

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN AKIM ARACILI DİLATASYON
(FMD) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdulkerim YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadir ACAR

ANKARA
MAYIS 2014

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN AKIM ARACILI DİLATASYON
(FMD) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdulkerim YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadir ACAR

ANKARA
MAYIS 2014

KABUL ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı Soyadı	ABDULKERİM YILDIZ
Baba Adı	NEŞET
Doğum yeri/ Tarihi	DÖRTDİVAN 18/01/1985
Diploma tarihi/Diploma No	2008 / 08-392-082
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI A.B.D
İhtisas Süresi	4 YIL 6 AY
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Myeloproliferatif hastalıklarda tanı anında endotel disfonksiyonunun akım aracılı dilatasyon (FMD) ile değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Araştırma Görevlisi Dr. Abdülkerim YILDIZ'ın "Myeloproliferatif hastalıklarda tanı anında endotel disfonksiyonunun akım aracılı dilatasyon (FMD) ile değerlendirilmesi" isimli tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadir ACAR

ÜYE
Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK

ÜYE
Doç. Dr. Serhat IŞIK

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümündeki tüm değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Kadir ACARA'a;

Değerli vaktini ayırarak çalışmaya büyük katkıda bulunan Dr. Melike Güryıldırım'a;

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen, Dr. Ahmet AKÇAY, Fzt. Yavuz DİŞLİ ve Dr. Çağrı Dolgun'a; asistanlığımın zorlu sürecinde birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma;

Hayatımda oldukları andan itibaren her alanda olduğu gibi bu süreçte de koşulsuz desteği ve sonsuz sabrı için eşim Betül YILDIZ, Kayınpederim Sayın Hüseyin YILMAZ ve Ailesi'ne;

Son olarak da tüm hayatımda sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulkerim YILDIZ

KISALTMALAR

MPH	: Myeloproliferatif Hastalıklar
PV	: Polisitemia Vera
ET	: Esansiyel Trombositemi
PMF	: Primer Myelofibrozis
FMD	: Akım-Aracılı Dilatasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
Plt	: Trombosit
BK	: Beyaz Küre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
USG	: Ultrasonografi
NO	: Nitrik Oksit
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
TX A-2	: Tromboxane-A2
JAK-2	: Jasus Kinaz-2
SVO	: Serebrovasküler Olay
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
HPL	: Hiperlipidemi
PMN	: Polimorfonükleer
BK	: Lökosit
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
FISH	: Florasan in-situ Hibridizasyon

İÇİNDEKİLER

Kabul Onay.....	i
Önsöz.....	ii
Kısaltmalar	iii
İçindekiler.....	iv
Şekiller.....	vi
Tablolar	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Myeloproliferatif Hastalıklar.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2. Sınıflama ve etiyopatogenez	6
2.1.3. Polisitemia Vera	7
2.1.4. Esansiyel Trombositemi	8
2.1.5. Primer Myelofibrosis.....	9
2.1.6 Tanı.....	9
2.1.7 Klinik.....	12
2.2. Myeloproliferatif Hastalıklar ve Tromboz	16
2.2.1. Myeloproliferatif hastalıklarda tromboz	16
2.2.2 Myeloproliferatif Hastalıklarda Tromboz Patogenezi.....	19
2.2.3. Myeloproliferatif Hastalıklarda Tromboz ve Endotel Disfonksiyon	22
2.2.4. Endotel Disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve Akım-Aracılı Dilatasyon	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar.....	29
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	30
3.3. Akım-aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü	30
3.4. İstatiksel Yöntemler	31

4. BULGULAR	32
4.1. Çalışma grubunun özellikleri	32
4.2. Akım-aracılı Dilatasyon (FMD) ölçümleri.....	35
4.3. FMD ölçümleri ile diğer parametrelerin ilişkisi	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. KAYNAKLAR.....	48
7. ÖZET.....	63
8. SUMMARY	64
9. ÖZGEÇMİŞ.....	65

ŞEKİLLER

Şekil 1. Myeloproliferatif hastalıklarda tanı algoritması.....	12
--	----

TABLolar

Tablo 1. 2008 DSÖ myeloid neoplazm sınıflaması	7
Tablo 2. 2008 DSÖ Klasik MPH Tanı Kriterleri	10
Tablo 3. Grupların Demografik Özellikleri.....	32
Tablo 4. Grupların hematolojik özellikleri.....	34
Tablo 5. JAK-2 mutasyon varlığı ve Tromboz ilişkisi.....	35
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu FMD ölçümleri.....	36
Tablo 7. Hastalıklara göre FMD ölçüm sonuçları	36
Tablo 8. JAK-2 mutasyon varlığı ile FMD ilişkisi.....	37
Tablo 9. Hastalık riskleri ile FMD ilişkisi.....	37
Tablo 10. FMD ile tromboz varlığı ilişkisi.....	38
Tablo 11. PV hastaları için korelasyon tablosu	38
Tablo 12. ET hastaları için korelasyon tablosu	39
Tablo 13. PMF hastalarında korelasyon tablosu	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH) bir veya birden fazla myeloid seri hücrelerinin (granülosit, eritrosit, trombosit, mast hücresi) çoğalması ile karakterize klonal bir grup hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre klasik philadelphia negatif MPH'lar olarak polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemia (ET) ve primer myelofibrozis (PMF) olarak sınıflandırılmıştır(1). Normal hematopozin düzenlenmesinde klas I sitokin reseptörleri olan eritropoetin (EPO) reseptörü, trombopoetin (TPO) reseptörü ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) reseptörü kritik rol almaktadır(2). Bunu Janus kinase 2 (JAK-2) sinyali yoluyla yapmaktadırlar. JAK-2 mutasyonu PV hastalarının %95'inde görülürken, ET ve MF hastalarının ise yaklaşık olarak %50'inde görülmektedir(1). JAK-2 mutasyonu sonucu klas I sitokin reseptörlerinin aktivasyonundan bağımsız olarak myeloid prekürsörlerin çoğalması, farklılaşması ve hücrelerin sağkalımı artmaktadır(2,3). PV hastalarında mortalitenin %41'inden koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hemorajik olmayan inme, pulmoner emboli gibi kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır(4).

Tromboz insidansı PV hastalarında 12%-39%, ET hastalarında 11%-25% arasındadır⁴. PMF'de ise ölümcül ve ölümcül olmayan tüm trombozların insidansı %7,2 olarak bulunmuştur(5). Ölümcül olmayan trombotik olayların yıllık insidansı PV'da %3.8 ve ET'de %3.32 olarak tespit edilmiştir(5,6,7). MPH'larda arteriyel trombotik olaylar venöz olaylardan 2-3 kat daha fazladır. MPH'da hastalık ilişkili tromboz gibi hemostatik komplikasyonlar bu hastalarda yaşam beklentisini ciddi şekilde etkilemektedir.

MPH'daki tromboz patogenezi oldukça karmaşıktır. İki ana mekanizma üzerinde durulmaktadır(8). Bunlardan birincisi klonal hematopoetik kök hücreden oluşan kan hücrelerinin protrombotik fenotip ifadenmesi diğeri ise malign hücrelerden salınan sitokinlerle vasküler hücelere karşı oluşan inflamatuvar cevap ile ilişkili olabileceğidir(8). Sonuç olarak aşırı üretilen kan hücrelerinin ve endotel disfonksiyonunun bu süreçte büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive olmuş ve hasar almış endotel hücreleri yüzeylerinde aşırı miktarda adhezyon molekülleri eksprese eder ve bu moleküller trombosit ve lökositlerin yüzeye yapışmasına sebep olur(8). Bu da lokal olarak o bölgede inflamatuvar hücreler tarafından trombojenik ve anjiyojenik peptidlerin sekresyonuna izin verir. Bütün bu süreçte aktive trombosit ve endotel hücrelerden aşırı prokoagulan mikropartikül üretimi PV ve ET hastalarında sistemik hiperkoagulasyon ve trombozu indükleyen en önemli mekanizmalardan biridir(8). Hatta bu hastalıkların pre-klinik dönemlerinden itibaren endotel disfonksiyonunun başladığı ve tromboz için predispozan bir faktör olabileceği gösterilmiştir(9).

MPH' larda özellikle myelosupresif tedavi sonrası tromboz riskinin azaldığı gösterilmiştir(10,11). Bu yüzden tedavinin hastanın tromboz riskine göre planlanması gerektiği düşünülmektedir(4). Daha önceki çalışmalarda özellikle ET hastalarında plazmada serbest dolaşan trombositler tarafından üretilen nitrik oksit (NO) seviyelerinin azaldığı ve tromboza yatkınlığın temel sebeplerinden biri olduğu belirlenmiştir(12). Myelosupresif tedavi sonrası dolaşımdaki serbest NO seviyesinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur(13). Tromboz riskini azaltan sebeplerden birinin tedavi sonrası bu artış olabileceği belirtilmiştir. Tedavi sonrası

tromboz riskini azaltan diğerk bir sebep de endotel disfonksiyonun gerilemesi olabilir ancak literatürde bu etkiyi gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Akım-Aracılı Dilatasyon (FMD) ; damar içi kan akımı ve sonrasında damar duvarı gerilme stresi artımını takiben arterdeki vazodilatasyondur(14). Celermajar ve ark tarafından 1992 yılında USG ile FMD ölçümü yapılarak endotel disfonksiyonun noninvaziv metoddla ölçüm tekniğı geliştirilmiştir(14). Daha sonra ise Anderson ve ark FMD'nin invaziv yöntemlerle yapılan koroner arter fonksiyonu ile korelasyonunu göstermiştir(15). Sonrasında birçok çalışmada kardiyovaskuler hastalıklar risk faktörü olarak bilinen endotel disfonksiyonu ölçümünde FMD tekniğı kullanılmıştır(16). Polistemia vera tanılı olgularda FMD yöntemi ile endotel fonksiyonu değerlendirilen ilk çalışmada kontrol grubuna göre FMD belirgin bozulmuş olarak tespit edilmiş(9).

Bu çalışmada yeni tanı almış klasik MPH hastalığı olan hastalarda tedavi öncesi FMD yöntemi kullanarak endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Myeloproliferatif Hastalıklar

2.1.1 Tanım

MPH, farklılaşma ve olgunlaşma göstermeksizin proliferasyon bozukluğu gösteren hemotopietik kök hücre hastalıklarıdır. Her bir kronik MPH tek bir hücre dizisinin daha baskın olarak artmasıyla karakterizedir(17).

Normal hematopozin düzenlenmesinde klas I sitokin reseptörleri olan eritropoetin (EPO) reseptörü, trombopoetin (TPO) reseptörü ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) reseptörü kritik rol almaktadır(2). Bunu Janus kinase 2 (JAK-2) sinyali yoluyla yapmaktadırlar.

JAK 2; bir sitoplazmik tirozin kinaz proteini olup, jasus kinaz ailesindendir(18). Tirozin kinaz, sitokin ve büyüme faktörlerinin sitoplazmik bölgeleriyle bağlantılıdır ve EPO ve TPO reseptörleri için tirozin kinaz görevini yapmaktadır(19). Aynı zamanda golgi aparatında bu reseptörler için zorunlu şaperon olarak görev yapmaktadır(18). JAK 2 mutasyonu, negatif düzenleyici psödokinaz yada janus homoloji 2 bölümündedir ve bu mutasyon V617F pozisyonunda fenilalanin yerine valine yerdeğiştirmesiyle oluşmaktadır(20).

TPO ve EPO reseptörlerinin bağlanmasıyla oluşan konformasyonel değişiklik JAK 2 otofosforilasyonu, reseptör fosforilasyonu, ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoza direnç sağlayan proteinlerin fosforilasyonuna sebep olmaktadır(21). JAK 2 deki bu mutasyon sonucu JAK 2 nin sürekli aktivasyonu EPO bağımsız eritroid koloni formasyonu eritroid progenitor

hücrelerin EPO ve diğer GF lere karşı aşırı duyarlılığını, EPO yokluğunda bile apoptoza karşı direncini açıklayabilir(18).

JAK 2 kromozom 9 un kısa kolunda yer almaktadır(18). 9p kromozomunda heterozigosite kaybı PV de görülen en sık sitogenetik anormalliktir(22). 9p nin bu bölümü JAK 2 lokusuna sahiptir ve bu bölgedeki heterozigosite kaybı mutant JAK 2 V617F homozigositesine sebep olmaktadır.

JAK-2 gen mutasyonunun PV hastalarının çoğunda olduğu gösterilmiştir(3). Bu mutasyonda 617 pozisyonundaki valin yerine fenialanın yer değiştirmesi sonucu gelişen sürekli tirozin kinaz aktivitesi ile EPO reseptörü otonomi kazanır ve fizyolojik uyarı dışında da çalışmaya başlıyarak eritropoeze neden olur sonuç olarakta eritrositoz görülür. PV hastalarının %96'sında exon 14'te JAK2V617F mutasyonu %3'ünde ise exon 12 mutasyonu görülmektedir(22,23). JAK2 V617F negatif PV hastalarının bir çoğun da ise exon 12 mutasyonu görülür. ET ve PMF hastalarında yaklaşık %50'sinde bu mutasyon görülmektedir(1,24). Ortalama %45 PMF ve ET hastasında bu mutasyon bulunmaktadır. Homozigot JAK 2 mutasyonu PV hastalarının %30 u, PMF hastalarının %60 ında mevcuttur(18).

JAK 2 mutasyonu olmayan PV hastaları diğer PV lerden klinik olarak farklı değildir(18). JAK2 V617F, PV hastalarındaki birçok fenotipik ve biyokimyasal özelliklerin temelini oluşturmaktadır(22). Ancak PV nin tüm fenotipini karşılamamaktadır. Çünkü bazı PV hastalarında aynı fenotip ve klinik olmasına rağmen bu mutasyon yoktur. Aynı zamanda PMF hastaları aynı mutasyona sahip olmalarına rağmen farklı fenotip göstermektedir(25,26). Buna diğer bir kanıt ailesel PV bu mutasyon olmadan ortaya çıkabilmektedir(18).

2.1.2. Sınıflama ve etiyopatogenez

MPH periferik kanda farklılaşmanın son aşamasında miyeloid hücre artışı ile karakterize olup, klasik ve atipik MPH'lar olmak üzere iki grupta tanımlanırlar(27). PV, ET, PMF ve kronik miyeloid lösemi (KML) klasik MPH'ları oluşturur. Atipik MPH'ler ise güncel olarak Myelodisplastik Sendrom (MDS) veya MPH olarak tanımlanamamış hastalıkları anlatır. Kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi, sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom, kronik eozinofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi bunlardan bazılarıdır(28,29,30).

Klasik MPH'lar içerisinde yer alan KML 9 ve 22 numaralı kromozomlar arasında karşılıklı parça değişimi t(9;22) ile karakterizedir(31). Bu değişimin ortaya koyduğu kısalmış 22'nci kromozom (philadelphia kromozomu) olguların % 90-95'inde izlenir. Geride kalan olgularda ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yardımıyla t(9;22) gösterilebilir(32). Bu gruptaki diğer hastalıklar olan PV, ET ve PMF ise BCR/ABL negatif miyeloid bozukluklar olarak bilinmektedir(33). 2008 DSÖ Myeloid neoplasm sınıflaması tablo 2'de gösterilmiştir(34).

Tablo 1. 2008 DSÖ myeloid neoplazm sınıflaması

1.Akut myeloid lösemi (AML) ve ilişkili prekürsör neoplazmlar
2.Myelodisplastik sendromlar (MDS)
3.Myeloproliferatif neoplazmlar
3.1. Kronik myeloid lösemi (KML) , BCR-ABL 1 pozitif
3.2. Polistemia vera (PV)
3.3. Esansiyel trombositemi (ET)
3.4. Primer myelofibrozis (PMF)
3.5. Kronik nötrofilik lösemi (KNL)
3.6. Kronik eozinofilik lösemi (KAL)
3.7. Mastositozis
3.8. Myeloproliferatif neoplazmlar , sınıflandırılmayan (MPN-u)
4. Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN)
4.1. Kronik myelomonositik lösemi (KMML)
4.2. Jüvenil myelomonositik lösemi (JMML)
4.3. Atipik kronik myeloid lösemi , BCR-ABL 1 negatif
4.4. Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazm , sınıflandırılmayan
4.5. Belirgin trombositoz ile ilişkili ring sideroblast varlığında refrakter anemi
5. Eozonofili ile seyreden myeloid ve lenfoid neoplazmlar ve PDGFRA , PDGFRB veya FGFR1 anormallikleri
5.1. PDGFRA ile ilişkili myeloid ve lenfoid neoplazmlar
5.2. PDGFRB ile ilişkili myeloid neoplazmlar
5.3. FGFR1 anormallikleri ile birlikte myeloid ve lenfoid neoplazmlar

2.1.3. Polisitemia Vera (PV)

PV kemik iliği progenitor hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu kırmızı kan hücrelerinin ve aynı zamanda lökosit ve trombosit sayısının artması ile karakterize MPH'dır(35). PV, MPH arasında en sık görüleni olup insidansı

ortalama 2/100000 dir(18,35). PV genellikle altıncı dekatta ortaya çıkan sinsi bir hastalıktır(36). Hastaların yaklaşık olarak %60'ı erkektir(35). Ortalama yaşam beklentisi tedavi edilmeyen olgularda 6-18 ay, tedavi ile 11-15 yıl olarak saptanmıştır(37).

PV etiyolojisi bilinmemektedir. Bazı vakalarda 20q, trizomi 8, 9p gibi non-random kromozomal anomaliler gösterilmiş olsa da hiçbirisinin hastalık patogenezinde etkisi kanıtlanamamıştır(18). Ancak tirozin kinaz JAK 2 nin psödokinaz bölgesinde valine yerine fenilalanine yer değiştirmesi ile oluşan bir mutasyonun hastalık patogenezinde merkezi bir rol aldığı düşünülmektedir.

2.1.4. Esansiyel Trombositemi (ET)

ET, klinik olarak trombositlerin aşırı üretimi ile seyreden, multipotent hematopoietic progenitor hücreleri tutan ve etiyolojisi bilinmeyen klonal MPH dır(18). Epidemiyolojik çalışmalarda ET'nin yıllık insidansı 100.000 popülasyonda 2,5 yeni vaka olarak saptanmıştır(38). ET hemen her yaşta görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 60 olup kadın hastaların sayısı erkek olanlardan yaklaşık iki kat fazladır(39). On yıllık sağ kalım süresi % 61-84 olarak belirtilmiştir ki bu da normal veya normale yakın bir yaşam beklentisi demektir(40).

Gerek TPO, gerek trombopoietin reseptörünün (c-Mpl) ET patogenezinde katkısı gösterilebilmiş değildir(41). Buna karşın ailesel otozomal dominant ET'de TPO veya c-Mpl genlerindeki aktive edici mutasyonlar TPO ilişkili trombositozu neden olmaktadır(42). ET hastalarında serum TPO seviyeleri beklenmedik şekilde normal veya yüksek izlenmiştir(43). Bu durum kemik iliğindeki stromal üretim

artışı sebebi ile olabilir(44). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim temelli çalışmalar ET'nin tıpkı PV gibi klonal bir hastalık olduğunu göstermiştir(32). Buna rağmen X kromozomuna bağlı klonalite çalışmalarında yaşlı kadın hastaların yarısında monoklonal hematopoez, yarısında ise poliklonal hematopoez saptanmıştır(33).

2.1.5. Primer Myelofibrosis (PMF)

PMF, kemik iliği fibrozisi, ekstrameduller hematopoez, splenomegali ile karakterize multipotent progenitor hücrelerin klonal bir hastalığıdır(18). PMF, klasik MPH'lar arasında en nadir rastlanılanı olup, sıklığı 100,000'de 1,5 vaka/yıl olarak bildirilmiştir(45). Genellikle 50 yaş ve üzeri erkeklerde görülen bir hastalıktır(45). Yaklaşık olarak 40 yaş öncesi tanı alanlar hastaların %5'ini, 50 yaş öncesi tanı alanlar ise %17'sini oluşturur.

PMF nin etiyolojisi bilinmemektedir. 9p, 20q-, 13q-, trizomi 8, 9 gibi non-random kromozomal anomaliler gösterilmiş olsa da hastalığın özel bir sitogenetik anomali bildirilmemiştir(18).

Myelofibrozi derecesi ekstrameduller eritropoez alanların fazlalığı ile ilişkili değildir(18). PMF'de fibrosis, TGF B ve metalloproteinaz doku inhibitörlerinin aşırı üretimi ile ilgilidir(46). Osteoskleroz, osteoklast inhibitörü olan osteoprogenitör hücrelerinin aşırı üretimi sonucu oluşmaktadır(18).

2.1.6 Tanı

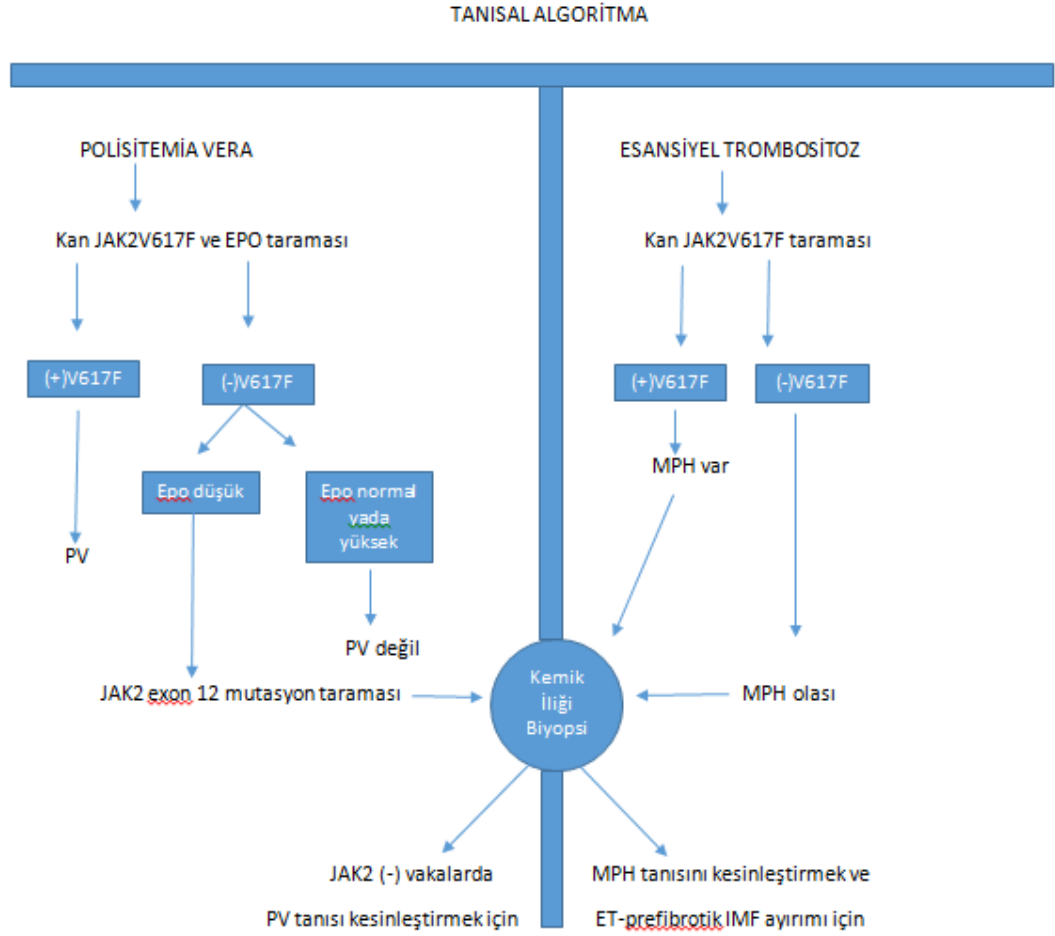
PV olgularının hemen tamamında, ET ve PMF olgularının ise yaklaşık %50'sinde saptanan JAK2 mutasyonunun keşfi ile klasik MPB'lerin tanısal kriterlerinde güncelleme yapılmıştır (Tablo 2)(47). JAK2 mutasyonu mevcudiyeti

ve azalmış EPO seviyelerinin eşlik ettiği yüksek hematokrit değeri olan olgular PV tanısı alır(47). ET, bir dışlama teşhisi olup, PV, KML, MDS veya PMF olarak tanımlanamayan bir olgudaki otonom, klonal trombositozu temsil etmektedir(33). PMF ise diğer bir MPB ile ilişkilendirilemeyen kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir(47).

Tablo 2. 2008 DSÖ Klasik MPH Tanı Kriterleri (34)

KRİTER	POLİSİTEMİA VERA	ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ	PRİMER MYELOFİBROZİS
Major Kriter	1. Hgb > 18.5 g/dl (erkek) ya da > 16.5 g/dl (kadın) 2. JAK2V617F ya da benzeri mutasyonlar	1. Trombosit sayısı > 450000 2. Kemik iliğinde büyük ve olgun megakaryositik sayısı artışı ile birlikte megakaryositik serinin proliferasyonu nötrofillerde sola kayma ve eritropoez bulunmaması 3. PV,PMF,KML,MDS veya diğer myeloid kanserlerin DSÖ kriterlerine uymaması 4. JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin gösterilmesi veya reaktif trombositoz olmaması	1. Reticulin ve/veya kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipisi veya retikülin fibrozis olmadan kemik iliği selularitesinin ve granulositik proliferasyonun artışı ve sıklıkla azalmış eritropoezin eşlik ettiği megakaryositik değişiklikler 2. PV,KML,MDS veya diğer myeloid kanserlerin DSÖ kriterlerine uymaması 3. JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin gösterilmesi veya reaktif kemik iliği fibrozisi olmaması
Minör Kriter	1. Kemik iliği hiperselularitesi 2. Düşük serum EPO seviyesi 3. Endojen eritroid koloni gelişimi		1. Lökoeitroblastozis 2. Serum LDH artışı 3. Anemi 4. Splenomegali
Tanısal Kombinasyonlar	2 majör kriter + 1 minör kriter ya da birinci majör kriter + 2 minör kriter	4 kriterin tamamı karşılanmalı	3 majör kriter + 2 minör kriter

MPH'lar içerisinde artmış eritrosit kitlesi PV için spesifik olsa da, KML ve MDS olgularının, ET tanısı düşündüren izole trombositoz veya PMF ile karışabilecek izole miyolefibroz ile prezente olmaları mümkündür(48). PMF tanısında fibrozisin gösterilmesi ve malignitenin dışlanması için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi ile kemik iliğindeki fibrozis gösterildikten sonra PMF tanısının doğrulanması için kemik iliği fibrozisine yol açabilecek ikincil nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenler arasında kronik MPH, MDS, akut lösemiler, lenfoid hastalıklar, metastatik kanserler, bağ doku hastalıkları, enfeksiyonlar, D vitamini eksikliği sayılabilir(48). Sonuç olarak MPB tanısı düşünülen tüm hastalarda t(9;22) varlığını dışlamaya yönelik sitogenetik inceleme (KML) ve dismiyelopoez ayırıcı tanısı için (MDS) kemik iliği morfolojik incelemesi yapılmalıdır(42). MPH'da tanı algoritması şekil 1 de gösterilmiştir(4).



Şekil 1. Myeloproliferatif hastalıklarda tanı algoritması

2.1.7 Klinik

PV, çoğunlukla hemoglobin ve hct seviyelerinin rastlantısal olarak yüksek saptanması üzerine şüphelenilerek tanı konulan bir hastalıktır(36). Buna ek olarak splenomegali ilk başvuru nedeni olabilir. Kaşıntı semptomu hariç polisitemideki çoğu semptom eritrositoza sebep olan diğer hastalıklarda da görülebilir(36).

Kontrol edilemeyen eritrositozun sebep olduğu hiperviskosite; vertigo, kulak çınlaması, baş ağrısı, görme bozuklukları ve geçici iskemik ataklara sebep

olabilir(36). Sistolik hipertansiyon eritrositozun diğer bulgularından biri olabilir(27).

PV de arteriyel ve venöz trombozlar başvuru sebebi olabilir(49). Tromboz bütün damarlarda olabilir ancak sıklıkla serebral, kardiyak ve mezenterik damarlar etkilenir(27). Aynı zamanda özellikle bayanlarda görülen hepatik ven trombozunda da PV'dan şüphelenmelidir(50).

Dijital iskemi, kolay morarma, burun kanaması, peptik ülser hastalığı tromboza sekonder gelişebilen nadir bulgulardandır(51). Eritromelalji yani ekstremitelerde eritem, yanma ve ağrı ; PV da trombositozun diğer bulguları olabilir. Hematopoietik hücrelerinin hızlı yaşam döngüsüne bağlı olarak hiperürisemi, ürik asit taşları ve hipermetabolizma semptomları hastalığın nadir görülen diğer komplikasyonlarıdır(51).

PV'nın nadir görülen diğer bir komplikasyonu ise izlemde lösemik dönüşüm ve post-PV myelofibrosis progresyonudur(52). Passamonti ve ark. PV hastalarında lösemik dönüşümün %2,9, myelofibrosis'e progresyonun ise % 2,3 olduğunu bildirmişlerdir.(53). Diğer bir çalışmada ise postpolisitemik myelofibrosis hızı tanı anından 15 yıl içinde %5 olarak bildirilmiştir(6). Plasma EPO seviyeleri PV ile izole eritrositoz ayırımında önemli bir yere sahiptir çünkü yüksek EPO seviyeleri PV tanısını dışlamaktadır(51).

ET klinik olarak sıklıkla rutin taramalar sırasında bakılan trombosit sayısı ile rastlantısal olarak tanı koyulan bir hastalıktır(18). ET için spesifik herhangi bir semptom yada bulgu yoktur ancak hastalarda hemorajik ve trombotik yatkınlık mevcuttur(54,55). Bu da kendini klinik olarak kolay morarma, eritromelalji, okuler

migren ve TIA gibi mikrovasküler tıkanıklıklarla göstermektedir. Fizik muayenede hafif splenomegali hariç herhangi bir özellik yoktur(18,56). Massif splenomegali genellikle PV, PMF veya KML gibi diğer MPH larda görülmektedir.

Anemi nadir görülürken, nötrofilik lökositoz yaygındır(18). Periferik yaymada trombosit sayısının artış ve dev trombositler saptanabilir(18). Protrombin zamanı ve parsiye tromboplastin zamanı normal saptanırken kanama zamanının uzaması ve trombosit agregasyonun bozulması gibi trombosit fonksiyon bozuklukları bulunabilir(18).

ET’de nadir olarak lösemik dönüşüm ve post-trombositemik myelofibrozis progresyonu görülebilir(34). Ancak sıklığı konusunda yeterli veri yoktur.

Kemik iliği biyopsisinde genellikle megakaryositik hiperplazi ve hipertrofinin eşlik ettiği selülarite artışı saptanır(18). Kemik iliği retikülin lif artışı saptanırsa farklı bir tanı düşünülmelidir. Kemik iliği selülaritesinin artışına eşlik eden demir depolarının boş olması öncelikle PV’ı düşündürmelidir.

PMF’de en sık rastlanan semptom hastaların % 50-70’inde görülen şiddetli halsizliktir(45). Olguların % 25-30 kadarı asemptomatiktir. Bazı hastalar ise (%5-20), kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi hipermetabolik duruma işaret eden semptomlara sahiptir(48). Asemptomatik olgular genellikle splenomegali, hepatomegali veya anormal kan sayımı nedeniyle incelenirken tanı almaktadır. PMF’deki karaciğer ve dalak büyümesine ekstramedüller hematopoez yol açar(48). Splenomegali PMF’nin en önemli klinik bulgusu olarak karşımıza çıkar ve hastaların % 90’dan fazlasında mevcuttur(45). Dalak bazı olgularda pelvik bölgeye kadar uzanım gösterecek oranda büyüyebilir, dalağın sağ kenarı orta hattı karşıya

geçebilir. Splenomegali splanknik akım artışına, ekstramedüller hematopoez ise intrahepatik obstruksiyona neden olarak portal hipertansiyona yol açabilir(57). Assit, özofageal ve gastrik varisler, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ve portal venöz tromboz portal hipertansiyonun komplikasyonları olarak sayılabilir. Hepatomegali ise hastaların % 40- 70'inde mevcuttur(48). PMF'de hemen her organda ekstramedüller hematopoez odakları gelişebilir⁽⁴⁸⁾.

Anemi PMF'nin en önemli laboratuvar bulgusu olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında hemoglobin 10g/dl'nin altındadır(45). Anemi sebepleri arasında; kemik iliğindeki eritropoietik alanların azalması, inefektif eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin dalaktaki sekestrasyonu, trombositopeniye veya portal hipertansiyona bağlı gelişen kanamalar, otoimmün hemoliz, dilusyonel anemi, trombopoietin mutasyonlarının (MPL) etkisi gibi durumlar sayılabilir(58). Anemi ortaya çıktıktan sonra hastaların birçoğunda tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarına gereksinim olur. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, göz yaşı hücreleri (dakrositler) görülmektedir(48). PMF'de tanı anında belirgin lökositoz ($>30,000/\mu\text{L}$) ve trombositoz (trombosit sayısı $>500,000/\mu\text{L}$) olabileceği gibi, lökopeni ve trombositopeni de görülebilir(45). Lökoeritroblastik kan tablosuna bağlı olarak nötrofilik serinin immatür hücreleri periferik yaymada izlenir. Miyeloblast sayısı genellikle toplam lökosit sayısının % 5'inden azdır.

2.2. Myeloproliferatif Hastalıklar ve Tromboz

2.2.1. Myeloproliferatif hastalıklarda tromboz

Özellikle PV ve ET olmak üzere MPH'ların klinik gidişatı, arterial ve venöz trombozlar ve mikrosirkulator bozukluklar gösteren trombofilik olaylarla karakterizedir(59). Kanama ve tromboz kronik MPH larda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Hastaların ortalama 1/3 ünde tromboz olmakta ve %15-40 mortaliteye sebep olmaktadır(27). Tromboz, PV ve ET de diğer MPH lara göre daha fazla görülmektedir ve prognoz ve yaşam kalitesi üzerine birincil etkindir(20).

Genel olarak MPH'da trombotik olayların çoğu ya tanı anında yada tanıdan iki yıl önce olmaktadır(60). Ancak ECLAP çalışması tanı sonrasında tromboz sıklığının arttığını ortaya koymuştur ve trombozun kümülatif hızının tanı sonrası takipte PV hastalarında %2,5 dan %5 e, ET hastalarında %1.9 dan %3 e yükseldiğini belirtmişlerdir(61).

Tromboz hem arteriyel hem venöz olabilmekte ve aynı zamanda bazı vakalarda hepatik, mezenterik ve portal sistem gibi beklenmeyen yerleri tutmaktadır(27). %4-21 vakada kardiyovasküler sistemi tutmaktadır ve bu vakalarda iskemik kalp hastalığı genellikle ilk başvuru nedeni olmaktadır(62,63). Kalp kapak tutulumu, perikardiyel tutulum, aortit, inferior vena kava trombozu, pulmoner embolizm ve pulmoner HT; diğer kardiyovasküler komplikasyonları oluşturmaktadır(27).

PV hastalarının %15-60 ında tromboz en önemli komplikasyondur ve en önemli mortalite sebebidir(9). Son 30 yılda trombofilinin klinik gidişatı ile

hemostatik değişiklikler arasındaki ilişkiler incelenmektedir. Bu çalışmalarda özellikle biyokimyasal ve fonsiyonel trombosit çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalara en büyük bilimsel temel sitoreduktif tedavinin tromboz insidansını azalttığıının gösterilmesidir(10,61,64). Trombosit sayısının 500000'den yüksek olmasının serebral ve koroner dolaşımda tromboz oluşum riskini arttırdığı görölmüşür(62). Trombosit aktivasyon belirteçlerinden trombosit-mikroparçacıklarının PV ve ET'de tromboz ile ilişkili olarak arttığı tespit edilmiştir(65). Yine trombosit aktivasyon göstergelerinden olan idrar Thromboxane-A2 (TX-A2) ürünlerinin PV ve ET hastalarında arttığı gösterilmiştir(66). Buna ek olarak lökosit sayısının artması da PV ve ET hastalarında tromboz için bilinen bir risk faktörüdür(67,68,69). Falanga ve ark. PV ve ET'de nötrofil aktivasyonunun arttığını bildirmişlerdir(70). Bu hastalıklarda PMN aktivasyon belirteçleri olan membrane beta-2 integrin CD11b ve lökosit alkale fosfatase seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Bütün bunlara rağmen MPH trombotik bozuklukları mekanizması halen net olarak açıklanamamıştır(59).

Büyük damarların arterial trombozu özellikle serebral ve koroner damarları tutmakla birlikte, iskemik SVO, tedavi edilmeyen PV hastalarında en önemli ölüm nedeni olarak görölmekte ve PV hastalarında trombotik olayların %30-40 ını kapsamaktadır(59). ET hastalarında ise kardiyak komplikasyonlar içinde koroner arter hastalığı en sık hatta ilk başvuru nedeni olabilmektedir(71,72). Bunlara ek olarak; Portal HT, hepatik-splenoportal tromboz ve değişik anatomik bölgeleri tutan tromboz PMF'de en önemli ölüm sebeplerindendir(34).

PV ve ET hastalarda venöz trombozlar özellikle alt ekstremitelerde derin ven trombozu olarak görülmekte ve pulmoner embolilere sebep olabilmektedir(59). Bacaklarda yüzeysel venöz tromboflebit de sık görülmektedir(59). PV ve ET hastalarında venöz trombozlar diğerlerine göre daha sık olmakla birlikte toplam trombotik olayların 1/3 üne denk gelmektedir(59).

ET’de diğer MPH lardan biraz farklı olarak eritromelalji ve geçici nörolojik olaylar gibi mikrovasküler bozukluklar ön plana çıkmaktadır(20). PMF’de trombofili patogenezinde trombositoz, ekstramedüller hematopoez, koagülasyon anomalileri ve postsplenektomi suçlanmaktadır(27).

Tromboza ek olarak en önemli komplikasyon kanamadır(27). PV hastalarının %15-35 inde kanama olmaktadır ve %6-30 vakada ölümle sonuçlanmaktadır(9). 36 aylık takip sırasında major kanama epizodu PV hastalarında %9,9, ET hastalarında % 14,4 olarak bulunmuştur(73). PMF’de ise kanama sebebi ile ölüm insidansı %10,8 olarak bildirilmiştir(74).

PV ve ET’de yaş ve geçirilmiş trombotik olaylar bağımsız risk faktörleri olarak kanıtlanmıştır(20). Sigara,DM,KKY,yaş ve geçirilmiş trombotik olaylar diğer risk faktörleri olarak bilinmektedir(20,61). Bu risk faktörlerine ek olarak özellikle venöz trombozlarda toplumda yaygın görülen trombofilik polimorfizmlerin MPH’larda tromboza katkı sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır(20). Çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada 304 ET ve PV hastasında Faktör V Leiden mutasyonu varlığı ile venöz tromboz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(75). Ancak ET hastalarında yapılan diğer iki çalışmada ise faktör V Leiden, prothrombin

G20210A ve MTHFR (metilen-tetrahidrofolat reduktaz) mutasyonları ile tromboz arasında ilişki bulunamamıştır(76,77). Bunlara ek olarak ET hastalarında antifosfolipid antikorlarının arttığı ve trombozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(78).

2.2.2 Myeloproliferatif Hastalıklarda Tromboz Patogenezi

MPH'daki tromboz patogenezi oldukça karmaşıktır. İki ana mekanizma üzerinde durulmaktadır(8). Bunlardan birincisi klonal hematopoetik kök hücreden oluşan kan hücrelerinin protrombotik fenotip ifadenmesi diğeri ise malign hücrelerden salınan sitokinlerle vasküler hücrelere karşı oluşan inflamatuvar cevap ile ilişkili olabileceğidir(8).

2.2.2.1. Eritrositoz ve Kırmızı Kan Hücre Anormallikleri

MPH larda tromboz patogenezinde üzerinde en çok durulan konu eritrositoz ve eritrosit hücre anormallikleridir. Artmış hematokrit seviyelerine paralel olarak kan viskozite artışının protrombotik riski arttırdığı net olarak bildirilmiştir(79). Bir çalışmada %60 üzerinde hematokrit seviyelerinin tromboz riskini 38 kat arttırdığı gösterilmiştir(80). Bu konuda birçok mekanizma suçlanmıştır; Venöz dolaşımın düşük akımlı olduğu koşullarda, yüksek hematokrit seviyesinin kan viskozitesi üzerine etkisi daha fazladır ve kan dolaşımına en fazla zarar veren faktördür(59). Yüksek akım durumunda, kırmızı kan hücrelerinin aksiyel migrasyonu akım bozukluklarına sebep olmaktadır ve akıma bağlı trombosit aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Ancak ET hastalarında da normal hematokrit seviyelerine rağmen PV hastalarına benzer şekilde trombotik bozukluklar ortaya çıkmaktadır(54). Bu durumu açıklayacak en önemli mekanizma ET de eritrositoz olmamasına rağmen PV deki gibi eritrosit agregatlarının oluşumudur(81). Bu agregatlar kan akımını yavaşlatıp damar duvarı ile trombosit ve lökosit etkileşimini kolaylaştırmaktadır(59). Bu da tromboza yatkınlığa sebep olmaktadır.

Son dönemlerde eritrosit agregatlarının trombosit-lökosit etkileşimini kolaylaştırdığı ve böylece tromboza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir(82). Buna örnek olarak bir çalışmada PV hastalarında lutheran kan grubunun JAK2 bağımlı fosforilasyonu ve bu fosforilasyonun endotelial laminin alfa5 zinciri ile eritrositlerin etkileşiminin artmasına sebep olduğu gösterilmiştir(83). Bu mekanizma, PV hastalarında tromboz patogeneğinde rol oynayan faktörlerden biri olarak gösterilmiştir(59).

2.2.2.2. Trombositler ve trombositoz

ET hastalarında trombositoz, trombozdan daha çok kanama komplikasyonu oluşturmaktadır(49). Bu paradoks; trombositoz olan hastalarda plazmadan büyük VonWillebrand faktör multimerlerinin temizlenmesine bağlı olarak hastalarda kazanılmış vonwillebrand hastalığı ortaya çıkmasına bağlanmaktadır(59).

Son dönemde yapılan bir çalışmada Marchioli ve arkadaşları MPH hastalarında antitrombosit tedavinin kardiyovasküler olay riskini azalttığını ancak flebotomi ve sitoredüktif tedavi ile kardiyovasküler olay arasında ilişkinin

bulunmadığını bildirmiştir(6). Bu bulgu tromboz mekanizmasında trombositlerin rolünün daha önemli olabileceğinin düşündürmektedir.

Bunların dışında, JAK 2 mutasyonun eritrositler üzerinde etkileri dışında trombosit üzerinde de etkin olduğu düşünülmektedir(22,26). Bu mutasyonun (JAK2V617F) aktive beyaz kan hücreleri, türbülant akım, TPO seviyelerinin artışı gibi trombosit aktivasyonunu artırdığı ve tromboz patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir(20).

2.2.2.3. Lökositler ve tromboz

PV ve ET hastalarında artmış lökosit sayısı tromboz için önemli bir risk faktörüdür(59). PMN membran adezyon moleküllerinin (integrin-selektin) aşırı ekspresyonu, PMN hücrelerinin endotel hücrelerine ve trombositlere adezyonunu artırır. Bu hücre-hücre etkileşimi; endotel hücreleri ve trombositlerin protrombotik özelliklerinin ekspresyonunu stimüle eder ve aktive PMN den reaktif oksijen radikallerinin ve granül içi proteazların salınımına yol açar. Bütün bunlar hemostatik fonksiyonların bozulmasına sebep olmaktadır(59). Bunların yanında lökositozu olan hastalarda tromboz sıklığının fazla olduğunu gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur(67,84).

2.2.2.4. JAK2 Mutasyonu ve tromboz

JAK2 mutasyon varlığının PV ve ET hastalarında prognoza etkisi halen tam olarak bilinmemektedir(59). Ancak son yıllarda bu mutasyonun tromboz patogenezi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda JAK2 pozitif

ET hastalarının, JAK2 negatif ET hastalarına göre trombotik risk açısından PV hastalarına benzer özellikler gösterdikleri düşünülmektedir(59). Ayrıca JAK2 mutasyonun trombosit yüzey P-selektin ve PMN yüzey aktivasyon belirteçlerinin artmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(59). Sonuç olarak çoğu araştırma bu mutasyonun hem eritrositler hem de trombositler üzerinden tromboz patogenezinde etkin olduğunu göstermektedir. Hatta son dönemlerde nadir görülen abdominal ve serebral venöz tromboz hastalarında JAK2 mutasyon varlığının MPH olmaksızın trombozla ilişki olabileceği öne sürülmektedir(59).

2.2.3. Myeloproliferatif Hastalıklarda Tromboz ve Endotel Disfonksiyon

Endotel, damar duvarı ve kan akışı arasında bulunan fiziksel bir bariyerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, endotelin sadece basit bir yarı geçirgen yapı olmadığı, aynı zamanda; birçok otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları olduğu gösterilmiştir(85). Endotel, vasküler tonusu, trombosit aktivitesini ve lökosit adezyonunu düzenler(85). Nitrik oksit (NO) ve diğer düzenleyici faktörleri üreterek anjiogeneze rol alır(86). Endotel stabil durumdayken antikoagulan, anti-adheziv ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Aktive durumda ise, prokoagulan, pro-adheziv ve vazokonstriktördür(87).

Endotel disfonksiyonu endotelde NO biyoaktivitesinin kaybına bağlı olarak vazoaktif, antikoagulan, antiinflamatuvar özelliklerinin değişmesi ve vasküler büyüme remodeling de düzensizlik olarak özetlenebilir(88). Endotel disfonksiyonu terimi ilk olarak, asetilkolin, bradikinin gibi belli uyarıcılara karşı yetersiz endotel bağımlı vazodilatasyon şeklinde tanımlanmıştır(89). Vazodilatatör ajanlara,

özellikle de nitrik okside karşı duyarlılığın azalması ve/veya endotel aracılı kontraktil faktörlere karşı duyarlılığın artması ile karakterizedir(90). Daha önce yapılan bir in-vitro çalışmada, eritrosite bağlı olan yada eritrositten bağımsız serbest hemoglobinin tek başına NO'ya bağımlı vazodilatasyonu bozduğu gözlenmiştir(9). Buna ek olarak diğer bir invitro çalışmada Marcus ve arkadaşları; trombosit aktivasyonuna ek olarak vasküler endotel hücrelerinin hiperaktivasyonunu gözlemiştir(91). Buna kanıt olarak aktive trombosit hücreleriyle aynı ortamda kültüre ekilen endotel hücrelerinin aşırı prostasiklin sentezlemesini göstermişlerdir(9). Günümüzde proinflamatuvar ve protrombotik durumları da kapsayan daha geniş bir endotel disfonksiyonu tanımı kullanılmaktadır(92).

Endotel disfonksiyonunun, vasküler hastalıkların prelinik dönemlerinden itibaren var olduğu bilinmektedir ve bu disfonksiyon tromboza yatkınlık, lökosit adezyonu ve arter duvarında düz kas proliferasyonuna yol açmaktadır(9). Celermajer ve arkadaşları, hiperlipidemi, sigara, DM ve HT gibi değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin, vasküler hastalıkların prelinik dönemlerinde periferik endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(14).

MPH'da özellikle PV hastalarında tromboz mekanizmalarından biri olan mikrovasküler dolaşım bozukluğunun temelinde yüksek trombosit sayısı ve trombosit fonksiyon bozuklukları, uzun süredir üzerinde durulan bir noktadır(9). Aktive olmuş trombositlerden salınan tromboksan tromboza yatkınlıkta önemli bir role sahiptir(9). Aynı zamanda hiperhomosisteineminin endotel fonksiyonları bozarak bu yatkınlığa katkı sağladığı gösterilmiştir(9).

Endotel disfonksiyon ve tromboz ilişkisini açıklayacak bir diğer mekanizma ise myeloproliferatif hastalıklarda PMN membran adezyon moleküllerinin (integrin-selektin) aşırı ekspresyonudur(93). Bu adezyon molekülleri PMN lerin endotel hücrelerine ve trombositlere yapışmasını artırmaktadır ve sonuçta bu hücre-hücre etkileşimi endotel hücrelerin ve trombositlerin protrombotik özelliklerini açığa çıkarmaktadır(59). Bu konuyla ilişkili olarak Falanga ve arkadaşları endotel hasarının (trombomodülin, vWF) ve trombin aktivasyonu (trombin-antitrombin kompleksi, protrombin parçaları, D-dimer) belirteçlerinin seviyelerini ölçmüşlerdir(94). Bu çalışmada, kontrol grubuna göre PV ve ET hastalarında bu belirteçlerin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonu ve MPH ilişkisini araştıran diğer bir çalışmada; 20 PV hastası ile 20 kontrol grubu endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre PV hastalarında endotel fonksiyonların belirgin bozulduğu gösterilmiştir(9). Aynı zamanda endotel disfonksiyonun herhangi bir biyokimyasal belirteçle ilişkisi saptanamamıştır.

2.2.4. Endotel Disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve Akım-Aracılı

Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)

HT, DM, hiperlipidemi ve sigara gibi aterosklerotik risk faktörlerine sahip hastalarda, endotel disfonksiyonu, düz kas fonksiyon bozukluğu, damar duvar metabolizma bozukluğu mevcuttur(95). Anatomik olarak vasküler anomaliler ortaya çıkmadan önce vasküler bozuklukların klinik olarak farkedilmesi ve belirlenmesi, vasküler anomalilerin progresyonu açısından önem

arzmetmektedir(95). Bu yüzden vasküler yetmezlik tanısı koymak için tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Endotelyumun önemi, damar tonusuna etkisi gösterildikten sonra anlaşılmıştır. Bu etki, dolaşımda vazoaaktif mediatörlere cevap olarak vazokonstriksiyon veya vazodilatasyona sebep olmakla karakterizedir(95). Vazoaaktif mediatörlerden vazodilatasyona sebep olan faktörler arasında ilk bulunan NO'dur(96). NO; endotelyal NO sentetaz enzimi ile L-arjininden sentezlenmektedir. NO, vasküler düz kasların içine girer ve gualinat siklazı aktive eder ve bu da cGMP bağımlı vazodilatasyona sebep olmaktadır(95). Bu yüzden endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için üzerinde en çok çalışılan alan endotel bağımlı dilatasyon'dur. Bu değerlendirmede endotelyal NO ya da diğer vazoaaktif mediatörlerin salınımını stimüle eden farmokolojik ya da fizyolojik ajanlar çalışılarak endotel disfonksiyonu olup olmadığı araştırılmıştır(95).

Endotel fonksiyonu üç farklı yöntem ile değerlendirilebilir(97):

1. Damar duvarının morfolojik ve mekanik özelliklerinin ölçümü, (örneğin; karotis intima media kalınlığı ölçümü)
2. Endotel belirteçlerinin ölçümü, (örneğin; von Willebrand faktör (vWF), plasminojen aktivatör inhibitör kompleks, trombomodulin adezyon molekülleri, nitrik oksit)
3. Dolaşımın belirli bölgelerinden, endotel bağımlı vasküler tonusun ölçümü (örneğin; Akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation, FMD))

NO bağımlı vazodilatasyona sebep olan en önemli faktörler asetilkolinin indüklediği kan akımını artıran ya da postiskemik reaktif hiperemidir(95). Asetilkolin ölçümü invaziv olarak yapılması gerektiğinden noninvaziv olarak postiskemik reaktif hiperemiye bağılı vazodilatasyon ölçümü yapılabilmektedir(98). Buna kanıt olarak Anderson ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışma öne sürülebilir(15). Bu çalışmada koroner arterlerde asetil kolin enjeksiyonu sonrası endotel bağımlı vazomotor cevap ile brakial arterden yapılan FMD ölçümleri arasında anlamlı bir benzerlik olduğu bulunmuştur.

İnvaziv vazomotor teknikler, endotel bağımlı damar genişlemesinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilir ancak uygulamada yaşanan zorluklar nedeni ile pratikte kullanımı sınırlıdır(95). Bu yüzden Son 10 yılda endotel bağımlı vasküler fonksiyonların belirlenmesinde noninvaziv teknikler öne çıkmaktadır. Günümüzde endotel fonksiyonu incelenmesi için, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile brakiyal arter akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır(14,88,92).

Akım aracılı dilatasyon, artmış akım ve gerilme stresine maruz kalındığında damardaki genişlemeyi yansıtan endotel bağımlı bir işlemdir(97). Bu fizyolojik yanıt ilk kez Schretzenmayer tarafından tanımlanmıştır(97,99). Azalmış veya yetersiz akım ilişkili dilatasyon endotel disfonksiyonunu yansıtmaktadır. Periferik arterde artmış kan akımına bağılı geçici olarak artan gerilme stresi damarda reaktif hiperemiye neden olmaktadır. Reaktif hiperemi, üst ekstremité kan akımı, kan basıncı manşeti yardımı ile engellenip, sonrasında manşet basıncı düşürülerek kan akımı tekrar sağlanmasıyla oluşturulabilir. Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi

arttırarak vazodilatasyonun salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır.

Üst ekstremitelerde kan basıncı ölçüm manşonu şişirilip kan akımının azaltılmasını takiben manşon indirilerek kan akımında ani artış (reaktif hiperemi) sağlanır. Reaktif hiperemi damar duvar stresini arttırarak akım bağımlı dilatasyona sebep olur(95). FMD ile brakial arter ölçümü ilk olarak Anderson ve arkadaşları tarafından 1989 da bulunmuştur(88). Sonrasında brakial arterde akım bağımlı dilatasyon ölçümü en sık kullanılan noninvaziv yöntemler arasına girmiştir. Noninvaziv olması sebebi ile tekrarlayan ölçüm yapma imkanı sağlamaktadır(95).

FMD ölçümü için yüksek çözünürlüklü doppler USG sistemi gerekmektedir. Kan basıncı ölçüm manşonu üst kola yerleştirilir, USG ile bazal brakial arter çapı ölçülür, manşon sistolik kan basıncının 30mmhg üstüne çıkana dek şişirilip ve ortalama 5 dakika bu şekilde beklenir. Bu durum iskemiye sebep olur ve 5 dakika sonrasında manşonun indirilmesi brakial arterde ani kan akımına ve damar duvarında stres artımına sebep olarak brakial arter dilatasyonuna yol açar(100).

FMD ölçümü karanlık sakin ve 23-26 derece oda sıcaklığında özellikle 12 saat açlık sonrası sabah ölçülmelidir. Ölçüm yapılan kişinin ölçüm öncesi en az 6 saat egzersiz yapmaması ve FMD yi etkileyecek kafein,yüksek yağlı diyet tüketmemesi ve sigara içmemesi gerekmektedir(95).

FMD tekniği ile ölçüm yapılan sağlıklı arterler çap artışı göstererek dilatasyon cevabı vermektedirler. Literatürde bazı çalışmalar bu dilatasyon cevabının sağlıklı bireylerde ortalama %10-20 arasında olması gerektiğini

savunurken(16) bazıları %5-15 arasında olması gerektiğini savunmaktadır(88). Brakial arter içi kan akımı ortalama 5-6 kat artış göstermektedir(101).

MPH hastalarında FMD ile endotel disfonksiyon testi yapılan bir çalışmada 20 PV hastası ile 20 kontrol grubu karşılaştırılmıştır(9). Bu çalışmada maksimum brakial arter çapı manşet indildikten sonraki en yüksek 3 değerin ortalaması olarak kabul edilmiştir. Maksimum brakial arter çapının bazal brakial arter çapına göre yüzde olarak değişimi ile FMD ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda PV hastalarında kontrol grubuna göre FMD’de anlamlı azalma gözlenmiş ve bunun PV hastalarında endotel disfonksiyonun göstergesi olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada 34 PV hastasında FMD yöntemi kullanılarak endotel disfonksiyonu olduğu bulunmuş ve bu hastalarda CD40L seviyelerinin arttığı bildirilmiştir(102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (No: 25901600-7580 Gün: 11/11/2013)

3.1. Hastalar

Çalışmaya Kasım 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Polikliniği'ne başvurmuş ve yeni tanı almış 34 myeloproliferatif hastalığı olan hasta ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş 30 adet sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastalar DSÖ 2008 tanı kriterlerine göre 13 PV, 15 ET, 6 PMF olarak sınıflandırıldı.

Kontrol grubu diyabeti, hipertansiyonu, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 30 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hastalar ve kontroller araştırmayla ilgili olarak bilgilendirildi ve yazılı imzalı onam formu alındı. Hastalar gönüllülük esasına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bunun yanı sıra, eşlik eden hastalıklar açısından diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, SVO ile sigara kullanımları sorgulandı.

Çalışmaya katılan hastaların en az 10 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü >200mg/dl ve/veya trigliseridi >150mg/dl ve/veya lipid düşürücü ilaç

kullanan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya alınan hastaların hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), lökosit (BK), trombosit (Plt) ve laktat dehidrogenaz (LDH), JAK-2 mutasyon analizi, periferik CD34 ve kemik iliği biyopsi sonuçları hastane dosya ve bilgisayar sisteminden temin edildi.

3.3. Akım-aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü

Endotel disfonksiyonu ölçümleri sağ kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi ile yapıldı. Brakiyal arter ultrasonografi incelemeleri, VIVID 7 (Vingmed-General Electric, Horten, Norway) ultrasonografi cihazı kullanılarak 5-13 MHz 'lineer transducer' ile yapıldı. USG incelemeleri aynı radyolog tarafından aynı USG cihazı kullanılarak aynı odada yapıldı. İşlem sessiz ve 22-25°C sıcaklığındaki bir odada en az 6 saatlik bir açlığı takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakiyal arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede görüntülendi. Brakiyal arterden yapılan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda 3 ardışık ölçüm şeklinde alındı. Ortalamaları alınarak çap olarak kaydedildi. Bazal brakiyal arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşeti kola bağlandı. Manşet sistolik kan basıncının 50 mmHg üzeri basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu basınçta

tutuldu. Sonra manşet aniden indirildi ve 15. saniye, 1.dk, 2.dk, 3.dk, 4.dk ve 5.dk olacak şekilde ölçümler tekrarlandı (hiperemik cevap). Ölçülen en yüksek 3 değerin ortalaması hesaplandı. Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan Akım aracılı dilatasyon (FMD) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{FMD (\%)} = [(\text{hiperemik akım sonrası ortalama brakial arter çapı} - \text{bazal brakial arter çapı}) \times 100] / \text{Bazal brakial arter çapı}$$

3.4. İstatiksel Yöntemler

Çalışmamızda istatistiksel analizler ‘IBM SPSS Statistics 20’ programı kullanılarak gerçekleştirildi. Niceliksel değişkenler için normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi hasta sayılarına göre Kolmogorov – Smirnov ya da Shapiro-Wilks testi, histogram ve P-P plotları ile değerlendirildi. Niceliksel veri ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min, maks) olarak sunuldu. Niteliksel veriler frekans ve yüzde dağılım olarak sunuldu. $P > 0.05$ olanların anlamlı olarak kabul edildi.

Niceliksel verilerde 2 grup bağımlı değişkenlerin karşılaştırmalarında veriler normal dağılım özelliğine göre ilişkili ölçümler için T testi ya da Wilcoxon eşleştirilmiş örnek t-testi kullanıldı, aynı şekilde 2 grup bağımsız değişkenlerin analizinde ise verilerin normal dağılım özelliğine göre bağımsız örnekler için T testi ya da Mann-Whitney U sıra istatistikleri kullanıldı. 3 veya daha fazla grup bağımsız değişken için varyans analizi ya da Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma grubunun özellikleri

Çalışmaya yeni tanı 34 MPH hastası alındı. Hastaların 13'ü PV, 15'i ET, 6'sı ise PMF idi. 30 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması PV hastalarında 57.69 ± 15.19 , ET hastalarında 50.80 ± 17.01 ve PMF hastalarında 53.33 ± 18.68 ve kontrol grubunda ise 50.70 ± 12.35 idi. PV grubunda 5'i kadın (% 38.4), 8'i erkek (% 61.6), ET grubunda 8'i kadın (% 53.3), 7'si erkek (%46.7), PMF grubunda 2'si kadın (% 33.3), 4'ü erkek (% 66.6), kontrol grubunda ise 14 erkek (%46.6), 16 kadın (%43.4) vardı. Hastalık grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda herhangi bir kardiyovasküler risk bulunmazken, MPH hastalarının %67.65'inde (23/34) en az bir KVS varken PV hastalarının % 84.6'ü (11/13), ET hastalarının % 60'ı (9/15), PMF hastalarının % 50'si (3/6) kardiyovasküler risk faktörlerinden (DM, HT, HPL, Sigara) en az birine sahipti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Grupların Demografik Özellikleri

	PV	ET	PMF	Kontrol
n (N:64)	13	15	6	30
Yaş	57.69±15.19	50.80 ± 17.01	53.33 ± 18.68	50.70 ± 12.35
Erkek (n)	8	7	4	14
Kadın (n)	5	8	2	16
KVS risk (+)	11	9	3	-
KVS risk (-)	2	6	3	-

Hasta ve kontrol grubunun hematolojik özellikleri, tromboz ve/veya kanama durumu tablo 4'te verilmiştir. Hemoglobin değeri PV hastalarında 17.16 ± 1.64 (gr/dl), ET hastalarında 13.88 ± 1.99 (gr/dl), PMF hastalarında 12.13 ± 2.05 (gr/dl) ve kontrol grubunda ise 14.06 ± 1.32 (gr/dl) idi. Hemoglobin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PV ve PMF'de kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$) sadece ET hastalarında kontrol grubuna göre benzerlik bulunmuştur ($p > 0.05$).

Hematokrit düzeyleri PV hastalarında 52.76 ± 4.90 (%), ET hastalarında 40.91 ± 4.58 (%), PMF hastalarında 36.70 ± 6.89 (%) ve kontrol grubunda ise 40.54 ± 6.65 (%) idi. PV hastalarında diğer hasta ve kontrol gruplarına göre hct seviyeleri belirgin yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer gruplarda hct seviyeleri benzer bulunmuştur ($p > 0.05$).

Lökosit değerleri PV hastalarında 11719 ± 4484 (/mm³), ET hastalarında 10589 ± 2489 (/mm³), PMF hastalarında 6983 ± 3493 (/mm³), ve kontrol grubunda ise 6604 ± 1446 (/mm³), idi. BK değerleri açısından, PV ile ET ve PMF arasında anlamlı fark yoktur, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PV ve ET hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulunurken ($p < 0.05$), PMF hasta grubu kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

Trombosit değerleri PV hastalarında 501846 ± 295833 (/mm³), ET hastalarında 1538600 ± 2425671 (/mm³), PMF hastalarında 258450 ± 293976 (/mm³), ve kontrol grubunda ise 228233 ± 44888 (/mm³), idi. Hastaların trombosit değerleri karşılaştırıldığında; PV ve ET hastalarının trombosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

JAK-2 mutasyonu tüm hastalarda çalışılmış idi. JAK-2 mutasyonpozitif olan 23 hastanın 10'u PV, 10'u ET ve 3'ü PMF hastası idi. MPH olan hastalardan 9'unda tromboz 5 hastada ise kanama öyküsü vardı. Trombozu olan hastaların 3'ü PV, 5'i ET ve 1'i PMF idi Kanaması olan hastaların 2'si PV ve 3'ü ise ET idi. Hastaların hematolojik özellikleri tablo 4 de gösterilmiştir.

JAK-2 mutasyon varlığı ile tromboz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiş ($p>0.05$) ve bu iki nitel değişkenin birbirinden bağımsız olduğu görülmüştür. (Tablo 5.)

Tablo 4. Grupların hematolojik özellikleri

	<i>PV</i>	<i>ET</i>	<i>PMF</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P</i>
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	17.16±1.64	13.88±1.99	12.13±2.05	14.06± 1.32	P<0.05*
<i>Hematocrit (%)</i>	52.76±4.90	40.91±4.58	36.70±6.89	40.54± 6.65	P<0.05**
<i>Lökosit (x10⁶/l)</i>	11719±4484	10589±2489	6983±3483	6604± 1446	P<0.01***
<i>Trombosit (x10⁶/l)</i>	501846±295833	1538600±2425671	258450±293976	228233 ± 44888	P<0.01****
<i>JAK2V617F (+)</i>	10	10	3	-	
<i>JAK2V617F (-)</i>	3	5	3	-	
<i>Tromboz (+)</i>	3	5	1	-	
<i>Tromboz (-)</i>	10	10	5	-	
<i>Kanama (+)</i>	2	3	0	-	
<i>Kanama (-)</i>	11	12	6	-	

*PV ile kontrol grubu arasındaki fark

**PV ile kontrol grubu arasındaki fark

***PV ile kontrol grubu arasındaki fark

**** ET ile kontrol grubu arasındaki fark

Tablo 5. JAK-2 mutasyon varlığı ve Tromboz ilişkisi

			Tromboz		Total
			Yok	Var	
JAK-2 mutasyonu	negatif	N	9	2	11
		%	26.5	5.9	32.4
	pozitif	N	16	7	23
		%	47.1	20.6	67.6
Toplam		N	25	9	34
		%	73.5	26.5	100

4.2. Akım-aracılı Dilatasyon (FMD) ölçümleri

PV, ET, PMF olan tüm hastalar ele alındığında 34 MPH hastasının FMD değeri 9.90 ± 8.04 olarak bulunurken, kontrol grubunda 14.41 ± 5.79 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre MPH hastalığı olanlar ile kontrol grubu arasında FMD sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). MPH ile kontrol grubu FMD ölçümleri tablo 6’da gösterilmiştir

Hastalık alt gruplarına göre incelendiğinde ise ölçülen FMD değeri ortalaması PV de 10.18 ± 1.96 , ET de 9.32 ± 2.44 , PMF de 10.71 ± 2.95 ve kontrol grubunda 14.41 ± 5.79 olarak bulunmuştur. Her 3 hastalık grubunda da FMD sonuçları kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalıklar arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir ($p > 0.05$). Tüm hasta gruplarında FMD değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen kontrol grubu ile hastalık alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastalıklara göre FMD sonuçları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu FMD ölçümleri

	MPH	Kontrol	P
n (N:60)	34	30	
FMD (%)	9.90±8.04	14.41±5.79	0.01*

*MPH hastalarının tümü ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo 7. Hastalıklara göre FMD ölçüm sonuçları

	PV	ET	PMF	Kontrol	P
n (N=68)	13	15	6	30	
FMD %	10.18±1.96	9.32±2.44	10.71±2.95	14.41±5.79	p>0.05*

* PV, ET, PMF ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

4.3. FMD ölçümleri ile diğer parametrelerin ilişkisi

FMD sonucu ile PV de JAK-2 mutasyon varlığı arasında ters yönde korelasyon olduğu (r:-0.362) ancak anlamlı olmadığı (p:0.224, p>0.05), ET’de JAK-2 mutasyon varlığı arasında ters yönde korelasyon olduğu (r:-0.232) ancak anlamlı olmadığı (p:0.405, p>0.05), PMF’de JAK-2 mutasyon varlığı arasında ise ters yönde korelasyon olduğu (r: -0.389) ancak anlamlı olmadığı (p:0.446, p>0.05) görülmüştür. JAK-2 mutasyon varlığı ile FMD sonuçları arasında korelasyon tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. JAK-2 mutasyon varlığı ile FMD ilişkisi

N		PV JAK 2 (+)	ET JAK 2 (+)	PMF JAK 2(+)
		10/13	10/15	3/6
FMD (%)	R	-0.362	-0.232	-0.389
	P	0.224	0.405	0.446

MPH hastalarının tamamında tromboz varlığı ile FMD sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında trombozu olan hastaların olmayanlara göre FMD ortalamasının düşük olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.022$, $p<0.05$). Bu ilişki tablo 10’da gösterilmiştir. Ancak tanı anında tromboz riski açısından değerlendirildiğinde PV hastalarının 5’i yüksek riskli, 3’ü orta riskli, 5’i düşük riskli, ET hastalarının 6’sı yüksek riskli, 3’ü orta riskli, 6’sı düşük riskli bulunmuştur. PV ve ET’de hastalık tromboz riskleri ile FMD sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Hastalık riski ile FMD sonuçları korelasyonu tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalık riskleri ile FMD ilişkisi

N		PV RİSK	ET RİSK	PMF RİSK
		13	15	6
FMD (%)	r	-0.314	0.068	-0.655
	p	0.297	0.808	0.158

Tablo 10. FMD ile tromboz varlığı ilişkisi

	Tromboz var	Tromboz yok	P
n (N:34)	9	25	
FMD(%) ort	11.0	19.8	0.022*

PV ve PMF’ de FMD ile hb, hct, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve yaş ilişkili bulunmamıştır. ET hastalarında FMD, plt hariç diğer parametreler ile korele değilken, yalnızca trombosit sayısı ile doğrusal bir korelasyon bulunmuştur (p:0.019, r:0.596). FMD ile Plt arasında pozitif yönde orta derece bir ilişki vardır. Hastalıklar için korelasyon değerleri tablo 11,12,13’de gösterilmiştir.

Hasta grubunun tamamında KVS riski olan hastaların ortalama FMD sonucu 7.63 ± 7.63 saptanırken, KVS riski olmayan hasta grubunun ortalama FMD sonucu 14.63 ± 7.04 bulunmuştur. Tüm hasta gruplarında KVS riski olanlar ile olmayanlar arasında FMD sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<005).

Tablo 11. PV hastaları için korelasyon tablosu

		YAŞ	HB	HCT	BK	PLT	FMD (%)
YAŞ	r	1	-0.436	-0.200	0.368	0.504	-0.543
	p		0.106	0.512	0.216	0.790	0.055
HB	r	-0.436	1	0.888	-0.237	-0.631	-0.202
	p	0.136		0.000	0.435	0.021	0.509
HCT	r	-0.200	0.888	1	-0.248	-0.501	-0.221
	p	0.512	0.000		0.414	0.810	0.469
BK	r	0.368	-0.237	-0.248	1	0.606	-0.540
	p	0.216	0.435	0.414		0.280	0.860
PLT	r	0.504	-0.631	-0.501	0.606	1	0.980
	p	0.790	0.021	0.810	0.280		0.750
FMD	r	-0.543	-0.202	-0.221	-0.540	0.980	1
	p	0.055	0.509	0.469	0.860	0.750	

Tablo 12. ET hastaları için korelasyon tablosu

		YAŞ	HB	HCT	BK	PLT	FMD (%)
YAŞ	r p	1	-0.173 0.537	-0.166 0.555	0.212 0.448	-0.372 0.172	-0.194 0.489
HB	r p	-0.173 0.537	1	0.891 0.000	0.206 0.462	-0.482 0.690	0.005 0.986
HCT	r p	-0.166 0.555	0.891 0.000	1	0.475 0.073	-0.216 0.440	0.231 0.437
BK	r p	0.212 0.448	0.206 0.462	0.475 0.073	1	0.058 0.837	0.061 0.828
PLT	r p	-0.372 0.172	-0.482 0.690	-0.216 0.440	0.058 0.837	1	0.596 0.019*
FMD	r p	-0.194 0.489	0.005 0.986	0.231 0.437	0.061 0.828	0.596 0.019*	1

Tablo 13. PMF hastalarında korelasyon tablosu

		YAŞ	HB	HCT	BK	PLT	FMD (%)
YAŞ	r p	1	-0.088 0.868	-0.013 0.980	-0.061 0.909	-0.946 0.376	-0.572 0.235
HB	r p	-0.088 0.868	1	0.987 0.000	0.777 0.069	0.445 0.377	-0.265 0.612
HCT	r p	-0.013 0.980	0.987 0.000	1	0.714 0.111	0.476 0.340	-0.319 0.537
BK	r p	-0.061 0.909	0.777 0.069	0.714 0.111	1	0.133 0.802	-0.444 0.378
PLT	r p	-0.946 0.376	0.445 0.377	0.476 0.340	0.133 0.802	1	0.430 0.394
FMD	r p	-0.572 0.235	-0.265 0.612	-0.319 0.537	-0.444 0.378	0.430 0.394	1

5. TARTIŞMA

MPH'larda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır(103). Bunlar arasında en önemli ve en sık komplikasyon tromboz olması sebebiyle MPH ile tromboz arasındaki ilişkinin aydınlatılması klinikte çok önemli yer tutmaktadır. MPH lardaki tromboz patogenezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. En fazla üzerinde durulan mekanizmalar; endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu, hct seviyeleri, endotel üzerine eritrositoz, lökositöz ve trombositöz etkisi ve koagulasyon sistemi anormallikleridir(27). Endotel hücre disfonksiyonunun MPH'da tromboz patogenezinde etkin rol aldığı daha önce kanıtlanmıştır(104). Çalışmamızda MPH larda endotel disfonksiyonunu belirlemek amacı ile akım-aracılı dilatasyon (FMD) yöntemini kullandık. FMD yönteminde; brakial arterin reaktif hiperemiye bağlı gerilme stresine verdiği dilatasyon cevabı değerlendirilmektedir. Literatürde bazı çalışmalar bu dilatasyon cevabının sağlıklı bireylerde ortalama %10-20 arasında olması gerektiğini savunurken(16), bazıları %5-15 arasında olması gerektiğini savunmaktadır(88).

Biz çalışmamızda FMD sonucunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düştüğünü göstermeye çalıştık. Yaptığımız FMD ölçümleri sonucunda klasik MPH hastalarının (PV, ET, PMF) tümü ele alındığında FMD değerlerinin belirgin düşük olduğu ancak her bir hastalık ayrı ayrı bakıldığında anlamlı fark olmadığını saptadık bu da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla endotel disfonksiyonu olduğunu göstermektedir. FMD ölçümlerinin MPH hastalarının tamamı ele alındığında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozuk olduğunun gösterilmesine karşın PV, ET ve PMF hastalarında FMD

ölçümlerinin düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayılarının düşük olması ile ilgili olabilir. Bu sonuçlar MPH'larda endotel disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir. MPH'larda endotel fonksiyonunun FMD yöntemi ile değerlendirildiği ilk çalışma olan Neunteufl ve ark yapmış olduğu çalışmada PV hastalarında FMD nin anlamlı olarak düşük olduğu ve endotel disfonksiyonunu gösterdiği bildirilmiştir(9). Bu çalışmada hastaların hiçbirinde arteryal tromboz yoktu. Bu bulgu arteryal hastalık olmadan önce endotel disfonksiyonun mevcut olduğuna dair bir kanıt olarak düşünülebilir. CD40 ligand aktive trombositler tarafından eksprese edilen ve endotel hücre üzerindeki CD40'a bağlanan bir glikoproteindir(105). CD40 ligandın aterosklerotik lezyonun başlangıcında ve prognozunda rol üstlendiği bildirilmiştir. Lessiani ve arkadaşları ise aspirin kullanan PV hastalarında FMD ölçümü ile plazma CD40 ligand arasındaki ilişkiyi incelemiştir(102). Çalışmanın sonucunda PV hastalarında kontrol grubuna göre FMD'nin belirgin bozulduğu ve proinflatuar sitokin olan plazma CD40 ligand seviyelerinin belirgin yükseldiği görülmüştür. CD40 ligand seviyelerini etkileyen bağımsız tek faktörün FMD olduğu bulunmuştur.

Endotel hasarına bağlı trombosit aktivasyonu, trombositler tarafından salınan tromboksan A2, selektif lipooksijenaz eksikliği ve PAI-1 gibi fibrinoliz inhibitörlerinin artmış aktivitesi gibi koagulasyon sistemi bozuklukları da MPH'larda tromboza yatkınlığa katkıda bulunabilecek diğer mekanizmalar olarak suçlanmışlardır(27,106,107). Trombosit ve lokosit aktivasyonu endotelyumun mevcut olağan haline hasar verip, endoteli protrombotik durumu tetikleyen bir yüzey haline dönüştürmektedir(108). Endotelyum hasarı sonrası dolaşıma

vWF gibi faktörler salınır. Trombositler dolaşımdaki bu faktörlere bağlanıp pıhtı oluşturur ve MPH da tromboz insidansının yüksek olmasında rol oynayabilir(70,109). Bu sebeple literatürde FMD yöntemi hariç diğer biyokimyasal veya moleküler metodlar kullanarak, MPH'larda endotel disfonksiyonu varlığını gösteren çalışmalar vardır. MPH da endotel hücre fonksiyonları ile trombohemorajik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; PV ve ET hastalarında tPA, PAI, vWF antijen seviyeleri ölçülmüştür(109). Bu çalışmaya göre, hasta grubunda kontrol grubuna göre tPA ve vWF antijen seviyelerinde artış saptanırken PAI seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucu endotel hücrelerinin direk etki ile olmasa bile dolaylı olarak hipo-hiperkoagulabilite durumundan sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise PV ve ET hastalarında plazma ve trombosit PAI-1 seviyelerinin yüksek bulunması ile oluşan hipofibrinolitik durumun tromboz veya kanamada prediktif olabileceğinin belirtmişlerdir(110).

Bu çalışmada FMD ile endotel fonksiyonlarını değerlendirirken trombozu olan hastalardaki FMD değerlerinin trombozu olmayanlara göre belirgin düşük olduğunu saptadık. Bu bulgu trombozlu hastalarda endotel disfonksiyonun daha belirgin olduğunu dolayısıyla da endotel disfonksiyonunun tromboz oluşumuna katkı sağlayabileceğini veya tromboz sonrası endotel disfonksiyonunun artmış olabileceğini düşündürmekteydi. Bu çalışma tromboz komplikasyonu bulunan MPH'larda FMD ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği ilk çalışmadır. Trombozu olan kronik MPH hastalarında endotel hücre belirteçleri olan E-selektin ve trombomodulin seviyeleri tromboz olmayanlara göre daha yüksek olduğu, e-

selektinin yüksek olmasının MPH'larda endotel aktivasyonu ve tromboz patogenezinde yer alabileceği dolayısıyla trombotik risk için belirleyici olabileceği öne sürülmüştür(107,111).

MPH ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada önceki çalışmaya benzer şekilde endotel hücre hasarını gösterebilecek trombomodulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(112). Bunun aksine bazı çalışmalarda da trombomodulin seviyeleri ile hastalık ilişkisi bulunamamıştır(113). Tüm bu bulgular MPH larda endotel aktivasyonu olabileceğini ve tromboz patogenezinde yer alabileceğini ve aynı zamanda bunları saptamak için plazmada ölçülebilecek belirteçlerden faydalanılabileceğini göstermektedir(107).

Tromboz patogenezi ile hastaların hematolojik parametreleri arasındaki ilişki uzun süredir araştırma konusu olmaktadır. Bizim çalışmamızda FMD değerlerinin herhangi bir hematolojik parametre ile ilişkili olmadığını tespit ettik. Bu bulgu endotel disfonksiyonunun MPH'larda hematolojik parametrelerden bağımsız geliştiğini düşündürülebilir. Ancak bunu kanıtlamak için daha geniş hasta grubunda yapılacak ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır. PV hastalarında yapılan bir çalışmada %60 üzerinde Hct seviyesi olanlarda, % 40-44 Hct seviyesi olanlara göre tromboz riskinde 38 kat artış saptanmıştır(80). Hct seviyelerinin endotel disfonksiyonu yaparak mı yoksa farklı bir mekanizma aracılığı ile tromboz riskini arttırdığı net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmadakine benzer şekilde PV hastalarında FMD ile endotel fonksiyonlarının değerlendirildiği her iki çalışmada da FMD'nin hematokrit ve trombosit sayısı ile ilişkisi bulunamamıştır(9,102).

İn vitro ortamda PV hastaları ile sağlıklı gönüllülerin trombositlerinin subendotele adezyonu değerlendirildiğinde PV hastaları ile kontrol grubunun sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir(114). Benzer çalışmalarda da trombositoz ile tromboz arasında ilişki kurulamamıştır(39,115). PV ile ET 'de tromboz riski ile lökosit sayısını ilişkili bulunmuşken, trombositoz ve jak 2 mutasyon varlığı ilişkili bulunmamıştır(69,74,84,116,117).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin (DM, HT, HPL, Sigara) FMD yi belirgin olarak bozduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(14,16). Bu çalışmada KVS risk faktörü olan ve olmayan hastaların FMD ile yapılan endotel fonksiyonlarının kontrol grubuna göre belirgin olarak bozulduğunu saptadık. Bu sonuç MPH'daki endotel disfonksiyonunun KVS risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. MPH'da KVS risklerinin tromboza katkı sağlayıp sağlamadığı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur.

MPH hastalarında kardiyovasküler risk ile tromboz arasındaki ilişki inceleyen en önemli çalışma ECLAP çalışmasıdır(61). ECLAP çalışmasında PV ve ET de yaş ve geçirilmiş tromboz hikayesi kanıtlanmış tromboz risk faktörleri olarak bildirilmiştir(61). Bu çalışmada diğer risk faktörlerinden sigara ve DM, prognozu ve kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen diğer faktörler olarak bildirilmiştir. ET hastalarında yapılan bir çalışmada HPL ile vasküler risk arasında ilişki bulunurken; diğer bir çalışmada sigara ile vasküler risk arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur(118,119). Bir çalışmada hem tedavi alan hem almayan ET hastalarında plazma fibrinojen, P-selektin, vWF seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak tedavi alan ve almayanlar arasında fark

saptanmamıştır(120). Bu çalışma ile endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon belirteçlerinin tedavi altında dahi normalize olamayabileceğini belirtmişlerdir. Daha önceki çalışmalarda antiplatelet tedavinin tromboz riskini düşürdüğü bulunduğuna göre tedavi edilen hastalarda tromboz riski düşmüş ancak trombosit sayısı düşse bile endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon sistemi hala bozuk seyredebileceği ve ET'de tromboz riski ile endotel hasarı, trombosit ve koagülasyon sisteminin ilişkili olmayabileceğini belirtmişlerdir. Düşük doz aspirin tedavisi alan PV hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TXA2 seviyelerinin PV grubunda yüksek olduğu tespit edilmiştir(104). Bu sonucun PV hastalarında trombosit aktivasyon göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma düşük doz aspirin tedavisine rağmen endotel hasarının devam ettiğini ve geri dönmediğini gösteren bir araştırmadır. Diğer bir çalışmada PV hastalarında aspirin kullanımı ile inhibe edilen COX-1 sayesinde trombosit aktivasyonunun azaldığı ve tromboz riskinin buna bağlı olarak düştüğü gösterilmiştir(61). Buna rağmen toplam tromboz sayısında ancak yaklaşık %60 azalma sağladığı belirtilmiştir. Ek olarak aspirin tedavisi altındaki PV hastalarında CD40L seviyelerinin halen yüksek olduğu gösterilmiştir(102). Tüm bunlar trombozda COX-1 bağımsız farklı bir mekanizmanın etkin olabileceğini ve trombozdan korunmada aspirin tedavisinin yeterli olamayabileceğini göstermektedir(59).

Bu çalışmada 34 hastadan 23 ünde JAK-2 mutasyon varlığı saptadık ve her 3 hastalık için de JAK-2 mutasyon varlığı ile FMD ölçümleri arasında anlamlı fark saptamadık. Aynı zamanda JAK-2 mutasyon varlığı ile tromboz arasında da

herhangi bir ilişki saptamadık. JAK-2 mutasyonu ile endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bir çalışmada JAK-2 pozitif ET hastaların, JAK-2 negatif olanlara göre PV benzeri fenotip gösterdiği ve bu hastalarda venöz tromboz insidansının arttığı belirtilmiştir(121). Yine ET hastalarında JAK2 mutasyon varlığı arterial tromboz ile ilişkili bulunmuştur(122). Bununla beraber JAK-2 mutasyonunun tromboza yatkınlık patogenezindeki yeri de net olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada bu mutasyonun trombosit yüzey P-selektin ve PMN yüzey aktivasyon belirteçlerinin artmış seviyesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur(123). Diğer bir çalışmada JAK2 pozitif hastalarda trombosit hücrelerinin P-selektin ekspresyonunun artmış olduğu ve splenik ven tromboz patogenezinde katkı sağlayabileceği düşünülmüştür(123). Diğer bir çalışmada Falanga ve arkadaşları ET hastalarında, trombosit ve PMN hücreleri tarafından salınan prokoagulan, adeziv ve inflamatuvar molekülleri araştırmış ve JAK-2 (+) hastalarda, JAK-2 (-) hastalara göre trombosit yüzey faktör(TF) seviyelerinin arttığını bulmuştur(70).

Sonuç olarak MPH'larda endotel fonksiyonlarının geçerli bir yöntem olan FMD ile değerlendirilmesi ve endotel disfonksiyonunun tromboza katkısının değerlendirildiği bu küçük çaplı çalışmada MPH'larda endotel disfonksiyonunun olduğu ve trombozda FMD'nin belirgin olarak bozulduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalık alt gruplarındaki hasta sayısının az olması sınırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine gördük ki bu çalışma KVS risk faktörleri olan hastalarda FMD'nin KVS olmayanlara göre daha bozuk olması sonuçlarını yorumlarken sorunun KVS risk faktörlerinin sonuçları nasıl etkilediğini

belirlemede yeterli olmamıştır. Daha geniş bir hasta grubunda KVS risk faktörlerinden bağımsız olarak enotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi daha sağlıklı sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Ayrıca tedavi sonrası hematolojik parametrelerin hedef değerlere indikten sonra FMD değerlerinin ölçülerek tanı anı ile kıyaslanması ve Hb, Htc, lökosit ve trombosit sayılarının etkileri daha net olarak değerlendirilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573-82.
2. Kralovics R1, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
3. Ugo V, James C, Vainchenker W. [A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera]. *Med Sci (Paris)*. 2005;21(6-7):669-70.
4. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(3):285-93.
5. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.
6. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-32.
7. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778-82.
8. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:571-81.

9. Neunteufl T, Heher S, Stefenelli T, Pabinger I, Gisslinger H. Endothelial dysfunction in patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2001;115(2):354-9.
10. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1132-6.
11. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997;34(1):17-23.
12. Rejto L, Huszka M, Káplár M, Udvardy M. Effects of in vitro platelet activation on platelet derived nitric oxide production in healthy humans and in chronic myeloproliferative diseases with elevated platelet counts. *Platelets.* 2003;14(5):283-6.
13. Cella G, Marchetti M, Vianello F, et al. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. 2010.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
15. Anderson TJ, Uehata a, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41.
16. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. 2011;(78):2-12.

17. William F. Kern. Myeloproliferative Disorders. In: PDQ Hematology. BC Decker Inc Hamilton.2002. p. 255-281
18. Antony S. Fauci et al. Myeloproliferative Neoplasms. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17.th edition. 2008. p. 671-677
19. Parganas E, Wang D, Stravopodis D, et al. Jak2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*. 1998;93(3):385-95.
20. Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;44(207):409-15.
21. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol*. 2000;20(10):3387-95.
22. Vannucchi a M, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani a, Tefferi a. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22(7):1299-307.
23. Pardanani a, Lasho TL, Finke C, Hanson C a, Tefferi a. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21(9):1960-3.
24. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):171-3.
25. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. 2007;110(12):4030-6.
26. Tefferi a, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia*. 2008;22(4):756-61.

27. Strategies P. Cardiovascular Manifestations of Myeloproliferative Disorders : 1999;(July):43-54.
28. Dickstein JI, Vardiman JW. Hematopathologic findings in the myeloproliferative disorders. *Semin Oncol.* 1995;22(4):355-73.
29. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : rationale and important changes. 2009;114(5):937-951.
30. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:240-5.
31. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. *Oncology (Williston Park).* 1999;13(2):169-80; discussion 181, 184.
32. Tbakhi A1, Pettay J, Sreenan JJ, Abdel-Razek H, Kalaycio M, Hoeltge G, Miller ML, Tubbs RR. Comparative analysis of interphase FISH and RT-PCR to detect bcr-abl translocation in chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Am J Clin Pathol.* 1998 Jan;109(1):16-23.
33. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2002;117(4):796-808.
34. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. 2009;59(3):171-191. doi:10.3322/caac.20009.
35. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol.* 1994;47(2):89-93.

36. Korfiatis VCh1, Asvestas PA, Delibasis KK, Matsopoulos GK. A classification system based on a new wrapper feature selection algorithm for the diagnosis of primary and secondary polycythemia. *Comput Biol Med.* 2013 Dec;43(12):2118-26.
37. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986;23(2):132-43.
38. Mesa R a, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi a. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999;61(1):10-5.
39. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer.* 1990;66(3):549-56.
40. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortés MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer.* 1991;67(10):2658-63.
41. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood.* 2006;108(10):3472-6.
42. Kutti J1, Wadenvik H. Diagnostic and differential criteria of essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk Lymphoma.* 1996 Sep;22 Suppl 1:41-5.
43. El-Kassar N, Hetet G, Brière J, Grandchamp B. Clonality analysis of hematopoiesis and thrombopoietin levels in patients with essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma.* 1998;30(1-2):181-8.

44. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood*. 1998;92(1):46-52.
45. Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4-9.
46. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8520-30.
47. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-7.
48. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000 Apr 27;342(17):1255-65.
49. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Hematol*. 1985;20(4):365-72.
50. Anger BR, Seifried E, Scheppach J, Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klin Wochenschr*. 1989;67(16):818-25.
51. Spivak JL. Review article Polycythemia vera : myths , mechanisms , and management. 2002;100(13):4272-4290.
52. Lawrence JH, Berlin NI, Huff RL. The nature and treatment of polycythemia; studies on 263 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1953 Sep;32(3):323-88.

53. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574-9.
54. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2006;107(11):4214-22.
55. Elliott M a, Tefferi a. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-90.
56. Tefferi a, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(1):22-8.
57. Cervantes F, Pereira a, Esteve J, et al. Identification of “short-lived” and “long-lived” patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol*. 1997;97(3):635-40.
58. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G, et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol*. 2007;137(3):244-7.
59. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga a. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008;22(11):2020-8.
60. Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656.
61. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):473-8.

62. Lahuerta-Palacios JJ1, Bornstein R, Fernández-Debora FJ, Gutiérrez-Rivas E, Ortiz MC, Larregla S, Calandre L, Montero-Castillo J. Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer*. 1988 Mar 15;61(6):1207-12.
63. Schafer a I. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev*. 2001;15(4):159-66.
64. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
65. Villmow T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thromb Res*. 2002;108(2-3):139-145.
66. Jensen MK, de Nully Brown P, Lund B V, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2000;110(1):116-24.
67. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2732-6.
68. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.
69. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66.

70. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. with essential thrombocythemia and polycythemia vera Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. 2014;4261-4266.
71. Pick R a, Glover MU, Nanfro JJ, Dubbs WF, Gibbons J a, Vieweg W V. Acute myocardial infarction with essential thrombocythemia in a young man. *Am Heart J.* 1983;106(2):406-7.
72. Saffitz JE, Phillips ER, Temesy-Armos PN, Roberts WC. Thrombocytosis and fatal coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):651-2.
73. Chou Y-S, Gau J-P, Yu Y-B, et al. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol.* 2013;90(3):228-36.
74. Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;20(3):203-22.
75. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2002;71(1):1-6.
76. Afshar-Kharghan V, López J a, Gray L a, et al. Hemostatic gene polymorphisms and the prevalence of thrombotic complications in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15(1):21-4.
77. Dicato, M. A.; Schroell, B.; Berchem, G. J.; Duhem, C.; Ries, F.; Mahon, G. A. In essential thrombocythemia the mutations V Leiden, prothrombin and methylene-tetrahydrofolate reductase are not risk factors for thromboembolic disease. *Blood.* 94 (10 Suppl. 1 Part 1): 111a,. 15

78. Harrison CN, Donohoe S, Carr P, Dave M, Mackie I, Machin SJ. Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost.* 2002;87(5):802-7.
79. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet.* 1978;2(8102):1219-22.
80. Fields W, Freeman NJ. The hypercoagulability of polycythemia vera. *Hosp Pract (Off Ed).* 1993;28(9A):65-8, 72-3.
81. Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science.* 1980;207(4430):541-3.
82. Yedgar S, Koshkaryev A, Barshtein G. The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):263-8.
83. Wautier M-P, El Nemer W, Gane P, et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. *Blood.* 2007;110(3):894-901.
84. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood.* 2007;109(6):2310-3.
85. Vita J a., Keaney JF. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? *Circulation.* 2002;106(6):640-642.
86. Vita J a., Keaney JF. Endothelial Function: A Barometer for Cardiovascular Risk? *Circulation.* 2002;106(6):640-642.
87. Bombeli T, Mueller M, Haerberli a. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):408-23.

88. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003;145(6):943-51.
89. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
90. Lerman a, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992;86(6 Suppl):III12-19.
91. Marcus a J, Weksler BB, Jaffe E a, Broekman MJ. Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1980;66(5):979-86.
92. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis.* 2012;223(1):86-94.
93. Falanga A, Marchetti M, Barbui T, Smith CW. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol.* 2005;42(4):239-47.
94. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. with essential thrombocythemia and polycythemia vera Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. 2014:4261-4266.
95. Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, et al. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens Res.* 2008;31(12):2105-13.
96. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.

97. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1–H5, 2002
98. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;331(6152):168-70. doi:10.1038/331168a0.
99. Schretzenmayer A. über Kreislaufregulatorische Vorgänge an den grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 232:S743–S748, 1933.
100. Uehata a, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med*. 1997;2(2):87-92.
101. Vogel R a. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol*. 2001;88(2A):31E-34E.
102. Lessiani G, Dragani A, Falco A, Fioritoni F, Santilli F, Davì G. Soluble CD40 ligand and endothelial dysfunction in aspirin-treated polycythaemia vera patients. *Br J Haematol*. 2009;145(4):538-40.
103. Sun T, Zhang L. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms with JAK2V617F mutation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(4):374-81.
104. Santilli F, Romano M, Recchiuti A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and residual in vivo thromboxane biosynthesis in low-dose aspirin-treated polycythemia vera patients. *Blood*. 2008;112(4):1085-90. doi:10.1182/blood-2007-11-123091.
105. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998;391(6667):591-4.
106. Bucalossi a, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C

resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol.* 1996;52(1):14-20.

107. Musolino C, Alonci a, Allegra a, et al. Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in patients with chronic myeloproliferative disorders and thromboembolic complications. *Am J Hematol.* 1998;57(2):109-12.
108. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M, Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:1131-7.
109. Friedenber g WR, Roberts RC, David DE. Relationship of thrombohemorrhagic complications to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol.* 1992;40(4):283-9.
110. Cancelas J a, García-Avello a, García-Frade LJ. High plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in polycythemia vera and essential thrombocythemia are associated with thrombosis. *Thromb Res.* 1994;75(5):513-20.
111. Musolino C, Alonci a., Bellomo G, et al. Myeloproliferative Disease: Markers of Endothelial and Platelet Status in Patients with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Hematology.* 2000;4(5):397-402.
112. Jensen MK, Brown PDN, Thorsen S, Hasselbalch HC. Frequent Occurrence of Anticardiolipin Antibodies , Factor V Leiden Mutation , and Perturbed Endothelial Function in Chronic Myeloproliferative Disorders. 2002;191(October 2001).
113. Bellucci S, Ignatova E, Jaillet N, Boffa MC. Platelet hyperactivation in patients with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the level of plasma thrombomodulin, protein S, PAI-1, t-PA and vWF. *Thromb Haemost.* 1993;70(5):736-42.

114. Lauri D, Dejana E, Cortelazzo S, et al. In vitro platelet adhesion to vascular subendothelium: studies in patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 1988;40(3):262-6.
115. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemas. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer*. 1986;58(11):2440-7.
116. Barbui T, Carobbio a., Rambaldi a., Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009;759-763.
117. Alvarez-Larrán a, Cervantes F, Bellosillo B, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*. 2007;21(6):1218-23.
118. Besses C, Cervantes F, Pereira a, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. 1999;13(2):150-4.
119. Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2001;80(2):74-8.
120. Blann A, Caine G, Bareford D. Abnormal vascular, platelet and coagulation markers in primary thrombocythaemia are not reversed by treatments that reduce the platelet count. *Platelets*. 2004;15(7):447-9.
121. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9501):1945-53.

122. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, et al. Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008;93(1):41-8.
123. Arellano-Rodrigo E1, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*. 2006 Feb;91(2):169-75.

7. ÖZET

MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TANI ANINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUN AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

MPH'larda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır.(36a) Bunlar arasında en önemli ve en sık komplikasyon tromboz olması sebebiyle MPH ile tromboz arasındaki ilişkinin aydınlatılması klinikte çok önemli yer tutmaktadır. MPH lardaki tromboz patogenezi üzerinde durulan mekanizmalar; endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu, hct seviyeleri, endotel üzerine eritrositoz, lökositöz ve trombositöz etkisi ve koagülasyon sistemi anormallikleridir. Endotel disfonksiyonunu belirlemede kullanılan yöntemlerden biri akım-aracılı dilatasyon (FMD) yöntemidir. Biz çalışmamızda MPH'larda tanı anında endotel disfonksiyonu ve hangi parametrelerle ilişkili olduğunu araştırdık. Çalışmaya 13 Polisitemia Vera, 15 Esansiyel Trombositemi, 6 Primer Myelofibrozis hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri açısından PV grubu diğerlerine göre anlamlı yüksek bulundu. Trombosit sayısı açısından en yüksek grup ET hastaları idi. Endotel disfonksiyonu belirteci olarak bakılan akım aracılı vasodilatasyon (FMD) değeri ortalaması PV de 10.18 ± 1.96 , ET de 9.32 ± 2.44 , PMF de 10.71 ± 2.95 ve kontrol grubunda 14.41 ± 5.79 olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, tüm hastalar ele alındığında 34 MPH hastasının FMD değeri 9.90 ± 8.04 olarak bulundu ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu tespit edildi($p<0.05$). Yapılan korelasyon analizlerinde FMD değerlerinin hiçbir hematolojik parametre ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. KVS risk faktörlerinden en az birine sahip olan hastaların FMD değerleri olmayanlara göre belirgin düşük bulunmuştur($p<0.05$). FMD değerleri düşük olanlarda tromboz varlığının daha yüksek olduğu saptanmıştır($p<0.05$). Sonuç olarak çalışmamızda endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak yapılan FMD ölçümleri ile MPH'larda endotel disfonksiyonu varlığını ve bu disfonksiyonun sadece KVS risk faktörü varlığı ile ilişkili olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Myeloproliferatif Hastalıklar, Akım-aracılı Dilatasyon (FMD), Endotel disfonksiyonu, Tromboz

8. SUMMARY

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH FLOW MEDIATED DILATATION IN MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS AT DIAGNOSIS

Cardiovascular complications are the primary causes of mortality and morbidity in classical myeloproliferative disorders. Because of thrombosis is the most common and important one, to discover the relationship of myeloproliferative disorders with thrombosis may be useful in clinical practice. Endothelial dysfunction, thrombocyt activation, hematocrit levels, erythrocytosis, leukocytosis and thrombocytosis effect on endothelium and coagulation system abnormalities considered as the mechanisms of thrombophilia in MPD. To assess the endothelial dysfunction, Flow-mediated Dilation measurement has been used for a long time. We investigate the endothelial dysfunction and its association with other parameters in our study. 13 Polycythemia Vera (PV), 15 Essential Thrombocytosis (ET), 6 Primer Myelofibrosis (PMF) and 30 healthy subjects were included in the study. Age and gender were different in all groups ($p>0.05$). in PV group we found significantly elevated Hemoglobine (Hb) and Hematocrite levels compared to all other groups ($p<0.05$). ET patients have the most highest number of thrombocytosis. The FMD results that show endothelial dysfunction were 10.18 ± 1.96 in PV, 9.32 ± 2.44 in ET, 10.71 ± 2.95 in PMF and 14.41 ± 5.79 in control group. There is no significant difference among all groups. But if all patients in three group were totally assessed, FMD was markedly impaired in disease group compared with control subjects ($9.90 \pm 8.04\%$ versus $14.41\pm5.79\%$, $p<0.05$).

With the use of correlation analysis, we found FMD was not related to any other hematological parameter. We found decreased FMD significantly in patients who had any of cardiovascular risk factors (DM, HT, HPL and smoking) compared to patients who had not any ($p<0.05$). The FMD levels were higher in patients with thrombosis than patients with no thrombosis($p<0.05$).

In conclusion; we assessed the endothelial function in MPD patients with FMD and detected endothelial dysfunction and its no relation to any other parameters except CVS risk presence.

Key Words: Myeloproliferative Disorders, Flow-mediated Dilatation, Endothelial Dysfunction, Thrombosis

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : ABDULKERİM

Soyadı : YILDIZ

Doğum Yeri veTarihi : DÖRTDİVAN/BOLU/18.01.1985

Eğitimi:

1995-2002 Düzce Arsal Anadolu Lisesi, Düzce

2002-2008 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2009-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim

Dalı'nda uzmanlık eğitimi, Ankara

Yabancı Dili : İngilizce

e-mail : akerim@hotmail.com