle normaldir. Bu tabloya demir eksikliği eklendiğinde poikilositoz, anizositoz, mikrositoz ve hipokromi eşlik edebilir. PV'de demir eksikliğinin en sık sebepleri; gastrointestinal sistemden kayıp, sık sık uygulanan flebotomiler ve demirin artmış eritrosit kitlesine transferidir. Post PV myelofibrozis dönüşüm aşamasında göz yaşı hücreleri görülebilir (66).

Nötrofili de yine sık görülebilen bir bulgudur. Nötrofil sayısı genellikle 10000-20000 /L arasında seyreder. Lökosit morfolojisi genelde normaldir. Hastaların yaklaşık yarısında trombositoz bulunur. Bazen 1 milyon/L üzerine çıkabilir. PV'de konjenital tip 2 von-Willebrand hastalığına (vWH) benzer olarak von Willebrand faktör multimerlerinin kaybı görülebilir. Bu kazanılmış vWH'nın derecesi trombositoz ile doğru orantılıdır. Trombositlerin epinefrine yanıtının azalması ve platelet membran glikoproteinlerindeki anormallikler, trombosit fonksiyon bozukluğunun diğer sebepleri arasındadır (66). Bunun yanında artmış hücre döngüsüne bağlı olarak ürik asit yükselir. Artmış lökosit sayısına bağlı olarak transkobalamin III düzeyleri artar ve bu da artmış serum B12 düzeyine neden olur.

EPO düzeyi PV tanısında önemli bir bulgudur. Özellikle primer ve sekonder polisitemi ayırımında öneme sahiptir. EPO düzeyinin normal değerlerin üzerinde olması (5 mIU/mL

üzeri), tanıyı daha çok sekonder polisitemi lehine destekler. Güncel tanı sınıflandırmalarında EPO düzeyi minör kriter olarak belirlenmiştir (67).

Tablo 2.2. PV hastalarında laboratuvar bulgularının sıklığı (13)

LABORATUVAR BULGULARI	Sıklık (%)
Hemoglobin >18,5 g/dl	73
Lökosit sayısı >10500/ μ L	49
PLT sayısı >450000/ μ L	53
Lökoeritroblastik nitelikte kan yayması	6
Artmış laktat dehidrogenaz düzeyi	50
JAK2 V617F mutasyon pozitifliği	98
Anormal karyotip	12
Normalin altında eritropoietin düzeyi	81
Endojen eritroid koloni formasyonu	73

2.6. TEDAVİ

PV tedavisindeki ilk amaç mevcut eritrosit kitlesini azaltarak buna bağlı gelişen komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır (68,69). Tedavi, hastalığın proliferatif evresinde; ya flebotomi ile ya da myelosupresif tedavi vererek kemik iliğinde hücre yapımını önleme şeklindedir. Her iki tedavi hiperviskoziteyi azaltarak, trombotik komplikasyonları azaltır. Fakat yapılan çalışmalarda flebotominin, myelosupresif tedaviye göre trombotik olayları daha düşük düzeyde azalttığı görülmüştür (66). Flebotomi tedavisi aynı zamanda lökositoz, trombositoz, hepatosplenomegali gibi tabloları düzeltmede yeterli bulunmamıştır. Myelosupresif tedavide ise; busulfan, melfalan, kloroambusil, radyoaktif fosfor (P32) ve hidroksiüre gibi ajanlar kullanılır. Fakat P32, melfalan ve busulfan tedavilerinin lösemik dönüşüm ve myelofibrozis gelişimi riski nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır (8, 70). P32 tedavisi yaşlı hastalarda aralıklı olarak hala kullanılmaktadır (71). PVSG çalışmalarına göre; sadece flebotomi ile kontrol edilen PV hastalarında akut myeloid lösemiye dönüşüm riski %1,5 iken, flebotomi ile P32 kombinasyonlarında bu oran %10'a çıkmaktadır. Hidroksiürenin bu hastalık tedavisinde devreye girmesi ile diğer myelosupresif tedavilerin kullanımını büyük ölçüde azaltmıştır. Flebotomi tedavisine ek olarak; asetilsalisilik asit ve dipiridamol de tedaviye eklenebilir. PVSG grubunun yaptığı başka bir çalışmada myelosupresif tedavi ile flebotomi, yüksek doz asetilsalisilik asit ile

dipiridamol kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Özellikle trombosit sayısı 900000/ μ L ve üzerinde olan hastalarda myelosupresif tedavi grubunda hemorajik komplikasyonlar artmıştır (72). Ama genel olarak PV'de düşük doz asetilsalisilik asit tedavisinin (100 mg/gün) güvenilir ve trombozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir. Düşük doz asetilsalisilik asit tedavisiyle kardiyovasküler ölüm, nonfatal myokard enfarktüsü, pulmoner emboli, majör ve minör trombotik komplikasyonlarda azalma saptanmıştır (73).

Hidroksiüre; ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılayan bir antimetabolittir. Güncel tedavide standart olarak tromboz riski yüksek olan hastalarda (70 yaş üzeri, tromboz öyküsü, kardiyovasküler risk faktörleri, trombosit sayısının 1500000/ μ L üzerinde olması) flebotomi ile birlikte günde 15-20 mg/kg hidroksiüre tedavisi verilmektedir (66).

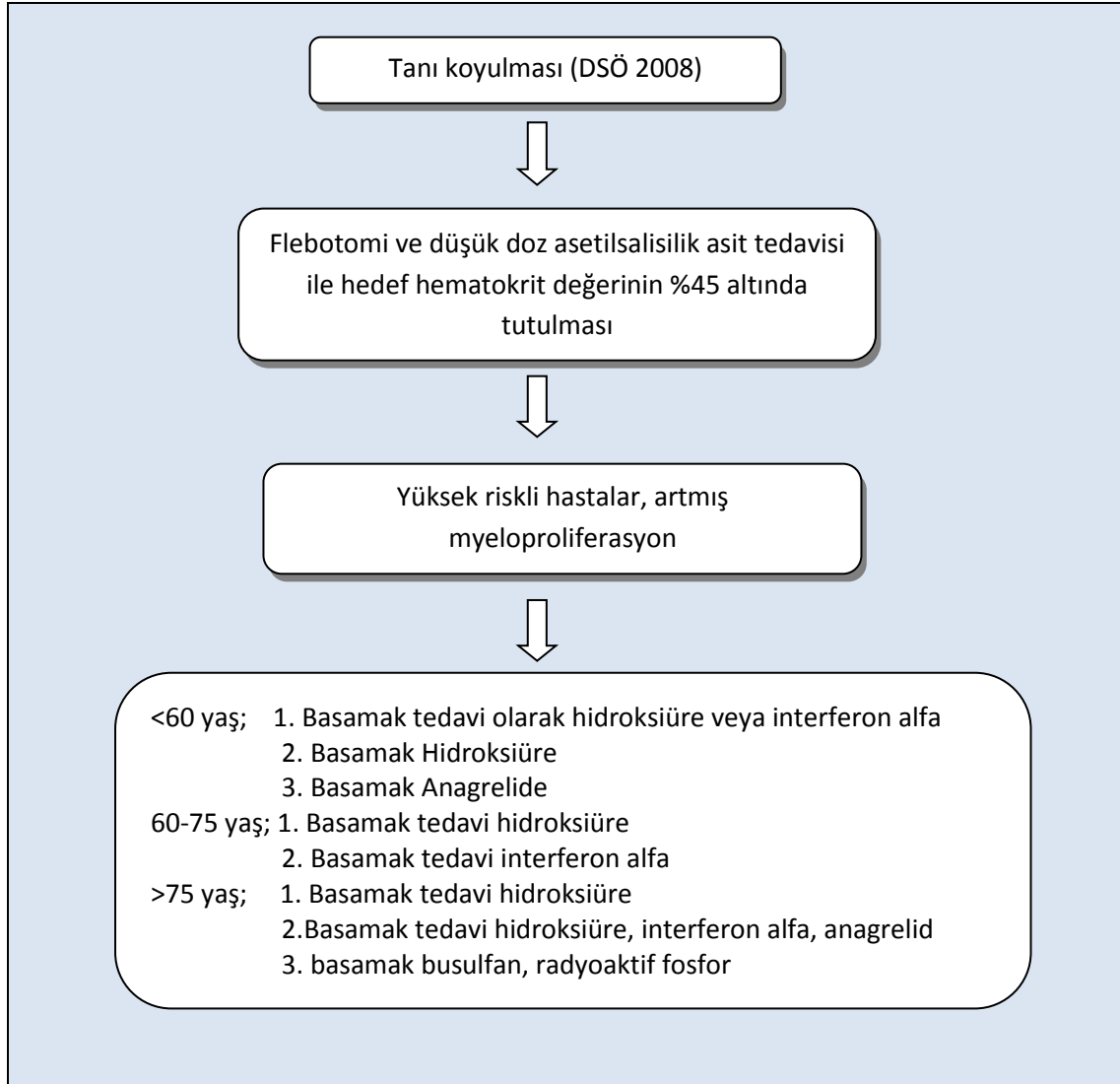
Anagrelid; megakaryosit gelişiminin postmitotik safhasında etki gösteren trombosit antisiklik AMP fosfodiesteraz aktivitesi gösteren bir ilaçtır. Trombositopenik etkisi mevcuttur (74). ET ve trombosit sayısı kontrol edilemeyen PV hastalarında kullanılır (75).

İnterferon alfa (IFN- α); hematopoietik hücreler üzerinde antiproliferatif etkisi olan bir sitokindir. IFN- α tedavisi ile %80 hastada eritrositozis kontrol altına alınmıştır. Haftalık doz 4,5 – 27 milyon ünite arasında subkutan olarak uygulanır (76,77). Yine benzer oranda splenomegalide ve kaşıntı gibi klinik bulgularda bu tedaviyle azalma görülmüştür (78). Myeloproliferatif Hastalıklar Araştırma Grubunun önerisiyle yapılan randomize kontrollü ve prospektif çalışmalar sonucunda; IFN- α tedavisi yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (77).

Uygun sitoredüktif tedavi ile PV'de hem trombotik hem de hemorajik komplikasyonlarda azalma saptandığı bililmektedir. Trombosit sayısı 600000/ μ L seviyesinin altında tutulmalıdır (66). Eritromelalji bulgusu olanlarda trombosit sayısının 400000/ μ L altında olması önerilmektedir (79).

PVSG'nun önerdiği tedaviye göre hastaların hemotokrit değeri erkeklerde %45 altında, kadınlarda %42 tutulmalıdır. Flebotomi ile bu tablo kontrol altına alınmaya çalışılır. 60 yaş altında olan ve tromboz öyküsü olmayan hastalara ek tedavi verilmeyebilir. 60 yaş üzeri, yüksek tromboz riski ve tromboz öyküsü olanlarda ilk etapta hidroksiüre seçilecek tedavi

seçeneğidir (Tablo 2.3) (80,81). IFN tedavisi özellikle refrakter kaşıntı ve yüksek riskli gebe hastalarda önerilmektedir (76).



Şekil 2.3. PV’de tedavi algoritması

2.7. PROGNOZ

PV tanısı alan ve tedavi edilmeyen hastaların ortalama yaşma süreleri tanı anından itibaren 6 ile 18 ay arasındadır (82). Tedavi alan hastalarda ise 10 yıl ve üzeri sağkalım görülür (83). Yapılan çalışmalarda en sık görülen ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (84).

PVSG verilerine göre çeşitli tedaviler alan 400 PV hastası incelenmiş ve ortalama sağkalım süreleri 9,1 ile 12,6 yıl arasında saptanmıştır (66). Ölüm sebepleri arasında trombotik komplikasyonlar %29 ile ilk sırada yer alırken, diğer hematolojik maligniteler %23, hematolojik olmayan maligniteler %16, hemorajiler %7 ve myelofibroz gelişimi %3 olarak saptanmıştır (66)

Akut myokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu, hepatik ven trombozu gibi komplikasyonlar, fatal trombotik komplikasyonların başında görülür. Trombotik komplikasyonların oluşumu artmış tam kan ve plazma viskozitesi ile ilişkilidir (85).

60 yaş üzeri ve tromboz öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler olay ve rekürren tromboz riski belirgin olarak artmaktadır (83, 85). Mayo Clinic tarafından yapılan 459 hastalık bir çalışmada arteriyel trombozu olan PV hastalarında 60 yaş üzeri olmak ve lökosit sayısının 15000/ μ L'den büyük olması bağımsız iki risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre her iki risk faktörü olan hastalarda ortalama 23 yıl, bir tane risk faktörü olanlarda ortalama 14 yıl, her iki risk faktörü bulunanlarda ortalama 9 yıl sağkalım görülmüştür (86).

PV'de hastalık sürecinin ilerleyen zamanlarında görülebilecek ikincil hematolojik maligniteler arasında en sık myelofibrozis, akut myeloblastik lösemi ve myelodisplastik sendrom göze çarpmaktadır (87,88).

2.8. PLAZMA VİSKOZİTESİ

Kan plazması; kanın şekilli elemanlarından arındırılarak elde edilen, %90 oranında su içeriği olan, %8 oranında da ağırlıklı olarak dört temel proteini içeren (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) seyreltik bir elektrolit solüsyonudur (89,90). Kendi içinde α 1, α 2, β 1, β 2, γ globülin'e ayrılan globülin, lipidler ve diğer suda çözülmüş olan maddeleri taşımaktadır. Aynı zamanda globülin, bakteri ve virüslerle mücadele eden antikorları içermektedir (91). Albümin, plazma proteinlerinin toplam kolloid osmotik basıncına katkıda bulunmaktadır ve su metabolizmasının dengesinde önemli rol oynamaktadır (89). Lipoproteinler ise lipidlerin hücreye taşınmasında rol almaktadır.

Plazmada kandaki hücreler bulunmaz. Bu nedenle hemoglobin, hematokrit gibi kan elemanlarının yüksekliği plazma viskozitesinde herhangi bir değişikliğe yol açmaz (92).

Plazma viskozitesini başlıca fibrinojen ve gamma-globulinlerin konsantrasyonu etkilemektedir, aynı zamanda plazma lipidlerinden de etkilenmektedir (93). Plazma viskozitesi arttığında şiddetli bir hiperviskozite sendromu görülebilir (94). Akut faz reaksiyonlarının artışı ile ilgili patofizyolojik durumlarda plazma viskozitesi artar. Bu artış plazma proteinlerinin artışıyla bağlıdır. Başta fibrinojen ve immünglobülinler viskozitenin spesifik olarak artışına sebep olurlar (92). Ayrıca bu proteinler eritrosit agregasyonunda rol oynarlar.

Proteinlerin plazma viskozitesine etkileri, proteinlerin büyüklüğü ve şekline göre değişmektedir. Fibrinojen bu nedenle viskoziteyi belirleyen en önemli proteindir. Büyüklüğü ve asimetrik yapısı nedeniyle plazma viskozitenin yaklaşık %22'sini oluşturur. Albümin ile karşılaştırıldığında ise globin miktarı plazma viskozitesini daha fazla etkilemektedir (95,96,97). Plazma viskozitesi 37°C'de 1,15 ile 1,35 mPa.sn'dir. Normal şartlarda distile suyun 37°C'deki plazma viskozitesi 0,69 mPa.sn'dir. Plazma viskozitesi, distile suyun viskozitesinin yaklaşık 1,8 katı civarında olmalıdır (98).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTALAR VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Hematoloji Bilim Dalı'nda planlanmış ve yürütülmüştür. Polikliniğimizde revize edilmiş DSÖ kriterlerine dayanarak tanı konulan PV olguları çalışmaya alınmıştır. Plazma viskozitesini etkileyebileceği için dışlama ölçütleri olarak; sigara öyküsünün olmaması, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, oral kontraseptif kullanımı, diabetes mellitus ve diğer kanserlerin olmaması belirlenmiştir. Hastalara aydınlatılmış onam formu verilmiş ve çalışmaya katılan hasta ve sorumlu yakınlarının izinleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme aşamasında hastaların PV tanı zamanları dikkate alınmamıştır. Çalışmamıza toplam 60 hasta alınmış olup JAK2 V617F mutasyon pozitif ve negatifliğine göre iki grup oluşturulmuştur. Her iki grupta ölçülen plazma viskoziteleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup 04/04/2013 tarih ve KA13/70 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.2. YÖNTEM

Hastalarda plazma viskozitesi, Brookfield DV– II + Cone Plate Viscometer (Brookfield, Stoughton, MA, USA) cihazı ile ölçülmüştür. Örneklerin homojen olması adına her hastadan aç karnına ve sabah aynı saatte ve aynı miktarda (5 ml) kan örneği antikoagülan içeren tüplere alınarak 3000 rpm hızında 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra plazması ayrıştırılarak ve -40 °C'de saklanmıştır. İşlem günü tüm örnekler aynı anda eritilmiştir. Ölçümler yapılmadan hemen önce örnekler 3000 rpm hızında 2,5 dakika süreyle bir kez daha santrifüj edilmiştir. Plazma örneklerinin viskozitesi distile su ile 37 °C'de ve 0,68 mPa.sn su viskozitesine göre kalibre edilmiş viskometre ile ölçülmüştür.

Plazma viskozite ölçümüne ek olarak hastaların c-reaktif protein (CRP), fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprptein (LDL), total protein düzeyleri, albümin ve tam kan sayımı değerleri de ölçülmüştür. Bu değerler JAK2 V617F mutasyon durumuna göre her iki grupta

karşılaştırılmış ve plazma viskozitesine etkileri değerlendirilmiştir. Hastalarımızda JAK2 V617F mutasyonu ise Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik A.D tarafından real time PCR yöntemi ile saptanmıştır. Real Time PCR, floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı olarak DNA'nın belirlenmesi ve miktarının gösterilmesi tekniğidir. Floresan sinyali PCR ürün miktarıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Sonuçlar PCR analizi sırasında elde edilebilmektedir.

Hastaların ESH değerleri "Westergren yöntemi" ile çalışılmıştır. Bu yöntem ile antikoagülanlı tüpte alınan kandaki eritrositlerin 1 saat içinde yerçekimi etkisiyle çöktüğü mesafe milimetre olarak ölçülmüştür. CRP değerleri "nefelometrik" yöntem ile çalışılmıştır. Fibrinojen ölçümleri ise, seyretilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve pıhtılaşma zamanının bakıldığı "Clauss" yöntemi ile değerlendirilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada yapılan analizlerde *Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0* (SPSS Inc; Chicago USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde; normal dağılan sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca ve minimum-maksimum değer verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda parametrik dağılımlar için independent t test, parametrik olmayan dağılımlar için ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri için parametrik testlerde Pearson, nonparametrik testlerde Spearman katsayıları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Bu çalışmada PV tanısı alan toplam 60 hasta mevcuttur. 31 hastada JAK2 V617F mutasyonu pozitif, 29 hastada negatiftir. Hastaların ortalama yaşı $57 \pm 17,9$ 'dur. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta ortalama yaş $70 \pm 10,6$ iken JAK2 V617F mutasyonu negatif olan grupta $44 \pm 14,3$ 'dür ($p < 0,001$). Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın hasta sayısı 24 (%60), erkek hasta sayısı 36'dır (%60). JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta 31 hastanın 19'u kadın (%59), 12'si erkektir (%41). JAK2 V617F mutasyonu negatif grupta ise 29 hastanın 24'ü erkek (%87), 5'i kadındır (%13).

PV için sitoredüktif tedavi alan hasta sayısı 28 (%46,7), tedavi almayan hasta sayısı 32'dir (%53,3). JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta 31 hastanın 27'si (%87,1) tedavi almaktadır. JAK2 V617F mutasyonu negatif olan grupta 29 hastanın yalnızca 1'i (%3,4) tedavi almaktadır ($p < 0,001$) (Tablo 4.1). Sitoredüktif tedavi alan bu 28 hasta, hidroksiüre ($n=22$), anagrelid ($n=4$) ve hidroksiüre ile anagrelid kombinasyonu ($n=2$) kullanmaktadır.

4.2. PLAZMA VİSKOZİTESİ VE DİĞER PARAMETRELER

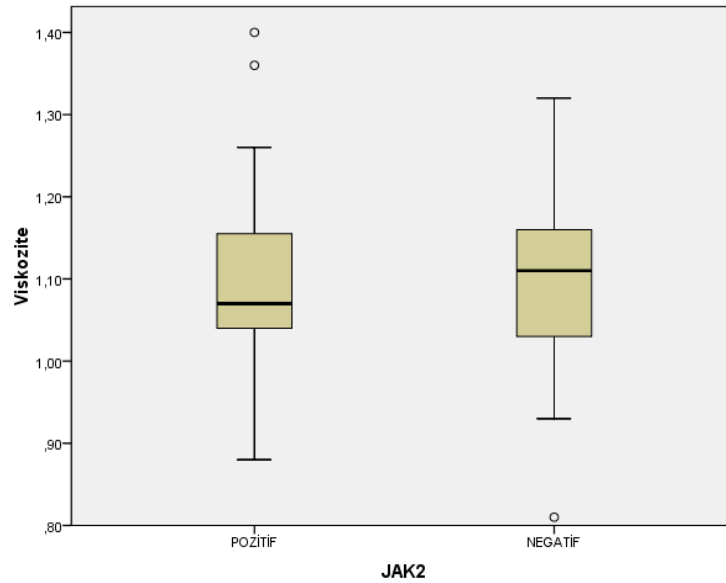
Çalışmamızda iki grup arasındaki plazma viskozite ölçümleri "Independent T-Sample Test" ile karşılaştırılmıştır. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta ortalama plazma viskozite ölçüm değeri $1,089 \pm 0,12$ mPa.sn iken JAK2 V617F mutasyonu negatif olan grupta $1,098 \pm 0,11$ mPa.sn'dir. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,782$) (Grafik 4.1.). Plazma viskozitesini etkilediği bilinen fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılmasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,091$). Total protein düzeyleri JAK2 V617F mutasyonu negatif grupta anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,022$). Albümin düzeyleri arasında her iki grupta istatistiki olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,078$). HDL ve LDL değerleri için her iki grup kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır. (HDL: $p=0,520$, LDL: $p=0,276$). ESH değerleri arasındaki fark da her iki grup için istatistiki olarak anlamsızdır ($p=0,382$). CRP düzeyleri JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,014$).

Eritropoietin düzeyi JAK2 V617F mutasyonu olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,022).

Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri JAK2 V617F negatif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Ancak JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta sitoredüktif tedavi alan hasta sayısı daha fazladır (p<0,001). Her iki grup arasında lökosit sayıları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,117). Trombosit sayıları açısından bakıldığında JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta trombosit sayıları anlamlı olarak yüksektir (p=0,025). EPO ölçümleri JAK2 V617 mutasyonu pozitif olan grupta, negatif olan gruba göre daha düşüktür (p=0,022).

Tablo 4.1. Hastaların yaş, cinsiyet ve sitoredüktif tedavi alma durumları

	JAK2 V617F (+) n=31	JAK2 V617F (-) n=29
Cinsiyet (E/K)	12 (%41) / 19 (%59)	24 (%87) / 5 (%13)
Yaş	70 ± 10,63	44,3 ± 14,3
Sitoredüktif Tedavi (alıyor/alıyor)	27 (%87,1) / 4 (%12,9)	1 (%3,4) / 28 (%96,6)



Grafik 4.1. JAK2 V617F mutasyon durumuna göre plazma viskozite düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,782)

Tablo 4.2. JAK2 V617F mutasyon durumuna göre laboratuvar sonuçları

Parametreler	JAK2V617F(+)	JAK2V617F(-)	<i>p</i>	Normal değerler
Plazma viskozitesi (m.Pa.sn)	1,089 ± 0,126	1,098 ± 0,111	0,782	1,15-1,35 mPa.sn
Hemoglobin (g/dl)	15,8 ± 2,58	17,83 ± 1,34	0,001	12-16 g/dl
Hematokrit (%)	48,5 ± 7,64	53,4 ± 3,38	0,002	%34-%45
Lökosit (/µL)	11160 ± 5660	9260 ± 3110	0,117	4000-10000/µL
Trombosit (/µL)	401900 ± 20100	304000 ± 11900	0,025	150000-40000/ µL
CRP (mg/L)	5,5 ± 1,16	2,37 ± 0,35	0,014	0-5 mg/L
Fibrinojen (mg/dl)	327 ± 77	296 ± 62	0,091	190-400 mg/dl
HDL (mg/dl)	45,1 ± 8,3	46,6 ± 9,9	0,520	40-60 mg/dl
LDL (mg/dl)	101 ± 26,1	108 ± 27,1	0,276	55-160 mg/dl
T.Protein (g/dl)	7,16 ± 0,50	7,41 ± 0,3	0,022	6-8,7 g/dl
Albümin (g/dl)	4,02 ± 1,2	4,1 ± 0,89	0,078	3,5-5 g/dl
Eritropoetin (mIU/mL)	2,08 ± 1,48	2,98 ± 1,47	0,022	5-16 mIU/mL
ESH(mm/h)	8,41 ± 6,6	6,92 ± 6,37	0,382	0-20 mm/h

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein
HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein

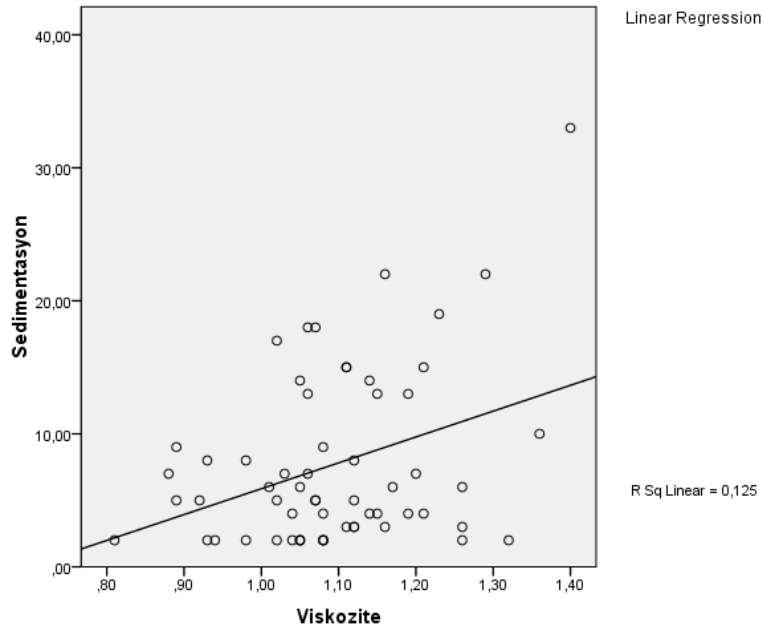
Çalışmamızda ayrıca plazma proteinleri, CRP ve ESH değerlerinin plazma viskozitesiyle korelasyonuna bakılmıştır. Her iki grubun kendi içerisindeki değişkenlerinin plazma viskozitesiyle korelasyonu yapılmış ve “r” değerine göre korelasyon analizleri yapılmıştır (Tablo 4. 2.). Fibrinojen düzeylerinin, JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan grupta plazma viskozitesiyle orta derecede korelasyonu mevcuttur (r=0,30). JAK2 V617F negatif olan grupta ise plazma viskozitesiyle daha düşük korelasyonu bulunmaktadır (r=0,150). ESH değerinin her iki grupta plazma viskozitesiyle orta derecede korele olduğu saptanmıştır (sırasıyla r=0,23, r=0,272). LDL ve HDL düzeylerinin her iki grup içerisinde de plazma viskozitesi ile anlamlı korelasyonu bulunmamıştır (sırasıyla LDL için r=-0,115, r=0,02, HDL için r=0,08, r=-0,170). Total protein düzeyi JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta plazma viskozitesi ile orta derecede korele saptanmıştır (r=0,293).Albümin düzeyi JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta plazma viskozitesi ile orta derecede korele saptanmıştır

($r=0,236$). CRP düzeyleri ise her iki grupta plazma viskozitesi ile zayıf korele olarak saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,170$, $r=0,095$).

Tablo 4.3. JAK2 V617F mutasyon durumuna göre değişkenlerin plazma viskozitesiyle korelasyonu

Parametrik Değişkenler	JAK2 V617F (+)		JAK2 V617F (-)	
	r	p	r	p
HDL	0,08	0,968	-0,170	0,328
Fibrinojen	0,30	0,876	0,150	0,437
Total Protein	0,293	0,115	0,122	0,528
Albümin	0,236	0,135	0,132	0,456
Nonparametrik Değişkenler				
CRP	-0,170	0,368	0,095	0,311
LDL	-0,115	0,262	0,120	0,533
ESH	0,230	0,903	0,272	0,153

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein
HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein



Grafik 4.2. Her iki gruptaki ESH değerinin plazma viskozitesi ile pozitif korelasyonu ($r=0,219$)

5. TARTIŞMA

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH); olgun kan hücrelerinin kontrolsüzce çoğalmasıyla karakterize, multipotent hematopoietik kök hücre bozukluklarıdır (99). Philadelphia negatif (Ph-) MPH'lar içerisinde bulunan üç hastalıktan (ET, PMF, PV) biri olan PV, her üç seride, özellikle eritroid öncül hücrelerde olan kontrolsüz çoğalmayı simgeler. PV'de diğer iki Ph(-) MPH'larda bulunan ortak özellikler mevcuttur. Bunlar; kemik iliği selülaritesinde artış, kemik iliğinde fibrozis, sekonder tromboz, hemorajiye yatkınlık, splenomegali ve ikinci hematolojik malignitelere dönüşümdür (100, 101, 102).

PV hastalarında %90-95 oranında bulunan bu mutasyon diğer MPH'larda da değişik oranlarda bulunabilmektedir. JAK2 genin JH2 domaininde 617. pozisyonda görülen bu mutasyon sonucunda tirozin kinaz aktivitesi üzerinde inhibisyonun ortadan kalkması ve hücre çoğalmasının önlenememesi patogenezin en açıklayıcı sebebidir. Fakat %5 civarında hastada bu mutasyon saptanamamıştır. Daha önce bahsedildiği gibi MPL, ekzon 12, EpoR gibi başka mutasyonlar da bu hastalıkta tanımlanmıştır. JAK2 V617F mutasyonu saptanan kişilerde kemik iliğinde fibrozis, kaşıntı ve trombotik komplikasyonların daha sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4).

PV'de tam kan viskozitesinin arttığı ve bunun hastalıkta görülen tromboembolik komplikasyonları arttırdığı bilinmektedir. Plazma viskozitesi ise hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit gibi kan elemanlarından etkilenmez. İnflamasyonun, doku hasarının ve plazma proteinlerinin artışının plazma viskozite değerini arttırdığı gösterilmiştir (92). Bunlar da tromboz oluşumunda yardımcı olmaktadır. PV'deki JAK2 V617F mutasyonunun ise plazma viskozitesiyle ilişkisi daha önceden araştırılmamıştır.

Tam kan viskozitesini etkileyen dört ana bileşen vardır. Bunlar; plazma viskozitesi, hematokrit düzeyi, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesidir (96). Plazma viskozitesi tam kan viskozitesinin önemli bir bileşenidir. Plazma viskozitesinin artışı, hiperviskozite sendromu olan hastalarda kardiyovasküler olay riski açısından önemli bir değere sahiptir (103). Tam kan viskozitesinin artışın kan akımında en çok etkilediği bölge kapiller yatak ve düşük akım hızına sahip olan venlerdir. Kan viskozitesinin artışı özellikle venlerde akımı engelleyerek lokal ve sistemik dolaşım bozukluklarına yol açar. Damar endoteli ise bu durumu vazodilatasyon ile yanıt verir. Ancak bu cevap yetersiz olursa kan

akımı yavaşlar ve staz riski oluşur. Plazma viskozitesindeki artış da bu tabloya direkt olarak katkıda bulunur.

Bu bilgilerden yola çıkarak PV'deki trombotik komplikasyonların toplam kan viskozitesine bağlı olarak etkilendiği bilinmektedir. Plazma viskozitesinin de bu duruma katkısı aşıkardır. Fakat PV'de daha önceden plazma viskozitesi ölçümü ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. PV dışındaki diğer hastalık gruplarında plazma viskozitesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlar, plazma viskozite değerinin plazma proteinlerinin artışı, endotel hasarı, oksidatif stres, akut faz rektanlarının yükselmesi gibi durumlardan etkilenebileceği yönündedir. Biz ise bu çalışmada farklı olarak JAK2 V617F mutasyon varlığının plazma viskozitesinde artışa sebep olabilme potansiyelini hipotez olarak edindik. Fakat JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan ve negatif olan hastalar arasında plazma viskoziteleri değerleri arasında anlamlı fark saptayamadık ($p=0,782$).

Literatürde JAK2 V617F mutasyonunun PV'de prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmiştir ve mutasyon pozitifliğinin hematokrit, hemoglobin düzeylerini ve tromboza yatkınlığı arttırdığı da gösterilmiştir (104). Vannuchi ve arkadaşlarının 173 PV hastasıyla yapılan bir çalışmada JAK2 V617F mutasyon durumunun hematokrit ve lökosit sayısını arttırdığı, trombosit sayısını ise azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kaşıntı, tinnitus, görme bozukluğu gibi semptomların, mutasyon yükü fazla olan hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Sitoredüktif tedavi alma sıklığı mutasyon pozitifliği ile doğru orantılı saptanmıştır (104). Çalışmamızda sitoredüktif tedavi alma sıklığı JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda daha fazladır (%87). Passamonti ve ark.'nın 338 PV hastasında yaptığı çalışma da ise; PV sonrası myelofibrozis gelişim oranı JAK2 V617F mutasyonu bulunan hastalarda yüksek bulunmuştur (4). Yapılan pek çok çalışma ışığında mutasyon varlığının trombotik ve hemorajik komplikasyonları tetiklediği rahatlıkla söylenebilir. Bu hastalarda yaş önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda yaş ortalaması daha yüksektir ($70\pm 10,6$). Bu tabloyu destekleyen bir çalışmada; Stein ve ark. tarafından 270 adet MPH bulunan bireyler JAK2 V617F mutasyonunun dağılımı açısından değerlendirilmiş ve mutasyon pozitifliğinin ileri yaşta daha fazla olduğu görülmüştür (105). Bu durumda hastaların yaş durumu plazma viskozitesi artışından bağımsız olarak tromboembolik olayların gelişimi için bir risk faktörüdür.

Peki JAK2 V617F mutasyonu saptanan hastalarda plazma viskozitesi artmıyorsa, bu komplikasyonlarının artmasının sebebi nedir? Bu sebeplerden biri mutasyonun homozigot ve heterozigot olma durumudur. Homozigot olan hastalarda, heterozigot olan hastalara göre daha önceden bahsettiğimiz komplikasyonlar daha sık görülmektedir (104). Homozigot olmanın sonucu olarak mutasyon yükü artar. Mutasyon yükü ne kadar artarsa, tirozin kinaz aktivitesi o kadar artacağından granülopoez ve eritropoez o kadar fazla olmaktadır (4). Biz çalışmamızda mutasyonların homozigot olma durumunu çalışmamızda değerlendirmedik. Bu durum çalışmamızın zayıf yönü olarak gösterilebilir.

JAK2 V617F mutasyon durumunun plazma viskozitesine doğrudan bir etkisini saptayamadık. Fakat daha öncede literatürde gösterilmiş olan plazma viskozitesini arttırmasını beklenen durumları da gözden geçirdik. Plazma viskozitesini en fazla etkileyen plazma proteini olan fibrinojeni çalışmamızda değerlendirdik. Çalışmamızda her iki grup arasında fibrinojen değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,091$). Fakat plazma viskozitesi ile fibrinojen arasında her iki grupta orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Plazma viskozitesi ve fibrinojen arasındaki ilişkiye ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda en çarpıcı olanı; Solerte ve ark.'nın yaptığı Alzheimer hastalarında plazma viskozitesi karşılaştırmasıdır. Alzheimer hastalarında plazma viskozitesi yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik fibrinojen değerleriyle doğrudan ilişkili saptanmıştır (106). Fibrinojen etkisi açısından bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

Plazma viskozitesinin plazma proteinleri, akut faz reaktanları gibi sebeplerden dolayı artışıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda CRP, ESH gibi akut faz reaktanlarında plazma viskozitesi üzerindeki etkilerini değerlendirdik. ESH ölçümü açısından her iki grupta anlamlı fark yoktu, fakat plazma viskozitesi ile ESH arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Yani ESH yüksekliğinin plazma viskozitesini arttırdığı yorumu çalışmamızda yapılabilir. Pickup ve arkadaşlarının romatoid artritli 120 hastada yaptığı bir çalışmada plazma viskozite değerlerinin hastalık seyrinde CRP ve ESH yükselişiyle birlikte pozitif yönde yükseldiği ve bu durumun hiperkoagülabileiteyi arttırdığı belirtilmektedir (107). Hatta plazma viskozitesinin iyi bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği de söylenmiştir. Yine Marioni ve arkadaşları tarafından kognitif bozukluğu olan 2332 adet yaşlı hastada büyük bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada CRP ve fibrinojen düzeyiyle

plazma viskozite durumunun pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır (108). Fakat biz çalışmamızda CRP ile plazma viskozitesi arasında korelasyon saptayamadık.

Plazma viskozitesi artışı hiperkoagülabiliteye katkıda bulunur. Bu durumla ilgili en önemli örneklerden biri Koenig ve arkadaşları tarafından 964 hastada yapılan randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada hastaların plazma viskozite değerleri ölçülmüş ve bu değerlerin HDL, LDL, yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi durumlarla korelasyonuna bakılmıştır. HDL ve LDL yüksekliği olanlarda plazma viskozitesinin arttığı, buna bağlı olarak hiperkoagülabiliteye yatkınlık sonucu mortalitenin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (109). Biz çalışmamızda HDL ve LDL ile plazma viskozitesi arasında korelasyon saptayamadık fakat HDL ve LDL yüksekliğinin plazma viskozitesiyle beraber ateroskleroz sürecini hızlandırdığı ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir.

Plazma proteinleri de plazma viskozitesini etkilemektedir. Bu etkinin en önemli sebebi plazmadaki globülin miktarıdır. Globülinler albümine göre plazma viskozitesini daha fazla miktarda etkilemektedir (95). Buna örnek olarak Vaya ve arkadaşları tarafından Sjögren sendromlu hastalar değerlendirilmiş ve bu hastalarda IgG ile plazma viskozitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Albümin değerinin plazma viskozitesine belirgin bir katkısı görülmemiştir (110). Çalışmamızda ise albümin ile plazma viskozitesi arasında JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Total protein düzeylerinin ise JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan hasta grubunda plazma viskozitesiyle orta derecede pozitif bir korelasyonu bulunmaktadır. Bu tablonun oluşmasında albüminden ziyade plazmadaki globülin miktarının sorumlu olduğu yorumu yapılabilir.

Akut faz reaktanlarının dışında, endotel hasarı, oksidatif stres gibi tablolarında plazma viskozitesini arttıracığı bilinmektedir. Tek ve arkadaşları tarafından febril nötropeni ile takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada; febril nötropeni ve febril nötropeni sonrasında plazma viskozitelerine bakılmıştır. Febril nötropeni esnasında plazma viskozitesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat her iki grupta da plazma proteinleri ve akut faz reaktanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (111). Bu tabloya sebep olabilecek etken olarak enfeksiyon sürecine bağlı endotel hasarı ve oksidatif stresin plazma viskozitesini arttırabileceği yorumu yapılmıştır. Bu tablodan anlaşılacağı gibi PV hastalarında araya giren bir enfeksiyon ya da herhangi bir stres faktörü, plazma viskozitesini arttırabileceği için hastalık seyrince görülebilecek olan trombotik

komplasyonları arttırabilir. Bu durum PV hastalarında enfeksiyon esnasında trombotik olaylar açısından dikkatli olunması gerektiğini ortaya koyar.

Çalışmamızda, hastaların tam kan sayımı değerlerini de inceledik. JAK2 V617F mutasyonu olan hastalarda hemoglobin, hematokrit düzeyleri negatif olan gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Trombosit sayılarında ise mutasyon pozitif hasta grubu lehine yükseklik mevcuttu. Normalde JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan bireylerde hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin daha yüksek olduğunu bilmekteyiz fakat mutasyon pozitifliği olan grupta sitoredüktif tedavi alma oranı belirgin olarak yüksek saptandığı için (%87,1) bu değelerin düşük saptanması şaşırtıcı olmayan bir sonuçtur.

Sonuç olarak bu çalışma bize plazma viskozitesinin PV seyrinde görülebilecek trombotik hadiselerin önemli bir sebebi olduğunu ve plazma viskozite değerinin birçok faktöre bağlı artabileceğini göstermektedir. Plazma viskozitesi bir nevi akut faz reaktanı olarak tanımlanabilir. Bu nedenle her türlü doku hasarı, travma, yanık, kronik inflamasyon, malignensi ve akut inflamasyon plazma viskozitesini arttırabilir. Bu artıştaki en önemli plazma proteini fibrinojendir. Fibrinojen eritrosit agregasyonuna ve plazma viskozitesinde artışa sebep olur (112). PV hastalarında plazma viskozitelesini arttıracak her türlü faktör değerlendirilmeli ve trombotik komplasyonları azaltabilmek için bu faktörlere vakit kaybetmeden müdahale edilmelidir.

6. SONUÇ

- 1) Çalışmamızda PV hastalarındaki JAK2 V617F mutasyonunun plazma viskozitesi ile ilişkisine bakılmıştır. Sonuçlara göre plazma viskozitesi ile JAK2 V617F mutasyonu varlığı arasında herhangi bir ilişki yoktur.
- 2) Plazma viskozitesini arttırması beklenen plazma proteinleri, ESH, CRP, HDL ve LDL değerleri de çalışmaya alınmıştır. ESH ve total protein düzeyleri plazma viskozitesiyle pozitif yönde korelasyon göstermiştir.
- 3) Plazma viskozitesi PV hastalarında trombotik olayların gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. PV seyrinde görülebilecek enfeksiyon, enflamasyon, doku hasarı, yanık, travma gibi sebepler trombotik olay gelişim sürecine kolaylık sağlayabilir.
- 4) Fbrinojen plazma viskozitesini etkileyen en önemli plazma proteini olarak öne çıkmaktadır. Bir çok çalışmada fibrinojen düzeyinin eritrosit agregasyonuna ve plazma viskozitesi artışına direkt olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir.
- 5) Akut faz reaktanları artışı plazma viskozitesinde artışla sonuçlanır. ESH ve CRP artışı plazma viskozitesinde artışa neden olur. Plazma viskozitesi kendi başına bir akut faz reaktanı gibi davranır
- 6) Bu sebeplerden bağımsız olarak JAK2 V617F mutasyonu PV’de trombotik olayların fazla görülmesinde önemli bir risk faktörüdür.

7. KAYNAKLAR

1. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:285-93.
2. Michiels JJ, Bernema Z, Bockstaele D Van, Raeve H De, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and cha, and management. *Am J Hematol* 2012;87:285–93.
3. James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 2005;11:546–54.
4. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, 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* 2010;24:1574–9.
5. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299–307.
6. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:451–8.
7. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22–33.
8. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtman SM, Goldberg, JD. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the Polycythemia Vera Study Group. *Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders* 1995;166-194.
9. Khwaja A. The role of Janus kinases in haemopoiesis and haematological malignancy. *Br J Haematol* 2006;134:366–84.

10. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica* 2003;88:13–8.
11. Cario H, Schwarz K, Herter JM, et al. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. *Br J Haematol* 2008;142:622–6.
12. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol* 1975;12:339–51.
13. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874–81
14. Anía BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994;47:89–93.
15. Bittorf T, Seiler J, Lüdtke B, et al. Activation of STAT5 during EPO-directed suppression of apoptosis. *Cell Signal* 2000;12:23–30.
16. Jatiani SS, Baker SJ, Silverman LR, Reddy EP. Jak/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: approaches for targeted therapies. *Genes Cancer* 2010;1:979–93.
17. Nicolas CS, Peineau S, Amici M, et al. The Jak/STAT pathway is involved in synaptic plasticity. *Neuron* 2012;73:374–90.
18. Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273–87.
19. Zou H, Yan D, Mohi G. Differential biological activity of disease-associated JAK2 mutants. *FEBS Lett* 2011;585:1007–13.
20. Schindler C, Plumlee C. Inteférons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:311–8.

21. Benekli M, Baer MR, Baumann H, Wetzler M. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias. *Blood* 2003;101:2940–54.
22. Levy DE, Darnell JE. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:651–62.
23. Vera J, Rateitschak K, Lange F, et al. Systems biology of JAK-STAT signalling in human malignancies. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;106:426–34.
24. 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.
25. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002;285:1–24.
26. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, et al. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993;74:227–36.
27. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, et al. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 2006;107:4139–41.
28. Silva M, Richard C, Benito A, et al. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N. Engl J Med* 1998;338:564–71.
29. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol* 2010;91:165–73.
30. Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, Bondurant KL, Wolff RK. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Mol Carcinog* 2013;52:155–66.
31. Santos FPS, Verstovsek S. JAK2 inhibitors: are they the solution? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:28–36.

32. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387–97.
33. Lu X, Levine R, Tong W, et al. Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. *Proc Natl Aca Sci U S A*. 2005;102:18962–7.
34. Garçon L, Rivat C, James C, et al. Constitutive activation of STAT5 and Bcl-xL overexpression can induce endogenous erythroid colony formation in human primary cells. *Blood* 2006;108:1551–4.
35. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3:e270.
36. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472–6.
37. Levine RL, Wernig G. Role of JAK-STAT signaling in the pathogenesis of myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;233:9-510.
38. Sirhan S, Fairbanks VF, Tefferi A. Red cell mass and plasma volume measurements in polycythemia: evaluation of performance and practical utility. *Cancer* 2005;104:213–5.
39. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, Angona A, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica* 2012;97:1704–7.
40. Pearson TC, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma* 1996;22:87–93.
41. Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:339–47.

42. Thiele JM, Kvasnicka HM. Diagnosis of polycythemia vera based on bone marrow pathology. *Curr Hematol Rep* 2005;4:218–23.
43. Lundberg LG, Lerner R, Sundelin P, Rogers R, Folkman J, Palmblad J. Bone marrow in polycythemia vera, chronic myelocytic leukemia, and myelofibrosis has an increased vascularity. *The American journal of pathology* 2000;15; 15-19.
44. Messinezy M, Westwood NB, Woodcock SP, Strong RM, Pearson TC. Low serum erythropoietin--a strong diagnostic criterion of primary polycythaemia even at normal haemoglobin levels. *Clin Lab Haematol* 1995;17:217–20.
45. Remacha AF, Montserrat I, Santamaria A, et al. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia vera. A follow-up study. *Haematologica* 82:406–10.
46. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T. Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood* 1991;78:66–9.
47. Arcasoy MO, Degar BA, Harris KW, Forget BG. Familial erythrocytosis associated with a short deletion in the erythropoietin receptor gene. *Blood* 1997;89:4628–35.
48. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459–68.
49. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol* 2011;86:668–76.
50. Kralovics R, Teo S-S, Buser AS, et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2. *Blood* 2005;106:3374–6.
51. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood* 2006;108:2435–7.
52. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106:631–5.

53. Dupont S, Massé A, James C, et al. The JAK2 V617F mutation triggers erythropoietin hypersensitivity and terminal erythroid amplification in primary cells from patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;110:1013–21.
54. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008;112:231–9.
55. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:627–37.
56. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:91–6.
57. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013;88:665–9.
58. Steinman HK, Kobza-Black A, Lotti TM, et al. Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. *Br J Dermatol* 1987;116:329–33.
59. Ishii T, Wang J, Zhang W, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113:5942–50.
60. Landolfi R, Gennaro L Di, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020–8.
61. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2013;162:730–47.
62. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol* 2002;117:198–202.
63. Acharya J, Westwood NB, Sawyer BM, et al. Identification of latent myeloproliferative disease in patients with Budd-Chiari syndrome using X-chromosome inactivation patterns and in vitro erythroid colony formation. *Eur J Haematol* 1995;55:315–21.

64. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood* 2012;119:2239–41
65. Vaidya R, Gangat N, Jimma T, et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. *Am J Hematol* 2012;87:1003–5.
66. Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemia (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology seventh edition (7^{nci} baskı)*, New York: McGraw-Hill, 779-802:2006
67. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: IARC Press, Lyon 2008.
68. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100:4272–90.
69. Kiladjian J-J, Gardin C, Renoux M, Bruno F, Bernard J-F. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with pipobroman as initial therapy. *Hematol J*. 2003;4:198–207.
70. Messinezy M, Pearson TC, Prochazka A, Wetherley-Mein G. Treatment of primary proliferative polycythaemia by venesection and low dose busulphan: retrospective study from one centre. *Br J Haematol* 1985;61:657–66.
71. Szur L, Lewis SM. The haematological complications of polycythaemia vera and treatment with radioactive phosphorus. *Br J Radiol* 1966;39(458):122–30.
72. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 1986;23:172–6.
73. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:473–8.

74. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:17–23.
75. Anon. Anagrelide, a therapy for thrombocytemic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 1992;92:69–76.
76. Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera. *Lancet*. 1988;2:403.
77. Kiladjian J-J, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008;22:1990–8.
78. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002;99:2627-2627.
79. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006;107:4214–22.
80. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104–11.
81. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275–90.
82. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand* 1962;172:513–23.
83. Anía BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol* 1994;47:89–93.
84. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23:132–43.
85. Anon. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995;123:656–64.

86. Gangat N, Strand J, Li C-Y, et al. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2007;138:354–8.
87. Lichtman MA, Idiopathic Myelofibrosis: Myelofibrosos with Myeloid Metaplasia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*. Seveth edition (7'nci baskı), New York: McGraw-Hill;1295-1313,2006
88. Tefferi A. Chronic myeloid disorders: Classification and treatment overview. *Semin Hematol* 2001;381–4.
89. Lowe G , Rumley A, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe S, Packard C. Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thrombosis and haemostasis* 2000 84; 553-558.
90. Pehlivan, F.: *Biyofizik*, Hacettepe–Taş Kitapçılık Kırtasiye, Elektronik Ticaret Ltd. Şti., Ankara;223- 250,1997
91. Montgomery, R., Conway, T.W., Spector, A.A., Chappell, D.: *Biochemistry*, çeviri editörü Altan, N., 6. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara; 46-50, 2000
92. Baskurt OK. Rheologic properties of blood. *Doğa-Tr.J.of Medical Sciences* 1990; 14:433-437.
93. Gapinska, A.M., Jaroszyk, F., Elikowski, W., Kubisz, L.: The effect of acetylsalicylic acid and acenocoumarin on rheological properties of blood studied on patients after myocardial infarction. *Current Topics in Biophysic* 2004;28; 3-8.
94. Reinhart WH. [Hemorheology: blood flow hematology]. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:387–95.
95. Ercan M., Konukoğlu D. Diabetes Mellitus ile Hemoreolojik Parametreler Arasındaki İlişki. *Diabet Bilimi* 2003;1:20-23.
96. Dikmenoğlu N. Kardiyovasküler Hastalıklarda Sigara ve Kolesterol Kadar Önemli Bir Risk Faktörü: Kan Akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:93-97
97. Katritsis D, Kaiktsis L, Chaniotis A, et al. Wall shear stress: theoretical considerations and methods of measurement. *Prog Cardiovasc Dis* 49:307–29.

98. Lowe GDO, Pearson T.C, Stuart J, Thomas D.J, Walker CHM. *Clinical Blood Rheology*, Volume I, CRC Press, Boca Raton-Florida; 1-85, 1998.
99. Ma W, Kantarjian H, Zhang X, et al. JAK2 exon 14 deletion in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *PLoS One* 2010;5:121-65.
100. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:292–301.
101. Vainchenker W, Constantinescu SN. A unique activating mutation in JAK2 (V617F) is at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:195–200.
102. Delhommeau F, Pisani DF, James C, et al. Oncogenic mechanisms in myeloproliferative disorders. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2939–53.
103. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. *Images in cardiology*. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000;84:364.
104. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007;21:1952–9.
105. Stein BL, Rademaker A, Spivak JL, Moliterno AR. Gender and Vascular Complications in the JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011:874-146.
106. Solerte SB, Ceresini G, Ferrari E, Fioravanti M. Hemorheological changes and overproduction of cytokines from immune cells in mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: adverse effects on cerebrovascular system. *Neurobiol Aging* 21:271–81.
107. Pickup ME, Dixon JS, Hallett C, Bird HA, Wright V. Plasma viscosity--a new appraisal of its use as an index of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:272–5.

108. Marioni RE, Stewart MC, Murray GD, et al. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia *Psychosom Med* 2009;71:901–6.
109. Koenig W, Sund M, Filipiak B, et al. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:768–72.
110. Vayá A, Suescun M, Micó L, Todolí J, Ricart JM. Hemorheological profile in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;47:287–93.
111. Tek I, Toprak SK, Hasdemir E, Rahatli S, Yesilkaya A. Influence of febrile neutropenia period on plasma viscosity at malignancy. *Scientific World Journal* 2013;2013:507270.
112. Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:243–6.

