



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE POLİSİTEMİ
NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARIN
UZUN SÜRELİ İZLEMİ**

Dr. Beytullah ŞANTAFLIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE POLİSİTEMI
NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARIN
UZUN SÜRELİ İZLEMİ**

Dr. Beytullah ŞANTAFLIOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Turan BAYHAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında akademik bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, yol gösteren, bütün sabrı ve nezaketi ile beni dinleyen, anlayan, farklı bakış açılarıyla ufuk açan, çalışma azmine ve karakterine hep saygı duyduğum kıymetli tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Turan BAYHAN'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresinde kapısını her çaldığımda konuşabildiğim, kişisel ya da mesleki farketmeksizin tüm derdimi, sıkıntımı çekinmeden anlatabildiğim, samimiyetle beni dinlemeye çalışan, mesleki ve hayat tecrübelerini aktarmakta cömertliğini esirgemeyen, yöneticiliğiyle örnek olan, hem eğiticim hem öğretmenim çok değerli hocam Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU'na,

Asistanlığım boyunca emeklerini ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma ve yanlarında zaman geçirmekten büyük keyif aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, akademik hayatıma olan destekleri için değerli abilerim, Uzm. Dr. Metin YİĞİT, Uzm. Dr. Enes Kaan KILIÇ ve Uzm. Dr. Yunus Emre İNCE'ye;

Asistanlığımın bana kazandırdığı iki kardeş, iki can dost, güzel anlarımı paylaştığım ve zor zamanlarımda desteklerini hissettiğim, omuz omuza olmanın bana güç verdiği, uzmanlık yolunu beraber yürüdüğümüz eş kıdemlerim Dr. Furkan KALAYCI ve Dr. Tevfik ÇEVİRİCİ'ye,

Tezimi hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen, yakınlığı ve desteğiyle yanımda olan canım meslektaşım Dr. Aylin Irmak KURUÇ ve Doç. Dr. Emine AZAK'a,

Tek tek isimlerini saymadığım hayatıma dokunan, yanımda olup bana destek olan, iyi ve kötü anlarımı paylaştığım, mesleki katkı aldığım hocalarıma, arkadaşlarıma, yakınlarıma ve herkese,

Benim ben olmamda, bugünlere gelebilmemde büyük emek veren, maddi ve manevi desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, doğru ya da yanlış tüm kararlarımda yanımda olmaktan vazgeçmeyen, beni hayatlarının her döneminde kendi önceliklerinin önüne koyan, onların bir parçası olmaktan hayatım boyunca onur

duyduğum ve duyacağım, varlıklarını hayattaki ilk şansım olarak gördüğüm canım babam Fikret ŞANTAFLIOĞLU' na, canım annem Seher ŞANTAFLIOĞLU' na ve küçüğüm, biriciğim, güzel kardeşim Betül ŞANTAFLIOĞLU'na,

Son olarak hayatıma girdiği ilk andan itibaren güzelliğiyle, gülüşüyle ve bütün heyecanımla günlerimi anlamlı kılan, sevgisini her an üzerimde hissettiğim, en zor anlarımda en sıkıntılı dönemlerimde yanımda olan, desteğiyle düşeceğim anlarda elimden tutan, bana güç veren, birlikte yürüyeceğimiz bu hayat yolunu paylaşmaktan heyecan duyduğum, mutluluğumun güzel sebebi canım eşim Tuğçe BANYOCU ŞANTAFLIOĞLU'na,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Beytullah ŞANTAFLIOĞLU

Mart 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. POLİSİTEMİ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	2
2.2. POLİSİTEMİ VERA	4
2.2.1. Polisitemi Vera Tarihçe	4
2.2.2. Polisitemi Vera Tanım ve Epidemiyoloji	4
2.2.3. Polisitemi Vera Patofizyolojisi	5
2.2.4. Polisitemi Vera Klinik Bulgular	6
2.2.5. Polisitemi Vera Laboratuvar Bulguları.....	6
2.2.6. Polisitemi Vera Tanı Kriterleri	7
2.2.7. Polisitemi Vera Tedavi	9
2.3. ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ (ET)	10
2.4. POLİSİTEMİ ETİYOLOJİSİ	10
2.5. POLİSİTEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ.....	10
2.6. POLİSİTEMİ KLİNİK BULGULAR	11
2.7. POLİSİTEMİ LABORATUVAR BULGULARI.....	12
2.8. POLİSİTEMİ AYIRICI TANI	13
2.8.1. Primer Konjenital Eritrositoz.....	13
2.8.2. Sekonder Konjenital Eritrositoz.....	13
2.8.3. Sekonder Edinsel Polisitemiler	14
2.8.4. İdiopatik Eritrositoz	15
2.9. TEDAVİ	15

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. ETİK İZİN	16
3.2. VERİ TOPLAMA SÜRECİ	16
3.3. ARAŞTIRMA TİPİ	16
3.4. ARAŞTIRMA EVRENİ	16
3.5. ARAŞTIRMA KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	17
3.6. ARAŞTIRMA İÇİN KULLANILAN TANI KRİTERLERİ	17
3.7. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER	18
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR	19
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	19
4.2. KLİNİK BULGULAR	20
4.3. EK HASTALIK	21
4.4. LABORATUVAR BULGULARI	22
4.5. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	27
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKÇA	40
8. ÖZGEÇMİŞ	46
9. EKLER	48
EK-1: HASTA TAKİP FORMU	48
EK-2: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL FORMU	49

KISALTMALAR

PV	: Polisitemi vera
ET	: Esansiyel trombositemi
PMF	: Primer myelofibrozis
MPN	: Myeloproliferatif neoplazm
IL	: İnterlökin
CALR	: Kalretikülin
JAK	: Janus tipi tirozin kinaz
AML	: Akut myeloid lösemi
LDH	: laktat dehidrogenaz
HIF	: <i>Hypoxia inducible factor</i>
VHL	: Von hippel lindau
BPG	: Bi-fosfo gliserat
İE	: İdiopatik eritrositoz
PVSG	: Polisitemi vera çalışma grubu
CRP	: C- reaktif protein
OD	: Otozomal dominant

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	Polisitemi nedenleri.....	3
Tablo 2.	JAK2 pozitif MPN Sınıflandırılması.....	4
Tablo 3.	2016 DSÖ PV Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 4.	2007 BCSH Kriterleri.....	8
Tablo 5.	Polisitemi Vera PVSG Tanı Kriterleri	9
Tablo 6.	Polisitemi Vera Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 7.	Başvuru şikayetleri.....	20
Tablo 8.	Eşlik eden hastalık, Hasta Sayısı ve Yüzdesi.....	21
Tablo 9.	Polisitemi Tedavisi Sayı ve Yüzdeleri	22
Tablo 10.	Hemogram Parametreleri	24
Tablo 11.	Biyokimyasal Parametreler	26
Tablo 12.	Hormonal Parametreler	26
Tablo 13.	Eritropoetin değeri normalin altında olan 5 hastanın bulgularının karşılaştırılması	26
Tablo 14.	Görüntüleme bulguları, hasta sayısı ve yüzdesi	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı 19



ÖZET

Giriş: Polisitemi, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artışı tanımlamaktadır. Basitçe primer ve sekonder polisitemiler olmak üzere ikiye ayrılır. Polisitemili hastalarda hiperviskoziteye bağlı olarak kardiyovasküler, solunumsal, abdominal semptomlar ortaya çıkabilir. Patofizyolojide genetik mutasyonlar ile hipoksiye, tümörlere, medikal tedavilere bağlı eritropoetin artışı gibi farklı mekanizmalar rol oynar. Tanı ve tedavi hastaya ve klinisyene göre değişebilmektedir. Tedavide flebotomi ve düşük doz aspirin fayda-zarar durumuna göre tercih edilir.

Amaç: Çocuklarda hematoloji kliniğine polisitemi nedeniyle başvuran hastaların uzun dönem takibinde polisitemiden nasıl etkilendiklerini ortaya koymak, hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değişiklikleri belirlemek amaçlanmıştır. Hastalarda uzun dönemde hematolojik hastalık gelişme durumunu saptamak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız için 05.01.2022 tarihinde hastanemiz etik kurulundan E2-22-1237 numaralı onay alındı. Çalışma grubuna, 2015-2021 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğine polisitemi nedeniyle başvuran 18 yaş altı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedavi özellikleri kayıt altına alındı. İki başvuru arasındaki klinik ve laboratuvar farklılıkları not edildi. Daha öncesinde transfüzyon almış olup, sonrasında polisitemisi gelişen hastalar, kan alınma anında akut enfeksiyonu olan ve ağır dehidratasyonu olup polisitemisi saptanan hastalar, çalışmamıza dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmamıza 101 erkek (%84,2), 19 kız (%15,8) 120 hasta dahil edildi. Cinsiyet ile başvurulardaki hasta hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların ortanca yaşı 15 (2–19) olarak hesaplandı. Yaş ile başvuru hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü. Hastaların ortanca izlem süresi 30.50 (10-89) aydı. Polisitemi nedeniyle hematoloji kliniğine başvuran hastaların 53'ü (%44,1) asemptomatiktir. En sık başvuru şikayeti baş ağrısıydı ($n=14$, % 11,7). Katılımcıların özgeçmiş sorgulamasında 53 hastada (%44,2) özellik yok iken, ek hastalık yüzdesi en fazla olan hastalık astım ($n=14$, %11,7) olarak

saptandı. Çalışmamızdaki hastalarda sigara içmeyenler (n=61, %50,8), içenler (n=21,%17,5), pasif içiciler (n=38, % 31,7) şeklindeydi. Sigara içenlerin tamamı erkek hastaydı. Sigara maruziyeti ile hemoglobin 1.başvuru (p: 0.6522) ve 2.başvuru (p: 0.409) anında anlamlı fark saptanmadı. Takip süresince 5 hastaya (%4,2) kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Hastalardan dördüne eş zamanlı kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi sonucu neoplazm izlenmemiştir. Takipli hastaların 1. başvuru anında hemoglobin ortanca değeri 17,0 g/dl (14,3-23,1), 2.başvuru anındaki ortanca hemoglobin değeri 16,9 g/dl (12,9-22,3) bulundu. Hemoglobin değerleri için iki başvuru arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Başvurular sırasında eritropoetin ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Çalışma süresince herhangi bir hastada iki başvuru anında genetik mutasyon saptanmadı. Ekokardiyografi görüntülemesinde 14 hastanın (%12) kardiyak patolojisi vardı. Abdomen ultrasonografi görüntülemesinde 9 hastada (%8) renal kistik hastalık, 1 hastada (%1) hidronefroz, akciğer grafi incelemesinde 1 hastada (%1) ağır skolyoz saptandı. Hastaların takiplerinde aldıkları tedaviler incelendiğinde 111 hasta (%92,5) tedavisiz takip edilmiş olup, 2 hasta sadece flebotomi (%1,6), 5 hasta Asetilik Salisilik Asit (%4,2), 2 hasta Flebotomi + Asetilik Salisilik Asit (%1,7) tedavisi almıştır.

Sonuç: Polisitemi pediatrik yaş grubunda nadir görülmesine rağmen önemli komplikasyonları olan bir durumdur. Bu yüzden polisitemiyi tanımak, ayırıcı tanısını yapmak polisitemiyi kontrol altına almak büyük öneme sahiptir. Hastalar incelenirken anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş, klinik durum, laboratuvar tetkikleri, görüntülemeler ve genetik analizler tetkik edilmelidir. Polisitemi nedenlerini kontrol altına almak, tedavi etmek ve yakından izlemek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemi, hemoglobin, flebotomi, hiperviskozite

ABSTRACT

LONG-TERM FOLLOW-UP OF POLYCYSTEMIC PATIENTS WHO APPLIES TO THE CHILDREN'S HEMATOLOGY DEPARTMENT

Introduction: Polycythemia describes as an increase in hemoglobin and hematocrit values. Cardiovascular, respiratory and abdominal clinical symptoms occur due to hyperviscosity. It is practically divided into two as, primary and secondary polycythemias. Different mechanisms such as genetic mutations and erythropoietin increase, due to hypoxia, tumors and/or medical treatments, play a role in the pathophysiology. Diagnosis and treatment may vary according to the patient and clinician. In treatment, phlebotomy and low-dose aspirin are preferred according to the profit – loss situation.

Objective: It was aimed to reveal the effects of polycythemia in the long-term follow-up of patients, who applied to the children hematology clinic, and to document and record the demographic, clinical and laboratory changes. It is aimed to determine the long-term hematological disease development status in patients.

Materials and Methods: E2-22-1237 approval was obtained from the ethics committee of our hospital on 05.01.2022 for our study. Patients under the age of 18 who applied to Ankara Pediatrics Hematology-Oncology Training and Research Hospital and Ankara City Hospital Pediatric Hematology Clinic between 2015-2021 due to polycythemia were included in the study group. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of the patients were recorded. Clinical and laboratory differences between the two applications were noted. Patients who had received a transfusion before and developed polycythemia afterward, patients with acute infection at the time of blood collection and severe dehydration patient with polycythemia were not included in our study.

Results: 101 male (84.2%) and 19 female (15.8%) with total 120 patients were included in our study. There was a significant difference between gender and hemoglobin values of patients at admissions ($p < 0.05$). The median age of the patients was 15 (2–19) years. It was observed that there was a positive correlation between age and admission hemoglobin values. The median follow-up period of the patients was 30.5 (10-89) months. Fifty-three (44.1%) of 120 patients included in the study due to

polycythemia were asymptomatic. The most common complaint at presentation was headache (n=14, 11.7%). While 53 of the participants (44.2%) had no features in their history, the most common comorbid disease was asthma (n=14, 11.7%). When we evaluate patients in terms of smoking exposure; our patient were divided in to three group non-smokers (n=61, 50.8%), smokers (n= 21, 17.5 %), and passive smokers (n=38, 31.7%). All smokers were male. There was no significant difference between smoking status and hemoglobin at the first admission (p: 0.6522) and at the second (p: 0.409). Bone marrow aspiration (BMA) was performed in 5 patients (4.2%) during the follow-up, and neoplasm was not observed in any of them. The median hemoglobin value of the patients with follow-up at the first admission was 17.0 g/dl (14.3-23.1), and the median hemoglobin value at the second admission was 16.9 g/dl (12.9-22.3). There was a significant difference between the two applications for hemoglobin values (p<0.05). There was no significant difference between erythropoietin and hemoglobin values during admissions (p>0.05). During the study, no genetic mutation was detected in any patient at both two admissions. On echocardiographic imaging, 14 patients (12%) had cardiac pathology. Abdominal ultrasonography imaging revealed renal cystic disease in 9 patients (8%), hydronephrosis in 1 patient (1%), and severe scoliosis in 1 patient (1%) in chest X-ray examination. When the treatment approach was examined in the follow-ups; 111 (92,5%) of the patients were followed up without any treatment. 2 patients with only phlebotomy (1,6%), 5 patients with only Acetyl Salicylic Acid (4,2%), and 2 patients treated with both phlebotomy and Acetyl Salicylic Acid (1,7%)

Conclusions: Although polycythemia is a rare condition in childhood, it has important complications and carries the risk of developing into myeloproliferative neoplasms (Mpn) in follow-up. Therefore, recognizing polycythemia, making its differential diagnosis and controlling polycythemia are of great importance. While examining the patients, anamnesis, patients history, family history, clinical status, laboratory tests, imaging methods and genetic analyzes should be examined. Consequently, it is vital to control, treat and closely monitor the causes of polycythemia to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Polycythemia, hemoglobin, phlebotomy, hyperviscosity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polisitemi, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artışı tanımlar. Klinik özellikler hemoglobin ve hematokrit sayısındaki artışa bağlı ortaya çıkar. Pletore, baş ağrısı, baş dönmesi sık başvuru nedenleridir. Polisitemi, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer nedenler polisitemi vera (PV) ve eritropoetin reseptör mutasyonlarıdır. Sekonder nedenler ise, hipoksi ilişkili, eritropoetin artışına neden olan kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları, solid kitleler, böbrek hastalıkları, ilaçlar veya idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Polisitemi, tanı ve tedavisi hastaya, klinisyene göre değişebilmektedir. Yaş grubu, cinsiyet ve semptomlar tanıda ve tedavi seçiminde etkilidir. Polisitemi tanımında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 güncel tanımı kullanılır (1). Tedavide amaç, hiperviskoziteye bağlı komplikasyonlar sonucu oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Tromboz ve iskemi en sık komplikasyonlardır. Fayda zarar oranına göre belirli aralıklarla tekrarlanan flebotomi ve düşük doz aspirin tedavide tercih edilir. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre tedavi süresi belirlenir.

Çalışmamızda çocuklarda polisitemi nedeniyle hematoloji kliniğine başvuran hastaların uzun dönem takibinde polisitemiden nasıl etkilendiklerini ortaya koymak, hastalardaki klinik ve laboratuvar değişiklikleri belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca polisitemili hastalarda uzun dönemde hematolojik hastalık gelişme durumunu saptamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİSİTEMİ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Polisitemi, DSÖ 2016 yılı güncel tanımına göre hemoglobinin değeri erkeklerde $>16,5$ g/dl, kızlarda $>16,0$ g/dl olmasıdır. Hematokrit değeri erkeklerde $>49\%$, kızlarda $>48\%$ olması da polisitemiyi tanımlamaktadır. Ancak bu değerler, yaş grubu ve cinsiyete göre değişmektedir (2).

Polisitemi ile PV birbirinin yerine yanlış anlamda kullanılan iki ayrı terimlerdir. Myeloproliferatif neoplazmlardan (MPN) olan PV'nin, polisitemi ile karışmasını önlemek ve birbirinin yerine kullanımının önüne geçmek için eritrositoz terimi tercih edilmektedir. Polisitemi veya eritrositoz; kandaki eritrositlerin kitle ve hacimce artmasını tarifler. Bu da periferik kandaki eritrosit sayısı, hemoglobinin ve hematokrit değerindeki artışa yansımaktadır (3).

Polisitemi, başlıca primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Primer polisitemilerde otonom bir eritrosit üretimi vardır. Sekonder polisitemiler ise artmış eritropoetin değerine vücudun verdiği fizyolojik cevap ile ilişkilidir (3). Primer polisitemiler arasında en sık neden edinsel olan PV'dir (4). Sekonder polisitemilerden en sık karşılaştığımız konjenital hemoglobinopatilerdir. Diğer sekonder nedenler nadir görülür. Rölatif polisitemi, 'Gaisböck's Sendromu' da denir. Hematokrit değeri ve eritrosit kütlesi normal veya normalin üst sınırına yakındır. Bu hastaların 30% 'unda intravasküler sıvı hacmi azalmıştır ve geçici bir hemoglobin artışı vardır (5).

Eritropoetin; temel olarak böbrek tarafından üretilir. Glikoprotein yapısındadır. Vücutta eritrosit üretiminde görev alan temel proteindir (6). Eritropoetin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar da konjenital polisitemilere yol açmaktadır.

Polisitemi nedenleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Polisitemi nedenleri

I- Primer polisitemiler (otonom)
Kalıtımsal ve Konjenital -Eritropoetin reseptör mutasyonları
Edinsel -Polisitemia vera
II-Sekonder polisitemiler
Kalıtımsal ve Konjenital -Hemoglobinopatiler (yüksek oksijen affiniteli hemoglobin) -2,3-bi-fosfogliserat (2,3-BPG) eksikliği -Methemoglobinemiler -Chuvash polisitemisi
Edinsel
1.Fizyolojik eritropoetin artışı (düşük doku oksijenasyonu) -Yüksek irtifa -Kronik akciğer hastalıkları, alveolar hipoventilasyon -Nörolojik santral respiratuvar disfonksiyon -Uyku-apne sendromu -Kardiovasküler sağdan-sola şantlar -Karboksihemoglobinemi
2.Non-fizyolojik (normal doku oksijenasyonu)
a- Tümörler -Hipernefrom, renal hücreli karsinom, renal adenom, -Adrenal tümörler -Meninjiom, serebellar hemanjioblastom -Hepatosellüler karsinom, karaciğer hamartomu -Uterus fibromiyomu
b-Böbrek hastalıkları -Kistler -Barter's sendromu -Post-renal transplantasyon -Hidronefroz
c-Adrenal kortikal hiperfonksiyon
d-Androjen tedavisi
III- İdiyopatik polisitemiler
IV- Rölatif polisitemiler "Stres polisitemi" (Gaisböck's sendromu)

2.2. POLİSİTEMİ VERA

2.2.1. Polisitemi Vera Tarihçe

Polisitemi Verayı, ilk kez 1892’de Fransız fizikçi Vaquez tanımlamıştır. Hematopoetik hücre proliferasyonunun, hastalıkta ortaya çıkan eritrositoz ve hepatosplenomegali bulgularına yol açtığını öngörmüştür. Sonrasında William Osler 1903’te ek vakalarla hastalığı sistematik hale getirmiştir. 1951’ de William Dameshek, MPN sınıflandırmasına PV’ yi dahil etti. 2005 yılında ise PV tanısında önemli olan genetik mutasyonlar onaylanmıştır (7,8).

2.2.2. Polisitemi Vera Tanım ve Epidemiyoloji

Polisitemi vera, multipotent ve hematopoetik hücrelerden köken alan myeloproliferatif klonal bir hastalıktır. Morfolojik yapıları normal eritrosit, trombosit ve lökosit birikimine neden olur. Splenomegali, sık görülen bir fizik muayene bulgusudur ve tanıda yardımcı olur (9). Polisitemi vera, 2005 yılından itibaren tanımlanan janus-tipi tirozin kinaz (*JAK2*) geni pozitif MPN sınıfında yer almaktadır (10). Bu hastalıklar aşağıda tablo 2’ de belirtilmiştir.

Tablo 2. JAK2 pozitif MPN Sınıflandırılması

1- Polisitemi vera (PV)
2- Esansiyel trombositoz (ET)
3- Primer myelofibrozis (PMF)

Polisitemi vera etiyolojisi şu ana kadar yapılan çalışmalara rağmen kesin olarak bilinmemektedir. PV, genel olarak erişkin yaş grubu hastalığıdır ve ortanca yaşı 60’tır(11). Hastalığın çocuklarda görülme sıklığı oldukça düşüktür ve bu konuda çok az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar ışığında çocuklarda ve adolesan yaş grubunda PV insidansı 0,4-2,8/100.000’ dir. Farklı kaynaklarda farklı değerler görülebilmektedir (12,13). Hastalığın görülme sıklığı kadın ve erkek arasında benzerdir.

2.2.3. Polisitemi Vera Patofizyolojisi

Myeloproliferatif neoplazmlar, hematopoetik öncüler aracılığıyla sayıca artmış eritroid serileri ile karakterize multipotent bir hastalıklar dizisidir. MPN hastalık sınıfından olan PV' deki bu öncü hücreler eritropoetin olmadığı zamanlarda eritroid koloniler üretirler. İşte bu eritroid koloniler, *JAK2* proteinlerinin aktivasyonunu sağlayarak sinyal yolağı aktivasyonu sağlar (14).

JAK2 geni, 9. kromozomun p kolu üzerinde bulunur ve sitoplazmik tirozin kinazı kodlar. *JAK* homoloji 2 (*JH2*) negatif düzenleyici bir gendir. Bu gendeki mutasyon ise *JAK2* kinaz aktivitesini artırır. Bir hayvan çalışmasında, mutasyona uğramış *JH2* geni hayvanların kemik iliğine transfer edilmiş. Sonucunda hayvanlarda eritrositoz ve myelofibrozis meydana gelmiştir(15).

Myeloproliferatif neoplazmların genetik analizinde mutasyonların çoğu *JAK-STAT* yolağında meydana gelmiştir. Bu mutasyonlar PV' li hastalarda %90-95, ET ve PMF'li hastalarda %50-60 sıklığındadır (16).

Hastalığın patofizyolojisi moleküler bozuklukların keşfinden sonra daha iyi anlaşılır olmuştur. PV' deki mutasyonlar diğer MPN' lerle (ET ve PMF) karşılaştırıldığında daha homojendir. PV' de mutasyonların %97' si *JAK2 V617F* geni ile temsil edilir. *JAK2* ekzon 14' teki G' den T' ye gerçekleşen somatik nükleotid değişikliği 617. kodonda valin yerine fenilalanin gelmesiyle sonuçlanır (17). Bu değişim *JAK2*' yi yapısal anlamda aktive eder ve sonuç olarak artan fosforillenmiş substratlar myeloid hücrelerde meydana gelen sitokin cevabından sorumludur (18).

Bazı PV hastalarında %1-3 oranında *V617F* mutasyonu negatif sonuçlanabilmektedir (19). Hastalığın moleküler açıklamasını yapmak bu durumlarda mümkün olmamaktadır. Bilim insanları bu durumu açığa kavuşturmak için hastalar üzerinde çeşitli gen analizi çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda, *JAK2* ekzon 12 bölgesinde meydana gelen 37 farklı mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu mutasyon %8 oranında genç yetişkin ve çocuklarda tespit edilmiştir. Farklı olarak bu hastalarda eritrositoz *JAK2 - V617F* pozitif hastalardan daha baskındır. Genellikle hemoglobin ve hematokrit düzeyleri yüksekken eritropoetin düzeyleri düşüktür (20).

Trombopoetin, hematopoetik bir büyüme faktörüdür. İnterlökin-3 (IL-3) ile sinerjistik etkileşime girerek trombositlerle birlikte hematopoetik öncü hücre yapımında

görev almaktadır. Trombopoetin reseptöründeki azalma da PV' li hastalarda saptanan moleküler bozukluklardandır (21).

2006 yılında, *JAK2 V617F* negatif PMF' de somatik *MPLW515L* ekzon 10 mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyon 1544. Nükleotidde G-T geçişine ve 515. kodonda triptofan-lösin dönüşüne yol açmaktadır. MPN' lerde bulunan son sürücü mutasyon kalretikülin (*CALR*)' dir. *CARL* ve *MPL* mutasyonları istisnalar dışında PV' de yoktur. Sırasıyla ET' de %20-25 ve %3-4, PMF' de %20-25 ve %6-7 oranında görülür (22).

2.2.4. Polisitemi Vera Klinik Bulgular

Hastalar genellikle semptomsuz, rastlantısal ya da hafif semptomlarla gelirler. Ancak MPN hastalarının çok azında miyokard enfarktüsü, venöz tromboz, intrakranial kanama, koroner arter hastalığı gelişebilir (3). Hastaların %19-34' ünde vasküler tromboembolizm rapor edilmiştir(23).

Polisitemi veralı hastalarda özellikle tromboembolik olay gelişme riski yüksektir. Yıllar içinde hastalığın myelofibrozis, akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendroma dönüşme riski vardır. Bu durumlar ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (12). Sigara maruziyeti, hipertansiyon ve lökositöz koroner arter hastalığı gelişmesinden sorumlu risk faktörleridir. Ayrıca PV' li hastalarda meydana gelen tromboembolik olayların da sebepleridirler (19).

Hastalar sıklıkla duştan sonra kaşınma, ekstremitelerde uçlarında yanma (eritromelalji), dispeptik yakınmalar, yorgunluk, uykusuzluk, dikkatsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kilo kaybı gibi semptomlarla başvurur (24,25).

Splenomegali, hepatomegali, pletore, hipertansiyon sık karşılaşılan fizik muayene belirteçleridir (23).

2.2.5. Polisitemi Vera Laboratuvar Bulguları

Çocuklarda PV genetik mutasyonlar erişkinlerde olduğu gibi net tanımlanamamıştır. MPN' lerde olduğu bilinen somatik ve germ mutasyonlarıyla ilgili çok az çalışma bildirilmiştir. Ianotto ve arkadaşları, 20 yaş altı tam *JAK2* testi mutasyon analizi bildirilen 55 PV hastasında %24 *JAK2 V617F*, %2 *JAK2* ekzon -12

gen pozitifliği saptamıştır. *JAK2 V617F* mutasyonu PV' yi diğer polisitemi nedenlerinden ayırmada %99 spesifite ve %97 sensitiviteye sahiptir (7,11,26).

Genetik mutasyonların ortaya konmasıyla PV hastalığını tanımak kolaylaşmıştır. *JAK2 V617F* homozigot hastalarda hemoglobin ve lökosit seviyeleri daha yüksektir, trombosit sayısı daha düşüktür, kaşıntı daha az rastlanır (27,28).

Yanlış pozitif ve negatif mutasyonları ayırt etmek için hastalar eritropoetin testi ile değerlendirilir. Eritropoetin değeri PV hastalarında düşük beklenmektedir(26). Düşük eritropoetin düzeyi PV için %95 spesifiktir. Bununla birlikte yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve hiperürisemi görülebilir. Kemik iliği örneklemesinde ise hiperselüler eritroid ve megakaryosit hiperplazi görülür (29).

Myeloproliferatif neoplazmlarda kullanılan tanı ve tedavi çeşitliliğini ele alan çalışmalarda hekimler tarafından ilk tercih edilen tetkikler (*JAK2* geni mutasyon analizi ve eritropoetin testi) benzerlik göstermektedir. Buna rağmen ikinci basamakta istenen testler arasında farklılıklar görülmüştür (30). Bu farklılıklar öykü, fizik muayene bulguları ve hekim tercihlerinden kaynaklanmaktadır.

2.2.6. Polisitemi Vera Tanı Kriterleri

Polisitemi vera tanı kriterleri zaman içinde değişmekte ve gelişmektedir. Hala yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Çocuklarda PV, klinik ve laboratuvar bulguları açısından erişkin hastalarla benzer özellikler gösterir. Bu nedenle tanıda erişkin hastalarda kullanılan kriterler pediatrik yaş grubu için de kullanılmaktadır.

Kemik iliği incelemesi PV tanısı için önemli bir tetkiktir. Hastalarda klinik kontroller sırasında devam eden hemoglobin ve hematokrit yüksekliği, *JAK2* mutasyon varlığı, düşük eritropoetin düzeyi PV için birincil tanı tetkiklerimizdir. İlk tetkiklerdeki durumun sağlanması halinde kemik iliği incelenmelidir (23). Bu doğrultuda DSÖ 2016 PV tanı kriterleri Tablo 3' te verilmiştir (12,31).

Tablo 3. 2016 DSÖ PV Tanı Kriterleri

Major Kriterler
1- Hemogloblin >16,5 g/dl erkek, hemogloblin>16 g/dl kız veya Hematokrit>%49 erkek, hematokrit >48 kız veya (%25 ve fazlasında) artmış eritrosit kütleşi
2- Kemik iliğinde yaşa göre hiperselülerite ve pleomorfizm ile birlikte 3 serinin (eritrosit, granülosit, megakaryosit) myeloproliferasyonu
3- <i>JAK2V617F</i> veya <i>JAK2</i> ekson 12 mutasyon varlığı
Minör Kriter
1- Subnormal serum EPO düzeyi

Bu tabloya göre 3 majör ya da 2 majör ve 1 minör kriter birlikte olması PV tanısı koydurmaktadır.

Kemik iliği tetkiki olmaksızın sınıflandırılan bir başka tanı kriteri The British Committee for Standarts in Haematology (BCSH) 2007 'dir (23). BCSH kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 2007 BCSH Kriterleri

<i>JAK2</i> mutasyon pozitif PV	
A1	Hematokrit yüksekliği (erkeklerde %52, kızlarda %48) veya artmış eritrosit kütleşi (normalin %25 üzerinde artış)
A2	<i>JAK2</i> mutasyonu
<i>JAK2</i> mutasyon negatif PV	
A1	Eritrosit kütle artışı (normalin %25 üzerinde artış)
A2	<i>JAK2</i> mutasyon yokluğu
A3	Sekonder eritrositoz nedeni olmaması
A4	Splenomegali
A5	Hematopoetik hücrelerde edinilmiş genetik anormallik (BCR-ABL dışında)
B1	Trombositoz (>450.000 x10 ⁶ /L)
B2	Nötrofil yüksekliği (sigara için >12.500 x10 ⁶ / L, sigara içmeyen >10.000 x10 ⁶ / L)
B3	Radyolojik splenomegali varlığı
B4	Düşük serum eritropoetin düzeyi veya endojen eritroid koloni varlığı

JAK2 mutasyon pozitif hastalarda tanı A1 +A2 kriterleri sağlamalıdır. *JAK2* mutasyon negatif hastalarda ise A1+A2+A3 ve diğer A kriterlerinden herhangi biri ya da 2 B kriterinin sağlanması gerekmektedir (23).

William Osler' in tanımlamasından yola çıkarak oluşturulan farklı bir tanı kriteri de vardır. Polisitemi Vera Çalışma Grubu (PVSG)' nun oluşturduğu kriterler Tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5. Polisitemi Vera PVSG Tanı Kriterleri

A Kategorisi	B Kategorisi
A1- Eritrosit kitlesinde mutlak artış (Normal beklenen ortalamanın %25' inden yüksek, erkeklerde hematokrit>%60, kadınlarda hematokrit >%60)	B1-Trombositoz(>400.000/mikrolitre)
A2- Sekonder eritrositoz nedenlerinin bulunmayışı	B2- Nötrofili (>10.000/mikrolitre veya sigara kullananlarda>12.000/mikrolitre)
A3- Palpe edilebilen splenomegali	B3- Splenomegali (Ultrasonografi ile gösterilmiş)
A4- Klonal hematopoez (Anormal kemik iliği karyotip analizi)	B4- Düşük serum eritropoetin düzeyi veya, İn vitro kök hücre kültüründe anormal endojen eritroid koloni formasyonu

Polisitemi vera tanısı için A1+A2+ (A3 veya A4'ten biri) ya da A1+A2+ (B kategorisinden 2 kriter) yeterlidir. Tanı kriterleri zaman içinde yeni ölçütlerle yenilenmektedir.

2.2.7. Polisitemi Vera Tedavi

Polisitemi verada tedavinin amacı, gelişebilecek trombojenik komplikasyonların önüne geçerek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. İlk seçenek tedaviler aralıklı flebotomi ve düşük doz aspirindir. Flebotomi ile hematokrit seviyesini %45'in altına indirmek amaçlanmaktadır. Böylece tromboz ve embolilere bağlı ölümler önlenmektedir (19). Aspirin tedavisinin PV ve ET'ye bağlı vazomotor semptomları hafiflettiği bildirilmiştir (32).

Trombosit sayısı ile trombotik olaylar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu yüzden PV'li hastalarda kandaki trombosit düzeyini 400.000/mm³' ün altında tutmak amaçlanmaktadır (33).

Hidroksiüre, PV için sitoredüktif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Hastalığın lösemik transformasyon riskini azalttığına yönelik birçok çalışma mevcuttur (34). Bazı hastalar için hidroksiüre çeşitli toksisite veya tedavi direnci nedeniyle kullanılamamaktadır. Bu hastalarda İnterferon-a alternatif tedavi olarak öne çıkmaktadır (35).

2.3. ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ (ET)

Esansiyel trombositemi seyri, atmış vasküler hastalık, myelofibrozis ve akut myeloid lösemi (AML)'ye ilerleme ile karakterize bir MPN'dir (36). Hastalığa özgü klinik bulgu veya tanı yoktur. Diğer MPN'ler dışlanarak tanısı konur (37). *JAK2* mutasyonları ET'de sıklıkla ileri yaş, artmış hemoglobin, lökositoz, azalmış trombosit ve yüksek tromboz riski ile ilişkilidir. *CARL* ise genç yaş, erkek, artmış trombosit, düşük hemoglobin – lökosit değerleri ile ilişkilidir (22). Tedavi olarak PV ile benzerlik gösterir. Aspirin, hidroksiüre, interferon-a ve anagrelide ET tedavisinde kullanılan ajanlardandır (38).

2.4. POLİSİTEMİ ETİYOLOJİSİ

Polisitemi etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastaya, kliniğe ve öyküye göre çeşitli nedenler suçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre polisitemilerin %50'si idiyopatik saptanmıştır. Aynı çalışmada sigara içiciliği ve kronik akciğer hastalıkları sonucu gelişen polisitemi oranı %22,2 çıkmıştır (39). Kardiyak hastalıklar, renal hastalıklar, uyku apne sorunu, yüksekte yaşamak diğer az görünen nedenler arasındadır. Konjenital polisitemiler ise, 2-3 BPG eksikliği, çeşitli hemoglobinopatiler ve farklı genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (30).

2.5. POLİSİTEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Polisitemi genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte 20 yaş altında %0,1 oranında görülmektedir (40). Çocukluk çağında polisitemi insidansı ile ilgili kaynak bilgisi kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda sekonder polisitemilerin PV'ye göre daha erken yaşta görüldüğü ortaya çıkmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak erkek/kadın oranı birbirine yakın olmakla birlikte erkeklerde daha fazla görülmektedir (39). Polisiteminin prototip hastalığı olan PV'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 0,02-2,8 dir (41).

Sekonder polisitemilerin patofizyolojisinde farklı mekanizmalar rol oynar. Hipoksi ile uyarılan faktör (*hypoxia inducible factor*;HIF), bir oksijen algılayıcıdır. Renal tübül hücrelerinde yer alır. Eritropoezi ve eritropoetin üretiminde görev almaktadır. HIF, alfa ve beta alt birimlere sahiptir. Alfa hipoksi ilişkili, beta yapısal alt birimdir. HIF-A'nın 3 izo formu vardır (HIF1A, HIF2A, HIF3A). HIF1A proteinleri hipoksi ile artar. Normoksi ile bozular. HIF2A, esas eritropoetin düzenlenmesinde görevlidir (42).

Oksijen hemostazı, yaşam için son derece önemlidir. Oksijen varlığında HIF2A hidroksilasyona uğrar. Ardından ubikitin ligaz kompleksi tarafından bozunmaya uğrar. Bu bozunmada Von Hippel Lindau (*VHL*) geni görev alır. Ayrıca HIF inhibe edici faktör, HIF' in p300' e bağlanmasını engeller. P300, transkripsiyonel bir co-aktivatör' dür. Böylece eritropoetin HIF üzerindeki transkripsiyonel aktivasyonu azalır. Hipoksi anındaysa HIF2A'nın hidroksilasyonu azalır. HIF2A stabilizasyona uğrar. Daha sonra HIF kompleksi hipoksiye duyarlı eritropoetin genine bağlanır. Böylece transkripsiyonun devamı sağlanmış olur. Bu olay, hipoksi ilişkili edinsel polisitemilerin temelini oluşturur (30).

Bazı otozomal dominant (OD) kalıtılan kistik renal hastalıkların polisitemiye yatkınlıkla sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu hastalıklarda kistlerin stromal hücrelerinden kaynaklanan eritropoetin salınımı artmaktadır. Kistler çıkarıldığında eritrositoz da ortadan kalkmaktadır (43). Ayrıca EPO salgılayan tümörlerin de polisitemiye yol açtığı bildirilmiştir.

2.6. POLİSİTEMİ KLİNİK BULGULAR

Eritrositoz tanısında fizik muayene oldukça önemlidir. Ayrıntılı tıbbi öykü klinisyeni tanıya yönlendirmede yardımcı olur. Eritrositozda başvuru semptomları heterojendir. Hastalar, kardiyak, solunumsal ve abdominal belirtiler tarifleyebilirler. Tüm başvuran hastalarda sigara kullanımı ve maruziyeti sorgulanmalıdır. Kullandığı ilaçlar, hastalık geçmişi, yaşadığı yer kayıt altına alınmalıdır. Tam bir kardiyopulmoner muayene yapılmalıdır. Karın muayenesi organomegali açısından incelenmelidir. Eritropoetin üreten abdominal solid kitleler bazen fizik muayene ile fark edilebilmektedir. Nabız oksimetresi ile kanın oksijen doygunluğuna bakılmalıdır. Hipoksik hastalıklarda satürasyon %92' nin altındadır. Sekonder eritrositoza yol açan birçok hipoksi ilişkili nedenler için yol göstericidir (44).

Hastalar asemptomatik gelebildikleri gibi çok farklı semptomlarla da başvurabilmektedirler. Duş sonrası kaşıntı, eritromelalji, baş ağrısı, baş dönmesi sık başvuru nedenleridir. Ayrıca dispeptik yakınmalar, yorgunluk, miyalji de diğer başvuru sebepleridir (45).

2.7. POLİSİTEMİ LABORATUVAR BULGULARI

Polisitemi ile başvuran hastalarda ilk yapılacak tetkik tekrarlı tam kan sayımıdır. Sonrasında tetkikler tıbbi öykü ve fizik muayene bulgularına göre detaylandırılmalıdır (46).

Primer polisitemi tanısı genellikle diğer sekonder nedenlerin dışlanması ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle genetik mutasyonların araştırılmasına ihtiyaç duyulur. *EPOR*, *JAK* genlerinin mutasyon açısından analizi tanıda yardımcıdır. Ayrıca eritropoetin düzeyi primer polisitemide düşüktür. Sekonder polisitemiler ise normalin üzerinde eritropoetin düzeyinin yol açtığı kırmızı kan hücresi kitlesinde artış ile seyreden hastalıklardır. Bu iki gruba da dahil edilemeyen hastalar idiyopatik eritrositoz olarak adlandırılır. Bu bir dışlama tanısıdır (47).

Başlangıç tetkiklerinde; hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi, trombosit sayısı, eritropoetin düzeyi, biyokimya testi, kan gazı ölçümleri yapılır. Kemik iliği incelemesi, karyotipleme, genetik tetkikler ayırıcı tanı yapmak için kullanılan ileri tetkiklerdir. Hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi, trombosit sayısı, lökosit sayısı PV' de diğer eritrositoz nedenlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Eritropoetin düzeyi primer ve sekonder polisitemi ayırımı için kullanılır. Eritropoetin düzeyi, PV' de sekonder eritrositozlardan farklı olarak düşüktür (47,48).

Yüksek trombosit değerleri öncelikle MPN hastalıklarını akla getirmelidir. Kırmızı kan hücresi kitlesi ve sayısı, hemoglobin ve hematokrit sayısındaki artışlar PV'yi desteklemektedir. Polisitemide, periferik yayma genelde eritrositler normositer ve normokromik karaktere sahiptir ve blast içermez. Biyokimyasal testlerden LDH, ürik asit, vitamin B12 kullanılır. MPN hastalıklarında bu testler anormal yüksek saptanabilir. Ancak hastalığa spesifik değildir. Kemik iliği incelemesi anormal tam kan sayımı varlığında yapılmalıdır. Prognoz açısından yol göstericidir (49).

JAK2, *CALR*, *MPL* mutasyonları MPN hastalıkları dışlamak ve birbirinden ayırmak için kullanılır. PV, ET ve PMF' de farklı mutasyonların varlığı tanı koydurmaktadır (18).

2.8. POLİSİTEMİ AYIRICI TANI

Eritrositoz birçok hastalığın kliniğinde ortaya çıkabilen bir laboratuvar bulgusudur. Bu yüzden tedavi öncesinde etiyolojiye yönelik bir takım ayırıcı tanı tetkikleri yapılması gerekmektedir. Eritrositoz, basitçe primer veya sekonder olarak iki gruba ayrılabilir. Primer eritrositozda kusur kırmızı kan hücresi ve öncülerine özgüdür. Sekonder eritrositozda ise kırmızı kan hücresi dışındadır ve artmış eritropoetin ile ilişkilidir (50). Birincil basamak tetkiklerden sonra ayırıcı tanıya yönelik araştırmalar yapılmalıdır.

2.8.1. Primer Konjenital Eritrositoz

Primer ailesel ve konjenital polisitemi olarak bilinmektedir. *EPOR* genindeki (*ECYT1*) mutasyondan kaynaklanmaktadır. Bu gen eritropoetin reseptörünü kodlar. Gerçekleşen mutasyonlar, eritroid prekürsörlerinin eritropoetin aşırı duyarlılığına neden olur. Otozomal dominant kalıtılır. Ancak sporadik vakalar da vardır. Serum eritropoetin düzeyi normalin altındadır. Klinik semptomlar PV ile benzerlik taşımaktadır. Kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, platorik yüz en sık görülenleridir. Myelofibrozis ya da lösemiye ilerleme eğilimi genellikle yoktur (50). Tedavi için kesin bir klavuz yoktur. Semptomatik tedavi yöntemleri klinisyenlerce denenmektedir.

2.8.2. Sekonder Konjenital Eritrositoz

Konjenital polisitemilere, hipoksi ilişkili genetik defektler neden olur. Eritroid öncü hücrelerdeki intrinsik defektlerde hastalığın oluşmasına katkıda bulunur. Hücrelerde oksijen hemostazını sağlamak için çeşitli mekanizmalar vardır. Bu yolda farklı proteinler görev alır. Eritropoetin hipoksiye yanıt olarak üretilen proteinlerdendir. Kırmızı kan hücresi sayısını ve oksijen taşıma kapasitesini artırır. Bu proteinlerde meydana gelen mutasyonlar anormal hipoksi yanıtına neden olur.

Von Hippel Lindau (*VHL*), oksijen hemostazında görev alan bir başka proteindir. *VHL* genindeki mutasyonlar sekonder eritrositoza yol açar. Otozomal

resesif kalıttır. *VHL* ile ilgili ilk mutasyon Chuvash bölgesinde görülmüştür (51). Bu yüzden hastalık Chuvash polisitemisi olarak adlandırılmaktadır. Hastaların eritropoetin seviyeleri yüksektir ve semptomatiklerdir (52). Sıklıkla baş ağrısı, yorgunluk ve yüzde plethora eşlik eder (53).

Methemoglobin, oksijen bağlanmasını ve taşınmasını bozar. Bu durum kompanzatuvar eritrositoz ile sonuçlanır. Methemoglobinemi konjenital olarak ortaya çıkabilir. Otozomal dominant kalıttır (51).

Hemoglobinopatiler ve 2-3 BPG eksikliği de oksijen hemostazını bozan mutasyonlar sonucu görülen diğer konjenital eritrositoz nedenleridir.

2.8.3. Sekonder Edinsel Polisitemiler

Sekonder polisitemi nedenleri çok çeşitlidir. Kandaki eritropoetin artışına neden olan hastalıklar sekonder polisitemi ile sonuçlanır. Renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, serebellar hemanjiyoblastom gibi eritropoetin salgılayan tümörler ve anabolik ilaçlar sekonder polisitemiye yol açmaktadır. Aynı zamanda hipoksiye neden olacak birçok durum eritropoetin artışı ve polisitemi ile sonuçlanabilir.

Kandaki oksijen dokulara hemoglobine bağlanarak taşınır. Sigara maruziyeti sekonder polisitemilerin en sık nedenlerindedir. Sigara dumanındaki karbonmonoksitin, hemoglobine bağlanma kapasitesi oksijenden 200 kat daha fazladır. Bunun sonucunda dokulara oksijen sunumu azalır. Sonuçta hipoksi ilişkili polisitemi ortaya çıkar (54).

Yapılan bir araştırmaya göre yüksek hematokrit değerleri, erken yaş, erkek cinsiyet, alkol, sigara, testosteron tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Obstrüktif uyku apnesi uykuda oksijen satürasyonunun düşmesi ile karakterizedir. Obstrüktif uyku apneli hastalar çoğunlukla; yaşlı, obez ve erkek cinsiyettedir. Sonuçta hipoksiye bağlı sekonder polisitemi ortaya çıkar. Bir diğer hipoksemi nedeni kardiyopulmoner hastalıklardır. Sıklığı az da olsa polisitemi ile başvuran hastalarda kalp ve akciğer hastalıklarını akılda tutmak gerekmektedir (55).

2.8.4. İdiopatik Eritrositoz

İdiopatik eritrositoz (İE), mutlak polisiteminin olduğu ancak, primer ya da sekonder polisitemi sınıflandırmasına uymayan durumlar için kullanılır. Eritrosit artışına lökositoz veya trombositoz eşlik etmez. Bu yönüyle sekonder polisitemi ile benzerlik göstermektedir (56). Tanısı diğer polisitemi nedenlerinin dışlanması sonucu konulur. İtalya’da 10.000 sağlıklı kişide prospektif yapılan bir çalışmada İE sıklığı 1,1:1000 bulunmuştur. Patofizyolojisini açıklayacak bir mekanizma tanımlanamamıştır. Hastaların 1:3’ünde eritropoetin düşükken, 2:3’ünde normal ya da artmıştır. İE, tromboz ve neoplazm gelişme riski düşüktür. Tedavide flebotomi tartışmalıdır. Myelosüpresif tedavi tercih edilmemelidir (57,58).

2.9. TEDAVİ

Konjenital veya idiyopatik polisitemi tedavisine yönelik az sayıda veri vardır. Sekonder polisitemide tedavi etiyolojiye ve hastaya göre düzenlenmektedir. Etiyoloji aydınlatılınca, bu hastalarda ilk başvurulacak tedavi yöntemi nedeni ortadan kaldırmaktır. Diğer tedaviler fayda zarar durumuna göre seçilmelidir.

Yüksek hematokrit değerlerinde hiperviskoziteye bağlı tromboz ve iskemi görülebilir. Hematokrit değeri %54’ün üzerine çıktığında flebotomi önerilir (59). Diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş tromboz öyküsü, vasküler hastalığı olanlarda bu değer beklenmeyebilir. Hematokrit seviyesini %45’in altına indirmek polisitemi semptomlarını azaltmaktadır. Hedef, hematokrit değerini %45’in altında tutmaktır. Bu amaçla seçilmiş hastalara flebotomi işlemi uygulanmasında fayda vardır. Flebotomi haftada 2-3 kez tekrarlanabilir. Sonrasında tedavi tekrarı için hasta hematokrit sonuçlarıyla değerlendirilmelidir. Aspirin tedavisinin de polisitemide tromboz riskini 5-6 kat azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Aspirin hastaya ve klinisyen tercihinine göre tedaviye eklenir. Profilaktik olarak düşük doz kullanılmaktadır (46).

3. GEREÇ VEYÖNTEMLER

3.1. ETİK İZİN

Araştırmanın etik onayı 05.01.2022 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 nolu Etik Kurulu`ndan E2-22-1237 sayılı kararıyla alınmıştır.

3.2. VERİ TOPLAMA SÜRECİ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğine 2015-2021 yılları arasında polisitemi nedeniyle başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, ilk başvuru şikayeti gibi demografik özellikleri ile tam kan sayımı, biyokimya testleri, venöz kan gazı, ferritin, vitamin b12, eritropoetin, hemoglobin elektroforezi, c-reaktif protein (CRP), periferik yayma gibi laboratuvar ölçümleri, kardiyolojik, solunumsal ve radyolojik görüntülemeler (abdomen ultrasonografi, ekokardiyografi, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi), pulse oksimetre ölçümleri, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, tedavi durumları ve genetik mutasyonları geriye yönelik not edildi. Ayrıca maruziyeti ve endikasyon gereği yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonucu SPSS programına kaydedildi. Hastaların çocuk hematoloji kliniğine ilk başvuru anındaki klinik bilgileri ve son başvurusundaki klinik bilgileri değerlendirildi. Son bir yıldır hastaneye başvurmeyen hastaların son durumu hakkında bilgi otomasyon sistemindeki numara aranarak ailelerden öğrenildi.

3.3. ARAŞTIRMA TİPİ

Bu araştırma kesitsel vaka kontrol çalışmasıdır.

3.4. ARAŞTIRMA EVRENİ

Araştırma evrenini 2015-2021 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğine polisitemi nedeniyle başvuran 18 yaş altı genetik analizi yapılmış olan hastalar oluşturmaktadır. Yenidoğan dönemi hastalar (0-

1 ay) çalışmamıza alınmamıştır.

3.5. ARAŞTIRMA KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 2015-2021 yılları arasında polisitemi nedeniyle başvuran 1 ay-18 yaş arası en az iki başvurusu olan, hemogloblin değeri yaş ve cinsiyete göre %95 persentilin üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir. Daha öncesinde eritrosit transfüzyonu almış, başvuru esnasında enfeksiyon veya ağır dehidratasyon tablosunda olan, verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.6. ARAŞTIRMA İÇİN KULLANILAN TANI KRİTERLERİ

Araştırma için seçilen polisitemili hastalar 2016 DSÖ güncel polisitemi tanı kriterine göre belirlenmiştir. Polisitemi tanımlaması için hemogloblin sınır değeri yaşa ve cinsiyete göre erkeklerde >16,5 g/dl, kızlarda >16,0 g/dl olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda primer polisitemiler içerisinde yer alan PV tanısı için 2016 DSÖ polisitemi Vera tanı kriteri kullanılmıştır. Tanı kriterleri majör ve minör kriterler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Tablo 6' da tanı kriterler

Tablo 6. Polisitemi Vera Tanı Kriterleri

Major Kriterler	Minör <kriterler
Hemogloblin >16,5 g/dl erkek, hemogloblin>16 g/dl kız veya Hematokrit >%49 erkek, hematokrit >48 kız veya (%25 ve fazlasında) artmış eritrosit kütlesi	Subnormal serum eritropoetin düzeyi
Kemik iliğinde yaşa göre hiperselülerite ve pleomorfizm ile birlikte 3 serinin (eritrosit, granülosit, megakaryosit) myeloproliferasyonu	
JAK2V617F veya JAK2 ekson 12 mutasyon varlığı	

Polikliniğimize başvuran hastaların Polisitemi Vera tanısı alabilmeleri için 3 majör ya da 2 majör ve 1 minör kriteri karşılaması yeterlidir.

3.7. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER

Hastaların polisitemi etiyojisine yönelik yapılan tetkikler: Tam kan sayımı “Siemens ADVIA 2120’i” cihazında çalışıldı. Biyokimya parametreleri ve C-reaktif protein (Crp) “Siemens Atellica CH 930 Analyzer, United States” cihazında çalışıldı. Genetik tetkikler *JAK2*, *MPL VE CALR* gen analizi “Sanger Sequencing, United Kingdom” cihazında çalışılmıştır.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için gruplar arasında normal dağılım gözlenmediğinden ortanca ve uç değerler, birim sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Ayrı iki başvuru arasındaki farklılıkları inceleyebilmek için Paired Samples Test, gruplar arası karşılaştırmalarda, sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Spearman testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

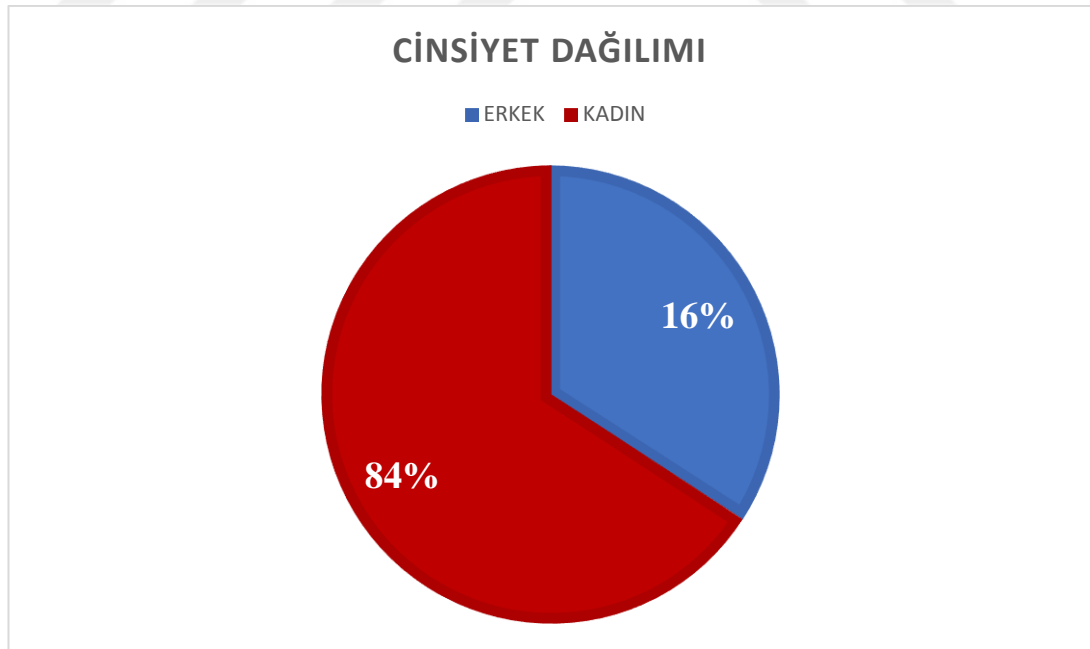
4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

2015-2021 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğine polisitemi nedeniyle başvuran 18 yaş altı 800 hasta kayıt sistemi üzerinden tarandı. Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Hastaların 101' i (%84,2) erkek, 19' u (%15,8) kızdı (Şekil 1). Cinsiyet ile hemoglobin 1.başvuru ($p<0.001$) ve 2.başvuru ($p<0.001$) arasında anlamlı fark saptandı.

Hastaların ilk başvuru anındaki ortalama yaşı erkekler için 15 (min:2-maks:19) yıl, kızlar için 10 (2-16) yıl, tüm hastalar için 15 (2–19) yıl olarak hesaplandı. Yaş ile hemoglobin 1.başvuru anında anlamlı pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptanırken ($p<0.001$, $r: 0.524$), 2.başvuru anında anlamlı pozitif yönde zayıf kuvvette korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r: 0.447$).

Takip süresi hastalar için en az 10 ay, en fazla 89 ay ve ortalama takip süresi 32.98 (± 18.4) aydı.



Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

4.2. KLİNİK BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan hastaların klinik olarak başvuru sebebinin en sık rutin kontrol amacıyla başvuran asemptomatik hastalar olduğu görüldü (n=53, %44,1). Diğer başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre baş ağrısı (n=14,% 11,7), kaşıntı, kızarıklık, döküntü (n=12, % 10), karın ağrısı (n=12,%10), çarpıntı (n=7,% 5,8), göğüs ağrısı (n=4, %3,3), baş dönmesi -presenkop (n=4,% 3,3), kanama, ekimoz, peteşi (n=4, %3,3), halsizlik, güçsüzlük (n=3,%2,5), terleme n=2, %1,7), ağırlık fazlalığı (n=3,%2,5), nefes darlığı (n=1, %0,8), boyunda şişlik (n=1, %0,8) şeklinde bulundu. Hastaların başvuru şikayetine göre sayısı ve yüzdesi Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Başvuru şikayetleri

BAŞVURU ŞİKAYETİ	HASTA SAYISI (n)	HASTA YÜZDESİ (%)
Asemptomatik	53	44,1
Baş ağrısı	14	11,7
Kaşıntı, döküntü	12	10
Karın ağrısı	12	10
Çarpıntı	7	5,8
Göğüs ağrısı	4	3,3
Baş dönmesi – presenkop	4	3,3
Kanama, ekimoz, peteşi	4	3,3
Halsizlik, güçsüzlük	3	2,5
Terleme	2	1,7
Toplam	120	100

Çalışmamızdaki hastalarda sigara içmeyenler (n=61, %50,8), sigara içenler (n=21, % 17,5), pasif içiciler (n=38, % 31,7) şeklindedir. Sigara içenlerin tamamı erkek hastaydı. Pasif içicilerden 35’i erkek, 3’ü kızdı. Sigara içme durumu ile hemoglobin değerleri arasında 1.başvuru (p: 0.6522) ve son başvuru (p: 0.409) anında anlamlı fark saptanmadı.

4.3. EK HASTALIK

Çalışmamız dahilindeki hastaların eşlik eden hastalıkların sorgulamasında 53 hastada (%44,1) özellik yok iken, ek hastalık yüzdesi en fazla olan hastalık astım (n=14, %11,7) olarak saptanmıştır. Ayrıca 2 hasta (%1,7) yüksekte yaşadığını söylemiştir. Çalışmamızdaki hastaların eşlik eden hastalıkları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Eşlik eden hastalık, Hasta Sayısı ve Yüzdesi

EŞLİK EDEN HASTALIK	HASTA SAYISI(n)	HASTA YÜZDESİ (%)
Özellik yok	53	44,1
Astım	14	11,6
Böbrek hastalığı	10	8,3
Vitamin b12 eksikliği	7	5,8
Kbb hastalığı*	7	5,8
Serebral palsi+eoilepsi	6	5,0
Kalp kapak hastalığı	5	4,1
Diyabetes Mellitus	4	3,3
Konjenital kalp hastalığı	3	2,4
<i>MTHFR</i> gen mutasyon varlığı	2	1,7
Hemoglobinopati (HBZ11)	1	0,8
Hereditör sferositoz	1	0,8
Esansiyel trombositemi	1	0,8
Pulmoner hipertansiyon	1	0,8
Tümör	1	0,8
Kc hastalığı**	1	0,8
Ağır skolyoz	1	0,8
Diğer	2	1,7
Toplam	120	100

*Kc Hastalığı: Karaciğer Hastalığı

Çalışmamız dahilindeki hastaların soygeçmiş sorgulanmasında 73'ünde ek hastalık yok iken (%60,8), 10'unda polisitemi (%8,3), 21'inde sigara içme öyküsü (%17,5) mevcuttu.

Çalışmamıza dahil olan 120 hastaya polisitemi nedeniyle verilen tedaviler incelendiğinde 111 hasta (%92,5) tedavisiz takip edilmiş olup, flebetomi (n=2, %1,6), asetilik salisilik asit (n=5, %4,2), flebetomi + asetilik salisilik asit (n=2, %1,7) olarak bulunmuştur. Hastalara verilen tedavilerin hasta sayısı ve yüzdesi Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Polisitemi Tedavisi Sayı ve Yüzdeleri

TEDAVİ	SAYI (n)	YÜZDE (%)
Tedavisiz İzlem	111	92,5
Flebotomi	2	1,6
Asetilik Salisilik Asit	5	4,2
Flebotomi + Asetilik Salisilik Asit	2	1,7

Çalışma kapsamında tanı ve tedavi amaçlı 1 hastaya (%0,8) sadece kemik iliği aspirasyonu, 4 hastaya (%3,4) kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmıştır. Hastaların kemik iliği aspirasyon sonucu normoselüler olarak raporlanmıştır ve biyopsi sonuçlarında neoplazm saptanmamıştır.

4.4. LABORATUVAR BULGULARI

Tüm hastalarda 1. başvuru anında hemoglobin ortanca değeri 17,0 g/dl (14,3-23,1), erkeklerde ortanca hemoglobin değeri 17,1 g/dl (14,3-23,1), kadınlarda 16,2 g/dl (14,8-22) bulundu. 2.başvuru anındaki ortanca hemoglobin değeri tüm hastalar için 16,9 g/dl (12,9-22,3), erkeklerde 17,0 g/dl (13,7-22,3), kadınlarda ise 15,6 g/dl (12,9-17,2) idi.

Beyaz küre sayısı 1. başvuru anında tüm hastalarda ortanca değeri $7,31 \times 10^9/l$ (4,36-13,73), erkeklerde $7,16 \times 10^9/l$ (4,5-13,50), kadınlarda ise $8,14 \times 10^9/l$ (4,36-13,73) idi. 2.başvuru anındaki Wbc sayısının tüm hastalarda ortanca değeri $6,88 \times 10^9/l$ (4,03-13,27), erkeklerde $6,80 \times 10^9/l$ (4,03-10,56), kadınlarda $8,0 \times 10^9/l$ (5,33-13,27) hesaplandı.

Hastaların 1.başvuru anındaki hematokrit ortanca değeri tüm hastalar için %49,25 (40,8-71,9) iken erkeklerde bu değer %49,90 (40,8-71,9), kadınlarda %47,30 (41,1-68,4) idi. Tüm hastaların 2.başvuru anındaki hematokrit değerleri ise ortanca değeri %49,2 (37,2-69,9), erkeklerde %49,6 (39,0-69,9), kadınlarda ise %45,7 (37,2-53,0) idi.

Kırmızı küre sayısı tüm hastalarda 1.başvuru anında ortanca değeri $5,81 \times 10^{12}/l$ (4,70-8,77) iken, erkeklerde bu değer $5,90 \times 10^{12}/l$ (4,70-8,77), kadınlarda $5,60 \times 10^{12}/l$ (4,78-7,60) idi. 2.başvuru anındaki kırmızı küre sayısı ortanca değeri ise tüm hastalarda $5,71 \times 10^{12}/l$ (4,30-8,77), erkeklerde $5,78 \times 10^{12}/l$ (5,0-8,77), kadınlarda $5,44 \times 10^{12}/l$ (4,30-5,80) olarak kaydedildi.

Ortalama eritrosit hacmi (MCV), 1.başvuru anında tüm hastalar için ortanca değeri 84,45 fl (72,8-96,8), erkeklerde 84,50 fl (72,8-96,8), kadınlarda ise 84,30 fl (75,7-90,4) idi. 2.başvuru anındaki MCV ortanca değerli tüm hastalar için 85,2 fl (72,2-94,4), erkeklerde 85,0 fl (73,0-94,4), kadınlarda 86,2 fl (72,2-94,2) idi.

Trombosit sayısı 1.başvuru anında tüm hastalar için ortanca değeri $268 \times 10^9/l$ (78-826), erkeklerde $260 \times 10^9/l$ (78-826), kadınlarda ise $288 \times 10^9/l$ (135-485) hesaplandı. 2. Başvuru anında Plt sayısı ortanca değeri tüm hastalarda $265 \times 10^9/l$ (87-347), erkeklerde $257 \times 10^9/l$ (87-347), kadınlarda ise $298 \times 10^9/l$ (126-554) idi.

Çalışmaya dahil olan hastaların 1.başvuru ve son başvuru anında; beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p: <0.05, her biri için). Kırmızı küre ve trombosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:> 0.05, her biri için). İlk ve son başvuru arasındaki hemogram parametrelerinin karşılaştırılması için p değeri ayrı ayrı hesaplandı. İki başvuru anındaki hemogram parametreleri aşağıda Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hemogram Parametreleri

Hemogram parametreleri	Erkek (Median)	Kadın (Median)	Tüm hastalar (Median)	P Değeri
Hemoglobin 1.başvuru	17,1 g/dl (14,3-23,1)	16,2 g/dl (14,8-22)	17,0 g/dl (14,3-23,1)	P<0.05
Hemoglobin 2.başvuru	17,0 g/dl (13,7-22,3)	15,6 g/dl (12,9-17,2)	16,9 g/dl (12,9-22,3)	P<0.05
Beyaz küre 1.başvuru	7,16 x10 ⁹ /l (4,5-13,50)	8,14 x10 ⁹ /l (4,36-13,73)	7,31x10 ⁹ /l (4,36-13,73)	P<0.05
Beyaz küre 2.başvuru	6,80 x10 ⁹ /l (4,03-10,56)	8,0 x10 ⁹ /l (5,33-13,27)	6,88x10 ⁹ /l (4,03-13,27)	P<0.05
Hematokrit 1.başvuru	%49,9 (40,8-71,9)	%47,30 (41,1-68,4)	%49,25 (40,8-71,9)	P<0.05
Hematokrit 2.başvuru	%49,6 (39,0-69,9)	%45,7 (37,2-53,0)	%49,2 (37,2-69,9)	P<0.05
Kırmızı küre 1.başvuru	5,90 x10 ¹² /l (4,70-8,77)	5,60 x10 ¹² /l (4,78-7,60)	5,81x10 ¹² /l (4,70-8,77)	p>0.05
Kırmızı küre 2.başvuru	5,78 x10 ¹² /l (5,0-8,77)	5,44 x10 ¹² /l (4,30-5,80)	5,71x10 ¹² /l (4,30-8,77)	p>0.05
MCV* 1.başvuru	84,50 fl (72,8-96,8)	84,30 fl (75,7-90,4)	84,45 fl (72,8-96,8)	P<0.05
MCV* 2.başvuru	85,0 fl (73,0-94,4)	86,2 fl (72,2-94,2)	85,2 fl (72,2-94,4)	P<0.05
Trombosit 1.başvuru	260 x10 ⁹ /l (78-826)	288x10 ⁹ /l (135-485)	268x10 ⁹ /l (78-826)	p>0.05
Trombosit 2.başvuru	257x10 ⁹ /l (87-347)	298x10 ⁹ /l (126-554)	265x10 ⁹ /l (87-347)	p>0.05

*MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Biyokimya tetkikleri incelendiğinde iki başvuru anında laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 4 (%3,3) hastanın normalin üzerindeydi, diğer hastalarda normaldi (LDH Normal: <350 U/l). Ürik asit değeri iki başvuru anında 50 hastada (%41) normalin üzerindeyken, 70 hastada (%59) normaldi (Ürik asit Normal: <5 mg/dl). Transaminaz değerlerine bakıldığında AST değerleri iki başvuruda da tüm hastalarda normaldi (AST Normal: <50 U/l). ALT değeri ilk başvuruda 8 (%6) hastada normalin üzerindeydi, 112 hastada (%94) normal sınırlar içindeydi. 2.başvuru anında ALT değeri 14 (%11) hastada normalin üzerindeyken, 106 (%89) hastada normaldi (Alt Normal: <50 U/l). Üre değerleri her iki başvuru anında normal sınırlar içindeydi (Üre Normal: <40 mg/dl). Kreatinin değerleri ilk başvuru anında 2 (%1) hastada normalin üzerindeyken 2. Başvuru anında tüm hastalarda normal sınırlardaydı (Kreatin Normal: <0.5 mg/dl).

İlk başvuru anında ferritin ortanca değeri 38 mikrogram/l (5,2-212), erkekler için ferritin değeri 40 mikrogram/l (5,2-212), kadınlar için bu değer 18,40 mikrogram/l (7,0-94) idi. 2.başvuru anında ise tüm hastalarda ferritin ortanca değeri 42 mikrogram/l (5-203), erkekler için 44 (6-203), kadınlar için 28 (5-140) bulundu.

Vitamin b12 ortanca değeri ilk başvuruda katılımcıların tamamında 303 ng/l (115-1500), erkeklerde 302 ng/l (115-734), kadınlarda 305 ng/l (185-1500) iken; 2.başvuruda katılımcıların vitamin b12 ortanca değeri tamamında 328 ng/l (140-1187), erkeklerde 327 ng/l (140-1187), kadınlarda 332 ng/l (217-722) bulundu.

Eritropoetin değerleri incelendiğinde ilk başvuru anında 5 (%4) hastada normalin altında, kalan 115 (%96) hastada normal ya da normalin üzerinde bulundu. 2.başvuruda ise 3 (%2) hastada normalin altında, 117 (%98) hastada normal ya da normalin üzerindedir. Tüm hastaların hemoglobin ve eritropoetin değerleri arasında 1.başvuru anında (p: 0.778, r: 0.026) ve 2.başvuru anında (p: 0.487, r: 0.064) korelasyon saptanmadı (Eritropoetin Normal: 3,5-17,6 U/l).

İlk başvuru anında eritropoetin değeri normalin altında olan 5 hastanın yaşlarının ortanca değeri 15 (min:9-maks:16) yıldır ve hastaların 3'ü erkek 2'si kızdır. Hastaların hemoglobin ortanca değeri ilk başvuruda 16,4 (14,8-17,7) g/dl iken son başvuruda 16,2 (13-17,9) g/dl bulundu. Kırmızı kan hücre sayısı ortanca değeri 5 hastada ilk başvuru anında $6 \times 10^{12}/l$ (5-6,8) iken son başvuruda ortanca değer $5,5 \times 10^{12}/l$ (5,3-6,9)'a geriledi. Hastaların trombosit ve lökosit değerleri normal aralıktaydı (beyaz küre normal: $4,5-11,5 \times 10^9/l$, trombosit normal: $<400 \times 10^9/l$). Hastaların eritropoetin değerleri ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: >0.05). Hemoglobin değerleri arasında iki başvuru anında anlamlı fark saptandı (p: <0.05). Trombosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05). Genetik mutasyon analizi sonucunda 5 hastada mutasyon saptanmadı. Hastaların abdomen ultrasonografilerinde splenomegali izlenmedi.

Hastaların biyokimya parametreleri incelendiğinde iki başvuru anında; LDH, ürik asit, vitamin B12 ve eritropoetin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05 , her biri için). ALT ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p: <0.05 , her biri için). Biyokimyasal parametreler Tablo 1'li Tablo 12 ve Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 11. Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal Parametreler	1. başvuru (n)		2. başvuru (n)		P değeri
	Normal	Normalin üstü	Normal	Normalin üstü	
LDH	n=116, (%96,7)	n=4, (%3,3)	n=116, (%96,7)	n=4, (%3,3)	p>0.05
Ürik asit	n=70, (%59)	n=50, (%41)	n=70, (%59)	n=50, (%41)	p>0.05
AST	n=120, (%100)	n=0	n=120, (%100)	n=0	
ALT	n=112, (%114)	n=8, (%6)	n=106, (%89)	n=14 (%11)	P<0.05
Üre	n=120, (%100)	n=0	n=120, (%100)	n=0	P>0.05
Kreatin	n=118, (%99)	n=2, (%1)	n=120, (%100)	n=0	p>0.05

Ldh Normal: <350 U/l, Ürik asit Normal: <5 mg/dl, Alt Normal: <50 U/l Üre Normal: <40 mg/dl, Kreatin Normal: <0.5 mg/dl

Tablo 12. Hormonal Parametreler

Hormonal Parametreler	1.Başvuru (n)			2.Başvuru(n)			P değeri
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
Eritropoetin	n=5 (%4)	n=114 (%95)	n=1 (%1)	n=3 (2)	n=116 (%97)	n=1 (%1)	p>0.05
Vitamin B12	n=18 (%15)	n=101 (%84)	n=1 (%1)	n=7 (%6)	n=111 (%92)	n=2 (%2)	p>0.05
Ferritin	n=2 (%2)	n=118 (%98)	n=0	n=4 (%3)	n=116 (%97)	n=0	P<0.05

Ferritin Normal: 10-322 mcg/l, Epo Normal: 3,5-17,6 U/l, Vit. B12 Normal: 200-911 ng/l

Tablo 13. Eritropoetin değeri normalin altında olan 5 hastanın bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	1.başvuru	2.başvuru	P değeri
Cinsiyet	n=3 (erkek) n=2 (kız)		
Yaş	15 (min:9-max:16)		
Hemoglobin	16,4 g/dl (14,8-17,7)	16,2 g/dl (13-17,9)	P<0.05
Beyaz Küre	7x10 ⁹ /l (5,1-9,6)	8,2x10 ⁹ /l (4,9-11,9)	P<0.05
Trombosit	274x10 ⁹ /l (251-354)	330x10 ⁹ /l (209-394)	p>0.05
Genetik Mutasyon	Saptanmadı	Saptanmadı	
Splenomegali	Yok	Yok	

C-reaktif protein (CRP) değeri ilk başvuruda 3 (%2) hastada pozitif. Bu değerler enfeksiyon ile ilişkili değildi. 2. başvuru anında tüm hastaların C-reaktif protein değerleri negatifti.

Çalışmamızdaki tüm hastaların periferik yayma değerlendirmesi iki başvuru anında da normal olarak değerlendirildi.

Çalışma süresince hastalardan *JAK2*, *MPL*, *CALR* genleri mutasyon analizi yapıldı ve genetik mutasyon saptanmadı.

Çalışmamızda 1 hastanın hemoglobin elektroforezi HbA 56,8 [D] % 96 - 99 HbA2 3,2, Z11 zone %40.0 sonuçlandı. Denatüre hemoglobin varyantlığına (HBZ11) bağlı sekonder polisitemi olarak değerlendirildi. Aspirin tedavisi başlandı. Diğer hastaların hemoglobin elektroforezleri normal sonuçlandı

Katılımcıların 25' inde (%20) venöz kan gazı ölçümlerinde methemoglobin değeri normalin üzerindeydi (Methemoglobin normal: <%1,5). Yine katılımcılardan 3 (%2) hastanın laktat değeri normalin üzerindeydi, 117 (%98) hastada kan gazı laktat değerleri normaldi (Laktat normal: <4 mmol/l). Hastaların bakılan satürasyon ölçümlerinde 2 hastanın sırasıyla O2 satürasyonları %79 ve %77 ölçüldü (Satürasyon normal:>%92). Bu hastaların ikisinde de konjenital kalp defekti mevcuttu. Biri çift çıkışlı tek ventrikül diğeri pulmoner atrezik kalp hastalığı ile takipli hastalar idi. Katılımcıların kan gazı değerlerinde 1.başvuru ve 2.başvuru anında methemoglobin, laktat ve satürasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05).

4.5. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Ekokardiyografik görüntülemelerde 106 (%88) hastanın kardiyak incelemesi normal sonuçlandı. 5 (%4) hastanın kalp kapak hastalığı, 5 (%4) hastanın ventrikül hipertrofisi, 1 hastanın pulmoner hipertansiyonu, 1 hastanın çift çıkışlı tek ventrikülü, 1 hastanın pulmoner atrezisi, 1 hastanın atrial izomerizmi vardı. Bu kardiyak bulgular takip süresince değişiklik göstermedi ve 2 başvuru anında da benzerdi.

Akciğer grafisi ilk başvuru anında 112 (%93) hastanın normal olarak değerlendirildi. 3 (%3) hastada hiler dolgunluk, 3 (%3) hastada vasküler dallanma artışı, 2 hastada kronik akciğer değişiklikleri, görüldü. 2.başvuru anında 118 (%98) hastanın akciğer grafisi normal sonuçlandı. Hastaların hiler dolgunluk ve vasküler

dallanma artışı bulguları kayboldu. 2 (%2) hastanın kronik değişiklikleri devam ediyordu.

Abdomen ultrasonografi sonuçlarında 85 hastanın (%70,8) sonucu normal olup, 18 hastada hepatosteatoz (%15), 6 hastada (%5) splenomegali, 8 hastada renal kist (%6,4), 2 hastada asplenizm (%1,7), 1 hastada (%0,8) hidronefroz saptanmıştır.

Sigara içenlerde özellikle obstrüktif bulguları saptamak için yapılan solunum fonksiyon testinde yalnızca 2 hastanın (%1,7) FVC: %69, FEV1: %69/73 FEV1/FVC:100 ve FVC: %56-59, FEV1: %65-69, FEV1/FVC: 117 bulunmuştur. İki hasta da astım ile takipli hastalardı.

Görüntüleme bulguları, hasta sayısı ve yüzdeleri Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Görüntüleme bulguları, hasta sayısı ve yüzdesi

Görüntüleme Türü	Bulgular	Hasta Sayısı (n)		Hasta Yüzdesi (%)	
		İlk başvuru	Son başvuru	İlk başvuru	Son Başvuru
EKOKARDİYOGRAFI	Normal	106	106	88	88
	Kapak patolojisi	5	5	4	4
	Ventrikül hipertrofisi	5	5	4	4
	Pulmoner hipertansiyon	1	1	0,8	0,8
	Çift çıkışlı tek ventrikül	1	1	0,8	0,8
	Pulmoner atrezi	1	1	0,8	0,8
	Sol atrial izomerizm	1	1	0,8	0,8
	Toplam	120	120	100	100
Abdomen Ultrasonografi	Normal	85	85	71	71
	Hepatosteatoz	18	18	15	15
	Renal kist	8	8	6,5	6,5
	Splenomegali	6	6	5	5
	Aspleni	2	2	1,7	1,7
	Hidronefroz	1	1	0,8	0,8
	Toplam	120	120	100	100
Akciğer Grafisi	Normal	112	118	92	98
	Hiler dolgunluk	3	0	3	0
	Vasküler dallanma artışı	3	0	3	0
	Kronik değişiklikler	2	2	2	2
	Toplam	120	120	100	100

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 1'i esansiyel trombositemi, 57'si (%47,5) sekonder polisitemi ve 62'si (%51) idiyopatik polisitemi ile izlenmiştir. Tüm hastalar için izlem sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Hastaların iki başvuru anları karşılaştırıldığında hemogloblin değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür ($p:<0.05$).



5. TARTIŞMA

Polisitemi, DSÖ en son tanımlamasına göre hemoglobinin değerinin erkeklerde >16,5 g/dl, kızlarda >16,0 g/dl olmasıdır. Polisitemi, çocukluk çağında patolojik bir neden sonucu artan hemoglobin ve hematokrit değerlerine karşı eritrosit sayısında ve kitlesindeki artışı tanımlar (60). Polisitemi genellikle yaş ilerledikçe ortaya çıkmaktadır. Çocukluk ve adolesan döneminde polisitemi çok nadir görülmektedir (2,3). Erken yaşta tanı konulmayan ve takipsiz kalan hastalar ilerleyen yaşlarda Hiperviskoziteye bağlı komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu yüzden erken yaşta tanı almak ve polisitemiyi kontrol altında tutmak olası komplikasyonları önleme ve hayat kalitesini artırma açısından önemlidir. Hastaların tedavi yaklaşımı kliniğe ve hekim yaklaşımına göre değişkenlik gösterir. Tedavide flebotomi ve aspirin tercih edilmekle birlikte tedavisiz izlem de seçenekler arasında yer almaktadır.

Çocukluk çağı polisitemisi ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Kontras tarafından 1970 yılında yapılan bir çalışmada hematokrit değeri yüksek 15 yenidoğanın 10'u erkek 5'i kızdı (erkek/kız: 2/1) (60). Lee ve ark. çalışmasında ise eritrositozun erkek ve kadın oranı 1' e yakın olarak belirtilmiştir (61). Bizim çalışmamızdaki hastaların ise 101' i (%84,2) erkek, 19' u (%15,8) kızdı. Cinsiyet ile hemoglobin 1.başvuru ($p<0.001$) ve 2.başvuru ($p<0.001$) arasında anlamlı fark saptandı. Bu farklılık adolesan döneminde erkeklerde hormonal aktiviteden dolayı eritrositozun daha çok görülmesi ve kızlarda menstrüel kanama nedeniyle polisitemi gelişme ihtimalinin düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların ilk başvuru anındaki ortanca yaşı erkekler için 15 (min:2-maks:19) yıl, kızlar için 10 (2-16) yıl, tüm hastalar için 15 (2–19) yıl olarak hesaplandı. Yaş ile hemoglobin 1.başvuru anında anlamlı pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptanırken ($p<0.001$, $r: 0.524$), 2.başvuru anında anlamlı pozitif yönde zayıf kuvvette korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r: 0.447$). Sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen Ianotto ve ark. bir çalışmasında polisitemisi olan 20 yaş altı hastaların yaş ortalaması 12 yıl olarak saptanmıştır (12). 2015 yılında Hofmann tarafından yapılan bir diğer çalışmada polisitemili hastaların ortanca yaşı 16 yıl bulunmuştur (62). Bulunan bu değerler bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Polisitemi sıklığının yaş ilerledikçe arttığını ve çocuklarda ikinci dekattan itibaren görülmeye

başlandığını düşündüğümüzde bu sonuçlar çalışmamızı desteklenmiş olmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların klinik olarak başvuru sebebi değişkenlik gösterdi. Başvuru nedeninin en sık asemptomatik olduğu görüldü (n=53, %44,1). Diğer başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre baş ağrısı (n=14, % 11,7), kaşıntı, kızarıklık, döküntü (n=12, % 10), karın ağrısı (n=12,%10), çarpıntı (n=7,% 5,8), göğüs ağrısı (n=4, %3,3), baş dönmesi -,presenkop (n=4,% 3,3), kanama, ekimoz, peteşi (n=4, %3,3), halsizlik, güçsüzlük (n=3,%2,5), terleme n=2, %1,7), ağırlık fazlalığı (n=3,%2,5), nefes darlığı (n=1, %0,8), boyunda şişlik (n=1, %0,8) şeklinde bulundu. Kucine bir çalışmasında ET ve PV' li hastaların %50' sinin asemptomatik olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada diğer semptomlar arasında baş ağrısı, karın ağrısı, yorgunluk, pletore ve kaşıntı da rapor edilmiştir (63). Gelen ve ark. Kocaeli' de yaptıkları 26 hastanın yer aldığı başka bir polisitemi çalışmasında ise hastaların en sık baş ağrısı semptomu ile başvurduğu bildirilmiştir. Karın ağrısı ve pletore de çalışmanın diğer sık başvuru nedenlerindedir (64). Bizim bulduğumuz başvuru semptomları ile yapılan iki araştırmadaki semptomlar benzerlik sağladı. Bu semptomların benzer çıkması; artan hemoglobin değeri ile polisitemi semptomlarının hiperviskoziteye bağlı ortaya çıkması ve benzer mekanizmaları içermesi olabilir.

Sigara içme, her geçen gün çocuklar arasında yaygınlaşmaktadır. Sigara içmekle dokulardaki oksijen miktarı azalır. Dokulardaki eritropoetin miktarı artar. Sonuç olarak eritrosit ve hemoglobin değerleri de artar. Sigara maruziyeti sekonder polisitemi nedenleri arasındadır. Öner ve ark. yaptıkları bir çalışmada 2019-2020 yılları arasında 13-18 yaşları arasındaki polisitemili 98 erkek hastayı inceledi. Sigara maruziyet oranı yüksek bulundu (%53). Çalışmamızdaki hastalar sigara içmeyenler (n=61, %50,8), içenler (n=21, %17,5), pasif içicilerden (n=38, % 31,7) oluşmaktaydı. Sigara maruziyet oranı %49 bulundu. Sigara içenlerin tamamı erkek hastaydı. Pasif içicilerden 35' i erkek, 3' ü kadın hastaydı. Sigara maruziyeti ile hastaların hemoglobin değerleri arasında ilk ve son başvuru anında anlamlı fark saptanmadı. Bu duruma sekonder polisitemiyi etkileyen birden fazla faktör olması ve erkek hastaların ergenlik döneminde değişen hormonal dengeleri sebep olmuş olabilir (65,66).

Sekonder polisiteminin etiyolojisinde eritropoetin artışıyla giden durumlar ve hipoksi ilişkili hastalıklar önemli yer tutmaktadır. Polisitemi ile takip edilen hastalarda

anamnez alınırken ayırıcı tanı açısından hastanın özgeçmiş, ek hastalıkları, yaşadığı yer sorgulanmalıdır (42,44). Bizim çalışmamızda katılımcıların ek hastalık varlığı sorgulandığında; 53 hastada (%44,1) özellik yok iken, en sık görülen ek hastalık astım (n=14, %11,7) olarak saptanmıştır. 14 hastada (%11,6) astım, 10 hastada (%8,3) böbrek hastalığı, 9 hastada (%8,3) kardiyak hastalık, 4 hastada (%3) Diabetes mellitus, 2 hastada (%1,6) *MTHFR* gen mutasyonu, 1 hastada (%0,7) herediter sferositoz, 1 hastada (%0,7) esansiyel trombositemi, 1 hastada (%0,7) yolk salk tumörü, 1 hastada (%1) karaciğer hastalığı görülmüştür. Ayrıca 2 hasta da (%1,7) yüksek irtifada yaşadığını bildirmiştir. Wille ve ark. çalışmalarında sekonder polisitemilerin kronik kalp ve akciğer hastalıkları ile ilişkili hipoksiye bağlı ortaya çıkabildiğini raporlamıştır. Ayrıca eritropoetin salgılayan tümörler ve böbrek hastalıklarının da eritropoetin artışına neden olarak sekonder polisitemiye yol açtığını bildirmişlerdir (67). HbA1c ile polisitemi ilişkisini açıklayan bir erişkin çalışmasında Ren ve ark. artmış eritrositlerin HbA1c' nin artmasında pozitif etkisi olduğunu belirtmiştir (68). Bu durum çalışmamızdaki diabetes mellitus hastasının polisitemi ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Yüksek irtifada yaşamının hipoksi ilişkili eritropoetin sayısını artırarak sekonder polisitemiye neden olduğunu biliyoruz. Sincan ve ark. Erzurum'da yaptıkları bir çalışmada 1900 metrede yaşayan hastaların hemoglobin değerlerini incelemişlerdir, 180 hastanın 176' sında (%97,8) polisitemi saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda ise 2 hasta yüksek irtifada yaşadığını bildirmiştir. Bu çalışmalar ışığında polikliniğe polisitemi şikayeti ile gelen hastanın anamnezi ayrıntılı şekilde sorulmalıdır. Özgeçmiş, yaşadığı şehir, kasaba, ek hastalık ve alışkanlık bilgileri kaydedilmelidir. Sekonder polisitemi açısından ileri incelemeler bu bilgilere uygun şekilde ilerletilmelidir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik gösterse de bir kısmı erişkin yaş grubunu kapsadığı için pediatrik yaş grubu için yeterince bilgimiz yoktur ve daha çok çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Çalışmamızdaki tüm hastalarda 1. başvuru anında hemoglobin ortanca değeri 17,0 g/dl (14,3-23,1), erkeklerde ortanca hemoglobin değeri 17,1 g/dl (14,3-23,1), kızlarda 16,2 g/dl (14,8-22) bulundu. Son başvuru anındaki ortanca hemoglobin değeri tüm hastalar için 16,9 g/dl (12,9-22,3), erkeklerde 17,0 g/dl (13,7-22,3), kızlarda ise 15,6 g/dl (12,9-17,2) idi. İlk ve son başvuru anında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Bu farklılık negatif yöndeydi. Hastaların polisitemiye

neden olan altta yatan hastalıklarında düzelme görülmesi sonucu veya hastaların çoğunun idiyopatik polisitemi ile izlendiği için hemoglobin değerlerinin zamanla normale yaklaşmış olması bu durumun nedeni olabilir. Çalışmamızda toplam 4 hastaya takipleri sırasında flebotomi uygulanmıştır. Flebotomi tedavisi, polisitemili hastalarda risk grubuna göre seçilir. Tromboz riski yüksek veya tromboza yatkınlık sağlayacak hastalığı olanlarda flebotomi ve aspirin tercihen kullanılmaktadır. Bizim 2 hastamız sadece flebotomi ve 2 hastamız da flebotomi+ düşük doz aspirin tedavisi almaktaydı. Hastaların hemoglobin değerlerindeki bu farklılığa flebotominin etkisini görebilmek için daha uzun süreli ve daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ree-Pallikan ve ark. çalışmalarında polisitemi üzerine farklı tedaviler ile flebotomiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında hastaların tekrarlayan flebotomi tedavisinin ardından hedef hematokrit değerine daha hızlı ulaştığını (3-6 ay) göstermiştir (70). Ancak bu çalışma da erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır.

Eritropoetin, polisitemi ayırıcı tanısında ilk basamak tetkik olma özelliğini taşımaktadır. Primer ve sekonder ayırımı yapmak için kullanılır. Primer polisitemilerde eritropoetin değeri normalin gdayken, sekonder polisitemilerde normal ya da normalin üzerindedir. Bizim çalışmamızda eritropoetin değeri ilk başvuru anında 5 hastanın (%4,1) normalin altındaydı. Bu hastaların hemoglobin değerleri ilk başvuru anında 16,4 (14,8-17,7) g/dl, son başvuru anında ise 16,2 (13-17,9) g/dl bulundu. Eritropoetin değeri düşük olan hastalarda hemoglobin değerleri arasında iki başvuru sırasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ancak eritropoetin değeri ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Son başvuru da ise eritropoetin değeri 3 (%2,5) hastanın normalin altındaydı. Bu hastaların beyaz küre, trombosit, vitamin b12 ve ferritin değerleri her iki başvuru anında da normaldi. LDH değerlerinde son başvuru anında artış yoktu, transaminaz değerleri normaldi. Abdomen ultrasonografilerinde 2 hastada hepatosteatoz izlendi. Hastaların sırasıyla böbrek hastalığı, diabetes mellitus, vitamin B12 eksikliği, cerebral palsi vardı. Takip süreleri boyunca tedavi almadan izlenen hastalarda neoplazm gelişmedi. Beyaz küre, Vitamin b12, LDH ve trombosit sayıları PV hastalarında yüksek seyreder (71). Trombosit ve splenomegali PV için tanısal bulgulardır (72). Bizim çalışmamızda hastaların trombosit değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) ve hastaların başvuru anında splenomegalisi yoktu. Polisitemi

vera tanısı için hastaların daha uzun süreli takibi daha doğru sonuçlar alabilmek için gereklidir.

Polisitemide genetik mutasyon analizi önemlidir. Çocuklarda nadir görülmesine rağmen PV, ET ve diğer MPN'lerin polisitemiden ayırmak için mutasyon analizlerine ihtiyaç duymaktayız. *JAK2*, *MPL* ve *CALR* bu hastalıkların patogenezinin sorumlu genlerdir (22). Çakmak ve ark. yaptıkları çalışmada *JAK2* mutasyon analizinin öncelikli tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (73). Kristan ve ark. Sloven ailelerinde yaptıkları bir çalışmada polisitemi ile takip edilen ailelerin genetik analizleri (39 farklı gen için) yapılmıştır. Sloven popülasyonda ortaya çıkan iki anlamlı genden biri *JAK2* genidir (74). Biz de çalışmamıza *JAK2*, *MPL* ve *CALR* genlerini dahil ettik. Çalışmamıza dahil olan hastaların 2 başvuru anında herhangi bir genetik mutasyona saptanmadı. Bu sonuca MPN'lerin pediatrik yaş grubunda insidansının az olması ve bizim çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olmaması ve takip süremizin daha kısa olması neden olmuş olabilir. Ülkemizdeki genetik çeşitliliği düşünürsek daha uzun süreli, hasta sayısının daha çok ve farklı genlerin çalışıldığı çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Polisitemi nedeni araştırılırken sekonder nedenler arasında böbrek hastalıkları, kardiyak hastalıklar, akciğer hastalıkları yer almaktadır. Bu hastalıkların tespitini yapmak polisitemiyi kontrol altına almak için esastır. Çünkü hiperviskoziteye bağlı vasküler komplikasyonlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Shih ve ark. çalışmalarında abdomen ultrasonografi ve tomografinin böbrek ve karaciğer patolojilerini tespit etmede öneminden bahsetmişlerdir (75). Başka bir çalışmada Zhang ve ark. polisiteminin sekonder risk faktörlerini araştırırken çalışmalarında spirometre ve göğüs tomografisinden faydalanmışlardır(76). Biz ise çalışmamızda sekonder polisitemi nedenlerini araştırırken hastaların ekokardiyografi, akciğer grafisi, abdomen ultrasonografi tetkik sonuçlarını inceledik. İnceleme sonucunda 14 hastada (%11) kardiyak hastalık, 9 hastada (%8,3) renal kistik hastalık, 1 hastada (%1) hidronefroz, 1 hastada ağır skolyoz olduğunu gördük. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız ışığında polisitemi ile izlenen hastalarda görüntüleme yöntemlerinin ayırıcı tanıda önemi ve gerekliliği unutulmamalıdır.

Çalışmamıza dahil olan 120 hastaya polisitemi nedeniyle verilen tedaviler incelendiğinde 111 hasta (%92,5) tedavisiz takip edilmiştir. Hastalardan 2'si flebotomi (%1,6), 5'i asetilik salisilik asit (%4), 2'si flebotomi + asetilik salisilik asit (%1,7) tedavileri ile takip edilmiştir. Bu tedavi tercihleri klinisyen ve hastanın kliniğine göre oluşturulmuştur. Tedavi açısından bir algoritma bu zamana kadar geliştirilmemiştir, hastalar risk grubuna göre seçilmektedir. Polisitemiyi yönetebilmek için komplikasyonların bilinmesi gerekmektedir. Polisitemi ile birlikte viskozite artar. Tromboembolik komplikasyon riski oluşur. Tromboembolik olayları önlemek için düşük doz aspirin tedavisi kullanılmaktadır. Buna yönelik yapılan kontrollü randomize çalışmalarda kardiyovasküler sebebe bağlı ölümlerin ve trombovenöz komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Flebotomi tedavisi hematokrit ve viskoziteyi azaltır. Hedef hematokrit seviyesi %45-50 seviyeleridir. Bu hematokrit seviyelerinde kardiyovasküler olay ve tromboz riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(77). Landolfi ve ark. çalışmalarında aspirin tedavisinin polisitemi komplikasyonlarını önlemedeki faydalarından bahsetmiştir (78). Barbui ve ark. çalışmalarında flebotomi tedavisinin polisitemideki önemini vurgulamaktadır (79).

Çalışmamızın diğer retrospektif çalışmalar gibi kısıtlamaları mevcuttur. Sonuçları değerlendirirken bu durum dikkate alınmalıdır. Hasta sayımız 120 olmasına rağmen 2015-2021 yılları arasındaki 2 başvuru anındaki değerleri çalışmamıza dahil ettiğimiz için hastaların bir kısmı (22 hasta) takibine devam etmemiştir ve bu hastaların poliklinik kayıtlarına ulaşılammıştır. Bu hastaların laboratuvar değişiklikleri ya da herhangi bir hastalık ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir. Hematoloji polikliniklerimize başvuran hastalar içinden en küçük yaşa sahip hasta 2 yaşındadır. Bunun sebebi merkezimizdeki hastaların ilk 1 ay içinde yenidoğan polikliniğinde izleniyor olmasıdır. Bu yüzden konjenital polisitemi ve familial polisitemili hastaları yakalayamamış olabiliriz. Çalışmamıza dahil olan hastaların takip süresi hastalar için en az 10 ay, en fazla 89 ay ve ortalama takip süresi 32.98 (\pm 18.4) aydı. Polisitemi genelde sinsi ilerleyen ve komplikasyonları uzun dönemde ya da erişkin yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. Bu yüzden hasta takip süresini pediatrik yaş grubunda uzun tutamadığımız için ileri yaşlarda oluşabilecek MPN' leri göremiyor olmamız ve takibini yapamıyor olmamız bir diğer kısıtlılık basamağımızdır. Bu kısıtlamaların olmaması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların özellikleri

önceden belirlenmeli, uzun süreli, hasta sayısı fazla ve çok merkezli olmalıdır.

Sonuç olarak, polisitemi pediatrik yaş grubunda nadir görülmesine rağmen önemli komplikasyonları olan bir durumdur. Bu yüzden polisitemiyi tanımak, rölatif nedenleri dışladıktan sonra ayırıcı tanısını yapmak polisitemiyi kontrol altına almak için büyük öneme sahiptir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 1'i esansiyel trombositemi, 57'si (%47,5) sekonder polisitemi ve 62'si (%51) idiyopatik polisitemi ile izlenmiştir. Hastalarımızda herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir ve izlemlerinde hemoglobün değerlerinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Ayırıcı tanıda tıbbi öykü, ek hastalık, soygeçmiş, klinik durum, laboratuvar tetkikleri, görüntülemeler ve genetik analizler bize yardımcı olur. Çalışmamızda ortaya çıkan polisitemi etiyojisini açıklayan sekonder polisitemi nedenlerini kontrol altına almak, tedavi etmek ve yakından izlemek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hayati öneme sahiptir.

6. SONUÇ

- 1- Çalışmamıza 2015-2021 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğine polisitemi nedeniyle başvuran 18 yaş altı 120 hasta dahil edildi.
- 2- Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın 101' i (%84,2) erkek, 19' u (%15,8) kızdı.
- 3- Cinsiyet ile hemoglobin 1.başvuru ($p<0.001$) ve 2.başvuru ($p<0.001$) arasında anlamlı fark saptandı.
- 4- Hastaların ilk başvuru anındaki ortalama yaşı tüm hastalar için 15 (2–19) yıl, erkekler için 15 (min:2-maks:19) yıl, kızlar için 10 (2-16) yıl olarak hesaplandı.
- 5- Yaş ile hemoglobin 1.başvuru anında anlamlı pozitif yönde orta kuvvette korelasyon saptanırken ($p<0.001$, $r: 0.524$), 2.başvuru anında anlamlı pozitif yönde zayıf kuvvette korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r: 0.447$).
- 6- Takip süresi hastalar için en az 10 ay, en fazla 89 ay ve ortalama takip süresi 32.98 (± 18.4) aydı.
- 7- Çalışmamıza dahil olan 53 hasta (%44,1) başvuru anında asemptomatikti. En sık başvuru şikayeti baş ağrısıydı ($n=14$, % 11,7).
- 8- Çalışmamızdaki hastalarda sigara içmeyenler ($n=61$, %50,8), içenler ($n=21$,%17,5), pasif içiciler ($n=38$, % 31,7) şeklindeydi. Sigara içenlerin tamamı erkek hastaydı. 35 erkek, 3 kız hasta pasif içiciydi.
- 9- Sigara maruziyeti ile hemoglobin değerleri arasında 1.başvuru ($p: 0.6522$) ve son başvuru ($p: 0.409$) anında anlamlı fark saptanmadı.
- 10- Hastaların ek hastalık sorgulamasında 53 hastada (%44,2) özellik yok iken, ek hastalık yüzdesi en fazla olan hastalık astım ($n=14$, %11,7) olarak saptanmıştır.

- 11- Çalışmamızda dahil olan hastalardan 111 hasta (%92,5) tedavisiz takip edilmiş olup, 2 hasta flebotomi (%1,6), 5 hasta asetilik salisilik asit (%4,2), 2 hasta flebetomi + asetilik salisilik asit (n=2, %1,7) tedavisi almıştır.
- 12- Çalışma kapsamında tanı ve tedavi amaçlı 1 hastaya (%0,8) sadece kemik iliği aspirasyonu, 4 hastaya (%3,4) kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonuçlarında neoplazm saptanmamıştır.
- 13- Tüm hastalarda 1. başvuru anında hemoglobin ortanca değeri 17,0 g/dl (14,3-23,1) olup, erkeklerde ortanca hemoglobin değeri 17,1 g/dl (14,3-23,1), kızlarda 16,2 g/dl (14,8-22) bulundu.
- 14- İkinci başvuru anındaki ortanca hemoglobin değeri tüm hastalar için 16,9 g/dl (12,9-22,3), erkeklerde 17,0 g/dl (13,7-22,3), kızlarda ise 15,6 g/dl (12,9-17,2) bulundu.
- 15- Çalışmaya dahil olan hastaların 1.başvuru ve son başvuru anında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptandı (p: <0.05).
- 16- Hastaların eritropoetin değerleri ilk başvuru anında 5 (%4) hastada normalin altında, 115 (%96) hastada normal ya da normalin üzerinde bulundu.
- 17- Çalışmamızın son başvuru anında 3 (%2) hastada eritropoetin değeri normalin altında, 117 (%98) hastada normal ya da normalin üzerindedir.
- 18- Hemoglobin ve eritropoetin değerleri arasında 1.başvuru anında (p: 0.778, r: 0.026) ve son başvuru anında (p: 0.487, r: 0.064) korelasyon saptanmadı.
- 19- Çalışmamızdaki tüm hastaların periferik yayma değerlendirmesi iki başvuru anında da normal olarak sonuçlandı.
- 20- Çalışma süresince herhangi bir hastada iki başvuru anında genetik mutasyon saptanmadı.

- 21- Katılımcıların kan gazı değerlerinde 1.başvuru ve son başvuru anında methemoglobin, laktat ve satürasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p: >0.05).
- 22- Çalışmaya katılan hastaların ekokardiyografik görüntülemesi sonucunda 14 hastada (%11) kardiyak hastalık, abdomen ultrasonografik görüntüleme sonucunda 9 hastada (%8) renal kistik hastalık, 1 hastada (%1) hidronefroz, akciğer grafi incelemesinde 1 hastada (%1) ağır skolyoz saptandı.
- 23- Çalışmamıza dahil edilen hastaların 1'i esansiyel trombositemi, 57'si (%47,5) sekonder polisitemi ve 62'si (%51) idiyopatik polisitemi ile izlenmiştir.
- 24- Hastalarımızın izleminde bir komplikasyon görülmemiş ve hemoglobin düzeylerinde düşme gözlenmiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev.* 2016 Nov 1;30(6):453–9.
2. Şen Bozkurt E., Kiraz A., Erdoğan M., Korkmaz S. Polisitemi ile Takipli Hastalarda Genetik Mutasyon Test Sonuçlarının Retrospektif Analizi. *Journal of Anatolian Medical Research.* 2022; 7(3): 64-71.
3. Cario H. Childhood polycythemia/erythrocytoses: Classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. Vol. 84, *Annals of Hematology.* 2005. p. 137–45.
4. Elbayiyev S., Çakır U. Neonatal Polisitemi ve Hiperviskozite Sendromu. *aktid.* 2022; 31(2): 82-86.
5. Arcasoy M. Konjenital ve Edinsel Polisitemiler: Tanı, Patogenez ve Tedavi. 2002. <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/konjenital.pdf>
6. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood.* 1991 Feb 1;77(3):419-34.
7. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. Vol. 35, *Leukemia.* Springer Nature; 2021. p. 3339–51.
8. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2190-8.
9. Spivak JL. Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. Vol. 100, *Blood.* 2002. p. 4272–90.
10. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jan 1;8(1).
11. Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. Vol. 15, *Current Hematologic Malignancy Reports.* Springer; 2020. p. 141–8.
12. Ianotto JC, Curto-Garcia N, Laueranova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019 Jul 31;104(8):1580–8.
13. Palandri F, Mora B, Gangat N, Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol.* 2021 Jan;100(1):11-25.
14. Kralovics R, 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.
15. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12

- mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007 Feb 1;356(5):459-68.
16. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood.* 2014 May 29;123(22).
 17. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: From diagnosis to therapy. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020. p. 1–16.
 18. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine.* 2013 Dec 19;369(25):2379–90.
 19. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: From diagnosis to therapy. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020. p. 1–16.
 20. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review. Vol. 86, *American Journal of Hematology.* 2011. p. 668–76.
 21. Moliterno AR, Siebel KE, Sun AY, Hankins WD, Spivak JL. A novel thrombopoietin signaling defect in polycythemia vera platelets. *Stem Cells.* 1998;16 Suppl 2:185–92.
 22. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016 Jan 1;91(1):50–8.
 23. Büyükaşık Y, Ali R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: Diagnosis, clinical course, and current management. Vol. 48, *Turkish Journal of Medical Sciences.* *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences;* 2018. p. 698–710.
 24. Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician.* 2004 May 1;69(9):2139-44.
 25. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of myeloproliferative neoplasms (MPN): Diagnostic and therapeutic perspectives. *Cells.* 2021 Dec 1;10(12).
 26. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Dec 1;95(12):1599–613.
 27. Michiels JJ, Bernema Z, van Bockstaele D, de Raeve H, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathologie Biologie.* 2007 Mar 1;55(2):92–104.
 28. Erdinc B, Ramachandran P, Boris A (June 02, 2020) Polycythemia Vera Presenting With Normal Hemoglobin and Hematocrit: A Rare Variant. *Cureus* 12(6): e8404.

29. Lupak O, Han X, Xie P, Mahmood S, Mohammed H, Donthireddy V. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2020 Feb 1;80.
30. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. Vol. 35, *Leukemia.* Springer Nature; 2021. p. 2166–81.
31. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Vol. 8, *Blood cancer journal.* 2018. p. 15.
32. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019 Jan 1;94(1):133–43.
33. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine.* 2013 Jan 3;368(1):22–33.
34. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jan 1;8(1).
35. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, Ritchie E, Silver RT, Kessler C, Winton E, Finazzi MC, Rambaldi A, Vannucchi AM, Leibowitz D, Rondelli D, Arcasoy MO, Catchatourian R, Vadakara J, Rosti V, Hexner E, Kremyanskaya M, Sandy L, Tripodi J, Najfeld V, Farnoud N, Papaemmanuil E, Salama M, Singer-Weinberg R, Rampal R, Goldberg JD, Barbui T, Mesa R, Dueck AC, Hoffman R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood.* 2019 Oct 31;134(18):1498-1509.
36. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5128–33.
37. Finazzi G, Harrison C. Essential Thrombocythemia. *Semin Hematol.* 2005 Oct 1;42(4):230–8.
38. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:215-21.
39. Nguyen E, Harnois M, Busque L, Sirhan S, Assouline S, Chamaki I, Olney H, Mollica L, Szuber N. Phenotypical differences and thrombosis rates in secondary erythrocytosis versus polycythemia vera. *Blood Cancer J.* 2021 Apr 15;11(4):75.
40. Cario H, McMullin MF, Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. Vol. 88, *Annals of Hematology.* 2009. p. 713–9.
41. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med.* 2004 Aug;256(2):161–5.

42. Victor R, Gordeuk David W, Stockton Josef T, Prchal. Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Haematologica* 2005; 90:109-116
43. Pejčić T, Hadzi-Džokić J, Marković B, Naumović R. Resolving erythrocytosis and hypertension after open surgical extirpation of giant renal cyst measuring 30 cm: Case report. *Ren Fail*. 2011 Mar;33(2):249–51.
44. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol. 192, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2020. p. E913–8.
45. Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2139-44.
46. McMullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:629-35.
47. Usman M, Bilwani F, Kakepoto GN, Adil SN, Sajid R, Khurshid M. Polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis: comparison of clinical and laboratory parameters. *J Pak Med Assoc*. 2004 May;54(5):249-51.
49. Busque L, Porwit A, Day R, Olney HJ, Leber B, Éthier V, et al. Laboratory investigation of myeloproliferative neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian MPN group. Vol. 146, *American Journal of Clinical Pathology*. Oxford University Press; 2016. p. 408–22.
50. Mallik N, Das R, Malhotra P, Sharma P. Congenital erythrocytosis. Vol. 107, *European Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 29–37.
51. McMullin MF. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 28;12(8):1151.
52. Maran J, Prchal J. Polycythemia and oxygen sensing. *Pathologie Biologie*. 2004 Jun 1;52(5):280–4.
53. Sergeeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, Sokol L, Prchal JF, Prchal JT. Congenital Polycythemia in Chuvashia. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2148–54.
54. Agbariah N, Rovó A. Breaking Stereotypes: Polycythemia Secondary to Shisha Smoking in a Middle-Age Swiss Woman. *Acta Haematol*. 2022 Nov 1;145(6):650–4.
55. Nguyen CD, Holty JEC. Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? *Respir Med*. 2017 Sep 1; 130:27–34.
56. Pearson TC, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. *Pathologie Biologie*. 2001 Jan 1;49(2):170–7.
57. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006 Sep 1;19(3):471–82.
58. McMullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:629-35.

59. Messinezy M, Pearson TC. Apparent polycythaemia: diagnosis, pathogenesis and management. Vol. 51, *European Journal of Haematology*. 1993. p. 125–31.
60. Kontras SB. Polycythemia and hyperviscosity syndromes in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1972;19(4):919–33.
61. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. Vol. 26, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2015. p. 297–302.
62. Hofmann I. Myeloproliferative neoplasms in children. Vol. 8, *Journal of Hematopathology*. Springer Verlag; 2015. p. 143–57.
63. Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. Vol. 15, *Current Hematologic Malignancy Reports*. Springer; 2020. p. 141–8.
64. Aylan Gelen S, Sarper N, Zengin E, Tahsin İ, Azizoğlu M. Clinical Characteristics of Pediatric Patients with Congenital Erythrocytosis: A Single-Center Study. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2022 Apr 1;38(2):366–72.
65. Öner N, Şahin G, Yeşil Ş, Kurucu Bilgin B, Çapkinoğlu E, Kılıcı AC, et al. Relationship Between Smoking and Secondary Polycythemia in Adolescents. *Van Medical Journal*. 2022;29(2):207–11.
66. Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels. Vol. 38, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2017. p. 220–54.
67. Wille, K., Sadjadian, P., & Griesshammer, M. (2019). Differenzialdiagnose der Erythrozytose – Ursachen und klinische Bedeutung. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 144, 128 - 135.
68. Ren Q, Lv X, Yang L, Yue J, Luo Y, Zhou L, et al. Erythrocytosis and performance of HbA1c in detecting diabetes on an oxygen-deficient plateau: A Population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Apr 1;105(4): E1612–20.
69. Sincan G., Sincan S., Topdağı Ö., Yüksel B., Erdem F., Yıldırım R. 1900 METRE RAKIMDA HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN OLGULARIN ETYOLOJİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2020; 53(3): 221-224.
70. van de Ree-Pellikaan C, de Kreuk A, Schaar CG, et al. Treatment strategies for polycythemia vera: Observations in a Dutch "real-world" cohort study. *Eur J Haematol*. 2019;103(5):453-459.
71. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut*. 1989 Dec;59(6):493-500.
72. Bai J, Ai L, Zhang L, Yang FC, Zhou Y, Xue Y. Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2-mutated polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1116-21.

73. Cakmak HM, Kartal O, Kocaaga A, Bildirici Y. Diagnosis and genetic analysis of polycythemia in children and a novel EPAS1 gene mutation. *Pediatr Neonatol*. 2022 Nov 1;63(6):613–7.
74. Kristan A, Gašperšič J, Režen T, Kunej T, Količ R, Vuga A, et al. Genetic analysis of 39 erythrocytosis and hereditary hemochromatosis-associated genes in the Slovenian family with idiopathic erythrocytosis. *J Clin Lab Anal*. 2021 Apr 1;35(4).
75. Shih LY, Wang ML, Fu JF. Simultaneous occurrence of multiple aetiologies of polycythaemia: Renal cell carcinoma, sleep apnoea syndrome, and relative polycythaemia in a smoker with masked polycythaemia rubra vera. *J Clin Pathol*. 2000;53(7):561–4.
76. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, Make BJ, Wade RC, Wells JM, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 1;21(1).
77. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. Vol. 11, Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc.; 2016. p. 342–7.
78. Landolfi R, Di Gennaro L, Novarese L, Patrono C. Aspirin for the control of platelet activation and prevention of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: Current insights and rationale for future studies. Vol. 32, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2006. p. 251–9.
79. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, Masciulli A, Rambaldi A, Vannucchi AM. No correlation of intensity of phlebotomy regimen with risk of thrombosis in polycythemia vera: Evidence from european collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera and cytoreductive therapy in polycythemia vera clinical trials. Vol. 102, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2017. p. e219–21.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Beytullah ŞANTAFLIOĞLU
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu :
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II-Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2018) (Öğrenimi ikili anlaşma ile Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde tamamlamıştır.)
Ankara Atatürk Lisesi (2006-2010)
Keçiören Kalaba İlköğretim Okulu (2000-2006)
Altındağ Yeşilöz İlköğretim Okulu (1998-2000)

III-Unvanları

Doktor – 2018

IV-Mesleki deneyim

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
SUAM (2018-2019)
Fatsa Devlet Hastanesi (2017-2018)

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI-Bilimsel İlgi Alanları

- 1- Evaluation of Appropriate Use of Pediatric Fresh Frozen Plasma in A Tertiary Care Hospital, 2021, Yardımcı Araştırmacı
- 2- Analysis of Fresh Frozen Plasma Utilization Indications in Children: An Audit of A Tertiary Care Hospital in Turkey, 2022, Yardımcı Araştırmacı
- 3- The Impact of Childhood and Parental Vaccination on SARS-CoV-2 Infection Rates in Children, 2022, Yardımcı Araştırmacı
- 4- Skorbüt Hastalığı Olgu Sunumu, 2022, 4. Uluslararası Dr. Behçet Uz Çocuk Kongresi, Poster Sunumu)

VII-Bilimsel Etkinlikler

- 1- Ocak 2020 Ankara, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi-NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
- 2- Şubat 2021 Ankara, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği, “ÇİYAD (Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Eğitimleri), Katılımcı
- 3- Aralık 2021 Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı, Katılımcı
- 4- Proje Döngüsü Yönetimi Ulusal ve Uluslararası Fonlar, 2022 Eğitimi, Ankara, Katılımcı
- 5- 4. Uluslararası Dr. Behçet Uz Çocuk Kongresi, 2022, İzmir, Katılımcı
- 6- Çocuk Radyoloji Direkt Grafi Kurs Programı, 2022, Ankara, Katılımcı
- 7- 10. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi, 2022, Ankara, Katılımcı

9. EKLER

EK-1: HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:	CİNSİYETİ:
KABUL NO:	YAŞI:
DOĞUM TARİHİ:	BAŞVURU TARİHİ:
ADRESİ:	TELEFON NO:
BAŞVURU NEDENİ:	KULLANDIĞI İLAÇ:
ÖZGEÇMİŞ:	SOYGEÇMİŞ:
TEDAVİ: ALİŞKANLIĞI:	SİGARA İÇME
FİZİK MUAYENE:	
LABORATUVAR: (İLK VE SON BAŞVURULAR İÇİN AYRI AYRI)	
1. Tam kan sayımı: (Wbc: hgb: hct: rbc: plt:)	
2. Biyokimya (Ast: Alt: Ürik asit: Ldh:)	
3. Kan gazı: ph: pCO2: metHgb: laktat:	
4. Crp:	
5. Gen analizi: JAK2: CALR: MPL:	
6. Hormon düzeyleri: Eritropoetin: ferritin: vitamin b12:	
7. Periferik yayma:	
8. Hemoglobin elektroforezi:	
9. Ekokardiyografi:	
10. Akciğer grafî:	
11. Abdomen ultrasonografi:	
12. Oksijen Saturasyonu:	
13. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi:	

EK-2: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1237 No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nden "Çocuk Hematoloji Kliniğine Polisitemi Nedeniyle Başvuran Hastaların Uzun Süreli İzlemi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

05/01/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:772997–772998

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Hematoloji Kliniğine Polisitemi Nedeniyle Başvuran Hastaların Uzun Süreli İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Turan BAYHAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma(Dr. Beytullah Şantaflıoğlu'nun tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Hematoloji Kliniğine Polisitemi Nedeniyle Başvuran Hastaların Uzun Süreli İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-22-1237	Tarih: 05/01/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Hematoloji Kliniğine Polisitemi Nedeniyle Başvuran Hastaların Uzun Süreli İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. M. Mehmet Hilmi SEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: