Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2014; 39 (1) ; 93–98
doi: 10.5505/tjb.2014.39206

Araştırma Makalesi [Research Article]

Yayın tarihi 30 Mart, 2014 © TurkJBiochem.com
[Published online 30 March, 2014]

JAK 2 V617F gen mutasyon sıklığı ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi

[The frequency of JAK2 V617F gen mutation and its associations with whole blood count parameters]

Kübranur Ünal[1],
Serpil Erdoğan[2],
Fatma Meriç Yılmaz[1,3]

[1]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği,
[2]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği,
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Ankara

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Kübranur Ünal

Ankara Numune Eğitim ve Araştrma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği
06300, Sıhhıye, Ankara, Türkiye
Tel. + 90 312 508 4428
Faks. + 90 312 312 534
E-posta. dr.kubranur_karatoprak@hotmail.com

Kayıt Tarihi: 20 Mart 2013; Kabul Tarihi: 23 Eylül 2013
[Registered: 10 March 2013; Accepted: 23 September 2013]

ÖZET

Amaç: Janus Kinaz 2 (JAK2) geninin V617F mutasyonu; polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) gibi BCR-ABL negatif myeloproliferatif hastalıkların (MPD) tanısında kullanılır. Biz de bu çalışmamızda Türkiye'nin pek çok yerinden hastanemize başvurup JAK2 V617F mutasyonu bakılan hastalarda mutasyonun görülme sıklığını ve mutasyonun bazı hematolojik parametreler üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Yöntemler: Ocak-Aralık 2012 tarihleri arasında JAK2 V617F mutasyonu istemi yapılan 201 hastanın (174 erkek, 27 kadın) laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. JAK2 V617F mutasyonu, BCR-ABL mutasyonu, lökosit (WBC), eritrosit (RBC), trombosit (PLT), eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) seviyeleri, demir düzeyleri, demir bağlama kapasitesi (Dbk) ve hastaların demografik verileri kaydedildi. JAK2 genindeki mutasyonu araştırmak için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonuna dayanan V617F mutasyonu ticari kiti kullanıldı.

Bulgular: Laboratuvarımızda çalışılan 201 hastanın JAK2 V617F mutasyonu %14.9 pozitif idi. JAK2 V617F mutasyonu istemi olan hastalar, JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında yaş, RDW ve PLT değerleri mutasyon pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). JAK2 V617F mutasyonuna ek olarak BCR/ABL mutasyonu istemi olan grup üzerinde yeniden değerlendirme yapıldı. Yaş, RDW ve PLT değerleri JAK 2 V617F mutasyonu pozitif/ BCR-ABL mutasyonu negatif olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Sonuç: Bizim çalışmamızda mutasyon pozitif olgularda yaş, RDW ve platelet sayısında anlamlı farklılık tespit edildi. Bu durum JAK2 V617F mutasyonun eritroid seriyle birlikte megakaryositik seride de proliferasyona sebep olabileceğini ve eritrosit olgunlaşma sürecinin bozulması sonucu eritrosit dağılım hacminin etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: JAK2 V617F mutasyonu, BCR-ABL mutasyonu, eritrosit dağılım genişliği, trombosit

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Objective: V617F mutation of Janus kinase (JAK2) gene is used in the diagnosis of BCR-ABL negative myeloproliferative diseases such as polycytemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. In this study, we evaluated the frequency of JAK2 V617F mutation in a group of Turkish individuals and its association with whole blood count parameters.

Methods: We retrospectively reviewed the records of 201 patients (174 males and 27 females) who were tested for JAK2 V617F mutation from January 2012 to December 2012. JAK2V617F mutation, BCR-ABL mutation, level of white blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), platelet count (PLT), red blood cell distribution width (RDW), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), level of iron, iron binding capacity and demographic data of patients were also noted. A commercial kit assay for the identification of V617F mutation based on real time-polymerase chain reaction had been used to investigate mutation of the JAK2 gene.

Results: 14.9 % of the 201 samples being investigated for JAK2 V617F mutation were positive. Patients who were ordered for JAK2 V617F mutation testing were divided into two groups according to mutation being positive and negative. Age, RDW and PLT levels were significantly higher in mutation positive group ($p<0.05$). Besides JAK2 V617F mutation, BCR-ABL mutation orders were examined and BCR-ABL mutation reports were also evaluated on subjects. Age, RDW and PLT were significantly higher in JAK2 V617F mutation positive / BCR-ABL mutation negative group ($p<0.05$).

Conclusion: In this study significant differences for age, RDW and platelet count were determined in mutation positive subjects. Findings of this study suggest that JAK2 V617F mutation could cause proliferation of megakaryocytic cells as well as erythroid cells and as a result of disturbance in erythroid maturation process, the proliferation in the erythroid cells could cause an increase in RDW.

Key Words: Janus kinase 2, BCR-ABL, red blood cell distribution width, platelet

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Giriş

Miyeloproliferatif hastalıklar (MPD) farklılaşma ve olgunlaşmada herhangi bir aksama olmaksızın miyeloid seride aşırı proliferasyon ile karakterize hematopoetik kök hücre hastalığıdır [1]. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre, polisitemia vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF) ve esansiyel trombositoz (ET) BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklardır [2]. 2005 yılında MPD ile ilgili yapılan sitogenetik analizlerde JAK2 V617F mutasyonu tanımlanmıştır [3]. Bir sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK 2 geni, 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir gendir [4]. JAK2 geninin 617. pozisyonunda valin ile fenilalaninin yer değiştirmesi sonucu oluşan JAK2 V617F mutasyonu; hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen Janus kinaz sinyal verici ve transkripsiyon (JAK-STAT) yolunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açar [5]. JAK2 V617F mutasyon sonucu artan tirozin kinaz aktivitesi BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıkların patogenezinde rol oynar [6-9]. Her ne kadar JAK2 V617F yokluğu MPD olasılığını ekarte ettirmese de bugün BCR-ABL negatif MPD'larda en sık görülen mutasyon tipi JAK2 V617F'tir [10]. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, JAK2 V617F mutasyon sıklığı PV olan hastalar için % 95, ET ve PMF için % 40-50 olarak belirlenmiştir [11].

PV'da eritropoezi düzenleyen mekanizmalardan bağımsız olarak ön planda eritrosit olmak üzere myeloid serinin (eritrosit, granulosit, trombosit) aşırı üretimi ile sonuçlanan edinsel bir BCR-ABL negatif myeloproliferatif hastalıktır. Kronik myeloproliferatif hastalıklar içinde en sık görülen hastalık polisitemia veradır [12]. Hastalığın sıklığı 100000'de 0,5-2 civarındadır ve erkeklerde daha sık gözlenir. Tanı yaşı ortalama 60'dır ve 30 yaş altında görülmesi nadirdir [13]. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bir takım sitogenetik anomaliler üzerinde durulmaktadır.

Yakın tarihlerde Türk toplumunda BCR-ABL negatif MPD'da JAK2 V617F mutasyonunu inceleyen iki çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda klinik tanılardan yola çıkılarak tam kan sayımının bazı parametreleri ile mutasyon ilişkisi incelenmiştir [14-15]. Biz de bu çalışmamızda Türkiye'nin pek çok yerinden hastanemize başvurup JAK2 V617F mutasyonu bakılan hastalarda mutasyonun görülme sıklığını ve klinik tanılarından bağımsız olarak mutasyonun bazı hematolojik parametreler üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde esansiyel trombositoz veya sekonder polistemi ön tanısı alıp, ayırıcı tanılarını yapmak ve kesin tanılarına ulaşmak amacı ile JAK2 V617F mutasyonu istemi yapılan 201 hastanın kesin tanı öncesi laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelendi. Ek bir hastalığı olmayan ve tedavi almayanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, JAK2 V617F mutasyonu, BCR-ABL mutasyonu ve tam kan sayımı parametreleri kaydedildi.

Hastaların venöz kanları EDTA'lı tüplere alındı. Tam kan sayımı ölçümleri XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japonya) cihazı ile gerçekleştirildi. JAK2 V617F mutasyon analizi, venöz kan örneklerinden izole edilen granülositlerde, LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Berlin, Almanya) cihazı ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile yapıldı. BCR-ABL füzyon geni, EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde kantitatif RT-PCR yöntemi ile LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Berlin, Almanya) cihazında analiz edildi.

Bu çalışma için yerel etik kurul izni alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 18.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilere Student-t test yapıldı ve ortalama ± standart sapma (SD) olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U testi uygulandı ve median (minimum değer-maksimum değer) olarak gösterildi. $p \leq 0.05$ ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırmanın ilk aşamasında JAK2 V617F mutasyonu pozitiflik oranı araştırıldı. (Tablo 1)

JAK2 V617F mutasyon istemi yapılan 201 hasta, mutasyonun pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrıldı. Yaş, RDW ve platelet sayıları JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta negatif gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark yoktu. Tablo 2'de bu hastaların demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir.

JAK2 V617F mutasyonu bakılmış hastaların sonuçları, BCR-ABL1 mutasyonu açısından yeniden tarandı. BCR-ABL1 mutasyonu negatif olan hastalar JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif olmasına göre ikiye ayrıldı. Yaş, RDW ve platelet sayıları BCR-ABL1 mutasyonu negatif ve JAK2 V617F mutasyonu pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Tablo 3'de bu hastaların demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tartışma

Miyeloproliferatif hastalıklar; kemik iliğinde değişik derecelerde hiperselülarite, periferik kanda miyeloid seride hücre artışı ile karakterizedir. Polisitemia vera, esansiyel trombositoz, primer myelofibrozis ve kronik miyeloid lösemi kronik miyeloproliferatif hastalıklardır. PV'da eritrositozu uyaran bir uyarı olmaksızın eritrosit ön planda olmak üzere her üç hematopoetik hücre serisinin (eritrosit, granulosit, trombosit) aşırı üretimi vardır. PV'da klinik semptomlar, neoplastik hücrelerin

Tablo 1. JAK2 V617F mutasyonu pozitiflik oranları

JAK2 V617F MUTASYONU	Pozitif (n, %)	Negatif (n, %)	Total (n, %)
JAK2 V617F	30 (%14.9)	171 (%85.1)	201 (%100)
JAK2 V617F / BCR-ABL (-)	15 (%25.9)	43 (%74.1)	58 (%100)

Tablo 2. JAK2-V617F mutasyonuna göre hastaların demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi

	JAK2 V617F(+) n=30 (%14.9)	JAK2 V617F(-) n=171 (%85.1)	p
Cinsiyet	26 E / 4 K	148 E / 23 K	0.986
Yaş	65.,4 ±15.7	48.5± 16.3	**0.001**
WBC (10^3/ μl)	12.50 (5.96-32.50)	8.29 (2.79-41.05)	0.06
RBC (10^6/ μl)	6.04 (2.95-8.25)	5,55 (2.79-16.40)	0.063
Hb (g/ dL)	14.5 (9.7-22.8)	16.4 (7.2-20.6)	0.207
Hct (%)	46.0 (31.6-68.9)	48.8 (24-64.3)	0.845
RDW (%)	18,85 (13,4-30,9)	13,6 (12-25,9)	**0,001**
PLT (10^3/ μl)	675 (73-2112)	242 (25-1756)	**0,001**

E: Erkek; K: Kadın; Wbc: Lökosit sayısı; Rbc: Eritrosit sayısı; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; Rdw: Eritrosit dağılım genişliği; Plt: Platelet sayısı.
Normal dağılıma uyan parametreler mean±SD, normal dağılıma uymayan parametreler median (minimun-maximum) şeklinde ifade edilmiştir. $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3. JAK2-V617F ve BCR/ABL mutasyonuna göre hastaların demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi.

	JAK2 V617F (+) / BCR-ABL (-) n= 15 (%25.9)	JAK2 V617F (-) / BCR-ABL (-) n= 43 (%64.1)	p
Cinsiyet	13 E / 2 K	37 E / 6 K	0.953
Yaş	66 (48-84)	47 (17-72)	**0.001**
WBC (10^3/ μl)	11.20 (5.96-20.55)	8.88 (2,79-16.66)	0.163
RBC (10^6/ μl)	5.41 (2.95-7.74)	5.53 (3.3-7.92)	0.703
Hb (g/ dL)	14.1 (9.7-19.3)	16.3 (8.9-20.6)	0.093
Hct (%)	44.9 (31.6-59.5)	48.4 (29.1-64.3)	0.316
RDW (%)	19.2 (13,5-30.9)	14.1 (12.5-23.3)	**0.001**
PLT(10^3/ μl)	687 (213-1797)	244 (25-1050)	**0.001**
Demir (μg/ dl)	47.5 ± 26.1	76.5 ± 4.8	0,362
DBK (μg / dl)	287.3 ± 90.3	265.1 ± 89.1	0.461

E: Erkek; K: Kadın; Wbc: Lökosit sayısı; Rbc: Eritrosit sayısı; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; Rdw: Eritrosit dağılım genişliği; Plt: Platelet sayısı; ; Dbk: Demir bağlama kapasitesi.
Normal dağılıma uymayan parametreler median (minumun-maximun) şeklinde ifade edilmiştir. $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir

kemik iliği ve periferik kanda kontrolsüz çoğalmasıyla artan kan hiperviskozitesi ve derecesiyle ilişkilidir [16]. Bu semptomlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı ve parestezi̇ler yer almaktadır. Fizik bakıda pletore, hipertansiyon, hepatosplenomagali dikkati çeker. Tromboz ve hemorajiler PV'da mortalitenin de en sık nedeni olarak kabul edilmektedir [17]. Hastalığın tanısının konulmasında "Polycythemia Vera Study Group'' kriterlerinin modifiye şekli günümüzde kullanılmaktadır. Sitogenetik anomali olan JAK2 V617F mutasyonu tanıda major kriter olarak kabul edilmekle beraber gen mutasyonu negatif olan PV, ET veya primer myelofibrozis (PMF) gibi gerçek miyeloproliferatif hastalar da vardır [18]. PV'lı hastalarda JAK2 V617F mutasyonu %97 oranında tespit edilmiştir [19]. Yapılan çalışmalarda JAK2 V617F mutasyonu pozitif tespit edilen hastalarda tromboz, hemoraji ve lösemik transformasyon gibi komplikasyonların yanı sıra mortalite sıklığında JAK2 V617F mutasyonu negatif olan gruba oranla artış olduğu gösterilmiştir [20]. JAK2 V617F mutasyonu; PV, ET ve PMF gibi BCR-ABL translokasyonu negatif myeloproliferatif hastalıkların tanısında kullanılır [21]. Yapılan çalışmalar sonucunda polisitemia vera (PV) hastalarının ortalama % 97'sinde, esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) hastalarının % 50'sinde bu mutasyon saptanmıştır [11].

Esansiyel trombositoz, megakaryositlerin süreklilik gösteren proliferasyonu ile dolaşımda trombosit sayısının artmasına yol açan kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. Diğer miyeloproliferatif neoplazilerle karşılaştırıldığında daha iyi prognozlu olup, kadınlarda daha sık gözlenir. Primer miyelofibrozis, megakaryositik dizide klonal neoplastik artış, kemik iliğinde fibroz ve ilik dışı hematopoezle kendini gösteren miyeloproliferatif bir neoplazidir [22].

Kronik myeloid lösemi (KML), myeloproliferatif hastalıklardan olup hastaların neredeyse tamamında saptanan BCR-ABL translokasyonuna bağlı artmış tirozin kinaz aktivitesi gözlenir. 9 ve 22 numaralı kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşan Philedelphia geni (Ph), KML'li hastaların %90'ında gözlenir ve diğer miyeloproliferatif hastalıklardan ayrımı sağlar [23-24].

JAK2, büyüme faktörü reseptör sinyaline aracılık eden sitoplazmik bir tirozin kinaz olup hematopoetik büyüme faktörlerinin kan hücreleri üzerindeki etkisini düzenler. JAK2 geni 9. kromozomda yer alır, en önemli mutasyonu ise V617F'dir. JAK2 V617F mutasyonu 617. pozisyonunda valin- fenilalanin yer değiştirmesi sonucu olur. Mutasyon fosfoinozitol-3 kinazı, Ras'ı, MAP (mitojen aktive eden protein) kinazı ve transkripsiyonu aktive eden STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) proteinlerini aktive ederek hücre proliferasyonuna ve apopitozun disregüle olmasına yol açar [21]. 2005 yılında JAK2 geni keşfedilerek BCR-ABL negatif MPD'li hastalarda tarif edilmiştir. JAK2 V617F mutasyonu MPD içinde özellikle PV'lı hastaların myeloid seri hücrelerinin hemen tamamında görülür [25] . 2012 senesinde Karakucak ve ark.'larının Türkiye'de yaptığı çalışmada JAK2 V617F mutasyon sıklığı PV hastalarında %80, ET hastalarında %42 olarak bulunmuştur [15]. Yine Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada JAK2 V617F mutasyon sıklığı PV hastalarında %89, ET hastalarında %62 ve IMF hastalarında %25 olarak bulunmuştur [14]. Daha önce yayınlanmış çalışmalarda, MPD'li hastalarda JAK2 V617F mutasyon sıklığı PV olan hastalar için % 95, ET ve PMF için % 40-50 olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda baş ağrısı, vertigo, tinnitus, banyo sonrası kaşıntı, görme kaybı, pletore, splenomegali, tromboflebit öyküsü gibi MPD bulgusu ile başvuran, veya ek hastalığı olmayıp farklı şikayetlerle hastanenin farklı polikliniklerine başvuran ve tesadüfen tam kan sayım parametrelerinde anormallik saptanan MPD tanısı konmamış 201 hasta değerlendirilmiştir. JAK2 V617F mutasyon sıklığı %14.9 olarak saptanmıştır. JAK2 V617F mutasyonuna ilaveten BCR-ABL mutasyonu bakılmış, 58 hastanın %25.9'unun JAK 2 mutasyonu pozitif/ BCR-ABL1 mutasyonu negatif bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada, JAK2 V617F somatik mutasyonunun tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisini de araştırdık. Yaptığımız her iki gruplandırmada da, JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalarda yaş, RDW ve platelet sayısı açısından anlamlı yükseklik saptadık. Yapılan araştırmalarda JAK2 V617F mutasyonun özellikle ileri yaşlarda görüldüğü kanıtlanmıştır [3,14,15]. Platelet sayısı ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bir çalışmada mutasyon içeren grupta anlamlı olarak düşük bulunmuşken, bir başka çalışmada istatistik olarak anlamsız olmakla birlikte daha yüksek bulunmuştur [14,15]. Bu farklılığın hastalığın tanı kriterlerindeki çeşitlilikten ve farklı prezentasyonlarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Trombositoz; trombosit sayısının 600.000/mm3'ün üzerinde olduğu durumlar için kullanılan bir tanımlamadır. Trombositozlar primer (esansiyel) ve sekonder (reaktif) olarak iki ana başlık altında incelenir [26]. MPD ilişkili primer trombositozda trombosit sayısı genellikle 1.000.000/mm3'ün üzerindedir. Buna karşılık "reaktif trombositoz" göreceli olarak daha sık görülür ve trombosit sayısı genellikle esansiyel trombositozdakinden daha düşük düzeylerdedir [27]. Kronik myeloproliferatif hastalıklarda görülen trombositozda, EPO (eritropoietin) ile birlikte TPO (trombopoietin) / granulosit stimüle edici faktör reseptörlerinin aktive olmasıyla megakaryositik seride hücre proliferasyonu ve otoinhibisyon kontrol kaybı olur [28]. Polistemia Vera tanısında trombositoz minor bir kriter olarak kullanılmaktadır. JAK mutasyonun gösterilmesi miyeloproliferatif bozukluk ilişkili trombositoz ile reaktif trombositozun (RT) ayırımı için oldukça değerli bir veri olmakla birlikte ET, PV ve PMF arasındaki ayırıma bir katkıda bulunamaz [29]. Reaktif trombositozun bazı trombopoietik faktörlerin fazla üretimi sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir [30]. Bu faktörler arasında en fazla bilineni ve incelenmiş olanı "İnterlökin-6"dır (IL- 6). Sekonder trombositoz hemen hemen her zaman altta yatan hastalığın bir

sonucu oluşur. Akut kanama, enfeksiyon, yanık, travma, büyük cerrahi işlem sonrası gibi durumlarda kısa süreli trombositoz görülmektedir. Malignite, kronik enfeksiyon, demir eksikliği, splenektomi sonrası sekonder trombositoz, daha uzun süre devam edebilir [31,32].

Demir eksikliği bir reaktif trombositoz nedenidir. Demir eksikliği anemisi; yaşa ve cinse göre farklı etiyolojik sebeplere bağlı gelişen, eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterize ve dünyada en sık karşılaşılan anemidir [33]. PV'da eritrosit morfolojisi normal olmakla birlikte demir eksikliliğinin eşlik ettiği olgularda değişiklikler izlenir. PV'da artmış eritrosit yapımına bağlı demirin transferi ile demir depolarının boşalması ve hiperviskozite nedeniyle uygulanan flebotomilere ikincil demir eksikliği oluşabilir [34,35]. Demir eksikliği anemisinde genellikle trombositoz görülmekle birlikte trombositopeni de görülebilir [36]. Platelet sayısında orta düzeyde bir artış olmasına karşın bazen bu sayı 1.000.000/mm3'ün üzerine çıkabilir. Demir depolarının replasmanı trombosit sayısının normale dönmesi ile sonuçlanmaktadır. Demir eksikliği anemisi tanısında önemli olan RDW değerlerinin hastalık sürecinde yükseldiği bildirilmektedir [37].

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) tam kan sayımının bir parçasıdır, eritrosit boyutundaki değişikliğin bir göstergesi olan anizositozu belirlemek için kullanılır [38]. Yüksek RDW değerleri genellikle eritrosit olgunlaşma sürecindeki aksama sonrası hücre boyut heterojenitesini yansıtır [39]. ''RDW % = Eritrosit hacminin standart sapması x 100 / MCV'' formülü ile hesaplanır [40]. Anemisi olmayan ancak RDW'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılabilecek bir parametre olabileceği gösterilmiştir [41] Retikulosit sayısı genellikle normaldir, ancak ağır demir eksikliği anemisinde %3-4'e kadar artabilir.

Demir eksikliği açısından JAK2 V617F mutasyonu ile birlikte BCR-ABL1 mutasyonu bakılan hasta grupları arasında demir düzeyleri ve demir bağlama kapasiteleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Çalışmamızda mutasyon pozitif grupta RDW'nin anlamlı farklı olması, demir eksikliği haricinde mutasyonun eritropoezi uyararak eritrosit dağılım hacmini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu çalışmada mutasyonun pozitif ve negatif olduğu gruplar arasında eritropoezi destekleyecek eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla JAK2 V617F mutasyonu ile RDW düzeylerinin ilişkisini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda JAK2 V617F mutasyonu ve yaş, lökosit (WBC), eritrosit (RBC), trombosit (PLT), Hb konsantrasyonu, Hct, dalak büyüklüğü, hastalık süresi gibi parametreler arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. JAK2 V617F mutasyonun eritroid seride proliferasyona sebep olduğu bilinmektedir. 2012 senesinde Türkiye'de yapılan Ilhan ve ark.'larının çalışmasında hematokrit düzeyleri ve lökosit sayıları JAK2 V617F mutasyonu olan IMF hastalarında mutasyon olmayanlara göre belirgin yüksek bulunmuşken, Karakucak ve ark. 'larının yaptığı çalışmada lökosit ve hemoglobin düzeyleri JAK2 V617F mutasyonu pozitif hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur [14-15] Yapılan başka çalışmalarda mutasyon taşıyan hastalarda farklı tam kan parametrelerinin yüksekliği bulunmuştur [42-44].

Bu çalışmada ülkemiz verileri adına yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için bir adım atmak ve ön veiler temin etmeye çalışmakla birlikte çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. JAK 2 mutasyonu pozitif/ BCR-ABL mutasyonu negatif hasta sayısı azdı ve bu hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların retikülosit değerlerine ulaşılamadı. Hastaların tanısı, tanı sonrası dönemleri ve komplikasyon öyküleri gibi klinik verileri incelenemedi.

Sonuç olarak, biz bu çalışmada mutasyon negatif olgulara göre mutasyon pozitif olgularda platelet düzeylerini ve RDW'yi anlamlı yüksek bulduk. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan daha geniş hasta gruplarında prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar konuyla ve/veya herhangi başkabir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar ilişkisi içinde değillerdir.

Kaynaklar

[1] Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951; 6:372–375

[2] Vardiman J. W, Thiele J, Arber D. A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5), 937-951.

[3] Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Geer T, et al. Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera. Haematologica 2009; 94(3), 414-418.

[4] Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, et al. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında JAK2 V617F mutasyonu. Gülhane Tıp Dergisi. 2009;51:137-40.

[5] Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006; 355:2452–2466

[6] Levine RL, Wadleigh M, Cools J et al. Activating mutation of the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 2005; 7:387–397

[7] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-offunction mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352:1779–1790

[8] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative diseases. Lancet 2005; 365:1054–1061

[9] Er TK, Lin SF, Chang JG et al. Detection of the JAK2 V617F missense mutation by high resolution melting analysis and its validation. Clin Chim Acta 2009; 408:39–44

[10] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100:2292–2302

[11] Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005;106:2162–8

[12] Kutti, J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis.Pathologie Biologie 2001; 49(2), 164-166.

[13] Johansson, P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden,.Journal of internal medicine 2004; 256(2), 161-165.

[14] Ilhan G, Karakus S, Sahın F, et al. JAK 2V617F Mutation: Frequency and Relation to Clinical and Laboratory Features of BCR-ABL Negative Myeloproliferative Diseases. Int J Hematol Oncol 2012; 22(2), 77-84.

[15] Karkucak M, Yakut T, Ozkocaman V, Ozkalemkas F, et al. Evaluation of the JAK2-V617F gene mutation in Turkish patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Molecular biology reports 2012; 1-5.

[16] Grignani C, Noris P, Tinelli C, Barosi G, et al. In vitro platelet aggregation defects in patients with myeloproliferative disorders and high platelet counts: Are they laboratory artefacts. Platelets 2009; 20(2), 131-134.

[17] Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. In Mayo Clinic Proceedings 2003:pp. 174-194.

[18] Pearson T. C, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. Leukemia & lymphoma 1996; 22, 87.

[19] Teffer A, Lasho T. L, Gilliland G, Kralovics R, Cazzola M, & Skoda R. C. JAK2 mutations in myeloproliferative disorders. New England Journal of Medicine 2005; 353(13), 1416-1417

[20] Kralovics R, Passamonti F, Buser A. S, Teo S. S, Tiedt R, Passweg J. R, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. New England Journal of Medicine 2005; 352(17), 1779-1790.

[21] Baxter E. J, Scott L. M, Campbell P. J, East C, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. The Lancet 2005; 365(9464), 1054-1061.

[22] MESA, Ruben A, 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). Leukemia research 2007; 31.6: 737-740.

[23] Campbell L. J. Cytogenetics of myeloproliferative neoplasms. Methods in molecular biology ; 2011; 730, 89-98.

[24] Vardiman J. W, Thiele J, Arber D. A, Brunning R. D, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5), 937-951.

[25] Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK-2(V617F) mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood 2006; 108: 1865- 1867.

[26] Orkin, Stuart H, et al. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Elsevier Health Sciences, 2008.

[28] Lanzkowsky, Philip. Manual of pediatric hematology and oncology. Access Online via Elsevier, 2005.

[29] Baxter E. J, Scott L. M, Campbell P. J, East C, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. The Lancet 2005; 365(9464), 1054-1061.

[30] 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: 4139-4141.

[31] Chen HL, Chiou SS, Thrombocytosis in children at one medical centre of southern Taiwan. Acta Pediatrica Taiwan 1999 ; 40(5):309-13

[32] Wintrobe, M. M. (2009). Wintrobe's clinical hematology (Vol. 1). J. P. Greer (Ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

[33] Baynes RD, Bothwell TH, Flax H, et al. Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. J Clin Pathol 40: 676-79, 1987.

[34] WHO;Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Tecnical Report Series. Geneva,1990; 7

[35] Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Se-ligsohn U. Williams Hematology. New York, NY: McGraw-Hill; 2001

[36] Birgegard G, Carlsson M, Sandhagen B, Mannting F. Does iron deficiency in treated polycythemia vera affect whole blood viscosity? Acta Med Scand. 1984;216:165-169.

[37] Beutler E, Lichman M A, Coller B S: Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia 1995; 490-511.

[38] Lee R G: Iron deficiency and ıron deficiency anemia. Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition. Lea-Febiger. Chapter 34:979-1010, 1999

[39] Kalinyak KA. Hematopoetik sistem hastalıkları 2007; pp. 686-92, Güneş Kitapevi, İstanbul.

[40] Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch Intern Med 2009;169:515–23.

[41] Kario K., Matsuo T, Nakao K, Yamaguchi N. The correlation between red cell distribution width and serum erythropoietin titres. Clinical & Laboratory Haematology 2008; 13(2), 222-223

[42] Keskin A, Polat A. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliğinin değeri. Haseki Tıp Bülteni 2000 ;38(2):119-121.

[43] Speletas M, Katodritou E, Daiou C, Mandala E, et al. Correlations of JAK2–V617F mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders. Leukemia research 2007; 31(8), 1053-1062.

[44] 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.

[45] Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Blood 2007; 110: 840-846.