



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ
NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA POLİSTEMİA VERA
SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat HASKUL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ
NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA POLİSTEMİA VERA
SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Murat HASKUL
ORCID ID:0000-0003-1595-9217**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Eritrositoz.....	3
2.2. Polisitemia Vera	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. Tanım ve Epidemiyoloji	5
2.2.3. Klinik Bulgular	6
2.2.4. Tanı.....	7
2.2.5. Tanı Kriterleri.....	10
2.2.6. Tedavi	14
2.2.7. Komplikasyonlar	18
2.3. Sekonder Eritrositoz.....	19
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	19
2.3.2. Etiyoloji	20
2.3.3. Patofizyoloji	21
2.3.4. Klinik Değerlendirme	22
2.3.5. Laboratuvar Değerlendirme.....	22
2.3.6. Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.2. Çalışma Grupları ve Özellikleri	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR	38
EKLER.....	46
EK-1. Etik Kurul Kararı	46

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince her konuda bana desteğini esirgemeyen, mesleki tecrübesi ve hoca olması yanında en zor durumlarda dahi sabrı ve hoşgörüsü ile hep örnek bir insan olan, hekimlik hayatım boyunca desteğini hep hissedeceğimi bildiğim İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN' a,

Hematoloji dalında bilgi ve tecrübesi ile bana olan katkıları, örnek mesleki disiplini yanında uzmanlık tezimin oluşmasındaki tüm aşamalarda desteğini esirgemeyen, aynı zamanda asistanlar ile olan iletişiminde alçakgönüllülüğü ile bizlerle arkadaş gibi olan çok değerli hocam Prof. Dr. Emin KAYA' ya,

İç Hastalıkları Anabilim dallarında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli diğer tüm hocalarıma,

İç Hastalıkları Kliniğinde yoğun iş temposu yanında güzel anılar biriktirdiğimiz başta eş kıdemlerim olmak üzere temas ettiğim tüm meslektaşlarıma,

Ayrımam gereken vakti çokca ihmal ettiğim babama ve anneme, eğitim hayatım boyunca her konuda yanımda olan ve desteklerini bir an esirgemeyen kardeşlerime,

Hayatımı paylaştığım ve birlikte yürümeye başladığım andan beri yoğun çalışma temposuna rağmen sevgisi ve hayat enerjisi ile yanımda olan, en güzel anıları, anıları onunla biriktirdiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Serap SAĞDIÇ HASKUL'a, hayatımıza girdiği günden itibaren yoğun çalışma şartlarını ve hayatın olumsuzluklarını bize unutturan biricik oğlum Umut Furkan'a teşekkür ederim.

Dr. Murat HASKUL

Malatya - 2023

ÖZET

Erişkin Hematoloji Polikliniğine Hemogloblin Yüksekliği Nedeni ile Başvuran Hastalarda PV Sıklığı ve Diğer Etiyolojilerin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada erişkin hematoloji polikliniğine hemogloblin yüksekliği ile başvuran hastalarda; Polisitemia vera sıklığının ve altta yatan etiyolojik sebeplerin neler olduğu araştırılmıştır. Polistemisi olup hematoloji polikliniğinde JAK2, EPO, Kemik İliği Biyopsi incelemesi gibi ileri tetkiklere geçilmeden önce tam kan sayımında WBC ve Trombosit düzeylerinin analiz edilmesi, hastaların sigara kullanıp kullanmadıklarının incelenmesi, diğer sekonder eritrositoz yapan ek hastalıklarının olup olmadığının incelenmesi yanında hastalara yapılmış bu ileri tetkikler yönünden PV ve Diğerleri olarak sınıflandırıldığında her iki grup arasındaki farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniği'nde Ocak 2010 – Ağustos 2021 tarihleri arasında eritrositoz tanımına uyan olgular elektronik kayıt sistemi üzerinden taranarak dahil edildi. Eritrositoz saptanan 1484 hasta dosyası hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye yönelik epikrizleri, laboratuvar değerleri, ultrasonografik bulguları incelenerek tarandı. Tüm hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, hemogloblin ve hematokrit düzeyi, beyaz küre miktarı, trombosit sayısı, JAK2 mutasyonu olup olmadığı, kemik iliği incelemeleri, kan gazı veya nabız oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu, EPO düzeyi, ultrasonografik incelemede dalak boyutu, sigara içme alışkanlığının olup olmadığı, komorbid hastalık durumu ve PV tanısı alıp almadığı incelenerek mevcut olan veriler kaydedildi.

Bulgular: Erişkin hematoloji polikliniğine eritrositoz ile başvuran hastalarda PV sıklığı %5,5 olarak bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında eritrositoz erkeklerde belirgin olarak daha sık görülmektedir. PV tanısı alanlarda da erkek oranı daha yüksek bulundu. Eritrositozu olan hastalar PV tanısı alanlar ve Diğerleri olarak sınıflandırıldığında PV hastalarının büyük çoğunluğunun 40 yaş üstü olduğu görülürken diğerlerinde tam tersi çoğunluk 40 yaşın altında olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Çalışmada her iki grubun Hemogloblin, Hematokrit, WBC, Trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde PV olan hastalarda Diğer grupta yer alan hastalara göre ortalama değerler daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen olgularda EPO çalışılan hastalar her iki grup açısından karşılaştırıldığında PV tanısı alan hastalarda ortalama değer 1,77(U/L) iken diğerlerinde ortalama değer 9,87(U/L) olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Eritrositozlu hastalardan PV tanısı olanlarda JAK2 pozitifliği %97,5 olarak bulunmuş olup diğerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. PV tanısı almış olan hastalardan kemik iliği biyopsi incelemesi yapılanlarda biyopsinin MPH ile uyumluluğu %76,3 olarak bulunmuştur. PV tanısı dışında kalanlar içerisinde sigara kullanım oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra sigara içen aynı zamanda eritrositozu olan her 100 hastadan ise sadece 2,4 tanesinde PV olduğu tespit edildi. PV tanılı hastalarda batin ultrasonografi ile kanıtlanmış splenomegali oranı %48,5(33 hasta) iken Diğer grupta %13,8 olarak tespit edilmiş olup dalak büyüklüğü açısından her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Her iki grup kan gazı veya nabız oksimetri oksijen saturasyonlarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada eritrositoz saptanan olguların ek hastalıkları değerlendirildiğinde tanı anında KOAH tanısı olan 63(%7,7) , Astım 31(%3,8), DM 109(%12,1), KAH 89(%10,9), DM+KAH her iki hastalığı da bulunan 24(%2,9) hasta tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eritrositoz, Polistemia vera, Polistemi, Sekonder eritrositoz

ABSTRACT

Investigating the Prevalence of Polycythemia Vera and Other Etiologies in Patients Admitted to the Adult Hematology Clinic Due to Elevated Hemoglobin Levels

Objective: In this study, the frequency of polycythemia vera and the underlying etiological causes among adult patients presenting to the hematology clinic with elevated hemoglobin levels have been investigated. Analysis of the WBC and platelet levels in the complete blood count before undergoing advanced tests such as JAK2, EPO, and bone marrow biopsy, examination of whether the patients smoke, investigation of the presence of other secondary erythrocytosis-inducing diseases, and analysis of the differences between the two groups classified as PV and Others based on these advanced tests performed on the patients, are all aimed at.

Methods and Materials: The study was conducted on patients who visited the adult hematology clinic of İnönü University Medical School between January 2010 and August 2021 with a diagnosis of erythrocytosis. 1484 patients with erythrocytosis were identified and their records were screened through the hospital's electronic record system. Patient demographics, laboratory values, ultrasound findings, and other relevant information were analyzed, including age and gender at the time of diagnosis, levels of hemoglobin and hematocrit, white blood cell count, platelet count, presence of JAK2 mutation, results of bone marrow exams, oxygen saturation as measured by blood gas or pulse oximetry, EPO levels, size of the spleen as seen on ultrasound, smoking habits, presence of comorbidities, and whether a diagnosis of PV was given. The obtained data was recorded.

Conclusion: In a study conducted at an adult hematology clinic, the frequency of polycythemia vera (PV) in patients who presented with erythrocytosis was found to be 5.5%. The demographic analysis showed that erythrocytosis was more commonly seen in men, and the proportion of men was also higher among those who were diagnosed with PV. When the patients were classified into two groups, PV patients and others, the majority of PV patients were over 40 years of age, whereas the majority of the others were under 40, with a statistically significant difference found. The study found that all parameters, including hemoglobin, hematocrit, WBC, and platelets, had higher average

values among PV patients compared to the other group, with statistically significant differences found. The median value of EPO among the study participants was found to be 1.77 (U/L) in PV patients and 9.87 (U/L) in others, with a statistically significant difference. The JAK2 positivity rate among PV patients was 97.5%, which showed a statistically significant difference compared to others. Of the PV patients who underwent bone marrow biopsy, 76.3% were found to be in agreement with the myeloproliferative neoplasm (MPH) diagnosis. The rate of smoking was found to be statistically higher among those who were not diagnosed with PV. Only 2.4 out of every 100 erythrocytosis patients who smoked were diagnosed with PV. The rate of splenomegaly, confirmed by abdominal ultrasound, was 48.5% (33 patients) among PV patients, and 13.8% among others, with a statistically significant difference found in terms of spleen size between the two groups. No statistically significant differences were found in the comparison of blood gas and pulse oximetry oxygen saturation values between the two groups. The evaluation of comorbidities among the study participants showed that 63 (7.7%) had a diagnosis of COPD, 31 (3.8%) had asthma, 109 (12.1%) had diabetes, 89 (10.9%) had hypertension, and 24 (2.9%) had both diabetes and hypertension

Keywords: Erythrocytosis, Polycythemia vera, Polycythemia, Secondary erythrocytosis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2,3 DPG	: 2,3-Bifosfogliserat
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BCSH	: The British Committee for Standards in Haematology
DM	: Diyabetes Mellitus
ECLAP	: European Collaboration on Low Dose Aspirin in Polycythemia vera
EEC	: Endojen Eritroid Koloni Formasyonu
EPO	: Eritropoietin
ET	: Esansiyel Trombositoz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HIF2α	: Hypoxia inducible factor 2 α
HU	: Hidroksiüre
IFN-α	: İnterferon Alfa
JAK2	: Janus Kinaz 2
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MPN	: Miyeloproliferatif neoplazi
mPV	: Maskeli Polisitemia Vera
P 32	: Radyoaktif Fosfor
PMF	: Primer Miyelofibrozis
PV	: Polisitemia Vera
PVSG	: Polisitemia Vera Çalışma Grubu
RBC	: Red Blood Cell
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus

VHL	: Von Hippel-Lindau
WBC	: White Blood Cell
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Etiyolojisine göre mutlak eritrositozun sınıflandırılması	4
Tablo 2.2. 1903 Osler tanı kriterleri	10
Tablo 2.3. Polisitemia Vera çalışma grubu(PVSG) tanı kriterleri	11
Tablo 2.4. 2007 BCSH Polisitemia Vera tanı kriterleri	12
Tablo 2.5. 2008 WHO tanı kriterleri	13
Tablo 2.6. 2016 WHO tanı kriterleri	14
Tablo 2.7. Sekonder eritrositozun etiyolojik sınıflandırması	21
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 4.2. Demografik özelliklerin hastalık grubu ile ilişkisi	27
Tablo 4.3. Yaş, tam kan parametreleri ve EPO düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması	28
Tablo 4.4. Grupların JAK-2 ve Kemik İliği Biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması	29
Tablo 4.5. Grupların splenomegali ve oksijen saturasyonuna göre karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Grupların sigara kullanım alışkanlıkları açısından karşılaştırılması	30
Tablo 4.7. Grupların ek hastalıklarına göre karşılaştırmalı tablosu	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik kandaki hemoglobin ve/veya hematokrit artışı eritrositoz olarak adlandırılır. Mutlak eritrositoz, WHO tarafından 2016 da güncellenen Polisitemia vera tanı kriterlerinde; erkekler için hemoglobin (Hb) >16.5 g/dL (10.3 mmol/L), kadınlar için >16.0 g/dL (10.0 mmol/L) veya erkekler için hematokrit (Hct) > %49, kadınlar için Hct > %48 olması ya da eritrosit miktarının erişkin cinsiyet ve yaş grubu için beklenen ortalama hemoglobin düzeyine göre %25 ve daha fazla artışı olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Dehidratasyon sebebi ile plazma miktarındaki azalmadan kaynaklı oluşan eritrositoza rölatif eritrositoz denir. Mutlak eritrositozda ise eritrosit miktarında bir artış söz konusudur. Mutlak eritrositoz, hematopoietik serinin öncül hücrelerinde intrinsek defekt sonucu oluşan primer veya eritropoietin gibi ekstrinsek uyarılar nedeniyle oluşan sekonder eritrositoz ve etyolojik nedenin saptanmadığı idiopatik olarak üç alt sınıfa ayrılır.

1.Primer eritrositoz: İntrinsik bir hücresel kusura bağlı olarak eritroid progenitör hücrelerin artan proliferasyonundan kaynaklanır. Bu hastalarda baskılanmış bir eritropoietin seviyesi vardır (3,4) İki ana tiptedir.

Polisitemi vera: Bu neoplastik bozukluk, artan eritroid progenitör hücrelerin yanı sıra, JAK mutasyonu adı verilen bir mutasyona ikincil olarak eritropoietin duyarlılığının artmasının bir sonucudur.

Saf eritrositoz: Başka herhangi bir tetikleyici faktörün yokluğunda izole yüksek RBC kütlelerinin olmasıdır (4).

PV'nın diğer eritrositoz etiyolojilerinden ayırt edilmesi çok önemlidir. PV' nin erken tanınması ve tedavisi vazomotor ve trombotik komplikasyonların çoğunu önleyebilir. Polisitemia vera, sırasıyla 100.000'de 0.84 ve 22'lik bir insidans ve prevelans ile sıklığı az olan bir hastalıktır (5,6).

2.Sekonder eritrositoz: Hipoksiye fizyolojik yanıt olarak veya uygunsuz eritropoietin salgılanması sonucunda yüksek RBC külesiyle karakterize heterojen bozukluk grubudur (4).

Genellikle kronik hipoksemiye bir yanıt olarak yükselen eritropoietin (EPO) düzeyi, sekonder polisitemiye yol açar. Kronik hipoksemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım gibi akciğer patolojileri, obstrüktif uyku apnesi gibi hava yolu patolojileri sigara içiciliği, yüksek irtifa gibi çeşitli koşullara bağlı olabilir (7).

Sekonder eritrositoz prevalansının tahmin edilmesi zor olsa da, PV'den daha yüksektir. Sekonder eritrositoz, KOAH hastalarının %6-8' ini ve obstrüktif uyku apnesi olanların ise %2-8'ini etkiler (8, 9,10).

3.İdiopatik eritrositoz

İdiyopatik eritrositozu olan hastalar, eritrositozun olduğu ancak herhangi bir neden belirlenemeyen hasta grubudur.

Bu tezde amacımız erişkin hematoloji polikliniğine başvuran, WHO 2016 cinsiyete göre uyarlanmış eritrositoz tanımına uyan hastalarda PV sıklığını araştırmak, altta yatan diğer etiyolojik sebepleri incelemek ve bu iki grup arasında çeşitli parametrelerde karşılaştırma yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eritrositoz

Cinsiyete göre normal aralığın üzerindeki bir eritrosit sayımı eritrositoz anlamına gelir ve hemokonsantrasyon nedeni ile oluşan rölatif eritrositoz veya artan eritrosit kütesinin neden olduğu mutlak eritrositoz olarak 2 alt sınıfa ayrılır.

Primer eritrositoz, intrinsik bir hücrel kusura bağlı olarak eritroid progenitör hücrelerin artan proliferasyonundan kaynaklanır. Sekonder eritrositoz ise, hipoksiye fizyolojik bir cevap olarak veya uygunsuz eritropoietin salgılanması sonucunda yüksek RBC kütesi ile karakterize heterojen bir bozukluk grubudur (4).

Primer eritrositozların prototipi polisitemia veradır. Eritropoietin reseptöründe konjenital mutasyon sonucu oluşan primer eritrositoz PV'den klinik ve laboratuvar olarak farklıdır. Sekonder eritrositoz ise akkiz ve konjenital olarak iki temel grupta incelenir. Konjenital sebepler arasında hemoglobinin oksijene olan affinitesinde azalma, 2,3-DPG düzeyi düşüklüğü ve otonom eritropoietin salınımı gibi sebepler yer alır. Akkiz olarak kardiyopulmoner şanta sekonder gelişen doku oksijenizasyonunun azalması, sigara gibi nedenlere bağlı hipoksi ile indüklenmiş artmış eritropoietin salınımı, bronş ve uterus karsinomu, adrenal tümörler, hepatom ve kronik karaciğer hastalığı gibi nedenler eritropoietinin uygunsuz salgılanmasına sebep olarak eritrositoz tablosu oluşturur. Etiyolojinin saptanamadığı idiopatik eritrositozda ise sekonder sebepler yoktur veya PV tanısı için gerekli diğer tanı kriterleri karşılanmaz (1).

Eritrositoz çoğunlukla rutin tetkikler yapılırken rastlantısal olarak tespit edilir. Eritrositoz saptanınca bir hafta sonra tekrar kan sayımı yapılmalı ve eritrositoz varlığı teyit edilmelidir. Geçmiş tetkiklerde de eritrositoz varsa, gerçek bir eritrositoz olduğu varsayıp hastanın detaylı anamnez ve fizik muayenesi ile birlikte periferik yayma, demir parametreleri, serum eritropoietin düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, abdominal ultrasonografi gibi tetkikleri de bakılarak rölatif eritrositoz nedenleri dışlanmalıdır ve mutlak eritrositoz etyolojisi araştırılmalıdır (1,11).

Tablo 2.1. Etiyolojisine göre mutlak eritrositozun sınıflandırılması

1.Primer eritrositoz

Konjenital

Eritropoietin reseptör mutasyonu

Akkiz

Polisitemia vera

2. Sekonder eritrositoz

Konjenital

Oksihemoglobine karşı değişken afinite

Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopati

Bifosfogliserat mutaz eksikliği

Methemoglobinemi

Oksijen duyarlı yolak defekti

Von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonu (Chuvash eritrositozu)

Prolil hidroksilaz 2 gen mutasyonu

Hipoksiyle indüklenebilen faktör 2-alfa (HIF-2 α) mutasyonu

Akkiz

Santral hipoksi ilişkili

Karbonmonoksit zehirlenmesi

Yüksek irtifada yaşam

Uyku apne sendromu

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Sigara

Sağdan sola kardiyopulmoner şantlar

Lokal renal hipoksi ilişkili

Renal arter stenozu

Kronik böbrek hastalığı

Hidronefroz

Renal kistik hastalık (Polikistik böbrek hastalığı)

Renal transplant sonrası eritrositoz

Artmış eritropoietin üretimi

Serebellar hemonjioblastom

Menenjiom

Paratiroid karsinomu/adenomu

Hepatosellüler karsinom

Renal hücreli karsinom

Uterin leiomyom

Feokromasitoma

İlaçlar

Diüretikler, testosteron veya anabolik steroidler, eritropoietin

3.İdiopatik eritrositoz

2.2. Polisitemia Vera

2.2.1. Tarihçe

İlk defa 1892’de Louis Henri Vaquez PV’nin tipik fenotipik özelliklerini tanımlanmış ve 1903 yılında ise Osler tarafından bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır. PV’deki eritrositozun yanı sıra trombositoz, lökositoz ve kemik iliğinde tüm myeloid serinin hiperplazisi ise 1910 senesinde tespit edilmiştir. PV’da doğal sürecinde gelişebilen miyelofibroz ve akut lösemi de ilk defa 1930’lu yıllarda raporlanmıştır (12).1951 de William Dameshek klinik ve laboratuvar özelliklerinin benzerlikleri nedeni ile PV, kronik myeloid lösemi (KML), esansiyel trombositoz(ET) ve myeloid metaplazi ile karakterize miyelofibrozisi myeloproliferatif hastalıklar ismiyle sınıflandırmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında Philadelphia kromozomu t(9;22) (q34;q11) olması ve KML tanısı alanlarda imatinib tedavisinin başarılı olmasıyla, KML’nin myeloproliferatif neoplaziler (MPN) arasında ayrı bir antite olarak tanımlanmasını sağlamıştır (13,14) .

Osler 20.yüzyıl başında polisitemi tedavisi için flebotomi kullanılmasını önermiştir. 1938 de ise radyoaktif fosfor (P32)’un Lawrence tarafından intravenöz kullanımı önerisinden önce uzun kemikler, vertebralar ve dalağa eksternal radyoterapi uygulanmasını tedavide kullanmıştır. 1950’li yıllarda alkilleyici ve antimetabolit ajanların PV tedavisinde kullanımı başlanmıştır ayrıca bu ajanların hastalığın trombotik komplikasyonlarını azalttığı görülmüştür. P32 ve kemoterapötik ilaçların ilerleyen yıllarda lösemik yatkınlığa yol açması tartışmalara sebep olmuştur. Bundan dolayı 1967 senesinde Ulusal Kanser Enstitüsü’nün alt grubu olan Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) kurulmuştur (15).

2.2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

PV hematopoietik öncül hücreden kaynaklanır. Herhangi bir uyarı ve ekstramedüller hematopoez eğiliminin bulunmadığı normal morfolojide eritrosit, trombosit ve lökositlerin olduğu, öncül hücrelerin kontrolsüz klonal üretimi ile karakterize olan, edinsel bir kök hücre hastalığı olarak tanımlanmaktadır. PV, mieloproliferatif neoplaziler arasında yer almaktadır. MPN’ler JAK2 mutasyonu ile bilinen hastalıklar grubudur (2).

Hastalığın etyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamakla beraber, Amerika ve Avrupa’da insidansı 5-17/milyondur. Yahudilerde PV daha fazla görülmekle birlikte

japonlarda daha azdır. Hastalık oranındaki toplumsal farklılık etyopatogeneze genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir(16). PV'li hastalarda familial artışın olduğu bildirilmiştir. PV genetik geçişine dair bilgiler primer familial konjenital polisiteminin aydınlatılmasıyla daha doğru anlaşılmıştır. PV daha sıklıkla 60 yaşından büyüklerde görülmekle birlikte 40 yaşın altındaki insanlarda oldukça nadir görülmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde insidans benzer olması ile birlikte, erkeklerde biraz daha fazla olduğu görülmektedir (17) .

2.2.3. Klinik Bulgular

Klinik belirtiler, kan viskozitesindeki artışa bağlı olarak akımdaki yavaşlamadan kaynaklanır. Hastalar asemptomatik olabilirler veya baş ağrısı, halsizlik, terleme, kaşıntı, görme bozukluğu, baş dönmesi, kilo kaybı ve splenomegaliye bağlı erken doyma gibi başlıca semptomlarla başvurabilirler. Başvuru esnasında hastaların %10'unda kilo kaybı hipermetabolizmanın bir sonucu olarak görülebilmektedir.

Tanı sırasında %70 hastada splenomegali, %30'unda ise hepatomegali saptanır. Progresif splenomegali erken doyma, kilo kaybı, karında şişlik, splanknik kan akımında artışa yol açıp portal hipertansiyon ve varis oluşmasına sebep olabilir. PV'lı hastaların %60'ında lökositoz bulunur ve genellikle ılımlı bir yükseklik vardır. Aşırı bir yükseklik olmadığı sürece tedavi gerekmez. Çoğunlukla ekstramedüller hematopoez ve splenomegali ile ilişkilidir. PV'de artmış eritrosit kütlelerinin sebep olduğu pulmoner hipertansiyon tedavi ile kontrol edilemeyen nadir görülen komplikasyonlardan biridir. Lökositozun, trombositoz gelişimi açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Asemptomatik trombositozda tedavi gerekmez. Trombositoz hastaların yaklaşık yarısında bulunur ve trombosit $500 \times 10^9/L$ 'den çoktur. Trombositoz oküler migren, dijital iskemi ve eritromelaljiye sebep olabilmektedir. $1500 \times 10^9/L$ 'den yüksek trombosit sayısı olduğunda ise proteolize yol açıp molekül ağırlıklı yüksek olan von Willebrand multimerlerinin yoğunluğunun azalmasına, ristosetin kofaktör etkinliğinde düşmeye yol açarak edinsel Tip 2A Von Willebrand hastalığına neden olup kanama ile komplike olabilir (13,18,19).

PV'nin en korkulan komplikasyonları ve en sık karşılaşılan tromboz ve hemorajik olaylardır. Tromboz başlangıçta hastaların %49'unda varken hastalığın doğal seyri sırasında yeni oluşan tromboz insidansı ise %40'lara ulaşmaktadır. Hastalarda vasküler olay insidansının tanı almadan yıllar önce yüksek olduğu bilinmektedir. PV'li hastalarda

ölümlerin %40'ı trombotik komplikasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Arteriyel trombozlar venöz trombozlara göre daha sık görülür. Trombotik komplikasyonlardan en sık miyokard infarktüsü, ve inme ile karşılaşmaktadır. İntraabdominal venöz trombozun en sık sebebi PV iken bununla birlikte yapılan çalışmalarda sıklıkla periferik venöz tromboz şeklinde prezente olduğu gösterilmiştir. Kanama insidansı %20 olup trombozdan daha düşüktür. Kanamalı hastaların mortalitesi %10' dan daha azdır ve kanamalar daha çok santral sinir sistemi kanaması ve gastrointestinal sistem kanaması olarak ortaya çıkmaktadır (20,21).

PV'li hastaların özellikle yüz bölgesinde ciltteki kapillerlerinin genişlemesinden kaynaklanan plethore görülmektedir. Sıklıkla yüz bölgesi, ense ve kulakta görülürken vücudun gövde kısmının cildinde belirgin bir renk değişikliği çoğunlukla görülmez. Bu klinik özellikler PV'ye özgül değildir ve sekonder polisitemili hastalarda da görülebilmektedir (21). Hiperürisemi ve hiperürisemiye sekonder olarak gut ve nefrolitiazis artmış hücre yükünden kaynaklanan komplikasyonlar olarak görülebilmektedir.

PV hastalık süresince geç karşılaşılan komplikasyonlardan biri post PV-miyelofibrozistir. Miyelofibrozis oluşması açısından herhangi kanıtlanan bir risk faktörü bulunmamaktadır. 15 yıllık takiplerinde hastaların miyelofibrozise gidiş ihtimalinin %6 olduğu bulunmuş ve insidansın 5.1/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır(17). PV'de ana mortalite sebeplerinden biri lösemik transformasyona gidiştir. 10 yıllık takip sonrasında hastaların %5-15'inde AML gelişme riski vardır ve bu hastalığın seyri süresince giderek artan bir insidanda görülmektedir. Hastalarda splenomegali varlığı, miyelofibrotik özellikler, belirgin lökositoz, çeşitli karyotip anomalilerinin varlığı AML gelişmesine yatkınlık oluşturan nedenlerdir. Radyoaktif fosfor ve klorambusil tedavide kullanılan ajanlardan olup lösemik transformasyon sürecine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (18).

2.2.4. Tanı

Laboratuvar

Hemoglobin (Hb) ve/veya hematokrit (Hct) hastaların yaş ve cinsiyetine göre normal aralığın üzerinde ise eritrositozdan şüphelenilir. Bununla birlikte, kırmızı hücre kütlesi, tanım gereği, yaş ve cinsiyete göre öngörülenin %125'inden fazla olması durumunda mutlak bir eritrositozdan bahsedilebilir (22). Dehidratasyon nedeniyle

plazma miktarındaki azalmaya sekonder oluşabilen rölatif eritrositoz gerçek eritrositoz olarak değerlendirilmez. Mutlak eritrositozda ise eritrosit miktarında bir artış vardır. Hb ve Hct miktarı ile eritrosit kütlesi arasında direkt bir ilişki olduğu söylenemez. Johansson ve arkadaşlarının bir çalışması ile bu durum iyi bir şekilde gösterilmiştir (23). PV'de radyoaktif krom ile işaretlenip ölçülen eritrosit kitlesinde artış olduğu tespit edilmiştir. Hb'si 185 g/l'nin üzerinde olan erkek hastaların sadece %35'inde mutlak eritrositoz olduğu, kadınlarda ise Hb'si 165 g/l'nin üzerinde olanlardan sadece %65'inde mutlak eritrositoz olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Hct'nin bir erkekte %60'tan ve kadında %56'dan büyük olması durumunda, kırmızı hücre kütlesinin kesinlikle yükseleceği varsayılabilir. Fakat radyoizotop tedariğindeki sorunlar başta olmak üzere çalışılmasında diğer çeşitli zorlukların olması nedeni ile birçok ülkede eritrosit kütlesinin ölçümü yapılamamaktadır. Bu durum, gerçek bir mutlak eritrositoz olup olmadığını saptamak için şüpheli bir Hb veya Hct doğrulama testinin, gerçekleştirilemeyeceği anlamına gelir (3).

PV, panmiyeloiz ile ilişkili olduğundan, hastalarda genellikle hafif ila orta derecede lökositoz ve trombositoz görülür (24). PV'li birçok hasta, tanı sırasında demir eksikliğine sahiptir (25). Düşük ortalama eritrosit hacmi ve düşük ferritin seviyesi ($< 35\text{-}45\text{ ng/mL}$) demir eksikliği tanısını destekler (26). Artan nötrofil kitlesinden salınan transkobalamin sebebi ile B12 düzeyi artmıştır. Genellikle folat düzeyi azalmıştır (27)

Serum EPO düzeyi PV'de sıklıkla düşüktür. Tanı kriterlerinde yer alan bir parametre olmasının yanında aynı zamanda sekonder eritrositoz ayırıcı tanısında da yardımcı olur. Tedavi ile PV'de hemoglobin düzeyleri normal aralığa getirilebilse de EPO miktarı düşük kalmaya devam eder. Fakat EPO düzeyinin normal olması PV'yi ekarte ettirmez. Sekonder eritrositozu olan hastalarda serum EPO seviyesi normal veya artmıştır. EPO düzeyi PV'de genellikle düşük olsa da spesifik değildir. ET'de da düşük olabilir (28).

Nabız oksimetresi önemlidir. Oksijen saturasyonu %92'den az ise sekonder polisiteminin yaygın sebeplerinden biri olan hipoksiyi düşündürür. Karboksihemoglobinemisi olan hastalarda arteriyel oksijen saturasyonunun ölçülmesi gereklidir. Bu genellikle sigara içen hastalarda bulunur. Bu hastalarda arteriyel oksijen basıncı normal olmasına rağmen oksijen saturasyonu düşer (4).

Sitogenetik

PV'li hastaların %95 inde JAK2'nin 14. ekzonunda V617F nokta mutasyonu vardır (29). JAK2 geni; çeşitli hematopoetik büyüme faktörü reseptörlerinden gelen uyarıların alınmasında kilit rolü olan sitoplazmik bir tirozin kinazdır (30). JAK2 mutasyonu sonucu hücrede kinaz aktivasyonu meydana gelir ve normalde EPO uyarısı sonucu hücresel sinyal iletiminde aktivasyon meydana gelir (31). JAK2 V617F-negatif PV oldguları nadirdir ve bu vakaların çoğundan JAK2'nin 12. ekzonundaki mutasyonlar sorumludur (32). JAK2 V617F mutasyonu PV'ye özgü değildir. Esansiyel trombositemi ve primer miyelofibrozis dahil diğer miyeloproliferatif neoplazmlarda da görülebilir. JAK2 V617F- pozitif ET hastaları, diğer ET hastalarına kıyasla genellikle daha yüksek hemoglobin düzeylerine ve daha düşük trombosit sayılarına sahiptir (25). CALR (calreticulin) mutasyonları nadiren PV'ye neden olabilir (33).

Kemik İliği Bulguları

Kemik iliği histolojisi, PV'yi sekonder eritrositozdan ayırmada yardımcı olabilir. Kemik iliği PV'de tipik olarak daima hipersellülerdir. Genellikle belirgin olarak artmış olan eritroid seri ile birlikte miyeloid ve megakaryositer seride de artış görülür. Hücre morfolojisi genellikle normaldir. Hiperlobe çekirdekli büyük formlar dahil olmak üzere geniş ölçüde değişken megakaryositler görülebilir. Granülositik seri sola kaymış ve düzensiz olabilir. Demir miktarında azalma görülür. Retikülin artışı genellikle nadirdir. Tanı anında fibrozis sıklıkla görülen bir durum değildir (10).

Abdominal Ultrasonografi

Eritrositoz tespit edilen hastaların tümüne karın ultrasonografisi yapılmalıdır. Bazı hastalarda abdominal BT taraması da gerekebilir. Ultrasonografi veya BT ile eritrositoza yol açabilecek polikistik böbrek gibi diğer batın içi patolojiler tespit edilebilir. Karaciğer patolojisi yokluğunda tespit edilen splenomegali, PV için önemli bir bulgudur. Splenomegali fizik muayenede palpe edilmese de meydana gelir ve bu abdominal görüntüleme ile tespit edilebilir. Yapılan taramalar, PV hastalarının yaklaşık üçte ikisinde tanı esnasında splenomegali olduğunu göstermiştir. Fakat, ultrasonografinin dalak boyutlandırmasında gözlemciler arasında ölçüm hatası vardır ve normal dalak boyutu bireyin yaşı ve boyutuna göre değişebileceği için bu gibi farklılıkların göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekir (34).

2.2.5. Tanı Kriterleri

Polistemia vera MPN ler içinde yer alan bir hastalık grubu olarak tanımlanan ve diğer MPN ler ile yakın benzerlikleri olduğundan ayırıcı tanı ve minimal invaziv girişim yapılarak tanı konulabilmesi için zamanla tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Eritrositoz ile başvuran hastaların etiyolojisinde sekonder sebeplerin daha fazla olması ve bu hastalık grubunda doğru tanı konulabilmesi için bu ayırım daha fazla önem kazanmıştır.

İlk olarak OSLER tarafından 1903 yılında PV için tanı kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra 1966 yılında Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) tarafınca yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2005 yılında JAK2 gen mutasyonunun keşfedilmesi ile 2007 yılında ise The British Committee for Standards in Hematology (BCSH) tarafından yeniden revizyona gidilmiştir. Sonrasında 2008’de tanı kriterleri WHO tarafından tekrar revize edilmiştir. Günümüzde PV için Dünya Sağlık Örgütü’nün 2016 da güncellediği tanı kriterleri kullanılmaktadır (13,35).

Osler Tanı Kriterleri

PV’yi ilk tanımlayan kişi olmasa da William Osler ilk olarak PV için tanı kriterleri belirleyerek farkındalık oluşturup hastalığı vurgulamıştır. Tanı kriterleri ile benzer fenotipik özelliğe sahip diğer hastalıkların PV’den ayırımı sağlanmaya çalışılmıştır (36). Osler tanı kriterleri aşağıda tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. 1903 Osler tanı kriterleri

1. Eritrositoz
2. Siyanoz
3. Splenomegali

Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) Orijinal Tanı Kriterleri

PVSG kriterleri 1966 yılında belirlenmiş olup majör ve minör kriterlerden oluşmaktadır. Tanı kriterlerinin yanı sıra o yıllarda flebotominin tedavideki önemi, P³² ve klorambusil kullanımı gibi PV için bazı önemli çalışmalar yapılmıştır (37).

Tablo 2.3. Polisitemia Vera çalışma grubu(PVSG) tanı kriterleri

Majör Kriterler
1. Eritrosit kitle artışı (kadınlar > 32 ml/kg, erkekler > 36ml/kg)
2. Arterial oksijen saturasyonu > %92
3. Splenomegali
Minör Kriterler
1. Trombositoz (> 400000 mm ³)
2. Lökositoz (> 12000 mm ³)
3. Lökosit alkalin fosfataz düzeyi artışı (> 100 IU/ml)
4. Yüksek serum B12 vitamin düzeyi (> 900 pg/ml) veya serum B12 vitamini bağlama kapasitesinde artış (> 2200 pg/ml)

Tanı için üç majör kriter yada ilk iki majör kriter + iki minör kriter olması gerekmektedir.

The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2007 Tanı Kriterleri

2005’de JAK2 mutasyonunun keşfedilmesi ile PVSG kriterleri yeterli bulunmadığından BCSH grubu tarafından yeni kriterler önerilmiştir. 2007 yılında önerilen kriterlerde temel olarak Hct ve JAK2 pozitifliği tanı için yeterliydi. JAK2 mutasyonu pozitifliği yok ise tanı için daha karmaşık kriterler belirlenmiştir (38).

PV da bu dönemde minör tanı kriterleri arasında yer alan ve ilk defa 1974 yılında EEC(endojen eritroid koloni formasyonu) tanımlanmıştır. Eritroid öncül hücrelerin in vitro olarak kültürlerinin yapılmasına dayanan bir yöntemdir. Bu teknik ile, normal hemopoietik progenitörlerin hayatta kalmaları, proliferasyonları ve in vitro farklılaşmaları için kültüre EPO eklenmesi gerekmektedir. Fakat, polisitemi veralı (PV) hastalardan alınan progenitörler, ekzojen eritropoietinden yoksun kültürlerde eritroid kolonileri oluşturur. Bunlar, endojen eritroid koloniler (EEC) olarak adlandırılmıştır. EEC ilk PV hastalarında tanımlanmış olup hastaların sadece %60’ında tespit edilebilmektedir. Sekonder eritrositozu olanların bazılarında ve sağlıklı kişilerin de bir kısmında tespit edilmiştir. Fakat teknik olarak zor olması ve çoğu hematoloji laboratuvarında bulunmaması sebebi ile zamanla tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (39).

Tablo 2.4. 2007 BCSH Polisitemia Vera tanı kriterleri

JAK2 pozitif PV
A1. Artmış Hct (erkek > %52, kadında > %48) veya eritrosit kütle artışı (beklenenin > %25 üzerinde olması)
A2. JAK 2 mutasyonu
<i>Tanı için her iki kriterin de mevcut olması gerekir</i>
JAK2 negatif PV
A1. Artmış Hct (erkek > %60, kadın > %56) veya eritrosit kütle artışı (beklenen değer > %25 fazla)
A2. JAK 2 mutasyonunun olmaması
A3. Sekonder eritrositoza yol açan sebep olmaması
A4. Palpe edilebilen splenomegali
A5. Hematopoietik hücrelerde edinilmiş genetik anormallik varlığı (BCR-ABL hariç)
B1. Trombositoz (> 450 x 10 ⁹ /L)
B2. Nötrofilik lökositoz (nötrofil sayısının sigara tüketmeyen kişilerde > 10 x 10 ⁹ /L, sigara tüketen kişilerde > 12,5 x 10 ⁹ /L)
B3. Splenomegali radyolojik olarak gösterilmesi
B4. EEC ya da düşük serum EPO düzeyi
<i>Tanı için A1 + A2 + A3 + diğer A kriterleri veya iki B kriterinin olması gerekir</i>

2008 WHO Tanı Kriterleri

2008 WHO kriterlerinde Hb(hemoglobin) eşik değer olarak ilk kez kullanılmıştır. Fakat bu değer eritrosit miktarını doğru bir şekilde yansıtmıyorsa yansıtmadığı konusunda tartışmalara sebep olmuştur. Eritrositoz tanımında hematokrit eşik değeri olarak kullanılmamış olup tedavide ise hematokrit takibinin gerekliliği eleştirilere sebep olmuştur. Aynı zamanda minör kriterler içinde yer alan EEC ve EPO düşüklüğü de tartışmalara sebep olmuştur. PV hastalarının yaklaşık %20 sinde EPO normal olarak tespit edildiğinden kriterler içinde önem arz etmesi eleştirilmiştir (40).

Tablo 2.5. 2008 WHO tanı kriterleri

Majör kriterler

Erkeklerde Hb >18,5 g/dL, kadında Hb >16,5 g/dL olması ya da cinsiyet, yaş ve yaşanan irtifaya göre hesaplanan referans aralığının %99'undan yüksek Hb düzeyi ya da demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisi olmadan bazal değere göre >2g/dL artış varlığında; erkeklerde >17 g/dL kadında >15 g/dL hemoglobin değeri ya da eritrosit kitlesinin normal ortalama değerinde % 25 ve fazla artışı

1. JAK2V617F mutasyonu veya benzer mutasyon varlığı

Minör kriterler

1. Kemik iliği incelemesinde her 3 seride de artmış proliferasyon

2. EPO düzeyinin düşük olması

3. EEC büyümesi

Tanı için 2 majör + 1 minör kriter veya ilk majör kritere ek olarak 2 minör kriter gerekmektedir.

2016 WHO Tanı Kriterleri

Daha önce PV tanısı için 2007 de BCSH ve 2008 de WHO'nun belirlediği Hb veya Hct eşik değerlerinin yüksek olması bazı PV hastalarına tanı konulamamasına sebep olmuştur. Bu tanı alamayan grup maskeli polistemia vera(mPV) olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda histolojik olarak PV tanısı alan bazı hastalara eşik değerleri karşılayamaması sebebi ile bu kriterlere göre tanı konulamayacağı anlaşılmıştır. Hatta eşlik eden trombositoz nedeni ile bu hastaların yanlış ET tanısı aldığı ve optimal tedavi (flebotomi vs.) edilemediğinden trombotik, kardiyovasküler, MF (miyelofibrozis), akut lösemik progresyon gibi komplikasyonların daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır (41). Bu sebeplerden dolayı 2016 da WHO tarafından Hb veya Hct eşik değerleri düşürülerek tanı kriterleri revize edilmiştir (42). Fakat eşik değerlerin aşağı çekilmesi ile daha fazla olguya gereksiz JAK2 mutasyonu, EPO düzeyi ve kemik iliği incelemesi yapılacağı öngörüldüğünden eleştirilere sebep olmuştur (39,40,43). Aynı zamanda aşikar PV ile maskeli PV kemik iliği incelemeleri çok benzer olması sebebi ile kemik iliği incelemesi minör kriterlerden alınıp majör kriterlere dahil edilmiştir (44).

Tablo 2.6. 2016 WHO tanı kriterleri

Majör kriterler
1. Erkeklerde Hb > 16,5 g/dL kadınlarda Hb > 16 g/dL veya erkeklerde Hct >%49 kadınlarda Hct >%48 veya beklenen ortalama Hb değerinden %25 ve üzerinde artmış eritrosit kitlesi
2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, olgun megakaryositlerle megakaryositik proliferasyon içeren; her üç seride yaşa göre hiperselülarite, panmyelozis
3. JAK2V617F mutasyonu veya JAK2 ekzon 12 mutasyonunun olması
Minör kriter
1. Normalin altında EPO düzeyi

Tanı için üç majör kriter ya da ilk iki majör kriter ve ek bir minör kriterin olması gereklidir.

2.2.6. Tedavi

PV'deki tedavi hedefleri arteriyel ve venöz tromboembolizm riskini azaltmak ve semptomları en aza indirmektir. Ne yazık ki, mevcut tedaviler miyelofibrozis veya akut lösemiye dönüşüm riskini başarılı bir şekilde azaltmamaktadır (45). Tedavide öncelikle risk sınıflaması yapılarak belirlenen risk sınıfına göre tedavi planlanır. Risk sınıflaması yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki grup olarak incelenir. Tromboz öyküsü bulunmayan yaş≤60 olan hastalar düşük riskli ; diğerleri ise yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Ek olarak, mevcut risk sınıflandırma kriterlerine dahil edilmemesine rağmen, belirli durumlarda tedaviye karar verirken hipertansiyon ve lökositoz varlığını göz önünde bulundurmak gerekir (46).

Düşük Riskli Hasta Yönetimi

Tromboz öyküsü bulunmayan yaş≤60 olan hastalar düşük riskli grup olarak tanımlanmıştır. Bu grupta hedef Hct<45 olup flebotomi ve kontrendike bir durum yok ise düşük doz(81-100mg) asetil salisik asit(ASA) tedavinin temelini oluşturur (47). Hastalar semptomlar, tedavi komplikasyonları, kardiyovasküler olaylar ve hastalığın ilerlemesi açısından düzenli aralıklar ile 3-6 ayda bir izlenir (45). Fiziksel aktivite, kan basıncı kontrolü, kilo kaybı ve sigarayı bırakma gibi destek tedaviler bu grupta uygulanması gerek duyulan destek tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

Flebotomi artık tüm hasta gruplarında önerilen bir tedavi yöntemidir. Yakın tarihli prospektif bir çalışmada, PV'li 365 yetişkin hasta iki gruba ayrıldı. Bir grup hasta hedef Hct<45 olacak şekilde; diğer grup ise hedef Hct 45-50 aralığında olacak şekilde tedavi edildi. Trombotik olaylara veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler düşük hematokrit grubundaki 182 hastanın beşinde (%2,7) ve yüksek hematokrit grubundaki

183 hastanın 18'inde (%9,8) kaydedildi. Bu çalışma PV'li hastalarda hematokriti %45'in altında tutmaya yönelik mevcut flebotomi uygulamasını desteklemektedir (48). Flebotomi planlanan hastalarda Hb düzeyine göre karar verilmemelidir. PV'li hastaların tümünde hematokritin %45 altında olması hedeflenir. Standart normal bir birim flebotomi 500 mL olmalı ve ideal büyüklükteki bir yetişkinde hematokriti %3 oranında azaltılmalıdır. Hastalar flebotomi yapıldıktan sonraki 24 saat içinde hidrasyonlarını devam ettirmeli, ağır egzersizden kaçınmalıdır. Flebotominin tolere edilebilirliği cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Normal erkek bir yetişkin haftada 1 ile 2 inüte kanın uzaklaştırılmasını tolere edebilirken, yaşlı ve kardiyopulmoner hastalıkları bulunan zayıf kadınlar haftada sadece 0,5 inüte kanın uzaklaştırılmasını tolere edebilir. Flebotomi seansları sonrası reaktif trombositoz veya demir eksikliği ile karşılaşılabilir ancak bu hastalarda demir replasman tedavisi önerilmemektedir.

Düşük doz aspirin belirgin kontrendikasyonu olmayan PV'li tüm hastalara verilmesi tavsiye edilmektedir. European Collaboration of Low dose Aspirin in PV (ECLAP) tarafınca yapılan çalışmada, PV'li 518 hasta, düşük doz ASA veya plasebo almak üzere rastgele ikiye ayrıldı. ASA'nın, fatal olmayan miyokard enfarktüsü ve inme oranını, venöz trombozu ve kardiyovasküler sebeplerden ölüm oranını %60 oranında azalttığı görüldü. Bu hastalarda ASA kaynaklı majör kanama insidansında ise anlamlı bir artış tespit edilmemiştir (20). Düşük doz aspirin tedavisinin ayrıca ET veya PV ile ilişkili vazomotor (mikrovasküler) bozuklukların hafifletilmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir (49).

Düşük risk grubunda yer alan PV'li hastaların çoğu için sitoredüktif tedaviye gerek yoktur. Sitoredüktif tedavi de Hct'i %45 altında tutmaya yönelik dirençli olgularda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak bu grupta potansiyel advers olaylar nedeniyle çoğu zaman önerilmez. Ancak kontrolsüz PV ile ilişkili semptomların var olması, progresif trombositoz veya lökositoz, ilerleyici ve semptomatik olan splenomegali, flebotomiye intölorans varsa sitoredüktif tedavi düşünülebilir (46).

Yüksek Riskli Hasta Yönetimi

Bu grupta yer alan hastalar tromboz öyküsü olan veya yaş >60 olanları içermektedir. Çalışmalar, yüksek riskli PV'li hastaların düşük doz ASA ve flebotomiye ek olarak sitoredüktif tedaviden fayda gördüğünü göstermektedir (47,50). Sitoredüktif tedavi içerisinde birinci sırada tercih edilen ilaç hidroksiüredir.

(HU)Hidroksiüre; oral yoldan uygulanan DNA sentezini önleyen ribonükleotid redüktazı inhibe ederek etki gösteren bir antimetabolittir. Yapılan bir çalışmaya göre hidroksiüre ile tedavi edilen 51 PV hastasının, 2 yılda tek başına flebotomi ile tedavi edilenlere kıyasla daha düşük bir tromboz insidansına sahip olduğunu göstermiştir (%7'ye karşı %14) (51). Hidroksiüre kemik iliğinde her üç seriyi de baskılayarak etki gösterir. Etkisi kısa olduğundan sitopeni gibi istenmeyen bir yan etki ile karşılaşılması durumunda ilaç kesilir ve gelişen yan etkiler birkaç gün veya bir hafta içerisinde düzelir (52). Tedavinin ilk haftasında genelde 30 mg/kg/gün dozunda başlanır; daha sonrasında 15 mg/kg/gün olarak tedaviye devam edilir (46). Tedavide en düşük doz ile trombosit sayısının 100.000-400.000 (mm³) aralığında olması, nötropeni ve anemi olmamasıdır. Emilimi kolay olup ve güvenli bir ilaçtır. Hidroksiüre kullanılarak PV'li hastalarda alınan sonuçlar flebotomiyle elde edilen sonuçlar ile benzerdir. 51 hasta ile yapılan bir çalışma, hidroksiüre kullanımının akut lösemi riskini arttırmasının yanı sıra miyelofibrozis riskini azalttığını göstermiştir (51). Sitopeniler, GİS rahatsızlıkları, periferik nöropati, ağız ve bacak ülserleri, cilt hiperpigmentasyonu gibi diğer yan etkileri gözlemlenebilir. Dolayısı ile en korkulan yan etki potansiyeli lösemik transformasyon riski taşımasıdır. Buna karşılık, PV'de birçok uzun süreli prospektif çalışma yüksek riskli hastalıkta HU tedavisinin olumlu güvenlik ve etkinlik kaydını doğrulamıştır(46).

Halihazırda HU'ya karşı intolerans veya direnç gelişen hastalarda kullanılması önerilen üç ilaç vardır: pegile IFN- α , ruksolitinin ve busulfan. Böyle bir intolerans ile karşılaşıldığında ilk tercih edilmesi gereken ilaç peg-IFN'dir.

Pegile IFN- α kemik iliği fibroblast progenitör hücrelerin çoğalmasını inhibe ederek etki gösteren bir tedavi ajanıdır. Yapılan randomize olmayan çalışmalarda PV hastalarının %60'ından fazlasında hematokrit düzeyini %45'in altına indirebildiği, yaklaşık %80 hastada splenomegaliyi ve kaşıntıyı kontrol altına aldığı gösterilmiştir (46). Peg-IFN- α HU almayan hastalar için 2 haftada bir 100 mcg SC olarak başlanır. Hematolojik parametreler stabilize (yani hematokrit < yüzde 45, trombosit <400.000/microL ve lökosit <10,000/microL) olana kadar iki haftada bir 50 mcg artış yapılacak şekilde maksimum 500 mcg'ye çıkarılabilir. İki haftalık doz aralığı en az bir yıl sürdürülmelidir. Stabil bir dozda bir yıllık hematolojik stabiliteden sonra, doz aralığı dört haftada bir çıkarılabilir. HU ile kombine kullanılacak ise iki haftada bir 50 mcg SC olarak başlanır ve yine hematolojik parametreler stabil bir hal alana kadar iki haftada bir 50 mcg arttırılacak şekilde maksimum 500 mcg a çıkarılabilir (53). Yan etkilerinin

olması,kullanımşekli ve maliyetinin yüksek olması interferon tedavisinin başlıca iki problemidir. Yorgunluk ,ateş ,üşüme, miyalji, GİS yakınmaları, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ,nötropeni, en çok görülen yan etkilerindendir. Hastaların yaklaşık 1/3 ü yan etkiler sebebi ile tedaviyi bırakmaktadır. Bu sebeplerden ötürü Pegile IFN- α daha çok tolere edebilme potansiyeli yüksek olan 60-65 yaşından küçük hastalarda tercih edilmelidir.

Yüksek riskli grupta tedavi seçeneklerinden biri de alkilleyici bir ajan olan busulfandır. Kemik iliği supresyonu, pulmoner fibrozis ,uzun süren sitopeni ve ciltte pigmentasyon artışı gibi yan etkileri sebebi ile kullanımı sınırlıdır. Genellikle 65 yaş üstü kişilerde interferon tedavisinin yan etkilerinin olduğu veya intolerans geliştiği hasta grubunda tercih edilebilir. Başlangıç dozu genellikle 4 mg/gün olup lökosit sayısı < 3000 mm³ ya da trombosit sayısı < 200.000 mm³ altına indiğinde doz düşürülür, trombosit sayısı < 100.000 mm³ altında veya lökosit sayısı < 3000 mm³ altına düştüğünde tedavi kesilir (54).

Ruksolutinib; HU-dirençli veya HU-intoleranslı hastalarda PV tedavisinde FDA tarafından onaylanan ve PV sonrası miyelo fibrozis tedavisinde Avrupa İlaç Ajansı tarafınca onaylanan bir Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Yapılan randomize bir çalışma ruksolutinibin HU'ye göre Hct, splenomegali, ve semptom kontrolünü daha fazla azalttığını göstermiştir (55). Ancak, ruksolutinib tedavisinin bu hastalarda daha yüksek herpes zoster enfeksiyonu riski taşıdığı görülmüştür. Bununla birlikte sadece %24'lük tam hematolojik remisyon oranı ve <%2'lik tam moleküler remisyon oranı ile sınırlı hastalık modifiye edici aktivite kanıtı göstermiştir (56). Ruxolitinibin PV'deki uzun dönem etkileri belirsizdir. PV'nin doğal seyrini değiştirdiğine (örn., lösemik transformasyon, miyelo fibrozis) veya malign klonu azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yan etkiler arasında sitopeni, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, morarma, yüksek serum kolesterolü ve viral, bakteriyel, mikobakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık yer almaktadır. Bilinen etkinlikleri, toksisiteleri ve uzun süreli etkileri nedeniyle PV'nin ruksolutinib yerine HU, IFN veya busulfan ile tedavi edilmesini önerilmektedir. HU, IFN veya busulfana yanıt vermeyen belirgin semptomatik splenomegalisi olan hastalarda, IFN ve diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen şiddetli, uzun süreli kaşıntısı olan olgularda ve post-PV miyelo fibrozis gelişen hastalarda kullanılması önerilmektedir. Ruksolutinib, günde iki kez 20 mg'a varan dozlarda oral olarak kullanılır ve dozu etkinlik ve toleransına göre düzenlenir(46).

Anagrelid ; megakaryositlere spesifik bir ajan olup trombosit üretimini kontrol altına almak için kullanılır (57). PV tedavisi için önerilmemektedir, çünkü kullanımı arteriyel tromboz, majör kanama ve fibrotik progresyon riskinde artış ile ilişkilidir (58). Radyoaktif Fosfor ve pibobroman PV'yi kontrol altına almada etkin tedaviler olmalarına rağmen yüksek lösemik transformasyon riski ile ilişkili olduklarından tedavide artık tercih edilmemektedirler (46).

Gebelikte polistemia vera yönetimi

Üreme çağındaki kadınlarda PV prevalansı 100.000'de 0.3'ten azdır. Bu nedenle yönetim önerileri vaka serilerine dayanır veya esansiyel trombositemiden tahmin edilir. Gebelikte hematokritin normal aralıkta tutulması önerilir. Kontrendikasyon yoksa gebelik boyunca düşük doz ASA verilir ve sitoredüktif tedavi gerektiren kadınlar için interferon α kullanılır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ASA'ya ek olarak tromboprolaksi için yüksek riskli seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (45).

2.2.7. Komplikasyonlar

Tromboz

Tromboembolik komplikasyonlar, PV'de morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Tromboza sebep olan temel patogenezi artmış Hct yüküne bağlı gelişen hiperviskozite olarak görülmektedir. Tanı anında PV hastalarının yaklaşık %34 ila 39'unda majör trombotik olayların mevcut olduğu tahmin edilmektedir (59). Arteriyel trombozlar venöz trombozlara kıyasla daha sık görülür (60). Venöz trombozlar çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venöz tromboz şeklinde görülmektedir ve pulmoner emboliye sebep olabilirler. Daha az sıklıkla ise hepatik ven (Budd-Chiari), splenik ven ve abdominal venöz tromboz görülebilir(61). Trombozda en önemli risk faktörleri tedaviye de yön veren ileri yaş ve daha önce geçirilmiş tromboz öyküsüdür. Bunların yanında hastalık süresi, lökositoz, eritrositoz, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, *JAK2 V617F* alel yükü diğer kanıtlanmış risk faktörleri de yer almaktadırlar (59,62). Trombotik komplikasyonları engellemek için hematokrit %45 altında olacak düzeyde flebotomi, kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoksa düşük doz ASA kullanımı ve/veya risk sınıflamasına göre sitoredüktif tedavi önerilen temel tedavi yaklaşımıdır.

Kanama

Trombositlerde gelişen agregasyon bozukluğu, trombosit ömründe görülen hafif azalma, fibrinojen ve protrombin katabolizmasında görülen artış PV’de görülen kanama komplikasyonlarının temel patogenezi oluşturmaktadır. Daha çok GİS kanama ve intraserebral kanama şeklinde görülse de bunun yanı sıra diğer organ veya sistem kanamaları da görülebilmektedir (14).

Miyelofibroze Dönüşüm

PV hastalarının %10'dan azı ilk on yılda MF'ye dönüşür. 15 yılda MF gelişiminin kümülatif insidansı %5-14'tür. İlginç bir şekilde, Çinli PV hastalarından oluşan yeni bir çalışmada 10 yıllık, 15 yıllık ve 20 yıllık PV sonrası MF insidansını sırasıyla %27.4, 39.9 ve %61.1 olduğunu gösterdi. Bu sonuca göre , çinli hasta popülasyonunun fibrotik transformasyon riski daha yüksek olduğu söylenebilir. Retrospektif ve prospektif çalışmalara göre, tanı anından itibaren MF dönüşümüne kadar geçen medyan süre 8,5–20 yıldır. PV sonrası MF'ye dönüştükten sonra, medyan sağkalım 5,7 yıla düşerek büyük ölçüde kısalır. PV sonrası MF'ye dönüşüm için başlıca risk faktörleri şunlardır; hastalığın süresi, yaş(≥ 60 yaş), tanı anında kemik iliği fibrozis varlığı, *JAK2V617* alel yükü, splenomegali, trombositoz ve lökositoz. PV sonrası MF'de prognoz kötüdür ve medyan sağkalım 5,7 yıla düşerek büyük ölçüde kısalır (63).

Diğer Komplikasyonlar

PV hastalarında hiperürisemi sık görülmektedir ve hiperürisemiye sekonder böbrek taşı ve gut görülme sıklığı da artmıştır. PV’de *helicobacter pylori*ni yol açtığı peptik ülser insidansı artmıştır. Yine bu hastalarda kaşıntı sık görülür ve bunda *JAK2V617F* mutasyonu sonucu gelişen mast hücre aktivasyon artışı sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca hastalık seyri sırasında PV hastalarında miyelodisplastik sendrom(MDS) ve akut lösemik dönüşüm görülebilir, prognoz kötüdür (46).

2.3. Sekonder Eritrositoz

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sekonder eritrositoz veya polistemi olarak adlandırılan bu bozukluk hipoksiye fizyolojik bir cevap olarak veya uygunsuz eritropoietin salgılanması sonucunda yüksek RBC kütlesi ile karakterize olan heterojen bir hastalık grubudur (4). EPO seviyelerindeki artış, genetik ve edinilmiş çeşitli faktöre bağlı olarak meydana gelebilir (64). Primer

polisitemiden farklı olarak, eritroid progenitör hücrelerde klonal bir kusur bulunmadığına dikkat edilmelidir.

Sekonder eritrositoz prevalansının tahmin edilmesi zor olsa da, PV'den daha yüksektir. Sekonder eritrositoz, KOAH olan hastaların %6-8' ini ve obstrüktif uyku apnesi olanların %2-8'ini etkiler (8, 9,10).

2.3.2. Etiyoloji

Sekonder polistemi, hastalığın ne zaman geliştiğine bağlı olarak konjenital ve akkiz olarak sınıflandırılabilir(64). Etiyolojisi geniş olup aşağıdaki tabloda gösterildiği gibidir.



Tablo 2.7. Sekonder eritrositozun etiyolojik sınıflandırması

Konjenital
Oksihemoglobine karşı değişken afinite
Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopati
Bifosfoglisarat mutaz eksikliği
Methemoglobinemi
Oksijen duyarlı yolak defekti
Von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonu (Chuvash eritrositozu)
Prolil hidroksilaz 2 gen mutasyonu
Hipoksiyle indüklenebilen faktör 2-alfa (HIF-2 α) mutasyonu
Akkiz
Santral hipoksi ilişkili
Karbonmonoksit zehirlenmesi
Yüksek irtifada yaşam
Uyku apne sendromu
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Sigara
Sağdan sola kardiyopulmoner şantlar
Lokal renal hipoksi ilişkili
Renal arter stenozu
Kronik böbrek hastalığı
Hidronefroz
Renal kistik hastalık (Polikistik böbrek hastalığı)
Renal transplant sonrası eritrositoz
Artmış eritropoietin üretimi
Serebellar hemonjioblastom
Menenjiom
Paratiroid karsinomu/adenomu
Hepatosellüler karsinom
Renal hücreli karsinom
Uterin leiomyom
Feokromasitoma
İlaçlar
Diüretikler, testesteron veya anabolik steroidler, eritropoietin

2.3.3. Patofizyoloji

Eritropoez, RBC kütlelerinin üretimi ve belli bir düzeyde tutulmasını sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Bu süreç çeşitli hormonlar, reseptörler ve faktörler tarafından düzenlenir. Bunlar içinde en önemlisi EPO'dur. EPO böbrekler ve eritroid progenitör hücreler tarafından üretilir. Normalde hipoksemi ve anemiye bir yanıt olarak üretilir. Hipoksi, hipoksi ile indüklenen faktörlerin üretimini uyarır, bu da EPO'da gen ekspresyonunun artmasına yol açar. Hipokside normal doku oksijenezasyonunun sağlanması için fizyolojik cevap olarak daha fazla RBC üretilir. Sonuç olarak artan RBC kitlesi polistemi olarak karşımıza çıkmaktadır (64,65).

2.3.4. Klinik Değerlendirme

Ayrıntılı bir anamnez ve kapsamlı bir fizik muayene genellikle sekonder polisitemiye işaret eden ipuçları elde etmemizi sağlar. Hastalar genellikle başvuru sırasında yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi spesifik olmayan semptomlara sahiptir. Bazı durumlarda, hiperviskoziteye bağlı geçici iskemik ataklar geçici bir görme bozukluğuna yol açabilir (66). Hastaya yaşadığı yer, sigara içme alışkanlığı, kilo kaybı olup olmadığı, öksürük, çarpıntı, nefes darlığı, horlama, özgeçmiş ve doğumsal nedenler açısından aile öyküsü sorulmalıdır. Kullanılan ilaçlar ve anabolik steroid kullanım öyküsü sorulmalıdır.

Bu hastalarda kaşıntı nedeniyle fizik muayenede ciltte sıyrık izleri görülebilir. Kronik hipoksiye bağlı siyanoz ve çomak parmak görülebilir. Sigara içen hastalarda tırnak ve dişlerde nikotinik lekelenme altta yatan etiyolojiye işaret edebilir. Hastanın vücut kitle indeksi ve uyanıklığı obstrüktif uyku apnesinin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Fizik muayene splenomegaliyi ortaya çıkarabilir. Splenomegali de erken tokluğa neden olabilir. Bazı hastalarda hepatomegali olabilir. Renal arter stenozlu olgularda oskültasyonda bir üfürüm duyulabilir (66).

2.3.5. Laboratuvar Değerlendirme

Sekonder polisitemi sıklıkla, rastlantısal olarak tespit edilen hemoglobin ve hematokrit yüksekliğini gösteren tam bir kan sayımı ile karşımıza çıkar. İlk yükselmiş laboratuvar değerinden sonra, tek bir yüksek laboratuvar değerini dışlamak için makul bir zaman aralığından sonra tam kan sayımını bir kez tekrarlamak gerekir. Hemoglobin (Hb) ve/veya hematokrit (Hct) hastaların yaş ve cinsiyetine göre normal aralığın üzerinde ise eritrositozdan şüphelenilir. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ferritin seviyeleri, abdominal ultrason ve göğüs röntgeni gibi ileri testler de yapılmalıdır (3).

Tanısal araştırmaların başlarında, daha sonraki çalışma stratejisine rehberlik edeceği için EPO düzeyinin ölçülmesi gerekir. Primer ve sekonder polisitemi arasında ayırım yapılmasını sağlar (3). Yükselmiş bir EPO düzeyi sekonder polisitemiyi işaret eder, ancak EPO'daki yükselmeler aralıklı olabileceğinden normal olması sekonder polistemiği dışlamaz (64).

Bunlara ek olarak polisitemi vera için mutlaka bir JAK2 mutasyonu araştırılmalıdır. Artmış bir kırmızı hücre kitlesi tespit edildiğinde, polisitemi vera

varlığının ekarte edilmesi gerekir. Bir kemik iliği incelemesi de PV'yi ekarte etmeye yardımcı olabilir.

Nabız oksimetresi önemlidir. Oksijen doygunluğunun %92'den az olması, sekonder polisiteminin yaygın nedenlerinden biri olan hipoksiyi düşündürür. Karboksihemoglobinemili hastalarda arteriyel oksijen saturasyonunun ölçülmesi gereklidir. Bu genellikle sigara içen hastalarda bulunur. Bu hastalarda arteriyel oksijen basıncı normal olsa bile oksijen saturasyon seviyeleri düşük olabilir (4). Hipokseminin nedenini araştırmak için solunum fonksiyon testleri yapılabilir. Bir uyku çalışması, tetikleyici faktör olarak obstrüktif uyku apnesinin belirlenmesine yardımcı olabilir (3).

Böbrek hastalıkları da sekonder polisitemi ile yakından ilişkilidir. Herhangi bir böbrek etiyolojisinin varlığını saptamak için intravenöz piyelografi, renal ultrason, böbrek fonksiyon testleri ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması gereklidir. Buna ek olarak karaciğer patolojilerini tespit etmek için karaciğere yönelik ultrasonografisi, batin BT taraması ve radyonüklid taraması yapılabilir. Posterior fossaya spesifik yapılacak bir beyin BT taraması serebellar hemanjiyoblastomu saptayabilir (64).

EPOR, VHL, PHD2 ve HIF2A gen mutasyonları, konjenital bir etiyolojik faktörü tespit etmeye yardımcı olabilir (3).

2.3.6. Tedavi

Sekonder polisitemide tedavi yaklaşımı, ilgili etiyolojiye bağlıdır. Genel yaklaşım, polistemiye sebep olan hastalığın tetikleyici faktörlerinin düzeltilmesine yöneliktir (4).

Sigara içen hastalara sigarayı bırakmaları önerilmeli ve uygun destekleyici, psikolojik ve farmakolojik tedavi verilmelidir.

Plazma hacminde azalmaya bağlı hemokonsantrasyon ile ilişkili oldukları için diüretik reçetesi gözden geçirilmelidir. Diüretik kullanan hastalarda ilaç mümkünse kesilmeli ve uygun bir alternatifle değiştirilmeli ya da kullanması gerekiyor ise doz ayarlanmalıdır. Androjenlerin kullanımı önerilmemektedir ve bunlar da ya kesilmeli ya da doz azaltılmalıdır. Bu hastalar daha fazla doku oksijenezasyonu gereksinimlerinden dolayı , normokrom normositer eritrosit üretimini sağlayacak daha fazla demire ihtiyaç duyarlar. Ve artan RBC kitlesi de hiperviskoziteyi arttıracığından şiddetli demir eksikliğinden kaçınılmalı gerektiğinde demir replasmanı yapılmalıdır (64).

Düşük doz oksijen tedavisi, özellikle KOAH'ı olan hastalarda hipoksiyi ve dolayısıyla sekonder polisitemiyi düzeltebilir. KOAH hastalarında herhangi bir oksijen toksisitesini ve solunum depresyonunu önlemek için oksijen kullanımı dikkatli olmalı ve nabız oksimetresine göre yakından izlenmelidir.

Obezite hipovekilasyon sendromu olan hastalar için yaşam tarzı değışikliğı, egzersiz, farmakolojik tedavi veya bariatrik cerrahi yoluyla elde edilebilecek kilo kaybı düzeltici bir önlemdir (4).

Eritropoietin üreten tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması veya kistik böbrek hastalığı gibi böbreğin bening lezyonlarının tedavisi terapötik olarak kullanılan tedavi yaklaşımlarıdır.

Sekonder polisiteminin yönetim yaklaşımı da komplikasyonların gelişimine göre değışir. Düşük doz aspirin, tromboembolik atakları önlemede yararlı olabilir (20). Bu, polisitemi vera için yapılan çalışmaların sonuçlarından elde edilmiştir. Tromboembolik olayların temel sebebi hipervizkozite olduğundan polistemisi olan hastalarda tedavi eden klinisyenin kararı göz önünde bulundurularak düşük doz aspirin tedavisi önerilebilir (3).

Sekonder polisitemili fizyolojik olmayan eritrositozu olan bazı hastalarda flebotomi yapılabilir. Bu hastalarda flebotomi, hematokrit değerlerini %42 ila %46 arasında tutma hedefleriyle terapötiktir. Fizyolojik olarak uygun eritrositozlu hastalarda, artan kırmızı hücre kütlesi vücudun telafı edici bir mekanizması olduğundan, uygun doku oksijenasyonunu sürdürmek için flebotomi yapılmamalıdır. Bu hastalarda terapötik amaç, yeterli doku oksijenasyonu ile hipervizkozite arasındaki ince bir dengedir. Herhangi bir elektif cerrahiden önce sekonder polisitemisi olan herhangi bir hastada flebotomi yapılmalıdır (64).

KOAH'lı hastalarda flebotomi, hipervizkozite semptomları varsa veya Hct değeri %56'nın üzerindeyse, yeterli doku oksijenasyonu ile hipervizkozite rasındaki ince denge gözetilerek Hct'yi %50-52 düzeyine düşürmek için yapılmalıdır (3).

Konjenital siyanotik kalp hastalığı olanlarda, dokulara oksijen taşınmasına yardımcı olan telafı edici bir eritrositoz gelişir. Bununla birlikte, Hb çok yükselebilir ve hipervizkozite semptomları görülebilir ve bu durumda flebotomi yapılmalıdır. Genel bir hedef Hct önerilemez, ancak tedavi hastalar için bireyselleştirilmelidir. Ancak aşırı flebotominin demir eksikliğine neden olabileceğı ve bu durum dokulara oksijen iletimini tehlikeye atabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte artan demir

eksikliği hedef bir Hb seviyesi için RBC kitlesini arttırarak hipervizkoziteye katkı sağlayabileceği unutulmamalıdır (67).

Renal transplantasyon sonrası hastaların bir kısmında eritrositoz gelişir. Bunun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ve birden fazla faktöre bağlı olması muhtemeldir. Bu durumda, aşırı dehidratasyondan ve ACE inhibitörlerinden veya anjiyotensin II antagonistlerinden kaçınmak gerekir (68). Bu önlemler başarısız olursa hedef Hct düzeyi %45 altında olacak şekilde flebotomi düşünülebilir (69).

İdiyopatik eritrositozu olan hastalar, eritrositozun olduğu ancak herhangi bir neden belirlenemeyen hasta grubudur. Hct'si %54'ün üzerindeyse %50'lik bir hedefin altına düşürmek için flebotomi düşünülmelidir. İskemi, tromboz öyküsü, periferik vasküler hastalık, diyabet ve hipertansiyon gibi tromboz riskini arttıracak komorbid hastalık öyküsü varsa Hct %54'ün üzerindeyse hedef Hct %45 olarak düşünülmelidir. Bu grupta, sitoredüktif tedavi kontrendikedir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniği'nde Ocak 2010 – Ağustos 2021 tarihleri arasında eritrositoz tespit edilen olgular elektronik kayıt sistemi üzerinden taranarak dahil edildi. Eritrositoz saptanan 1484 hasta dosyası hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye yönelik epikrizleri, laboratuvar değerleri, ultrasonografik bulguları incelenerek tarandı. Tüm hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, hemoglobin ve hematokrit düzeyi, beyaz küre miktarı, trombosit sayısı, JAK2 mutasyonu olup olmadığı, kemik iliği incelemeleri, kan gazı veya nabız oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu, EPO düzeyi, ultrasonografik incelemede dalak boyutu, sigara içme alışkanlığının olup olmadığı, komorbid hastalık durumu ve PV tanısı alıp almadığı incelenerek mevcut olan veriler kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Ocak 2010 – Ağustos 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji polikliniğine başvuran 18-99 yaş aralığındaki tam kan sayımında eritrositoz(erkeklerde hemoglobin (Hb) >16.5 g/dL, kadınlarda >16.0 g/dL) saptanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışında tutulma kriterleri:

-18 yaş altı ve tam kan sayımında yukarıda belirtilen Hb veya Hct düzeylerini sağlamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22 paket programı kullanılarak yapılmış olup, analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Kategorik (nitel) verilerde yüzde (%) ve frekans (n), sayısal (nicel) verilerde ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (S.S), istatistikleri verilmiştir. Çalışmada PV/Diğer grup ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal(nicel) veriler ile kategorik değişkenler indepanet sample t test kullanılarak analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1434'ü (%96,6) erkek ve 50'si (%3,4) kadın olmak üzere toplam 1484 eritrositoz saptanan olgu dahil edilmiştir. Hastaların 776'sı (%55,3) 40 yaş altı, 440'i (%31,4) 40-60 yaş grubunda 186'sı (%13,3) ise 60 yaş üzeridir. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	1434	96,6
	Kadın	50	3,4
Yaş	<40	776	55,3
	40-60	440	31,4
	>60	186	13,3
Total		1484	100

İncelenen hastalar içerisinde PV tanısı alan 82 (%5,5) hasta tespit edildi. Diğer grupta ise 1402(%94,5) hasta tespit edildi. PV grubuna dahil hastalar ile Diğer grupta yer alan hastalar yaş aralıklarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0,05$). PV grubunda incelenen hastaların %89 u 40 yaş üstünde iken, diğer grupta ise hastaların %55,3 nün 40 yaş altında olduğu görülmektedir. Gruplar cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). PV grubunda yer alan hastalarda kadın oranı diğer gruba göre sırasıyla %31,7 ye karşılık %1,7 olarak daha yüksek tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Demografik özelliklerin hastalık grubu ile ilişkisi

		PV (n=82)	Diğer (n=1402)	Toplam	X ²	sd	p
Yaş	<40	9(11,0)	776 (55,3)	785 (52,9)			
	40-60	37 (45,1)	440(31,4)	477 (32,1)			
	>60	36(43,9)	186 (13,3)	222 (15)	81,989	2	0,000*
Cinsiyet	Erkek	56 (68,3)	1378 (98,3)	1434(96,6)			
	Kadın	26 (31,7)	24 (1,7)	50(3,4)	214,086	1	0,000*

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Ki-kare

Çalışmaya dahil edilen 1484 hastadan PV grubunda yer alan hastaların ortalama yaşı 58,96 iken ,diğer grupta 40,1 olarak tespit edilmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmada her iki grubun Hemoglobin, Hematokrit, WBC, Trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde PV olan hastalarda diğer grupta yer alan hastalara göre ortalama değerler daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastalarda EPO çalışılan hastalar her iki grup açısından karşılaştırıldığında PV tanısı alan hastalarda ortalama değer 1,77(U/L) iken diğerlerinde ortalama değer 9,87(U/L) olarak tespit edilmiştir. PV tanısı alan hastalarda EPO daha düşük bulunmuş olup diğerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Yaş, tam kan parametreleri ve EPO düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması

	PV			DİĞER			sd	t	p
	N	$\bar{X}$	S.S.	N	$\bar{X}$	S.S.			
Yaş	82	58,96	12,734	1402	40,10	15,87	12,64	96,34	0,000*
Hemoglonin(g/dL)	82	18,14	1,235	1402	17,69	0,80	3,25	85,05	0,002*
Hematokrit(%)	82	56,23	5,144	1402	51,60	3,30	8,06	84,94	0,000*
WBC($10^3/uL$)	82	11,90	3,394	1402	8,71	2,87	8,34	87,90	0,000*
Trombosit($10^3/uL$)	82	517,87	292,07	1402	238,01	83,43	8,61	81,78	0,000*
EPO(U/L)	39	1,77	1,013	755	9,87	13,32	792	-3,79	0,000*

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t testi

Yapılan çalışmada PV tanısı alan hastada JAK-2 pozitifliği %97,5 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu iki grup kemik iliği biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında PV tanısı alan 82 hastadan 29(%76,3)'unda kemik iliği biyopsi sonucu miyeloproliferatif hastalık ile uyumlu iken , Diğer grupta yer alan 1402 hastada bu sayı 6(%8,8) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların JAK-2 ve Kemik İliği Biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması

		PV	Diğer	Toplam	X ²	sd	p
JAK-2	NEGATİF	2(%2,5)	1032(%97,8)	1034(%91,1)	833,419		
	POZİTİF	78(%97,5)	23(%2,2)	101(%8,9)		1	0,000*
KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ	NORMAL	0(%0)	14(%20,6)	14(%13,2)	51,427		
	MPH İLE UYUMLU	29(%76,3)	6(%8,8)	35(%33)		2	
	DİĞER	9(%23,7)	48(%70,6)	57(%53,8)			0,000*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Ki-kare

Yapılan çalışmada hasta grupları karşılaştırıldığında PV tanılı hastalarda splenomegali oranı %48,5 iken Diğer grupta %13,8 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05). Aynı şekilde her iki grup kan gazı veya nabız oksimetri oksijen saturasyonlarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların splenomegali ve oksijen saturasyonuna göre karşılaştırılması

		PV	Diğer	Toplam	X ²	sd	p
SPLENOMEGALİ	YOK	35(%51,5)	773(%86,2)	808(%83,7)	55,888		
	VAR	33(%48,5)	124(%13,8)	157(%16,3)		1	0,000*
SpO2	≥92	9(%81,8)	135(%84,4)	144(%84,2)	0,051		
	<92	2(%18,2)	25(%15,6)	27 (%15,8)		1	0,544

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Ki-kare

Çalışmada PV tanısı alan ve diğerleri sigara kullanım durumu açısından karşılaştırıldığında Diğer grupta sigara kullanan hasta sayısı 637(%61,7) iken ,PV tanısı alanlarda bu sayı 16(%29,6) olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grupların sigara kullanım alışkanlıkları açısından karşılaştırılması

		PV	Diğer	Toplam	X ²	sd	p
SİGARA	YOK	38(%70,4)	395(%38,3)	433(%39,9)	22,049		
	VAR	16(%29,6)	637(%61,7)	653(%60,1)		1	0,000*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Kikare

Çalışmada eritrositoz saptanan olguların ek hastalıkları değerlendirildiğinde tanı anında KOAH tanısı olan 63(%7,7), Astım 31(%3,8), DM 109(%12,1), KAH 89(%10,9), DM+KAH her iki hastalığı da bulunan 24(%2,9) hasta tespit edilmiştir. Ek hastalıkların hastalık gruplarına göre dağılımı aşağıdaki tabloda detaylı bir şekilde gösterilmiştir(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grupların ek hastalıklarına göre karşılaştırmalı tablosu

		Ek Hastalık							
		YOK	KOAH	ASTİM	DM	KAH	DM+KAH	DiĞER	Total
PV	SAYI	6	3	1	4	9	5	25	53
	%	11,3%	5,7%	1,9%	7,5%	17,0%	9,4%	47,2%	100,0%
Diğer	SAYI	198	60	30	71	56	19	329	763
	%	26,0%	7,9%	3,9%	9,3%	7,3%	2,5%	43,1%	100,0%
Total	SAYI	204	63	31	75	65	24	354	816
	%	25,0%	7,7%	3,8%	9,2%	8,0%	2,9%	43,4%	100,0%

5. TARTIŞMA

Eritrositoz çoğunlukla rutin tetkikler yapılırken rastlantısal olarak tespit edilen ve etiyolojisi geniş kapsamlı olup çoğu zaman hematoloji kliniğine sevkini yaygın bir nedeni olmuştur. Etiyolojik sınıflandırması primer, sekonder ve idiyopatik olarak üç grup altında incelenmektedir. Bunlar içerisinde en yaygın sebep sekonder nedenlerdir. Primer eritrositozun en yaygın nedeni ise polistemia veradır (PV). Etiyolojinin bulunamadığı durumlarda ise idiyopatik eritrositoz olarak tanımlanır (1,38). Myeloproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan , klonal bir neoplazi olarak da tanımlanan, komplikasyonları sebebi ile önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan PV tanısının doğru bir şekilde koyulması ciddi önem arz etmektedir. Bu sebeple tarihsel süreç içerisinde birçok tanı kriteri geliştirilmiş olup ve günümüzde en son WHO 2016 PV tanı kriterleri kullanılmaktadır. Güncel tanı kriterleri dahil olmak üzere her dönemde tanı kriterlerinin yetersizliği veya büyük bir gruba gereksiz ileri tetkik yapılması gibi bazı konularda eleştirilere neden olmuştur. Çalışmamızda erişkin hematoloji polikliniğine eritrositoz nedeni ile başvuran hastalarda PV sıklığını ve eritrositoza neden olan diğer etiyolojileri araştırarak bu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırdık.

ABD’de 1935-1989 yılları arasında 55 yıllık bir süreçte yapılan bir çalışmaya göre PV insidansı 1,9/100000/yıl olarak tespit edilmiş olup erkek/kadın oranı 2,8/1,3 olarak bulunmuştur. 70 ila 79 yaş arası erkeklerde en yüksektir (24 vaka/100.000 kişi/yıl)(71). A Tefferi ve Ark.’nın Uluslararası 1545 PV hastası ile yaptıkları bir çalışmada ise E/K oranı yaklaşık 1/1 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada vakaların ortanca tanı yaşı 61 iken %10 u 40 yaşın altındaydı (24). Yapılan çalışmaların çoğunda genellikle erkek oranı kadınlardan yüksek tespit edilmiştir. Glen J.Titmarsh ve arkadaşlarının 2012 yılına kadar MPN için yapılan 34 çalışmanın ortalamasını alarak yaptıkları bir çalışmada PV ortalama insidansı 0,84/100000/yıl olarak tespit edilmiştir (6). ABD’de yapılan başka bir çalışmaya göre PV prevalansı ise 100.000 de 44-57 dir(1). Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde WHO’nun 2016 da belirlediği eşik Hemoglobin düzeylerine göre eritrositoz saptanan hastalarda PV sıklığını araştırarak veya hemoglobin yüksekliği nedeni ile erişkin hematoloji polikliniğinde tetkik edilen hastalarda PV sıklığını araştırarak bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda bunu ele alarak incelemeye çalıştık. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji polikliniğine on yıllık bir süreçte (ocak 2010-ağustos 2021) başvuran ve eritrositoz saptanan hastalarda PV sıklığını %5,5 (1484

hastadan 82 tane) olarak tespit ettik. Ve bu hastaların 56 'sı erkek 26'sı kadın olmak üzere E/K oranını 2,1/1 olarak bulduk. Çalışmamızın E/K oranı genel anlamda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

PV her yaşta görülebilmekle birlikte yapılan birçok çalışmaya göre ileri yaş hastalığı olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre PV ortalama yaşı 59,2 olarak bulunmuştur. ABD ve Avrupa'da PV hastalarında yapılan bir çalışma, tanı anında medyan yaşı 61 olarak bildirmiştir ve hastaların %90'ına 40 yaşın üzerinde teşhis konulmuştur (24,72). Çalışmamızda PV tanısı alan 82 hastanın ortalama yaşını 58,9 idi ve bu veri literatür ile benzerlik gösteriyordu. Bu 82 hastayı yaş gruplarına ayırdığımızda 9 (%11)'u 40 yaş altında, 37 (%45,1)'si 40-60 yaş aralığında, 36(%43,9)'sı ise 60 yaş üstündeydi ve literatür ile uyumluydu. Eritrositozu olan diğer 1402 hastanın ise ortalama yaşı 40,1 di. Yaş gruplarına ayrıldığında hastaların 776(%55,3)'sı 40 yaş altındaydı. Bu grupta yer alan hastaların büyük kısmının sekonder eritrositoz olduğu varsayılınca çalışmamızda sekonder eritrositozu olanlar ile PV tanısı olanlar arasında yaş ortalaması ve yaş grupları olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bütün hastaların tanı anında tam kan parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit düzeyleri kaydedildi. PV tanısı alan ya da almayan tüm hastaların Hb/Hct değerleri WHO 2016 tanı kriterlerine uygunluğu teyit edildi. Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazmalar Araştırma ve Tedavi Grubu (IWG-MRT) tarafından toplanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlı PV'li 1545 hastanın analizinde kan parametrelerinin ortalamaları şu şekildedir; Hemoglobin 18,4 g/dL, Hematokrit yüzde 55, Lökosit sayısı 10.400/microL, Trombosit sayısı 466.000/microL (24). Bizim çalışmamızda ise PV hastalarının ortalama Hemoglobin 18,1(g/dl), Hematokrit 56,2(%) WBC 11,9 ($10^3/uL$), Trombosit 517,8($10^3/uL$) olarak tespit edildi. Bu veriler literatür verileri ile benzerdi. Diğer grupta yer alan polistemili hastalarda ise ortalama değerler şöyleydi; Hemoglobin 17,6(g/dl), Hematokrit 51,6(%) WBC 8,7($10^3/uL$), Trombosit 238,0($10^3/uL$). Her iki grup karşılaştırıldığında bakılan bu dört parametrenin dördünde de PV grubunda ortalama değerlerin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür($p<0,05$).

Normalin altında EPO, prediktif geçerliliği konusunda tartışmalar olmasına rağmen, PV tanısı için tek minör kriter olmaya devam etmektedir. Lupak ve Ark'nın yakın zamanda yaptığı bir çalışmada PV tanılı 75 hastanın %68'inde EPO düşük %32'sinde ise normal aralıkta olduğu bulunmuştur (73). 2002 yılında yapılan bir diğer çalışmaya göre

de PV hastalarının tanısında EPO düzeyi düşüklüğünün %92 özgüllüğe ve %64 duyarlılığa sahip olduğu, sekonder eritrositozu olanlarda ise %47 gibi zayıf bir duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (74). Çalışmamızda PV tanısı alan 39 hastadan EPO düzeyi çalışıldığı tespit edildi. Çalışılan merkeze veya laboratuvara göre referans aralıkları değişebiliyordu. Referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde bu 39 hastanın hepsinde EPO düşük olarak bulundu ve ortalama değer 1,7(U/L) idi. Geriye kalan PV tanısı almayan diğer 1402 hastadan 755 inde EPO çalışılmıştı. Ve ortalama değer 9,87(U/L) olarak tespit edildi. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu) ($p<0,05$). Çalışmamızdaki bu veriler literatür ile uyumluydu.

Birçok çalışma, PV'li hastaların yüzde 95 ila 97'sinde, *JAK2* geninin 14. eksonunda V617F mutasyonu varlığını göstermiştir. *JAK2* V617F mutasyonu PV'ye özgü olmayıp, bu mutasyon normal sağlıklı bireylerde veya sekonder polistemisi olanlarda yoktur. Bu nedenle, bu mutasyon varlığında, PV'li hastaları sekonder polisitemili hastalardan ayırt etmek mümkündür(13,75,76). Bizim çalışmamızda PV tanısı alan 82 hastanın 80'ninde *JAK2* V617F mutasyonu sonucuna ulaşılabilirdi. Ve bunların 78(%97,5)'inde *JAK2* V617F pozitif, 2(%2,5)'si ise negatif olarak sonuçlandığı görüldü. Diğer grupta yer alan hastalardan *JAK2* mutasyonu 23(%2,2)'ünde pozitif iken 1032(%97,8)'sinde negatifti. Diğer grupta yer alanlar içerisinde *JAK2* pozitif olanlar ulaşılabilen veriler ile PV tanı kriterlerini karşılamıyordu. Çalışmamız literatür verileri ile uyumluydu.

PV hatalarında kemik iliği biyopsisi klasik olarak yaşa göre hipersellüler ve her üç seride belirgin eritroid, granüositik ve megakaryositik proliferasyon ile kendini gösterir (77). Bu WHO 2016 PV majör kriterleri içerisinde yer almaktadır. Bizim çalışmamızda eritrositoz saptanan hastalardan PV ve Diğerleri kemik iliği biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında PV tanısı alan 82 hastadan 29(%76,3)'unda kemik iliği biyopsi sonucu miyeloprofiliferatif hastalık(her üç seride belirgin eritroid, granüositik ve megakaryositik proliferasyon ve hipersellülarite) ile uyumlu iken Diğer grupta yer alan hastalarda bu sayı 6(%8,8) olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

PV tanısı konan 587 hastayla yapılan tek merkezli bir çalışmada, mevcut verilerle 506 hastadan 155'inde (%31) tanı anında palpabl splenomegali vardı (2). Splenomegali sıklıkla PV'li hastaların yaklaşık %30-40'ında hastalık progresyonu sırasında gelişir (78). Ocak 1997-Mayıs 2019 tarihleri arasında PV'li 165 hastada yapılan bir başka çalışmada

ise %38,18'inde splenomegali vardı (79). Bizim çalışmamızda hasta grupları karşılaştırıldığında PV tanılı hastalarda batın ultrasonografi ile kanıtlanmış splenomegali oranı %48,5(33 hasta) iken Diğer grupta %13,8 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir($p<0,05$). PV tanısı alan hastaların 35(%51,5)'inde ise batın ultrasonografi ile kanıtlanmış splenomegali yoktu. Geriye kalan 14 hastanın ise dalak boyutu ile ilgili veri elde edilemedi. Çalışmamız literatür verileri ile karşılaştırıldığında splenomegali oranı nispeten daha yüksek tespit edilmiştir.

Eritrositoz saptanan hastalarda nabız oksimetresi ile veya arterial kan gazı ile Spo2 ölçümü önemlidir. Oksijen doygunluğunun %92'den az olması, sekonder polisiteminin yaygın nedenlerinden biri olan hipoksiyi düşündürür (4). Literatür verilerini taradığımızda PV ve sekonder polistemili hastalarda oksijen saturasyonunu karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. PV'lı 13 hasta ve sekonder polistemili 9 hasta nın karşılaştırıldığı bir çalışmada PV tanılı hastaların tamamında oda havasında oksijen saturasyonu normaldi. Sekonder polistemisi olan hastaların ise hepsinde arterial hipoksemi olduğu ve bunların 6 sında bu durum amfizeme, 2 sinde konjestif kalp yetmezliğine , 1 inde ise pulmoner fibroze bağlıydı (80).

Çalışmamızda ise geriye yönelik tarandığında hastaların çoğunda kan gazı veya nabız oksimetri ile ölçülmüş sonuçları yoktu. Ulaşılan verilerle yapılan analizde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür($p>0,05$). Bu durumun nedeni veri bilgisine ulaşılan hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak sigara içmenin hemoglobin konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. 6808 katılımcı ile yapılan bir çalışmaya göre, Hematokrit düzeyleri sigara içenlerde (%41.4±%3.6) içmeyenlere göre (%40.3±%3.6) daha yüksekti ($P<.001$)(81),(82). Literatür verilerini taradığımızda eritrositoz saptanan hastalarda sigara kullanım oranlarını veren bir çalışmaya rastlanamadı. Çalışmamızda eritrositoz saptanan hastaları PV tanısı alan ve almayan iki ayrı grub olarak inceleyip karşılaştırdık. PV tanısı almayan hastalar içerisinde sigara kullanan 637(%61,7) hasta tespit edildi. PV tanısı alanlar içerisinde ise bu sayı 16(%29,6) olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$). Bu tabloya göre sigara içen tüm hastalar(653 hasta) değerlendirildiğinde hem eritrositozu olan hem de sigara içenler içerisinde PV sıklığı %2,4 olarak bulundu. Bir başka ifade ile çalışmamızda WHO 2016 tanı kriterlerine göre polistemisi olup sigara içen her 100 hastadan 2,4'ünde PV tespit edildi. Çalışmamızda

eritrositozu olanlar içinde PV sıklığı %5,5 iken, hem eritrositoz hem sigara içenler içinde bu oran %2,4 olarak bulunmuş olup, literatürde buna benzer çalışmaya rastlanmadı.

Sekonder polisteminin epidemiyolojisi ile ilgili veriler yetersizdir. Galeus ve ark.'nın 2015 'te yaptığı bir çalışmaya göre KOAH, konjenital kalp hastalığı ve şiddetli pulmoner hipertansiyon sekonder polisteminin en sık etiyojileri arasında bulunmuştur(64). Tefferi ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 1545 PV tanılı hastanın %8,4'ünde T2DM olduğu saptanmıştır (24). Çalışmamızda eritrositoz saptanan olguların ek hastalıkları değerlendirildi ve tanı anında KOAH tanısı olan 63(%7,7) , Astım 31(%3,8), DM 109(%12,1), KAH 89(%10,9), DM+KAH her iki hastalığı da bulunan 24(%2,9) hasta tespit edilmiştir. PV tanısı alan hastalar çıkarıldığında geriye kalan 763 hastadan 60(%7,9)'unda KOAH, 30(%3,9)'unda Astım tanısı olduğu tespit edilmiştir. KOAH ve Astım sekonder eritrositoza yol açan hastalıklardandır ve her iki grup bu hastalıklar açısından karşılaştırılmak istense de ek hastalık verisine ulaşılan PV tanılı hasta sayısı yetersiz olduğundan bu karşılaştırmanın sağlıklı sonuçlar vermeyeceği düşünüldü. PV tanısı alan 53 hasta içerisinde DM tanısı olan hasta 9(%16,9) olarak tespit edildi. Bu verinin literatüre göre yüksek bir oran olduğu görüldü ve bu farklılığın çalışmamızda PV tanısı alan sınırlı sayıda hasta olmasından kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ

Erişkinlerde eritrositoz hematoloji polikliniğine başvurunun önemli sebeplerinden biridir. Etiyolojisinin çoğu zaman sekonder nedenlere bağlı olduğu bu durum içerisinde PV tanı konulması gereken önemli bir hastalık grubudur.

Erişkin hematoloji polikliniğine eritrositoz ile başvuran ve eritrositoz tanımına uyan hastalarda PV sıklığı %5,5 olarak bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında eritrositoz erkeklerde belirgin olarak daha sık görülmektedir. PV tanısı alanlarda ise yine erkek oranı daha yüksektir. Eritrositozu olanlar PV tanısı alan ve almayanlar olarak ayrıldığında PV'nın ileri yaş hastalığı olduğu ve hastaların %50 den fazlasının 40 yaş üstü olduğu görülmüştür. Eritrositoz saptanan PV tanısı dışında kalan hastalar içerisinde çoğunluk sekonder nedenlerden oluşsa da idiopatik eritrositoz hastaları da yer almaktadır. Bunun tam oranını tahmin etmek zordur. Bu grupta yer alan sekonder veya idiopatik eritrositozu olan hastalarda ise %50 den fazlası 40 yaş altındadır.

PV tanısı alan ve almayan polistemili hastalardan her iki grubun Hemoglobin, Hematokrit, WBC, Trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde PV olan hastalarda, Diğer grupta yer alan hastalara göre ortalama değerler daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Anlamlılık düzeyi yüksek olan bu veriler PV tanısı için yapılacak ileri tetkikler öncesinde basit ve her merkezde çalışılması mümkün olan tam kan sayımı ile elde edilebilir.

EPO çalışılan hastalar her iki grup açısından karşılaştırıldığında PV tanısı alan hastalarda ortalama değer 1,77(U/L) iken diğerlerinde ortalama değer 9,87(U/L) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olup literatürde diğer yapılan çalışmalar ile benzerdir.

Eritrositozlu hastalardan PV tanısı olanlarda JAK2 pozitifliği %97,5 olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalara benzer olup istatistiksel olarak diğer eritrositozu olanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Polistemili hastalarda ileri tetkik olarak kemik iliği biyopsi incelemesi PV tanı kriterleri içerisinde majör kriter olarak yer almaktadır. PV tanısı almış olan hastalardan kemik iliği biyopsi incelemesi yapılanlarda biyopsinin MPH ile uyumluluğu %76,3 olarak bulunmuştur.

Eritrositoz etiyojisinin yaygın sebeplerinden biri sigara olduğu bilinmektedir. Çalışmamız da bunu destekler nitelikte olup PV tanısı alanlar dışında kalanlar içerisinde

sigara kullanım oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Sigara kullanan her hastada eritrositoz etiyojijisini buna bağlamak mümkün olmasa da oransal olarak yüksek olduğu tahmin edilebilir.

Sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber çalışmamızda eritrositozu olanlar komorbid hastalıklarına göre değerlendirildiğinde tanı anında KOAH tanısı olan 63(%7,7) , Astım 31(%3,8), DM 109(%12,1), KAH 89(%10,9), DM+KAH her iki hastalığı da bulunan 24(%2,9) hasta tespit edildi.

Sonuç olarak; eritrositoz erişkin hematoloji veya dahiliye kliniklerinde sık karşılaşılan bir durumdur. Bu grup içerisinde PV oranı az da olsa komplikasyonları sebebi ile önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ancak PV tanısı için hem tüm merkezlerde çalışılmayan hem de yüksek maliyeti nedeni ile JAK2, EPO ve kemik iliğı biyopsi incelemesi gibi ileri tetkiklerin büyük bir kitleye yapılması da başka bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda eritrositoz tanımına uyan hemoglobin düzeylerine sahip hastalarda PV sıklığı %5,5 olarak bulundu. Sigara içen aynı zamanda eritrositozu olan her 100 hastadan ise sadece 2,4 tanesinde PV olduğu tespit edildi. Tüm merkezlerde çalışılabilen tam kan parametrelerinden WBC ve Trombosit düzeyleri PV hastalarında diğerlerine göre yüksek oranda tespit edildi. Eritrositoz saptanan hastalarda JAK2, EPO ve kemik iliğı biyopsi incelemesi gibi maliyeti yüksek aynı zamanda tüm merkezlerde çalışılması mümkün olmayan bu ileri tetkikler yapılmadan önce bulduğumuz tüm bu veriler ışığında hastalarda sigara kullanım öyküsü, sekonder eritrositoz yapabilecek diğer ek hastalıklar, tam kan sayımında WBC ve Trombosit düzeylerinin değerlendirildiğı bir puanlama sistemi ile ileri tetkiklere geçilebileceğı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. C. Keohane, M. F. McMullin, and C. Harrison, "The diagnosis and management of erythrocytosis," *BMJ*, vol. 347, Nov. 2013, doi: 10.1136/BMJ.F6667.
2. T. Barbui *et al.*, "The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion," *Blood Cancer J. 2018* 82, vol. 8, no. 2, pp. 1–11, Feb. 2018, doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.
3. M. F. McMullin, "Investigation and Management of Erythrocytosis," *Curr. Hematol. Malig. Reports 2016* 115, vol. 11, no. 5, pp. 342–347, Jul. 2016, doi: 10.1007/S11899-016-0334-1.
4. W. G. Hocking and D. W. Golde, "Polycythemia: Evaluation and management," *Blood Rev.*, vol. 3, no. 1, pp. 59–65, Mar. 1989, doi: 10.1016/0268-960X(89)90026-X.
5. X. Ma, G. Vanasse, B. Cartmel, Y. Wang, and H. A. Selinger, "Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia," *Am. J. Hematol.*, vol. 83, no. 5, pp. 359–362, May 2008, doi: 10.1002/AJH.21129.
6. G. J. Titmarsh *et al.*, "How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis," *Am. J. Hematol.*, vol. 89, no. 6, pp. 581–587, Jun. 2014, doi: 10.1002/AJH.23690.
7. O. Nadeem, J. Gui, and D. L. Ornstein, "Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients With Secondary Polycythemia:," <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612460425>, vol. 19, no. 4, pp. 363–366, Sep. 2012, doi: 10.1177/1076029612460425.
8. A. Chambellan, E. Chailleux, and T. Similowski, "Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy," *Chest*, vol. 128, no. 3, pp. 1201–1208, Sep. 2005, doi: 10.1378/chest.128.3.1201.
9. C. D. Nguyen and J. E. C. Holty, "Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis?," *Respir. Med.*, vol. 130, pp. 27–34, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.003.

10. M. F. F. McMullin *et al.*, “A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis,” *Br. J. Haematol.*, vol. 184, no. 2, pp. 161–175, Jan. 2019, doi: 10.1111/BJH.15647.
11. B. Alzoubi, A. Kharel, R. Machhi, F. Aziz, K. J. Swanson, and S. Parajuli, “Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: A review,” *World J. Transplant.*, vol. 11, no. 6, pp. 220–230, Jun. 2021, doi: 10.5500/wjt.v11.i6.220.
12. “Tinjauan Pustaka Jak2 Polisitemia Vera | PDF.”
13. A. Tefferi and J. L. Spivak, “Polycythemia Vera: Scientific Advances and Current Practice,” *Semin. Hematol.*, vol. 42, no. 4, pp. 206–220, Oct. 2005, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2005.08.003.
14. C. Tong, “Treatment of Polycythemia Vera: A Clinical Oncology Perspective,” *undefined*, 2001.
15. “The Treatment of Polycythemia. A Panel Discussion: Presented at the Annual Meeting of the American Society of Hematology, Toronto, Ontario, Canada,” *Blood*, vol. 32, no. 3, pp. 483–487, Sep. 1968, doi: 10.1182/BLOOD.V32.3.483.483.
16. F. Girodon *et al.*, “Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study,” *Haematologica*, vol. 94, no. 6, p. 865, Jun. 2009, doi: 10.3324/HAEMATOL.2008.004234.
17. N. Andıç *et al.*, “Clinical Features of 294 Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms,” *Turkish J. Hematol.*, vol. 33, no. 3, p. 187, 2016, doi: 10.4274/TJH.2015.0041.
18. T. Barbui, A. Carobbio, A. Rambaldi, and G. Finazzi, “Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor?,” *Blood*, vol. 114, no. 4, pp. 759–763, Jul. 2009, doi: 10.1182/BLOOD-2009-02-206797.
19. R. Landolfi *et al.*, “Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera,” *Blood*, vol. 109, no. 6, pp. 2446–2452, Mar. 2007, doi: 10.1182/BLOOD-2006-08-042515.

20. R. Landolfi *et al.*, “Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera,” <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035572>, vol. 350, no. 2, pp. 114–124, Jan. 2004, doi: 10.1056/NEJMOA035572.
21. “SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi » Makale » POLİSİTEMİA VERA OLGULARINDA JAK2 V617F MUTASYON SIKLIĞI VE LABORATUVAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ.”
22. T. C. Pearson *et al.*, “Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology,” *Br. J. Haematol.*, vol. 89, no. 4, pp. 748–756, 1995.
23. P. L. Johansson, S. Safai-Kutti, and J. Kutti, “An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia,” *Br. J. Haematol.*, vol. 129, no. 5, pp. 701–705, 2005.
24. A. Tefferi *et al.*, “Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study,” *Leukemia*, vol. 27, no. 9, pp. 1874–1881, 2013.
25. Y. Z. Ginzburg, M. Feola, E. Zimran, J. Varkonyi, T. Ganz, and R. Hoffman, “Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences,” *Leukemia*, vol. 32, no. 10, pp. 2105–2116, 2018.
26. G. H. Guyatt, A. D. Oxman, M. Ali, A. Willan, W. McIlroy, and C. Patterson, “Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 145–153, 1992.
27. S. Hinshelwood, A. J. Bench, and A. R. Green, “Pathogenesis of polycythaemia vera,” *Blood Rev.*, vol. 11, no. 4, pp. 224–232, 1997.
28. J. L. Spivak and R. T. Silver, “The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal,” *Blood*, vol. 112, no. 2, p. 231, 2008.
29. R. C. Skoda, A. Duek, and J. Grisouard, “Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms,” *Exp. Hematol.*, vol. 43, no. 8, pp. 599–608, 2015.

30. T. Kisseleva, S. Bhattacharya, J. Braunstein, and C. W. Schindler, "Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges," *Gene*, vol. 285, no. 1–2, pp. 1–24, 2002.
31. R. Zhao *et al.*, "Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera," *J. Biol. Chem.*, vol. 280, no. 24, pp. 22788–22792, 2005.
32. L. M. Scott *et al.*, "JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 5, pp. 459–468, 2007.
33. J. Broséus, J.-H. Park, S. Carillo, S. Hermouet, and F. Girodon, "Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera," *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 124, no. 26, pp. 3964–3966, 2014.
34. T. C. Pearson *et al.*, "A polycythemia vera update: diagnosis, pathobiology, and treatment," *ASH Educ. Progr. B.*, vol. 2000, no. 1, pp. 51–68, 2000.
35. A. Iurlo, D. Cattaneo, C. Bucelli, and L. Baldini, "New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 16, p. 5805, 2020.
36. J. L. Spivak, "Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management," *BLOOD-NEW YORK-*, vol. 100, no. 13, pp. 4272–4290, 2002.
37. N. I. Berlin and L. R. Wasserman, "Polycythemia vera: a retrospective and reprise," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 130, no. 4, pp. 365–373, 1997.
38. M. F. McMullin, "The classification and diagnosis of erythrocytosis," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 30, no. 6, pp. 447–459, 2008.
39. N. B. Westwood and T. C. Pearson, "Diagnostic applications of haemopoietic progenitor culture techniques in polycythaemias and thrombocythaemias," *Leuk. Lymphoma*, vol. 22, no. sup1, pp. 95–103, 1996.
40. T. Barbui, J. Thiele, A. M. Vannucchi, and A. Tefferi, "Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera," *Leukemia*, vol. 28, no. 6, pp. 1191–1195, 2014.
41. A. Alvarez-Larrán *et al.*, "Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes," *Eur. J. Haematol.*, vol. 96, no. 1, pp. 83–89, 2016.

42. A. Iurlo, U. Gianelli, D. Cattaneo, J. Thiele, and A. Orazi, "Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version," *Am. J. Hematol.*, vol. 92, no. 4, pp. E48–E51, 2017.
43. Y. Büyükaşık, R. Ali, M. C. E. M. AR, M. Turgut, A. S. YAVUZ, and G. Saydam, "Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management," *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 48, no. 4, pp. 698–710, 2018.
44. T. Barbui, J. Thiele, A. M. Vannucchi, and A. Tefferi, "Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis," *Blood Cancer J.*, vol. 5, no. 8, pp. e337–e337, 2015.
45. S. Mithoowani, M. Laureano, M. A. Crowther, and C. M. Hillis, "Investigation and management of erythrocytosis," *CMAJ*, vol. 192, no. 32, pp. E913–E918, 2020.
46. A. Tefferi, A. M. Vannucchi, and T. Barbui, "Polycythemia vera treatment algorithm 2018," *Blood Cancer J.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, 2018.
47. M. F. McMullin *et al.*, "A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera," *Br. J. Haematol.*, vol. 184, no. 2, pp. 176–191, 2019.
48. A. Tefferi and T. Barbui, "Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management," *Am. J. Hematol.*, vol. 95, no. 12, pp. 1599–1613, 2020.
49. J. J. Michiels *et al.*, "Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombop," *Platelets*, vol. 17, no. 8, pp. 528–544, Dec. 2006, doi: 10.1080/09537100600758677.
50. R. Mesa *et al.*, "Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.," *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 14, no. 12, pp. 1572–1611, Dec. 2016, doi: 10.6004/jnccn.2016.0169.
51. S. M. Fruchtmann, K. Mack, M. E. Kaplan, P. Peterson, P. D. Berk, and L. R. Wasserman, "From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera.," *Semin. Hematol.*, vol. 34, no. 1, pp. 17–23, Jan. 1997.

52. S. King, "The nitric oxide producing reactions of hydroxyurea," *Curr. Med. Chem.*, vol. 10, no. 6, pp. 437–452, 2003.
53. A. Quintás-Cardama *et al.*, "Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a," *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 122, no. 6, pp. 893–901, 2013.
54. A. Tefferi, "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.*, vol. 86, no. 3, pp. 292–301, 2011.
55. A. M. Vannucchi *et al.*, "Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 5, pp. 426–435, 2015.
56. A. M. Vannucchi *et al.*, "Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study.," *Ann. Hematol.*, vol. 96, no. 7, pp. 1113–1120, Jul. 2017, doi: 10.1007/s00277-017-2994-x.
57. H. H. Herlev, H. K. Ullevål, and J. S. Stockholm, "Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis.," *Nord. MPD Study Gr.*, 2009.
58. C. N. Harrison *et al.*, "Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 1, pp. 33–45, 2005.
59. D. Cuthbert and B. L. Stein, "Polycythemia Vera-Associated Complications: Pathogenesis, Clinical Manifestations, And Effects On Outcomes.," *J. Blood Med.*, vol. 10, pp. 359–371, 2019, doi: 10.2147/JBM.S189922.
60. M. A. Elliott and A. Tefferi, "Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia," *Br. J. Haematol.*, vol. 128, no. 3, pp. 275–290, 2005.
61. R. Landolfi, L. Di Gennaro, and A. Falanga, "Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation," *Leukemia*, vol. 22, no. 11, pp. 2020–2028, 2008.
62. R. Marchioli *et al.*, "Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 10, pp. 2224–2232, 2005.

63. S. Cerquozzi and A. Tefferi, “Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors,” *Blood Cancer J.*, vol. 5, no. 11, p. e366, Nov. 2015, doi: 10.1038/bcj.2015.95.
64. M. Z. Haider and F. Anwer, “Secondary polycythemia,” 2020.
65. J. Maran and J. Prchal, “Polycythemia and oxygen sensing,” *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 52, no. 5, pp. 280–284, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.patbio.2004.02.006.
66. A. A. Pillai, S. Fazal, and H. M. Babiker, “Polycythemia,” Treasure Island (FL), 2022.
67. J. K. Perloff, A. J. Marelli, and P. D. Miner, “Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease,” *Circulation*, vol. 87, no. 6, pp. 1954–1959, Jun. 1993, doi: 10.1161/01.cir.87.6.1954.
68. D. V Vlahakos, K. P. Marathias, B. Agroyannis, and N. E. Madias, “Posttransplant erythrocytosis,” *Kidney Int.*, vol. 63, no. 4, pp. 1187–1194, Apr. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00850.x.
69. M. Barenbrock, C. Spieker, K. H. Rahn, and W. Zidek, “Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis,” *Clin. Nephrol.*, vol. 40, no. 4, pp. 241–243, Oct. 1993.
70. M. F. McMullin *et al.*, “Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis,” *Br. J. Haematol.*, vol. 130, no. 2, pp. 174–195, Jul. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
71. B. J. Anía, V. J. Suman, J. L. Sobell, M. B. Codd, M. N. Silverstein, and L. J. Melton III, “Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989,” *Am. J. Hematol.*, vol. 47, no. 2, pp. 89–93, 1994.
72. A. Barrios-Ruiz, D. Davila-Gonzalez, E. Fountain, L. Cheng, S. Verstovsek, and C. M. Rojas-Hernandez, “Potential limitations of diagnostic standard codes to distinguish polycythemia vera and secondary erythrocytosis,” *Sci. Rep.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–6, 2022.
73. O. Lupak, X. Han, P. Xie, S. Mahmood, H. Mohammed, and V. Donthireddy, “The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis,” *Blood Cells, Mol. Dis.*, vol. 80, p. 102355, 2020.

74. M. Messinezy, N. B. Westwood, I. El-Hemaidi, J. T. Marsden, R. S. Sherwood, and T. C. Pearson, "Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia," *Br. J. Haematol.*, vol. 117, no. 1, pp. 47–53, 2002.
75. A. Tefferi *et al.*, "Concomitant neutrophil JAK2V617F mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia," *Br. J. Haematol.*, vol. 131, no. 2, pp. 166–171, 2005.
76. J. L. Spivak, "Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 152, no. 5, pp. 300–306, 2010.
77. S. H. Swerdlow *et al.*, *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, vol. 2. International agency for research on cancer Lyon, 2008.
78. D. Radia and H. L. Geyer, "Management of symptoms in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients," *Hematol. 2014, Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. B.*, vol. 2015, no. 1, pp. 340–348, 2015.
79. V. Accurso *et al.*, "Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study," *Hematol. Rep.*, vol. 11, no. 4, p. 8281, 2019.
80. J. M. Fisher, G. N. Bedell, and P. M. Seebohm, "Differentiation of polycythemia vera and secondary polycythemia by arterial oxygen saturation and pulmonary function tests," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 50, no. 3, pp. 455–463, 1957.
81. M. F. Eisenga *et al.*, "Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population," in *Mayo Clinic Proceedings*, 2018, vol. 93, no. 3, pp. 337–343.
82. N. Milman and A. N. Pedersen, "Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers—should we adjust the reference range?," *Ann. Hematol.*, vol. 88, no. 7, pp. 687–694, 2009.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

