

## Polisitemi ile Takipli Hastalarda Genetik Mutasyon Test Sonuçlarının Retrospektif Analizi

### Retrospective Analysis of Genetic Mutation Test Results in Patients Followed with Polycythemia

Emine Şen Bozkurt<sup>1</sup>, Aslıhan Kiraz<sup>2</sup>, Murat Erdoğan<sup>2</sup>, Serdal Korkmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

<sup>2</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

<sup>3</sup> Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

#### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, polisitemi nedeniyle polikliniğe yönlendirilen hastalarda genetik test istemleri için sınır değerler belirlemektir. Böylelikle hematoloji ve tıbbi genetik bölümlerinin iş yükü ile gereksiz istemlerin önüne geçilerek maliyet azaltılmış olacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız Mart 2019-Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilerek yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya polisitemi nedeninin belirlenmesi için genetik analiz istenen 18 yaş üzeri 210 hasta dahil edilmiştir. Araştırma kriterlerine uygun hastaların bilgilerine hastane otomasyon sisteminden geriye dönük ulaşılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 210 hastanın 19'unda (%9,09) Janus Kinaz 2 (JAK2) mutasyonu, 1'inde (%1,16) JAK2 ekzon 12 mutasyonu saptanmıştır. Sekonder polisitemi oranı %89,75, primer polisitemi oranı %10,25 bulunmuştur. JAK2 pozitif erkek hastalarda lökosit sayısı ve kadın hastalarda trombosit sayısı, JAK2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak erkek hastaların hemoglobin, hematokrit, kreatinin, alanin transaminaz (ALT) değerleri kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. JAK2 varlığı tahmini açısından yapılan ROC analizinde hemoglobin, hematokrit ve Eritropoietin (EPO) için anlamlı bir cut-off değer bulunamamıştır.

**Sonuç:** JAK2 mutasyon testi istenen hastaların polisitemisinin çoğunlukla sekonder nedenlerden kaynaklandığını ortaya koyduk. Ancak ROC analizi sonucunda JAK2 mutasyon istemi için kullanılan hemoglobin ve hematokrit cut-off değerlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen sınır değerler ile paralel seyrettiğini gördük. Dolayısıyla JAK2 analizi istenmeden önce sekonder nedenlerin ayrıntılı sorgulanarak ekarte edilmesi etkin bir yaklaşım olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Polisitemi, Janus kinaz 2, Polisitemi Vera

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study is to determine breakpoints for genetic test requests in patients referred to the outpatient clinic due to polycythemia. Thus, the workload of hematology and medical genetics departments and unnecessary requests will be avoided and the cost will be reduced.

**Material and Methods:** Our study is a retrospective cross-sectional study, including patients admitted between March 2019 and April 2021. A total of 210 patients over the age of 18 for whom genetic analysis was requested to determine the cause of polycythemia were included in the study. The information of the patients who met the research criteria was obtained retrospectively from the hospital automation system.

**Results:** Janus Kinase 2 (JAK2) mutation was found in 19 (9.09%) of 210 patients included in the study, and JAK2 exon 12 mutation was found in 1 (1.16%). Secondary polycythemia rate was 89.75%, primary polycythemia rate was 10.25%. The leukocyte count in JAK2 positive male patients and the platelet count in female patients were found to be significantly higher than in JAK2 negative patients. In general, hemoglobin, hematocrit, creatinine, alanine transaminase values of male patients were found to be statistically significantly higher than females. In the ROC analysis performed for the estimation of the presence of JAK2, no significant cut-off value was found for hemoglobin, hematocrit and Erythropoietin (EPO).

**Conclusions:** We revealed that the polycythemia of patients who were requested to test for JAK2 mutation was mostly due to secondary causes. However, as a result of the ROC analysis, we saw that the hemoglobin and hematocrit cut-off values used for the JAK2 mutation request were in parallel with the cut-off values recommended by the World Health Organization (WHO). Therefore, it would be an effective approach to rule out secondary causes by questioning in detail before JAK2 analysis is requested.

**Keywords:** Polycythemia, Janus Kinase 2, Polycythemia Vera

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Emine Şen Bozkurt,  
Kervansaray mahallesi, 2019. Sk. No:1, 40200 Merkez/Kırşehir,  
Türkiye

**e.mail:** eminesen.1508@gmail.com

**Tel:** +90 538 388 12 18

**Geliş tarihi/Received:** 16.11.2022

**Kabul tarihi/Accepted:** 23.11.2022

## GİRİŞ

Hemoglobin düzeyinin erkeklerde  $>16,5$  g/dL veya kadınlarda  $>16,0$  g/dL olması, hematokrit düzeyinin erkeklerde  $>49$  veya kadınlarda  $>48$  olması polisitemi olarak adlandırılır (1, 2). Polisitemi absolü (mutlak) ve relatif (psödo) olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Mutlak polisitemi ise primer ve sekonder olarak kategorize edilmiştir. En yaygın görülen primer polisitemi nedeni Polisitemi Vera (PV) olup, kazanılmış mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Polisitemi saptanan hastalar genellikle başka nedenlerle yapılan laboratuvar tetkiklerinde tesadüfi olarak saptanmakta birlikte, hiperviskozite semptomları, kanama, tromboz, açıklanamayan ateş, kilo kaybı, terleme, kaşıntı, eritromelalji gibi nedenlerde de polikliniğe başvurabilirler.

Polisitemi etyolojisinin belirlenmesi hasta yönetimi ve hasta prognozu için oldukça önemlidir. Primer polisitemilerden PV'de prognoza yönelik yapılan çalışmalarda tedavi edilen hastalarda sağkalım en az 13 yıl olarak gösterilmiştir (3). Ancak semptomlar, komplikasyonlar (venöz veya arteriyel trombotik olaylar) ve transformasyon (miyelofibroz (MF), akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendromlar (MDS)) önemli morbiditeye neden olur ve yaşam beklentisini sınırlar.

Yapılan çalışmalar erken tanı konulup uygun tedavi başlanmasının önemini ortaya koymaktadır. Polisitemi ile başvuran hastalardan ayırıcı tanı yapılabilmesi için hasta klinik olarak değerlendirildikten sonra ilk olarak serum EPO düzeyi istenilmektedir. EPO düzeyi primer ve sekonder polisitemilerin ayırımında kullanılır (4). Ancak her zaman polisitemi sebebinin aydınlatmada yeterli değildir. PV hastalarının yaklaşık %95 inde JAK2 mutasyonu (ekzon 14) ve %5'lik bir kısmında sadece JAK2 ekzon 12 mutasyonu pozitif bulunmaktadır (5). Hastaların klinik bulguları, PV veya diğer miyeloproliferatif neoplazmları (MPN) destekliyorsa sıklıkla JAK2 ve diğer mutasyon tarama testleri istenmektedir. Mutasyon testlerinin hangi hemoglobin/ hematokrit değeri üzerinde yapılması gerektiği ile ilgili net bir görüş birliği yoktur.

Çalışmamızın amacı polisitemi ile başvuran hastaların yüzde kaçından JAK2 ve/ veya JAK2 ekzon 12 mutasyon testi istendiğini, yüzde kaçında pozitif bulunduğunu araştırıp özellikle Kayseri il özelinde bu testlerin hangi hemoglobin/ hematokrit düzeyi üzerinde istenmesi gerektiği açısından yol göstermek amaçlı cut-off değeri belirlemektir. Böylelikle gereksiz test istemlerinin önüne geçilip hem iş gücünün hem de maliyetin azaltılması sağlanmış olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 14/07/2021 tarih ve 436 sayılı onay alınmıştır. Araştırmamıza Mart 2019-Nisan 2021 tarihleri arasında Hematoloji Polikliniğinde polisitemi nedeninin ortaya konması için JAK2V617F ve/veya JAK2 ekzon 12 mutasyon test istemi yapılmış ve Tıbbi Genetik Bölümü tarafından JAK2V617F ve/veya JAK2 ekzon 12 çalışılmış 210 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif-kesitsel bir çalışmadır.

18 yaş altında olan hastalar, JAK2V617F ve/veya JAK2 ekzon 12 mutasyon sonucuna ve klinik verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma krirerlerine uyan hastaların demografik bilgileri, başvuru anındaki hemogram değerleri, laboratuvar bulguları, splenomegali ya da hepatomegali varlığı, serum EPO değerleri, komorbiditeleri, kullandıkları ek ilaçları, başvuru semptomları, JAK2V617F ve JAK2 ekzon 12 sonuçları, sigara kullanma öyküsü, kanama ve tromboz öyküsü hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden geriye dönük incelenmiştir.

## İstatiksel Analiz

Nümerik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılım verilerinin (kişi sayısı) ve % (yüzde) olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi, skewness, kurtosis, kritik değerleri, standart sapma/ortalama oranları) değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare ya da Fisher's exact test yapılmıştır. Sayısal veriler arasındaki korelasyonun saptanmasında Spearman Rank yöntemi kullanılmıştır. Cut-off değeri hesaplanması amacı ile ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi eğrisi ile polisitemi nedeni araştırılırken JAK2 mutasyonu çalışılan hastalarda istemlerde kullanılacak cut-off değeri belirlemek amaçlanmıştır. ROC eğrisi analizi Medcalc istatistik programıyla, DeLong uygulaması kullanılmıştır ve Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı ve eğri altındaki bölge (AUC) hesaplanmıştır. Araştırmamızda elde edilen diğer tüm istatistiksel verilerin analizi SPSS 20 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz değerlerinde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 210 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 25'i (%11,90) kadın, 185'i (%88,10) erkektir. Hastaların genel yaş ortalamaları  $47,24 \pm 15,27$  yıl olarak saptanmıştır.

Hastaların cinsiyetleri ile yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,011$ ). Kadın hastaların yaş ortalaması  $54.04 \pm 12.93$ , erkek hastaların

yaş ortalaması ise  $46,32 \pm 15,36$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların 19'unda (%9,09) JAK2V617F mutasyonu, 1'inde (%1,16) JAK2 ekzon 12 mutasyonu saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Hastaların genetik mutasyon test sonuçları

|                     |         | n (%) toplam | n (%) kadın | n (%) erkek |
|---------------------|---------|--------------|-------------|-------------|
| <b>JAK2V617F</b>    | Negatif | 190 (90,91)  | 20 (80,0)   | 170 (92,39) |
|                     | Pozitif | 19 (9,09)    | 5 (20,0)    | 14 (7,61)   |
| <b>JAK2 EKZON12</b> | Negatif | 85 (98,84)   | 10 (100,0)  | 75 (98,68)  |
|                     | Pozitif | 1 (1,16)     | 0 (0,0)     | 1 (1,32)    |

Çalışmaya dahil edilen hastaların 13'ünde (%7,30) splenomegali, 27'sinde (%15,25) hepatomegali olduğu saptanmıştır. Hepatosplenomegali ile mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Başvuru sırasında hastaların 9'unda (%4,39) tromboz ve kanama bozukluğu saptanmıştır. 3 hastada (%1,46) derin ven trombozu (DVT), 2 hastada (%0,98) pulmoner tromboemboli (PTE), 2 hastada (%0,98) arteriyel tromboz, 1 hastada (%0,49) subdural kanama, 1 hastada (%0,49) trans iskemik atak (TIA) görülmüştür.

Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde; 41'inde

(%21,24) hipertansiyon (HT), 18'inde (%9,33) diyabetes mellitus (DM), 14'ünde (%7,25) koroner arter hastalığı (KAH), 10'unda (%5,18) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu saptanmıştır. Hastaların en sık kullandıkları ilaçların 35'inin (%18,58) antihipertansif, 18'inin (%9,84) antidiyabetik, 12'sinin (%6,56) inhaler, 12'sinin (%6,56) anti-agregan olduğu belirlenmiştir.

Başvuru anında 93 (%54,71) hasta asemptomatik olup, semptomatik olanlarda en sık görülen semptomun 56 (%32,94) kişi ile baş ağrısı olduğu görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hastaların başvuru semptom dağılımı

|                |                  | n  | %      |
|----------------|------------------|----|--------|
| <b>SEMPTOM</b> | Yok              | 93 | 54. 71 |
|                | Baş Ağrısı       | 56 | 32. 94 |
|                | Ellerde Uyuşma   | 6  | 3. 53  |
|                | Göğüs Ağrısı     | 4  | 2. 35  |
|                | Kaşıntı          | 2  | 1. 18  |
|                | Kulak Çınlaması  | 6  | 3. 53  |
|                | Ayaklarda Uyuşma | 5  | 2. 94  |
|                | Baş Dönmesi      | 7  | 4. 12  |

Mutasyon varlığı ve laboratuvar parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kadın hastaların trombosit değeri ile pozitiflik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,025$ ). Mutasyonu pozitif olan kadın hastaların trombosit ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Erkek hastaların lökosit değeri ile pozitiflik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,006$ ). Mutasyonu pozitif olan erkek hastaların lökosit ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Mutasyonu varlığı ile diğer laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 3:** Kadın hastaların mutasyon durumu ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

|                      | Negatif                 | Pozitif                 | z      | p            |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------|--------------|
|                      | Ortalama±Standart Sapma | Ortalama±Standart Sapma |        |              |
| <b>Hemoglobin</b>    | 16,52±1                 | 16,7±0,71               | -0,578 | 0,563        |
| <b>Hematokrit</b>    | 47,77±3,07              | 49,3±4,68               | -0,408 | 0,683        |
| <b>Lökosit</b>       | 7,15±2,76               | 8,3±2,09                | 0,273  | 0,785        |
| <b>Trombosit</b>     | 224,95±96,83            | 367±129,22              | -2,242 | <b>0,025</b> |
| <b>Eritropoietin</b> | 10,06±4,41              | 8,45±5,26               | -0,170 | 0,865        |
| <b>Sodyum</b>        | 139±3,21                | 140,5±3,11              | -0,852 | 0,394        |
| <b>Potasyum</b>      | 4,63±0,37               | 4,53±0,19               | -1,127 | 0,260        |
| <b>BUN</b>           | 12,84±4,65              | 15,8±7,46               | -0,679 | 0,497        |
| <b>AST</b>           | 20,53±10,82             | 25±17,34                | -0,301 | 0,763        |
| <b>ALT</b>           | 22,55±12,25             | 29,2±24,53              | -0,170 | 0,865        |
| <b>Kreatinin</b>     | 0,66±0,16               | 0,87±0,25               | -1,618 | 0,106        |

**Tablo 4:** Erkek hastaların mutasyon durumu ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

|                      | Negatif                 | Pozitif                 | z      | p            |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------|--------------|
|                      | Ortalama±Standart Sapma | Ortalama±Standart Sapma |        |              |
| <b>Hemoglobin</b>    | 17.73±0,88              | 17.8±40.83              | -0,483 | 0.629        |
| <b>Hematokrit</b>    | 50.79±4.19              | 51.98±3.52              | -1.801 | 0.072        |
| <b>Lökosit</b>       | 7.88±1.91               | 10.37±4                 | -2.755 | <b>0.006</b> |
| <b>Trombosit</b>     | 233.41±61,41            | 330.73±211.35           | -1.104 | 0.270        |
| <b>Eritropoietin</b> | 10.6±5.3                | 8.61±5.28               | -0.698 | 0485         |
| <b>Sodyum</b>        | 140.14±2.1              | 140.25±2.49             | -0.336 | 0.737        |
| <b>Potasyum</b>      | 4.52±0.32               | 4.68±0.42               | -1.120 | 0.263        |
| <b>BUN</b>           | 13.46±3.58              | 13.48±4.89              | -0.183 | 0.855        |
| <b>AST</b>           | 21.8±7.33               | 22,92±8,51              | -0.355 | 0,723        |
| <b>ALT</b>           | 29.17±16,35             | 29.36±22.65             | -0.922 | 0,357        |
| <b>Kreatinin</b>     | 1.55±7,59               | 0,92±0,14               | -0.631 | 0.528        |

Hastaların cinsiyetleri ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında erkek cinsiyet ile hemoglobin ( $p<0,001$ ), hematokrit ( $p<0,001$ ), ALT ( $p=0,021$ ) ve kreatinin ( $p<0,001$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Trombosit düzeyi ortalaması ise kadın cinsiyette

erkekler göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,036$ ). Polisitemili hastalarda JAK2 mutasyonunu tahmin etme üzerine hemoglobin, hematokrit ve eritropoietin arasında yapılan ROC analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Cut-off değeri belirlenmemiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** JAK2 ve Hemoglobin/Hematokrit/Eritropoietin arasında ROC analizi

| ROC ANALİZİ   |       |                |       |             |           |                   |           |
|---------------|-------|----------------|-------|-------------|-----------|-------------------|-----------|
| Değişkenler   | AUC   | Standart Sapma | p     | Sensitivite | Spesifite | %95 Güven Aralığı |           |
|               |       |                |       |             |           | Alt Sınır         | Üst Sınır |
| Hemoglobin    | 0,473 | 0.72           | 0.667 | 36.84       | 76,84     | 0.332             | 0.614     |
| Hematokrit    | 0.571 | 0.76           | 0.494 | 63,2        | 53,2      | 0.421             | 0.720     |
| Eritropoietin | 0.448 | 0.078          | 0.699 | 23.5        | 94.6      | 0.295             | 0.601     |

## TARTIŞMA

Polisitemi ile başvuran ve genetik analiz istenen hastaların cinsiyete göre yaş ortalaması kadınlarda  $54.04 \pm 12.93$  yıl, erkeklerde  $46.32 \pm 15.36$  yıl, ortalama  $47.24 \pm 15.27$  yıl olarak bulunmuştur. PV' li hastalarda yapılan çalışmaların demografik verileri incelendiğinde erkeklerin kadınlara göre daha genç yaşta tanı aldığı görülmüştür. Uluslararası çalışma grubunun yaptığı yedi merkezli bir çalışmada medyan tanı yaşı kadınlarda 62, erkeklerde 59 ve genel olarak 61 yıl olarak bulunmuştur (6). Literatürdeki bir başka çalışmada medyan tanı yaşının 60 yıl olduğu, hastaların %7'sinin 40 yaşından önce tanı aldığı saptanmıştır (7). Çalışmamızdaki PV hastalarının daha genç yaşta tanı aldığı saptanmıştır.

Polisitemi ile başvuran hastada rölatif polisitemi ekarte edildikten sonra mutlak polisiteminin primer ve sekonder nedenlerinin ayırıcı tanısının yapılmasında JAK2 mutasyonu pozitifliği önemli bir kriterdir. Çalışmamızda mutasyon analizi istenen hastaların %9,09'unda JAK2V617F pozitif, %1,32'sinde JAK2 ekzon 12 pozitif bulunmuştur. PV hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların %95-97'sinde JAK2 geninin ekzon 14'ünde V617F mutasyonu pozitif bulunmuştur (8,9). Yapılan çalışmalarda dört farklı mutasyon sonucu tanımlanan JAK2 ekzon 12 mutasyonu pozitifliğinin PV tanılı hastalarda %2-5 oranında saptandığı gösterilmiştir (10). Çalışmamızda mutasyon analizi istenen hastalarda sekonder polisitemi oranının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza alınan polisitemik hastaların %54,71'i asemptomatik olup, semptomatik olan hastalarda en sık görülen şikayet, %32,94 oranı ile baş ağrısıdır. Anger ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada PV' de en sık saptanan şikayet, % 48 oranı ile baş ağrısı olup, devamında % 18 hastada görülen kaşıntı şikayeti ikinci sırada gelmektedir. Berlin tarafından yapılan çalışmada en sık görülen ilk baş-

vuru semptomu %48 oranı ile baş ağrısı olarak belirlenmiştir (12). Literatürde PV hastalarında ile çalışmamızdaki PV hastaları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda asemptomatik olma oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda JAK2 pozitif hastaların %60'ı asemptomatik bulunmuştur.

PV'de görülen komplikasyonlardan olan trombohemorajik olaylar tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir. 1213 hasta arasında 20 yıl takiple yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında PV tanısından önce, başvuru sırasında ve takip sırasında 485 (%40) arteriyel ve venöz tromboz vakası kaydedilmiştir (13). Crisa ve ark. (14) tarafından 226 PV hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ortalama 5,8 yıl boyunca takibi yapılmış ve takip süresince tromboz oranı %24, tromboza sekonder mortalite %32, kanamaya sekonder mortalite ise %24 oranında bulunmuştur. Sekonder eritrositozda tromboz riskine ait veriler çelişkilidir. Çalışmaların çoğu sekonder polisitemide artmış tromboz riskini desteklememektedir (15,16). Ancak yakın zamanda yapılan iki çalışmada riskin arttığı belirtilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda literatürdekine göre daha düşük oranda tromboz ve hemoraji görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların %1,46'sında DVT, %0,98'inde PTE, %0,98'inde periferik arteriyel tromboz, 0,49'unda TİA, %0,49'unda subdural kanama saptanmıştır.

Eritrositozun yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19). Finazzi ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmada % 39 oranında HT, %7 DM, % 3,5 hiperlipidemi ile PV birlikteliği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada PV hastalarında %52 HT, %23 KAH, %21 DM saptanmıştır (21). Nguyen ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada sekonder eritrositozda da kardiyovasküler risk faktörlerinde artış olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %21,2'sinde HT, %9,3'ünde DM, % 7,2'sinde KAH, %5'inde KOAH sap-

tanmıştır. PV hastaları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda komorbidite oranları düşük bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamalarının daha genç olması, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olası veri kaybı, başka sebeplerle yapılan kan sayımlarında bulunan olası rölatif eritrositozların hematoloji polikliniğine yönlendirilmesi gibi sebeplerin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Polisitemi ayırıcı tanısında fizik muayenede palpe edilebilir dalak saptanması ya da görüntüleme yöntemleri ile splenomegali ve/veya hepatomegali varlığının gösterilmesi PV açısından şüphe uyandırmalıdır. Ren ve ark. (22) PV hastalarında yaptığı çalışmada tanı anında %68,57 splenomegali, % 10 olguda hepatomegali saptamıştır. Bai ve ark. (23) 185 hasta arasında yaptığı bir çalışmada, PV hastalarının %66,5'inde splenomegali, %16,2' sinde hepatomegali saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın %7,30'unda splenomegali, % 15,25'inde hepatomegali bulunmaktadır. JAK2 pozitifliği ile splenomegali ( $p=0,085$ ) ve hepatomegali ( $p=0,674$ ) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda hepatomegalinin ön planda olması sekonder polisitemili hastaların ek hastalıklarına, giderek artmakta olan obeziteye sekonder gelişen karaciğer yağlanması gibi nedenlere bağlanmıştır. Diğer çalışmalara oranla hastalarımızda splenomegali oranının düşük olması, mutasyon analizi öncesi hastaların başvuru özelliklerinin değerlendirilmesinde yetersizlik olduğunu göstermektedir.

PV' de kemik iliğinde her üç seride artış görülebilir. Brodman ve ark.(24) tarafından yapılan bir çalışmada PV hastalarının %70'inde trombositoz, %44' ünde lökositoz görülmüştür. Ayrıca lökositoz varlığının tromboz ve lösemik transformasyon riski ile ilişkili olduğu öne çıkmıştır (25,26). Bizim hastalarımızda da JAK2 pozitif olan hastalarda trombosit ve lökosit sayısı ortalaması JAK2 negatif hastalara göre yüksek bulunup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Cinsiyete göre hemogram değerleri incelendiğinde mutasyon pozitif kadın hastalarda trombosit sayısı daha yüksek ( $p=0,025$ ), mutasyon pozitif erkek hastalarda ise lökosit sayısı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,006$ ).

Kullandığımız laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması yapıldığında bazı parametrelerde kadın ve erkek arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda cinsiyete göre hemoglobin seviyeleri farklılık göstermektedir ve kadınlarda ortalama seviyeleri erkeklerden yaklaşık %12 daha düşüktür (27). Kadın hastalarımızda ortalama hemoglobin değeri  $16,55\pm 0,94$  g/dl ve erkek hastalarımızda ise  $17,74\pm 0,87$  g/dl olup anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ortalama hematokrit değerleri erkek ve kadınlarda sırası ile  $53,16\pm 30,8$  ve  $48,07\pm 3,39$

olarak hesaplanmıştır ( $p<0,001$ ). Cinsiyete göre trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında  $p=0,039$  olup anlamlı farklılık bulunmuştur. Kadınlarda ortalama trombosit değeri  $276,68\pm 89,28/mm^3$ , erkeklerde ise  $244,92\pm 83,76/mm^3$  saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız hastalarımızın ALT düzeyleri karşılaştırıldığında  $p=0,021$  bulunup erkek ve kadın arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Quinn ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada ALT dağılım grafiği incelendiğinde erkeklerde, siyahi ve İspanyol kökenlilerde % 15 oranında daha yüksek ALT düzeylerine rastlanılmıştır. Kadın hastalarımızın ortalama ALT değeri  $23,88\pm 15,05$  iken erkeklerde bu değer  $29,19\pm 16,87$  bulunmuştur.

DSÖ' nün polisitemi için belirlediği hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile hastalarımızın JAK2 sonuçlarını karşılaştırdık. Kadın ve erkek hastalarda mutasyon pozitifliği ile polisitemi için belirlenen sınır değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kadın hastalarda hemoglobin  $\leq 16$  olanlarda mutasyon pozitifliği görülmemiş olup ( $p=0,211$ ), erkeklerde hemoglobin  $\leq 16,5$  olan 1 hastada JAK2 pozitifliği görülmüştür ( $p=0,831$ ). Kadınlarda hematokrit  $\leq 48$  olan 3 hastada JAK2 pozitif ( $p=1,000$ ), erkeklerde hematokrit  $\leq 49$  olan 2 hastada JAK2 pozitif ( $p=0,184$ ) bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlarda %60 oranla en yüksek JAK2 pozitifliği görülen hemoglobin değeri aralığı  $16,00-16,99$  g/ dl, erkeklerde ise %53,3 oranla  $17,00-17,99$  g/dl aralığıdır. Hematokrit için JAK2 pozitif hasta kadınlarda %60 oranında %47,00- 49,99 aralığında, erkeklerde %39,96 oranı ile %51,00-54,99 değer aralığında yoğunlaşmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda hemoglobin, hematokrit, EPO düzeyleri ve JAK2 mutasyonu pozitifliği arasında ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. JAK2 pozitifliğini tahmin etmek amacıyla planladığımız çalışmamızda ROC analizinde AUC değerleri hemoglobin için 0,473, hematokrit için 0,571 ve EPO için 0,448 bulunmuştur. Bu değerler JAK2 mutasyonu tahmin etme ve cut-off değeri belirleme açısından yetersizdir. Hasta sayısı ve çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasının verilerimizi kısıtlaması nedeniyle anlamlı cut-off değeri saptanamadığını düşünmekteyiz. Hasta sayısının artırılıp, çok merkezli randomize kontrollü araştırma yapılmasının JAK2 mutasyonu tahmin etmede anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Bu yüzden çalışmamızın ileride yapılacak araştırmalar için örnek teşkil ettiğini düşünüyüz.

**Çıkar Çatışması:** Bu çalışmada yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için herhangi bir kurum ve kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

**Etik Kurul Onayı:** Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/07/2021 tarih ve 436 sayılı onay alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/ Tasarım- EŞB, SK, AK; Veri Toplama- EŞB, AK, ME; Veri Analizi/ Yorumlama-EŞB, SK, ME; Yazı Taslağı-EŞB, SK; İçeriğin Eleştirel İncelenmesi- SK; Son Onay ve Sorumluluk- EŞB, SK.

## KAYNAKÇA

- Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ*. 2020; 192: E913-E918.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8:15.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L et al. Long- term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124:2507-13.
- Bunn HF, Gu J, Huang LE, Park JW, Zhu H. Erythropoietin: a model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *J Exp Biol*. 1998;201:1197-201.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356:459-68.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874-81.
- Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:174-94.
- Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005;42:206-20.
- Spivak JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med*. 2010;152: 300-6.
- Maddali M, Kulkarni UP, Ravindra N, Jajodia E, Arunachalam AK, Suresh H et al. JAK2 exon 12 mutations in cases with JAK2V617F-negative polycythemia vera and primary myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2020;99:983-9.
- Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut*. 1989;59:493-500.
- Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol*. 1975;12:339-51.
- Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Medicine*. 1995;123:656-64.
- Crisà E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89: 691-9.
- Nadeem O, Gui J, Ornstein DL. Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19:363-6.
- Lubarsky DA, Gallagher CJ, Berend JL. Secondary polycythemia does not increase the risk of perioperative hemorrhagic or thrombotic complications. *J Clin Anesth*. 1991;3:99-103.
- Wouters HJCM, Mulder R, van Zeventer IA, Schuringa JJ, van der Klauw MM, van der Harst P, et al. Erythrocytosis in the general population: clinical characteristics and association with clonal hematopoiesis. *Blood Adv*. 2020;4:6353-63.
- Nguyen E, Szuber N, Harnois M, Busgele L, Mollica L, Assouline SE, et al. Secondary erythrocytosis in phenotypically distinct from polycythemia vera but associated with comparable rates of thrombosis at diagnosis. *Blood*. 2020;136: 4-7.
- Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol*. 1994;47:89-93.
- Finazzi G; low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Path Biol (Paris)*. 2004;52:285-8.
- Eyüpler Akmercan Ç. Polisitemi Vera hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin survi ve prognoz üzerine etkisinin incelenmesi; retrospektif tek merkez deneyimi. Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul 2021.
- Ren Y, Fu R, Qu W, Ruan E, Wang X, Wang G, et al. Clinical analysis of 70 cases of polycythemia vera. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95:1378-81.
- Bai J, Shao Z, Jing L, Liu H, Shi J, Zhao M, et al. Clinical analysis of 185 patients with polycythemia vera. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2002; 23: 578-80.
- Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Skoda RC. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol*. 2000;79: 312-8.

- 25.** Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardananani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol.* 2007;138:354-8.
- 26.** Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109: 2446-52.
- 27.** Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults- mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev.* 2014;28:41-7.
- 28.** Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *The Gastroenterologist.* 1997;5:58-77.