



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

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI KRİTERLERİ İLE HEMOGLOBİN DEĞERİ  
16/16.5 GR/DL OLAN HASTALARDA POLİSİTEMİA VERA  
TARAMASININ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Uğur KOCA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024





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

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI KRİTERLERİ İLE HEMOGLOBİN DEĞERİ  
16/16.5 GR/DL OLAN HASTALARDA POLİSİTEMİA VERA  
TARAMASININ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Uğur KOCA**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024

## TEŞEKKÜR

*Asistanlık eğitiminde bilgi ve tecrübeleriyle bizleri aydınlatan, her zaman yanımızda olan ve bizi destekleyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e*

*Duruşuyla bizlere örnek olan, iyi bir hekim olma yolunda rehberlik eden, asistanlık eğitiminin her anında yanımızda olan klinik şefimiz ve kıymetli hocam Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e*

*Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen hematoloji kliniğinin değerleri hocaları Prof. Dr. Tekin GÜNEY'e ve Uzm. Dr. Özge Soyer KÖSEMEHMETOĞLU'na*

*Zorlu uzmanlık eğitiminde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Eray Can AKDAĞ, Dr. Hasan ELMAS, Dr. Ali Barış İNAN, Dr. Ayşe Gökçen KONAKÇI, Dr. Melike YAKUT, Dr. Elif Kübra GÜRLER, Dr. Yasemin ÇÖL, Dr. Kübra DEMİR, Dr. Turan ÖZER ve tüm asistan arkadaşlarıma*

*Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Berk Can SUNER'e*

*Bugünlere gelirken her daim yanımda olan, her şeyden önce iyi bir insan olmayı aşılamanı sağlayan sevgili aileme,*

*Hayata anlam yükleyen her zaman yanımda olan biricik eşim Gizem'e*

*Teşekkür ederim...*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLAR .....	3
2.2. POLİSİTEMİ TANIM VE SINIFLAMASI .....	4
2.3. POLİSİTEMİA VERA .....	6
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar .....	7
2.3.3. Laboratuvar Bulguları .....	9
2.3.4. Tanı Kriterleri.....	9
2.3.5. Tedavi ve Prognoz.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	18
3.2. İSTATİSTİKSEL METOD .....	18
3.3. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER .....	19
3.4 ETİK KURUL ONAYI .....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE TANI KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
4.2. TROMBOZ SIKLIĞI .....	21
4.3. SEMPTOMLAR .....	21
4.4 .EŞLİK EDEN HASTALIKLAR .....	23
4.5. AKCİĞER HASTALIKLARI VE SİGARANIN ERİTROSİTOZ İLE İLİŞKİSİ.....	24

4.6. LABORATUVAR BULGULARI.....	25
4.7. PATOLOJİ BULGULARI.....	29
4.8. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	29
5. TARTIŞMA .....	31
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....	36
6. SONUÇLAR .....	37
7. KAYNAKÇA.....	39
8. ÖZGEÇMİŞ .....	43
9. EKLER.....	44
EK-1: ETİK KURUL KARARI .....	44
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	48

## KISALTMALAR

<b>AML</b>	: Akut Myeloid Lösemi
<b>ASA</b>	: Asetilsalisilik Asit
<b>ASKH</b>	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
<b>CABG</b>	: Coronary Artery Bypass Graft
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>ET</b>	: Esansiyel Trombositoz
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HDAC</b>	: Histon Deasetilaz
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HKH</b>	: Hematopoetik Kök Hücre
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICC</b>	: "International Consensus Classification" Uluslararası Konsensus Sınıflaması
<b>IFN</b>	: interferon
<b>JAK2</b>	: Janus Kinaz 2
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KML</b>	: Kronik Myeloid Lösemi
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik Sendrom
<b>MF</b>	: Myelofibrozis
<b>MPN</b>	: Myeloproliferatif Neoplaziler
<b>OSAS</b>	: Obstrüktif Sleep Apne Sendromu
<b>PLT</b>	: Platelet (trombosit)
<b>PMF</b>	: Primer Miyelofibrozis
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboemboli
<b>PV</b>	: Polisitemia Vera
<b>WBC</b>	: Total Lökosit Sayısı

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> MPN'lerin Tarihsel Süreçte Sınıflandırılması .....	4
<b>Tablo 2:</b> Eritrositoz Nedenleri .....	5
<b>Tablo 3:</b> DSÖ 2008 ve 2016 PV Tanı Kriterleri.....	11
<b>Tablo 4:</b> PV Tedavi Algoritması .....	16
<b>Tablo 5:</b> Yaşa Göre PV Tanısı.....	20
<b>Tablo 6:</b> Cinsiyete Göre PV ve Sekonder Polisiteminin Dağılımı .....	21
<b>Tablo 7:</b> PV Tanısı Alan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı .....	22
<b>Tablo 8:</b> Sekonder Polisitemi Tanısı Alan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı .....	23
<b>Tablo 9:</b> PV ve Sekonder Polisitemide Eşlik Eden Hastalıklar.....	24
<b>Tablo 10:</b> Akciğer Hastalığı İle Sekonder Polisitemi İlişkisi .....	25
<b>Tablo 11:</b> Sigara Kullanımı İle Sekonder Polisitemi İlişkisi.....	25
<b>Tablo 12:</b> PV ve Sekonder Polisitemili Hastalarda Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 13:</b> JAK2 Genetik Mutasyon Analizleri.....	29
<b>Tablo 14:</b> Kemik İliği Biyopsi Bulguları.....	29

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Erkeklerde ve kadınlarda PV açısından hgb'nin 'cut-off' analizi ..... 28



## ÖZET

**Amaç:** Polisitemia Vera (PV), anormal bir hematopoetik kök hücrenin kolonize büyümesi ile meydana gelen BCR-ABL1-negatif miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) içerisinde sınıflandırılmaktadır ve DSÖ tarafından 2016 yılında yayınlanan tanı kriterlerine göre teşhis edilmektedir. 2008 yılı tanı kriterlerinde hgb erkeklerde >18,5 gr/dl, kadınlarda >16,5 gr/dl olarak yer alırken, 2016 revizyonu ile hgb erkeklerde >16,5 gr/dl, kadınlarda >16 gr/dl veya hct erkeklerde >%49, kadınlarda >%48 olacak şekilde değiştirilmiştir. Çalışmamızda revizyon sonrası tanı kriterlerinde meydana gelen değişikliklerin tanı koymadaki etkinliğini ölçmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız, retrospektif, tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya, Mayıs 2019 - Mayıs 2023 tarihleri arasında, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nin 2 ve 7 numaralı polikliniklerine polisitemia vera açısından tetkik edilmek üzere yönlendirilen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, eşlik eden hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri kaydedilerek uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 700 hastanın 31'inde (%4,43) PV tanısı, 669'unda (%95,57) sekonder polisitemi tanısı vardı. PV tanısı alan hastaların ortalama yaşı 62'ydi ve hastaların %58'i erkek cinsiyetteydi. PV'de en sık eşlik eden semptom kaşıntı (%23), en sık eşlik eden hastalık HT (%45) olarak bulundu. PV hastalarının %23'ünde splenomegali eşlik ediyordu. PV ve sekonder polisitemi arasında splenomegali görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Hgb, hct, wbc, plt ve LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde PV'de sekonder polisitemiye göre daha yüksek bulundu. Hastalar ROC analizine göre değerlendirildiğinde PV açısından hgb'nin cut off değeri erkeklerde 18,3 gr/dl, kadınlarda 16,9 gr/dl olarak bulundu. Polisitemi nedeniyle yönlendirilen hastaların %5,4'ünde kemik iliği biyopsisi yapıldığı görüldü. Biyopsi yapılan hastaların %52,6'sında sekonder polisitemi saptandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda elde edilen verilerle, hgb'nin, erkeklerde <18,3gr/dl ve kadınlarda <16,9 gr/dl olması durumunda ön planda sekonder polisitemi nedenlerinin düşünülebileceğini saptadık. Bu bulguların çok merkezli, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini ve PV kriterlerine yönelik yeni revizyonlara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Polisitemia vera, sekonder polisitemi, eritrositoz, miyeloproliferatif neoplaziler



## ABSTRACT

**Objective:** Polycythemia Vera (PV) is classified among BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) as a result of the colonized growth of an abnormal hematopoietic stem cell, and it is diagnosed according to the diagnostic criteria published by the WHO in 2016. In the diagnostic criteria of 2008, the hemoglobin (hgb) levels were set at >18.5 g/dl for men and >16.5 g/dl for women, while the 2016 revision adjusted these levels to >16.5 g/dl for men and >16 g/dl for women, or a hematocrit (hct) level of >49% for men and >48% for women. Our study aimed to assess the effectiveness of these changes in the diagnostic criteria in diagnosing the condition.

**Materials and Methods:** Our study was designed as a retrospective, single-center, cross-sectional, and observational study. Patients who were referred for the investigation of polycythemia vera to clinics number 2 and 7 of the Hematology Clinic at Ankara Bilkent City Hospital between May 2019 and May 2023 were included in the study. Patients' demographic characteristics, symptoms, comorbidities, and laboratory test results were recorded and evaluated using appropriate statistical methods.

**Results:** Among the 700 patients included in the study, 31 (4.43%) were diagnosed with Polycythemia Vera (PV), while 669 (95.57%) were diagnosed with secondary polycythemia. The average age of patients diagnosed with PV was 62, and 58% of these patients were male. The most commonly associated symptom with PV was itching (23%), and the most frequent comorbidity was hypertension (HT) at 45%. Splenomegaly was present in 23% of the PV patients. There was a statistically significant difference in the incidence of splenomegaly between PV and secondary polycythemia. The levels of hemoglobin (hgb), hematocrit (hct), white blood cells (wbc), platelets (plt), and lactate dehydrogenase (LDH) were statistically significantly higher in PV compared to secondary polycythemia. When evaluated according to Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis, the cut-off value for hgb in diagnosing PV was found to be 18.3 g/dl for men and 16.9 g/dl for women. It

was observed that 5.4% of patients referred for polycythemia underwent bone marrow biopsy, of which 52.6% were diagnosed with secondary polycythemia.

**Conclusion:** In our study, we found that if hemoglobin (hgb) levels are less than 18.3 g/dl in men and less than 16.9 g/dl in women, causes of secondary polycythemia could be considered as primary. We believe that these findings need to be supported by multicentric, prospective studies and that new revisions to the PV criteria are necessary.

**Keywords:** Polycythemia Vera, Secondary Polycythemia, Erythrocytosis, Myeloproliferative Neoplasms

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polisitemia Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET) ve Primer Miyelofibrozis (PMF) ile birlikte anormal bir hematopoetik kök hücrenin kolonize büyümesi ile meydana gelen BCR-ABL1-negatif miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) içerisinde sınıflandırılmaktadır (1).

PV hastalarının yaklaşık olarak %96'sına JAK2 (Janus kinase 2; 9p24) mutasyonu eşlik eder. Bu mutasyonlar çoğunlukla JAK2'nin ekzon14 bölgesindedir. Yaklaşık olarak %3'lük kısmına ise ekzon12 mutasyonu eşlik etmektedir. Ayrıca JAK2 mutasyonu ET'de %55, PMF'de ise %65 oranında görülebilmektedir (2).

JAK2 ekzon12 mutasyonu olan hastalar; eritroid seride artış, düşük eritropoetin (EPO) düzeyleri ve daha genç yaşta tanı ile prezente olmaktadır. Ancak prognostik olarak ekzon14 mutasyonu ile benzerlik sergilemektedir. PV olgularında kemik iliğinde fibrozise ilerleme, kaşıntı semptomları ve venöz tromboembolizm olayları mutasyona uğrayan gen bölgesinin miktarı ile paralel bir şekilde artmaktadır (3).

PV hastaları asemptomatik olabileceği gibi çok geniş bir yelpazede yer alan semptomlar ile başvurabilirler. Semptomlar genel olarak hiperviskozite semptomları ve kanama bozuklukları ile ortaya çıkar. Semptomlar arasında sıklıkla kaşıntı (sıcak duş sonrasında artan), baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, cinsel fonksiyon bozukluğu, siyanoz görülmektedir. Fizik muayenede ise splenomegali en sık rastlanan bulgudur (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2001 ve 2008 yılında yayımlanan PV tanı kriterleri son olarak 2016 yılında revize edildi. Revizyon sonrası tanıya yönelik 3 major ve 1 minör kriter belirlendi. Hemoglobün (hgb) değeri erkeklerde >16,5 gr/dl, kadınlarda >16,0 gr/dl veya hematokrit (hct) değeri erkeklerde >%49, kadınlarda >%48 olarak saptandığında hastalar PV açısından değerlendirilerek DSÖ kriterlerine göre tanı konulması önerildi (5).

PV tedavisinde risk sınıflamasına yönelik tedavinin seçildiği bir algoritma önerilmektedir. Kadın veya erkek fark etmeksizin PV tanılı hastalarda Hct <%45 olacak şekilde flebotomi ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) önerilmektedir. Hct'

nin istenen hedefte tutulmasının genel sağkalım üzerine pozitif etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. 60 yaş üzeri veya tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli sınıfta değerlendirildiğinden bu hastalarda mevcut tedaviye ek olarak hidroksiüre başlanması önerilmektedir. Hidroksiüre yanıtız olan veya hidroksiüreye direnç gelişen vakalarda ise üç ilaç gündeme gelmektedir; pegile interferon-a ( IFN- $\alpha$ ), busulfan ve ruxolutinib (6).

Bu alışmamızda 2016 yılında DSÖ tarafından revize edilen PV tanı kriterlerinin hastaların taranmasında ve tanı konulmasındaki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

Hematopoetik sistem çeşitli fonksiyonlara sahip 10'dan fazla kan hücresi tipini içerir. Tüm kan hücresi türleri kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerden (HKH) oluşturulmaktadır. Yaklaşık 60 yıllık süregelen çalışmalar ile hematopoetik sistemin fonksiyonları, çeşitli kan hücrelerinin üretimi ve farklılaşması tanımlanmaya çalışılmıştır (7).

Hematopoezin düzenlenmesi, HKH'lerin kendini yenilemesi ve tüm kan hücresi türlerinin üretiminin sağlanması için hücrel aktivite, sitokinler, hormonlar ve periferik sinyaller ile karmaşık bir düzen içerisindedir (8).

Hematopoetik sistemin devamlılığının sağlanması için doğru sayıda spesifik hücre tipinin doğru zamanda ve doğru yerde kalıcı olarak üretilmesi zorunludur. Bu nedenle HKH'lerin kemik iliğinde kalmaya devam etmek, kök hücre devamlılığı için çoğalmak, ihtiyaç duyulan özelleşmiş hücrelerin üretimi için farklılaşmak, anormal hücre varlığında apoptozisi başlatmak gibi önemli kararları doğru bir şekilde alması gerekir. Her bir hücrenin bu süreçleri doğru sıra ve zamanda gerçekleştirmesi normal hematopoezin temelini oluşturmaktadır. Bu süreç içerisinde meydana gelecek hatalar hematolojik bozuklukların meydana gelmesine neden olacaktır. Bu nedenle hematopoetik sistem mekanizmalarının kapsamlı analizi, normal ve patolojik hematopoez süreçlerinin aydınlatılması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için son derece önemlidir (7).

### 2.1. MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLAR

MPN'ler, anormal yolağa ilerleyen kök hücrenin myeloid öncülleri dönüştürdüğü ve bir veya daha fazla hücre tipinin aşırı üretimiyle karakterize olan heterojen ve klonal hastalıklar grubudur. Eritrositözün ön planda olduğu hastalık olan PV, trombositözün ön planda olduğu hastalık olan ET ve kemik iliğinde megakaryositlerin aşırı çoğalmasına bağlı olarak kemik iliğinde fibrozisin meydana geldiği PMF, klasik MPN'ler grubundaki başlıca neoplazilerdir. Bu hastalıklar Philadelphia negatif MPN'ler olarak sınıflandırılmaktadır ve DSÖ 2016

sınıflamasında Philedelphia gen defekti olan kronik myeloid lösemiden (KML) bu şekilde ayrılırlar (9).

MPN'lerin sıklığı yılda 1-5/100.000 vaka olarak görülmektedir ve erkekler kadınlara göre daha fazla etkilenmektedir. Tedavi edilmeyen vakaların, hemorajik veya trombotik komplikasyonlar, kemik iliği yetersizliği, uç organ hasarı ve aşırı çoğalma ile agresif hematolojik malignitelere dönüşme riskleri arttığından genel popülasyona göre yaşam süreleri de kısalmaktadır (10).

MPN'ler tarihsel süreçte ilk kez 1951 yılında William Damashek tarafından kategorize edilerek sınıflandırılmıştır. Yıllar içerisinde hastalık doğasının anlaşılması, ileri tetkik seçeneklerinin çoğalması ile birlikte yeni yeni sınıflamalar yapılmıştır. DSÖ tarafından 2008 yılında MPN'lere yönelik sınıflandırma yapılmış ve son olarak 2016 yılında revize edilmiştir. Revize edilen kriterlerde daha önceden MPN sınıflandırması içerisinde yer alan mastositoz farklı klinik ve patolojik özellikleri nedeniyle ayrı bir bölüme taşınmıştır (9, 10). MPN'lerin tarihsel süreçteki bu sınıflandırmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (10).

**Tablo 1:** MPN'lerin Tarihsel Süreçte Sınıflandırılması

1951 Damashek'in Sınıflaması	2008 DSÖ Sınıflaması	2016 DSÖ Sınıflaması
-Kronik miyeloid lösemi -Polisitemia Vera -Dalağın İdiyopatik veya Agnojenik Miyeloid Metaplazisi -Megakaryositik Lösemi -Eritrolökemi	-Kronik Miyeloid Lösemi, BCR-ABL1 pozitif -Kronik Nötrofilik Lösemi -Polisitemi Vera -Primer Miyelofibrozis -Esansiyel Trombositoz -Kronik Eozinofilik Lösemi -Mastositoz -Sınıflandırılmayan MPN	-Kronik Miyeloid Lösemi, BCR-ABL1 pozitif -Kronik Nötrofilik Lösemi -Polisitemi Vera -Primer Miyelofibrozis Prefibrotik Evre PMF Fibrotik Evre PMF -Esansiyel Trombositoz -Kronik Eozinofilik Lösemi -Sınıflandırılmayan MPN

## 2.2. POLİSİTEMİ TANIM VE SINIFLAMASI

Polisitemi (eritrositoz) , cinsiyete özgü olarak belirlenen normal aralığın üzerindeki eritrosit sayısını ifade etmektedir. DSÖ 2016 kriterlerine göre erkeklerde

Hgb >16,5 veya Hct >%49, kadınlarda Hgb>16,0 veya Hct >%48 olması eritrositozu ifade eder. Eritrositoz; plazma hacmindeki azalmaya (hemakonsantrasyon) bağlı rölatif veya artan eritrosit miktarının neden olduğu mutlak eritrositoz olarak ayrılabilir. Primer ve sekonder polisitemi sınıflaması mutlak eritrosit sayısının arttığı gerçek polisitemilerdir. Primer polisitemide kemik iliği kaynaklı neoplazi nedeniyle eritrositlerin kontrolsüz çoğalması görülür. Sekonder polisitemi ise genel olarak yüksek EPO düzeylerine fizyolojik yanıt sonucu gelişen eritrositozu ifade eder (11). Eritrositoz nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (12, 13).

**Tablo 2:** Eritrositoz Nedenleri

1.Primer Polisitemi Nedenleri
Konjenital: EPO Reseptör Mutasyonları Kazanılmış: Polisitemia Vera
2.Sekonder Polisitemi Nedenleri
A. Konjenital Eritropoetin Reseptör Aracılı Yüksek Oksijen Afiniteli Hgb 2,3 Difosfogliserat Eksikliği Von Hippel Lindau (VHL) Sendromu PHD2 Gen Mutasyonu HIF-2a Gen mutasyonu
B. Edinilmiş a.Santral Hipoksiye Sekonder EPO Üretimi Kronik akciğer hastalıkları (KOA, İntertisyel akciğer hastalıkları...) Kardiyopulmoner vasküler şantlar Karbonmonoksit zehirlenmesi Sigara içenlerin eritrositozu Uyku apnesi (OSAS) Yüksek irtifada yaşamak  b.Renal Hipoksik Durumlara Sekonder EPO Üretimi Renal arter stenozu Son dönem böbrek yetmezliği Hidronefroz Polikistik böbrek hastalığı Böbrek nakli sonrası eritrositoz

**Tablo 2:** Eritrositoz Nedenleri (devam)

c.Maligniteye Sekonder Patolojik EPO Üretimi
Serebellar hemanjioblastom
Menenjiom
Paratiroid adenom ve karsinomları
Renal ve sürrenal maligniteler
Feokromasitoma
Hepatoselüler karsinom
Uterus leiomyomları
d.İlaç İlişkili
Eritropoetin (darbepoetin, epoetin)
Androjenler preperatları
e.İdiopatik

### **2.3. POLİSİTEMİA VERA**

#### **2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

PV, eritrositozun ön planda olduğu ve artan proinflamatuvar sitokinler ile myeloid serinin anormal çoğaldığı progresif seyirli kronik myeloproliferatif bir neoplazmdir. Hastalık seyirinde eritrositoza trombositoz ve lökositoz da eşlik edebilmektedir (14).

PV ilk kez Dr. Louis Henri Vaquez tarafından bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Daha sonrasında Dr. Willam Osler tarafından detaylandırılmıştır. 1951 yılında Dr. William Dameshek PV, ET ve PMF'yi ortak özellikleri nedeniyle "Myeloproliferatif Bozukluklar" olarak tanımlamıştır. DSÖ ise 2001 ve 2008 yıllarında PV'yi MPN'ler içerisinde sınıflandırmıştır. 2016 yılında da, yüksek hemoglobin veya hematokrit düzeyi, kemik iliğinde hipersellülarite veya pleomorfik değişiklikler, JAK2 genetik mutasyonu ve normalin altında EPO düzeylerini içeren tanı kriterlerine yönelik revizyon yapılmıştır (15).

PV'nin yıllık insidansı yılda yaklaşık 2,3/100.000 vaka olmakla birlikte ortalama tanı yaşı 60'tır. Cinsiyete göre dağılım ise erkeklerde daha sık olmakla birlikte oran yaklaşık olarak 1,2/1 olarak görülmektedir. 40 yaşından önce tanı alan

hastalar yaklaşık %7'lik kısmı oluştururken çocuklarda ise nadiren görülebilmektedir. Hastalığa çevresel maruziyetlerin etkisi ile ilgili net bir veri elde edilememiştir (16).

2005 yılında JAK2 genetik mutasyonunun gösterilmesi ile hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli bir adım atılmış oldu. JAK2 V617F geni ekzon-14 kolu 1849. Nükleotidinde Guaninden Timine somatik bir mutasyon saptandı ve bu durumun valinin fenilalanine dönüşmesine neden olduğu keşfedildi. JAK2 V617F mutasyonu ET ve PMF'de de görülmesine rağmen PV'de görülme sıklığı çok daha fazladır. JAK2 V617F mutasyonu saptanmayan hastalarda ise ekzon-12 üzerinde genetik mutasyonlar gösterilmiştir. Bu da genetik mutasyonu olan PV hastalarının yaklaşık olarak %3'lük bir kısmına denk gelmektedir. Genetik mutasyona uğrayan allel gen yükünün miktarı ile kaşıntı, kemik iliğinde fibrozise dönüşüm ve venöz tromboz gelişmesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (3).

### **2.3.2. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar**

PV olgularının büyük kısmı semptomlarla karşımıza çıkmasına rağmen, bir kısmı ise asemptomatiktir ve başka amaçla yapılan tetkikler sırasında hgb ve htc değerlerinde yükseklik saptanması ile farkedilir. Semptomlar hastaların yaklaşık %70'inde görülmekte ve genel olarak şiddetli olmaktadır. En sık görülen semptomlar; yorgunluk (%88), kaşıntı (%62), gece terlemesi (%52), kemik ağrısı (%50), kilo kaybı (%31) ve ateştir (%18). Kaşıntı ve yorgunluk ise hastaları en çok rahatsız eden ve tedavi sırasında kontrol altına almanın oldukça zor olduğu iki semptomdur. Kaşıntı şikayeti sıcak/ılık duş sonrası akuajenik kaşıntı olarak kendini gösterse de batma, yanma, karıncalanma şeklinde de ortaya çıkabilir. Yorgunluk şikayetinin dolaşımda artan sitokinler nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hastaların %35-%45'inde splenomegali görülebilmektedir. Splenomegalinin varlığı genel olarak ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Splenomegaliye bağlı olarak karın ağrısı, bulantı, erken doyma, kilo kaybı gibi semptomların yanı sıra portal vene bası sonucu portal hipertansiyon da gelişebilmektedir (17).

MPN'lerde tanı anında ve tedaviye yanıtta semptomların değerlendirilmesi amacıyla ‘ Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)’ ölçeği geliştirilmiştir. Bu ölçek, MPN'lerde en

sık görülen 10 semptom (kaşıntı, gece terlemesi, yorgunluk, konstantrasyon bozukluğu, fiziksel hareketlerde isteksizlik, kemik ağrısı, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş, erken doyma) baz alınarak oluşturulmuştur. Bu ölçek ile hastalardaki semptom yükünün hızlı ve pratik bir şekilde belirlenmesi, tedavi planının düzenlenmesi ve tedavideki hastalarda ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hedeflenmiştir (18).

Başvuru anında hastaların %36'sında palpabl splenomegali görülmektedir. Fizik muayenede ayrıca tromboflebit, hepatomegali, derin ven trombozu, kapiller damar kanamaları saptanabilir (3).

PV'nin en sık görülen komplikasyonları tromboz ve kanamadır. Tanı anında hastaların %39'luk kısmında tromboz öyküsü görülmektedir. Tromboz olayları içerisinde inme, geçici iskemik atak, myokard enfarktüsü, derin ven trombozu, portal ven trombozu ve periferik arter trombozu görülebilmektedir. Bunun yanında hastalarda baş ağrısı, görme bozukluğu, parestezi gibi mikrovasküler komplikasyonlara bağlı semptomlar da meydana gelebilmektedir. Sıklıkla ekstremitelerde meydana gelen ağrı, ısı artışı, kızarıklık olarak tariflenen eritromelalji hastalarda yaygın olarak görülür. Aşırı trombosit üretiminin görüldüğü vakalarda edinilmiş von Willebrand sendromu gelişebilir ve hastalarda ciddi kanama ile seyreden komplikasyonlara neden olabilir. Kanamalar PV'de genel sağkalım üzerine negatif bir etki oluşturmaktadır. MPN'lerin zaman içerisinde birbirlerine dönüşümü söz konusu olabilmekle birlikte, PV'deki önemli komplikasyonlardan biri de akut myeloid lösemi (AML)/ myelodisplastik sendrom (MDS) dönüşümüdür. Hastalıkta geçirilen süre ile birlikte ileri yaş, kadın hasta, alkilleyici ajan kullanım öyküsü, radyoterapi öyküsü ve sitoredüktif ilaçların kullanımı lösemi dönüşümünde daha yüksek bir risk oranına sahiptir. Hastalığın 10. yılından sonra %5-%10 orasında agresif bir malign transformasyon riski söz konusudur (17).

1545 PV hastasının ortalama 7 yıl takip edildiği bir çalışmada tanı sonrası hastalarda lösemik dönüşüm %3, kemik iliğinde fibrozise ilerleme %9, arteriyel tromboz %12, venöz tromboz %9 ve majör kanama %4 oranında görülmüştür. Takip süresinde hastalardaki mortalite oranı %23 olmakla birlikte en sık ölüm nedenleri ise lösemik dönüşüm, maligniteler ve trombotik komplikasyonlar olarak saptanmıştır (3).

### 2.3.3. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları arasında eritrositozun yanı sıra hastaların %49'unda lökositoz, %53'ünde trombositoz görülmektedir. Düşük serum EPO düzeyi, JAK2 gen mutasyonu, yüksek serum LDH diğer laboratuvar bulguları arasındadır (3).

Hastaların yaklaşık %96'sında JAK2 gen mutasyonu, %81'inde normalin altında serum EPO düzeyi görülürken tanı anında median hgb değeri 18,4 gr/dl, hct %55, wbc  $10,4 \times 10^9 /L$ , trombosit  $466 \times 10^9 /L$  olarak bulunmuştur (19).

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı PV'li 1545 hastayı içeren bir çalışmada medyan hgb kadınlarda 17,7 gr/dl, erkeklerde 18,9 gr/dl, medyan hct kadınlarda %54, erkeklerde %55, medyan lökosit sayısı kadınlarda  $10,3 \times 10^9 /L$ , erkeklerde  $10,5 \times 10^9 /L$ , medyan trombosit sayısı kadınlarda  $509 \times 10^9 /L$ , erkeklerde  $419 \times 10^9 /L$ , olarak görülmüştür. Ayrıca LDH artışı kadınların %54'ünde erkeklerin ise %47'sinde, JAK2 mutasyonu hastaların %98'inde, ekzon12 ve diğer mutasyonlar hastaların %3'ünde, düşük serum EPO düzeyi de hastaların %81'inde görülmüştür.

### 2.3.4. Tanı Kriterleri

PV tanısı DSÖ tarafından 2016 yılında revize edilen majör ve minör tanı kriterlerine göre konulmaktadır. 2008 yılı tanı kriterlerine göre erkeklerde hgb 18,5 gr/dl üzerinde iken 2016 revizyonunda erkeklerde bu kriter hgb  $>16,5$  gr/dl ve hct  $>\%49$  olacak şekilde düzenlenmiştir. Kadınlarda ise, 2008 kriterlerinde hgb değeri 16,5 gr/dl üzerinde iken, 2016 revizyonunda bu kriter hgb  $>16,0$  veya hct  $>\%48$  olacak şekilde değiştirilmiştir. Kemik iliği biyopsisinde, yaşa göre hipersellülarite, pleomorfik ve olgun megakaryositler ile üç seride artışın gösterilmesi hastalık açısından anlamlı kabul edilmiştir. Kemik iliği biyopsisi 2008'de minör kriterler içerisinde yer alırken 2016 revizyonunda 2. major kriter olarak güncellenmiştir. 3. major kriter olan JAK2 mutasyonu, periferik kan tetkiklerinde %97'ye varan hassasiyet ile ölçülebilmekte ve PV'yi eritrositozun diğer nedenlerinden ayırt etmede neredeyse %100 spesifiteye sahiptir. JAK2 negatif saptanan ancak klinik şüphesi kuvvetli olan hastaların ekzon12 mutasyonu açısından da tetkik edilmesi önerilmektedir. 2008'de 3 minör kriterden biri olarak kabul edilen serum EPO değerinin normal aralığın altında olması, 2016 revizyonunda tek minör kriter olarak

güncellenmiştir. Güncellenen bilgiler ışığında 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile birlikte minör kriterin varlığı hastalığın tanısı için gereklidir (20-22).

İn vitro endojen eritroid koloni artışının gösterilmesi klinik uygulamalardaki zorluk ve klinik pratikte tercih edilmemesi nedeniyle 2016 revizyonunda tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (20).

Revize edilen bu tanı kriterlerinin klinik pratikte uygulanabilirliğine ilişkin deneyimler ve klinik sonuçlar neticesinde daha fazla revizyona ihtiyaç duyulduğu birçok klinisyen tarafından benimsenmiştir. Bu bağlamda 2022 yılında Uluslararası Konsensus Sınıflaması ( International Consensus Classification = ICC) yayınlanarak DSÖ kriterlerinde revizyon ile yeni bir sınıflama gündeme getirilmiştir. ICC'ye göre DSÖ kriterleri ile benzer olarak 3 major kriter veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığında PV tanısı konulmaktadır. Burada 2. major kriter olan kemik iliği biyopsisi değerlendirmesi üzerine farklı bir yorum getirilerek, erkeklerde hb >18,5 gr/dl veya hct >%55,5, kadınlarda hgb >16,5 gr/dl veya hct >%49,5 olarak saptandığında tanı amaçlı kemik iliği biyopsisinin yapılmasına gerek olmadığı ifade edilmiştir (3, 23, 24).

Tablo 3'te revizyon öncesi ve sonrası tanı kriterleri birlikte verilmiştir.

**Tablo 3:** DSÖ 2008 ve 2016 PV Tanı Kriterleri

	2008 Kriterleri	2016 Kriterleri
Major Kriterler	1.Hgb erkeklerde>18,5 gr/dl, kadınlarda>16,5 gr/dl veya eritrosit kitle artışının diğer bulguları 2.JAK2 veya ekzon12 gibi fonksiyonel olarak benzer mutasyonun varlığı	1. Hgb erkeklerde >16,5 gr/dl, kadınlarda >16 gr/dl veya hct erkeklerde >%49, kadınlarda >%48 veya artmış eritrosit kütlesi 2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği 3. JAK2 mutasyonu varlığı
Minör Kriterler	1. Yaşa göre hipersellüler kemik iliği biyopsisi, belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile karakterize panmiyelozis 2. Serum eritropoetin düzeyinde düşüklük 3. İn vitro endojen eritroid koloni formasyonu	1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi
	Tanı için 2 major ölçüt ve 1 minör ölçüt veya 1. major ölçütü birlikte 2 minör ölçüt varlığı gereklidir.	Tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya ilk 2 majör ölçüt ile minör ölçütün varlığı gereklidir.

### 2.3.5. Tedavi ve Prognoz

Güncel bilgiler ve mevcut tedavi seçenekleri arasında PV’de küratif bir tedavi, yaşam ömrünü uzatan bir ajan, myelofibrozis (MF) veya AML/MDS dönüşümünü engelleyecek bir seçenek yoktur. Tromboz en sık görülen morbidite ve mortalite nedenidir, bunu MF dönüşümü ve komplikasyonları ile lösemi dönüşümü izlemektedir. Tedavi ilkeleri genel olarak hastalık ile ilişkili komplikasyonları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, kanama ve tromboz ilişkili komplikasyonları önlemek, MF veya AML/MDS dönüşümünü en aza indirmektir (3, 25).

PV’de tedavi seçimi risk sınıflamasına göre yapılmaktadır. Hasta yaşı <60 ve daha önce geçirilmiş tromboz öyküsü yok ise düşük riskli olarak gruplandırılır. Daha önce tromboz öyküsü olan veya >60 yaş hastalar yüksek riskli olarak gruplandırılır.

Risk grubu farketmeksizin  $hct < \%45$  olacak şekilde flebotomi planlanması ve kontrendikasyon yoksa düşük doz (81-100 mg ASA) başlanması önerilmektedir (3).

Marchioli ve arkadaşları tarafından yapılan 365 hastayı içeren ‘‘Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera (CYTO-PV)’’ çalışmasında  $hct < \%45$  hedeflenen hastalarda  $hct \%45-50$  aralığında hedeflenen hastalara göre kardiyovasküler ve major trombotik olaylar daha az görülmüştür (17).

518 hastanın çift kör randomize, plasebo kontrollü incelendiği ‘‘European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia (ECLAP)’’ çalışmasında 100 mg ASA kullanan hastalarda kardiyovasküler ölümlerin, inme ve major tromboembolik olayların anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Çalışmada 100 mg ASA kullanan hastalarda major kanama olaylarının plasebo grubuna göre artmadığı gösterilmiştir. Ayrıca benzer çalışmalarda ASA kullanan hastalarda mikrovasküler komplikasyonlara bağlı semptomlarda azalma olduğu görülmüştür. Trombositozu olan hastalarda ASA kullanırken kanama diyatezi açısından dikkatli olunmalıdır. İlimli trombositozda düşük doz ASA ile tedaviye devam etmek önerilirken, trombosit sayısı  $>1500 \times 10^9 /L$  veya edinilmiş von Willebrand sendromu olan hastalarda kullanımı kısıtlanmaktadır (3, 17).

Düşük risk grubunda; flebotomiyi tolere edemeyen veya çok sık flebotomi ihtiyacı olan, ilerleyici splenomegalisi olan, PV ile ilgili tolere edilemeyen semptomları olan, trombosit sayısı  $>1500 \times 10^9 /L$  ve ilerleyici lökositozu olan hastalarda sitoredüktif tedavi seçeneği düşünülmelidir (17).

Yüksek risk grubundaki hastalarda ise sitoredüktif tedavi seçeneklerinde birinci basamakta hidroksiüre ve IFN-a yer almaktadır. Hidroksiüre, kemik iliğinde tüm serilerde baskılama yaparak PV’ye bağlı trombositoz, lökositoz ve eritrositozun kontrolünü sağlamaktadır. ECLAP çalışmasında hidroksiüre kullanan hastalarda, flebotomi ile takip edilen hastalara göre kemik iliğinde fibrozise gidiş, ölümcül olan veya olmayan kardiyovasküler hastalık riskinde anlamlı azalma izlenmiştir. Benzer çalışmalarda da yüksek riskli hastalarda hidroksiüre kullanımının tek başına flebotomiye kıyasla semptomlarda ve hücresel aşırı çoğalmada daha etkin kontrol sağladığı görülmüştür. Hidroksiüre kullanımıyla kemik iliğinde aşırı baskılanma sonucu sitopeniler, ağızda ve ciltte yaralar, gastrointestinal yakınmalar, aktinik

keratoz ve hiperkeratoz gibi intolerans bulguları görülebilir. Zaman içerisinde %15-20'lik bir hasta popülasyonunda ise hidroksiüreye karşı direnç gelişebilir (3, 6, 17, 25).

Birinci basamakta yer alan bir diğer ajan IFN-a'nın ise, çalışmalarda hidroksiüreye karşı üstünlüğü gösterilememiş olmakla birlikte fertil kadınlarda, <60 yaş hastalarda ve hidroksiüre dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda hidroksiüre ve IFN-a arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (3).

“European LeukemiaNet (ELN)” çalışmasında IFN-a'nın hematopoetik kök hücrelerde antiproliferatif etki ile sitogenetik remisyonları indüklediği, JAK2 üzerindeki mutasyona uğrayan allel gen yükünü azalttığı gösterilmiştir. Hatta hastaların bir kısmında JAK2V617F yükünün tamamen ortadan kalktığı raporlanmıştır (37 PV hastasının %24'ünde). Yorgunluk, grip benzeri semptomlar ve nöropsikiyatrik sorunlar gibi yan etkiler nedeniyle hastaların %25 ile %40'ına varan kısmı tedaviyi ilk 2 yıl içinde bırakmıştır. Bu sebepler IFN-a'nın uzun dönem etkileri konusundaki verileri kısıtlamaktadır (17, 26).

Venöz tromboz öyküsü olan hastalarda sitoredüktif tedaviye ek olarak antikoagülan kullanımı önerilmektedir. Hastalarda eğer kardiyovasküler risk veya arteriyel tromboz öyküsü/riski varsa antikoagülan tedavinin yanına düşük doz ASA eklenmesi düşünülmelidir (3).

PV'da JAK2V617F üzerindeki mutasyonun keşfi ile bu yolak üzerinden tedavi seçenekleri de gündeme gelmeye başlamıştır. Mevcut mutasyona yönelik JAK2 inhibisyonu yapabilecek bir moleküler ajan hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirebilir. Bu amaçla PV ve ET hastalarında JAK2/STAT5 yolağını inhibe eden Lestaurtinib kullanımı ile yapılan çalışmadaki sonuçlar elde edilen ilk verilerdir. Bu çalışmada JAK2 allel gen yükü miktarındaki azalma, birinci sonlanım noktasında istenen yeterliliğe ulaşılamamıştır. Hastalarda en az bir advers olay meydana gelmiş olup, %38'inde ise ciddi advers olay ortaya çıkmıştır. Advers yan etkiler nedeniyle hastaların %59'unun tedaviyi bıraktığı gözlenmiştir. Bu çalışma ile JAK2 yolağı üzerinden verilecek ajanlar için daha fazla çalışma ihtiyacının olduğu ortaya çıkmıştır (17).

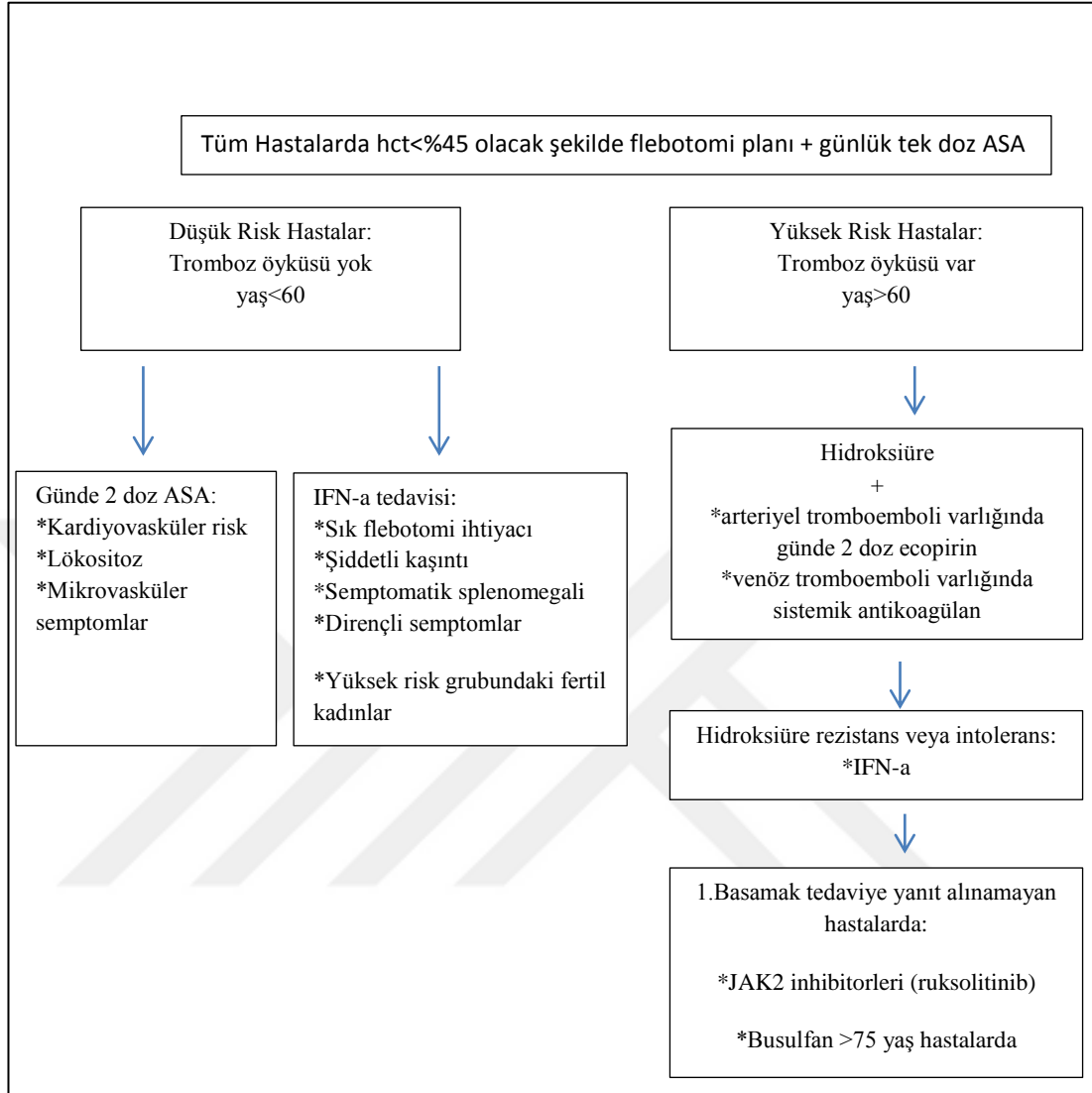
Güçlü bir JAK1/2 inhibitörü olan ruksolitininib, 2011 yılında ABD’de MF hastalarında tedavi onayını almıştır. ‘‘COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal Janus kinase inhibitor Treatment (COMFORT)’’ çalışmasında MF’li hastalarda ruksolitininib kullanımı ile hastalığın yönetiminde, semptomlarda ve ilacın güvenilirliğinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Mevcut bilgiler ışığında JAK yoluna etki eden bu ajanın PV’deki etkinliği açısından da çalışma yapılmasının gerekliliği oluşmuştur. Bu amaçla yapılan ilk faz-3 çalışması olan ‘‘RESPONSE’’ ile hidroksiüre tedavisine dirençli veya yanıtızsız hastalarda, ruksolitininib tedavisine karşı PV’de mevcut en iyi tedaviyi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ruksolitininib kolundaki hastalarda dalak boyutunda azalma, hct değerinde azalma, trombositoz ve lökositozun etkin kontrolü açısından, mevcut en iyi tedaviyi alan hastalara göre daha iyi yanıt alındığı görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen veriler ‘‘COMFORT’’ çalışmasındaki veriler ile tutarlı bir güvenlik profiline sahipti. Bu nedenle JAK1/2 inhibitörü olan ruksolitininibin, hidroksiüreye direnç veya intoleransı olan hastalarda ikinci basamak ajan olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (3, 17, 26, 27).

Hidroksiüreyi tolere edemeyen veya direnç gelişen vakalarda ve ilerlemiş PV olgularında, oral busulfan ikinci basamak tedavide alternatif bir ajandır. Begna ve arkadaşları tarafından yapılan Mayo Klinik çalışmasında; 1970-2014 yılları arasında busulfan tedavisi verilen BCR-ABL1 negatif klasik MPN hastalarında ilaç ile ilgili deneyimler analiz edilmiştir. Çalışmadaki 75 hastanın 22’si PV tanılı iken, ortalama 188 aylık takip sonrası 13 (%57) hastanın öldüğü, 2 hastada ise lösemik dönüşüm gerçekleştiği belgelenmiştir. Alkilleyici ajan grubunda olan busulfan ile tedavi edilen PV hastalarında laboratuvar ve klinik anlamda yanıt görülmüştür. Ancak remisyonun uzun süre devam ettirilememesi ve kanıtlanamamış olması ile birlikte lösemiojenik etki şüphesi nedeniyle, kullanımı açısından ihtiyatlı davranmak gerekmektedir. Mevcut bilgiler eşliğinde busulfan tedavisinin, >75 yaş yüksek riskli hasta grubunda hidroksiüreye direnç veya intolerans gelişmesi durumunda kullanılmasının daha güvenilir bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Tedavi sırasında hastalarda derin ve uzamış sitopeniler görülebilir. Özellikle trombositopeni açısından dikkatli olunmalıdır ve trombosit sayısı <150bin/mikroL olduğunda ilaca ara verilmesi düşünülmelidir (3, 28).

Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri hedefe yönelik tedavide araştırılan diğer bir ajandır. Hücre bölünmesi üzerine negatif etki ve tümör hücrelerinde apoptozun indüklenmesi ile hücre sel aşırı çoğalmanın önüne geçmektedirler. Givinostat ile tedavi edilen JAK2V617F pozitif PV hastalarında yapılan bir faz-2 çalışmasında 12 haftalık takip sonrası hastaların %75'inde splenomegalide azalma, %54'ünde ise istenen klinik yanıtın elde edildiği görülmüştür. Başka bir faz-2 çalışmasında maksimum dozda hidroksiüre tedavisi ile yanıt elde edilemeyen hastalara givinostat tedavisi eklenmiş ve iyi tolere edilen bu kombinasyon tedavisi ile hastalardaki kaşıntı şikayetinde gerilemeyle birlikte, tam veya kısmi klinik yanıt elde edildiği görülmüştür. Diğer HDAC ajanları ile yapılan klinik çalışmalarda ise kullanılan ajanların iyi tolere edilemediği gözlenmiştir (17).

PV'nin erkeklerde daha ön planda görülmesi ve tanı yaşının ileri olması nedeniyle gebelerde görülme sıklığı ET'ye göre düşüktür. Yapılan çalışmalar ve kılavuz önerileri doğrultusunda gebelik döneminde yüksek riskli hasta grubunda gebelik süresince IFN-a ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı önerilmektedir (3). Tablo 4'te PV için önerilen tedavi algoritması gösterilmiştir (3).

**Tablo 4: PV Tedavi Algoritması**



PV hastalarında genel popülasyona göre yaşam beklentisi kısalmıştır. Passamonti ve arkadaşlarının yaptığı 396 PV hastasının ortalama 10 yıl takip edildiği bir çalışmada 15 yıllık sağkalım %65 olarak bulunmuştur. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında PV hastalarında mortalitenin 1,6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Mortalitenin en önemli belirleyicileri tromboz ve erkek cinsiyet iken, 50 yaşın altındaki hastalarda genel popülasyona göre yaşam süresindeki azalmanın daha belirgin olduğu saptanmıştır (26, 29).

PV'li 1545 hastayı içeren uluslararası bir çalışmada, genel sağkalım için bağımsız risk faktörleri arasında > 61 yaş, lökosit sayısı > 10,5 x10<sup>9</sup>/L, venöz tromboz varlığı ve anormal karyotip varlığı gösterilmiştir. İlk iki risk faktörünün

yokluğunda ve varlığında hayatta kalma süresi sırası ile 23 yıl ve 9 yıl olarak bulunmuştur. Lösemisiz sağkalım için bağımsız risk faktörleri >61 yaş, lökosit sayısının  $>15 \times 10^9 /L$  ve anormal karyotipin olması bulundu. Bu veriler 327 hastayı içeren başka bir çalışma ile de doğrulanmıştır (30).

PV'de karyotipin prognoz üzerindeki önemi "Mayo Clinic" ve "MD Anderson Cancer Center (MDACC)" çalışma raporları ile doğrulanmıştır. Her iki çalışmada da hastaların yaklaşık %20'sinde anormal karyotip tariflenmiştir. Anormal karyotip varlığı agresif lösemilere dönüşüm ve genel sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Anormal karyotip olan ve olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi sırasıyla 7,7 /16,9 yıl olarak bulunmuştur (6).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamız, retrospektif, tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya, Mayıs 2019 - Mayıs 2023 tarihleri arasında, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nin 2 ve 7 numaralı polikliniklerine polisitemia vera açısından tetkik edilmek üzere yönlendirilen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Hgb düzeyi erkeklerde  $>16,5$  gr/dl, kadınlarda  $>16$  gr/dl olup, polisitemia vera açısından tetkik edilmiş hastalar ( JAK2 ve/veya Ekzon12, Eritropoetin düzeyi istenen hastalar)

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Hb düzeyi erkeklerde  $<16,5$  gr/dl, kadınlarda  $<16$  gr/dl altı olanlar
- Hb düzeyi erkeklerde  $>16,5$  gr/dl, kadınlarda  $>16$  gr/dl olan
- Polisitemia vera açısından tetkik edilmeyen hastalar olarak belirlendi.

#### 3.2. İSTATİSTİKSEL METOD

Tüm analizler IBM SPSS Statistics Version 26 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplara göre normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerde uyum göstergesi olarak Phi katsayısı hesaplanmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtilmiştir. Ki-kare analizlerinde Pearson, Yates, Fisher's Exact test ve Monte Carlo simülasyonu kullanılarak elde edilen exact test yöntemleri uygulanmıştır. Optimal 'cut off' için ROC analizi yapılmıştır.  $P < 0.05$  değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir.

### **3.3. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER**

Çalışmaya dahil edilen hastalarda; tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, ek hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları), hastaların kullandığı ilaçlar, tromboz öyküsü, flebotomi öyküsü, görüntüleme bulguları (hepatomegali, splenomegali, hepatosteatoz, böbrekte kist veya kitle varlığı), hemogram değerleri (hemoglobin, hematokrit, eritrosit, MCV, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV), C reaktif protein (CRP), sedimentasyon, AST, ALT, LDH, B12, ferritin, TSH ve serbest T4??, eritropoetin düzeyi, JAK2 V617F veya ekzon12 tetkiki ve kemik iliği biyopsi verileri hastane bilgi sisteminden elde edilerek kaydedilmiştir.

### **3.4 ETİK KURUL ONAYI**

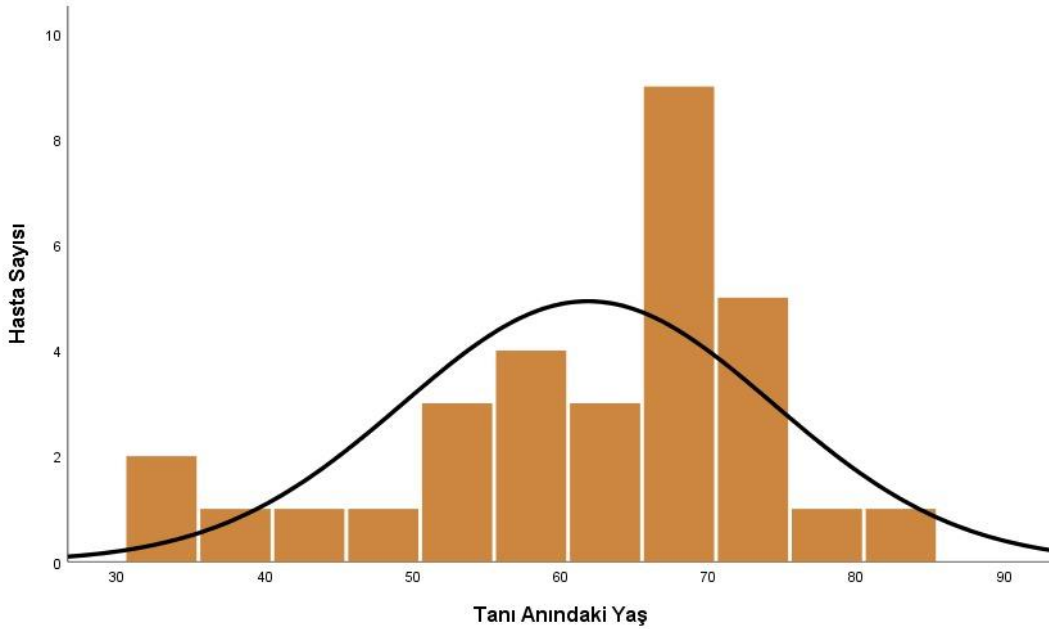
Çalışmamız, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından değerlendirilerek 06.07.2023 tarih ve E2-23-4291 sayı ile etik kurul onayını almıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE TANI KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Demografik özellikler incelendiğinde polikliniğe başvuran hastaların 606'sı (%86,6) erkek, 94'ü (%13,4) kadındır ve Erkek/Kadın oranı 6,5 olarak hesaplanmıştır. Burada polisitemia vera tanısı alan hastaların 18'i (%58,1) erkek, 13'ü (%41,9) kadındı ve oranı erkek cinsiyet lehine 1,4/1 olarak bulundu. Sekonder polisitemi olarak değerlendirilen hastaların 588'i (%87,9) erkek, 81'i (%12,1) kadın olarak bulundu ve Erkek/Kadın oranı 7,3 idi. Polikliniğe başvuran hastaların yaşı ortalama  $47 \pm 15,7$ /yıl şeklindeydi. Bunlardan polisitemia vera tanısı alan hastaların ortalama yaşı  $62 \pm 12,5$ /yıl, sekonder polisitemi olarak değerlendirilenlerin hastaların ortalama yaşı ise  $47 \pm 15,5$ /yıl olarak saptandı. İki grup arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,001$ ). Tablo 5'te PV tanısı alan hastaların yaşa göre dağılımı gösterildi.

**Tablo 5:** Yaşa Göre PV Tanısı



Hastaneye başvuran 700 hastadan 31 tanesi PV tanısı aldı ve 669 hastada tanı dışlandı. 2008 DSÖ tanı kriterlerine göre 30 hasta tanı alabilirken 670 hasta tanı kriterlerini karşılamadı. Hastanemizde konulan tanılar ile 2008 yılı kriterlerine göre

konulan tanılar mükemmel derecede uyumlu bulundu ( $\phi = 0,983$ ) ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). 2008 kriterlerinin sensitivitesi %96, spesifisitesi ise %100 olarak bulundu.

Hastaneye başvuran 700 hastadan 2016 kriterlerine göre 18 hasta tanı kriterlerini karşılarken 682 hasta tanı kriterlerini karşılamadı. Hastanemizde konulan tanılar ile 2016 yılı kriterlerine göre konulan tanılar iyi derecede uyumlu bulundu ( $\phi = 0,755$ ) ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). 2016 kriterlerinin sensitivitesi %58, spesifisite ise %100 olarak bulunmuştur. (Tablo 6)

**Tablo 6:** Cinsiyete Göre PV ve Sekonder Polisiteminin Dağılımı

Cinsiyet	PV tanısı	Sekonder Polisitemi	2008	2016
Erkek	18 (%58,1)	588 (%87,9)	17 (%2,8)	9 (%1,5)
Kadın	13 (%41,9)	81 (%12,1)	13 (%13,8)	9 (%9,6)
<b>Toplam</b>	<b>31 (%4,43)</b>	<b>669 (%95,57)</b>	<b>30 (%4,29)</b>	<b>18 (%2,57)</b>

#### 4.2. TROMBOZ SIKLIĞI

Polikliniğe başvuran hastalarda, polisitemia vera tanısı alan hiçbir hastada tromboz gözlenmemiştir. Sekonder polisitemi ile izlenen 669 hastadan 22'sinde (%3,3) tromboz gözlenmiş ve 647'sinde (%96,7) tromboz gözlenmemiştir. Hastalık tanısı ile tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p = 0,617$ ).

#### 4.3. SEMPTOMLAR

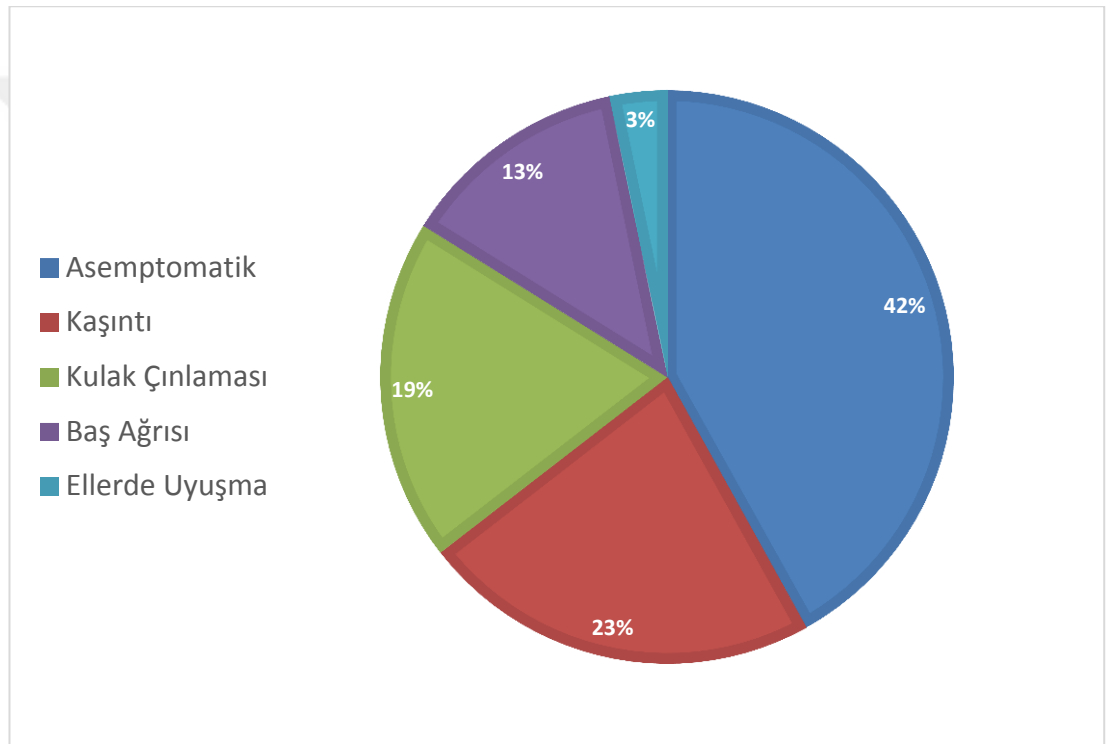
PV tanısı alan 31 hastanın 17'si (%54,8) asemptomatik iken, 14'ünde (%43,2) semptom gözlendi. Semptomatik olan hastalarda en sık kaşıntı ( $n=7$ , %22,6) olduğu daha sonra sırasıyla kulak çınlaması ( $n=6$ , %19,35), baş ağrısı ( $n=4$ , %12,9) ve ellerde uyuşma ( $n=1$ , %3,2) olduğu görüldü.

Sekonder polisitemi saptanan hastaların 366'sı (%54,8) asemptomatik iken, 302 (%45,2) hastada semptom gözlendi. Sekonder polisitemi gözlenen hastalarda en

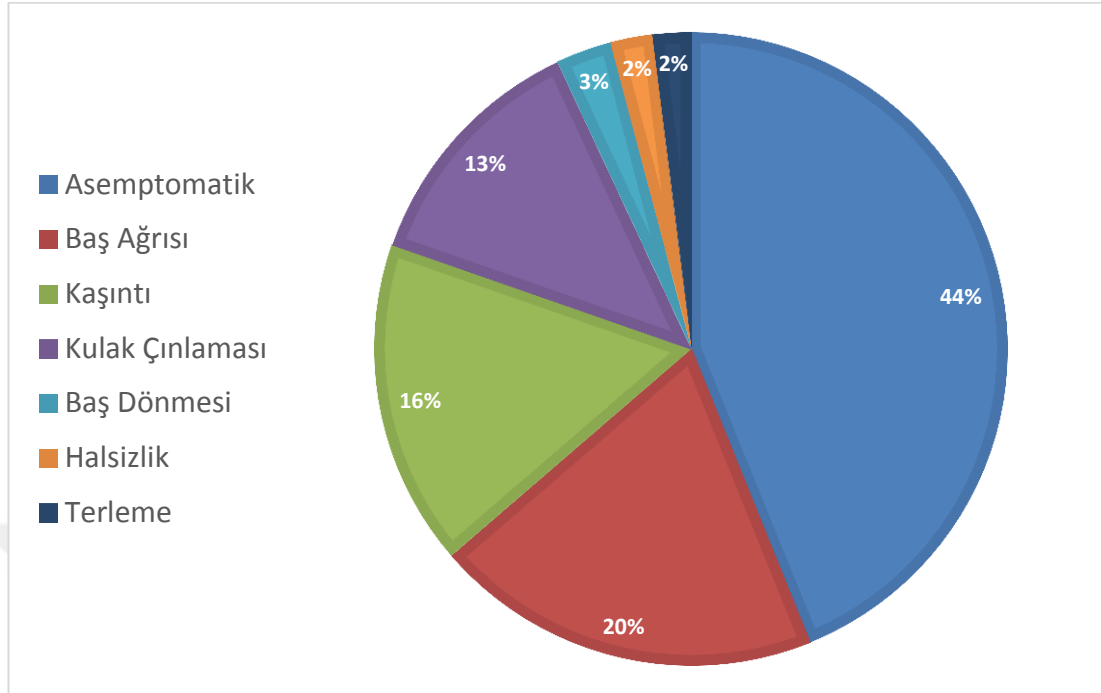
sık semptomun baş ağrısı (n=165, %54,6) olduğu daha sonra sırasıyla kaşıntı (n=139, %46,2), kulak çınlaması (n=106, %35,1), baş dönmesi (n=24, %8), halsizlik (n=18, %6), terleme (n=16, %5,3), ellerde uyuşma (n=8, %2,7), yorgunluk (n=3, %1), burun kanaması, yüzde kızarıklık, ayaklarda uyuşma (n=2, %0,7) ve ayaklarda morarma (n=1, %0,3) olduğu görüldü.

Tablo 6’da PV’ye, Tablo 7’de sekonder polisitemye eşlik eden semptomların sıklığı verilmiştir.

**Tablo 7: PV Tanısı Alan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı**



**Tablo 8:** Sekonder Polisitemi Tanısı Alan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı



#### 4.4. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Çalışmamızda hem PV grubunda hem de sekonder polisitemi grubunda en sık eşlik eden hastalık HT olarak bulundu. PV tanısı alan 31 hastanın; 14'ünde (%45,1) HT, 8'inde (%25,8) DM, 4'ünde(%12,9) ASKH, 1'inde (%3,2) CABG, 1'inde (%3,2) HL mevcuttu. Sekonder polisitemi tanısı alan 669 hastanın ise; 124'ünde (%18,5) HT, 101'inde (15,1) DM, 36'sında (%5,3) ASKH, 17'sinde (%2,5) CABG, 17'sinde (%2,5) HL, 10'unda (%1,5) ASKH, 8'inde (%1,2) alerji, 8'inde (%1,2) nazal septum deviasyonu, 3'ünde (%0,4) PTE mevcuttu. Tablo 9'da PV ve sekonder polisitemide eşlik eden hastalıklar verilmiştir.

**Tablo 9:** PV ve Sekonder Polisitemide Eşlik Eden Hastalıklar

Hastalık	PV Tanısı	Sekonder Polisitemi
HT	14 (%45,16)	124 (%18,54)
DM	8 (%25,8)	101 (%15,10)
ASKH	4 (%12,9)	36 (%5,38)
CABG	1 (%3,23)	17 (%2,54)
HL	1 (%3,26)	17 (%2,54)
KKY	0	10 (%1,49)
ALERJİ	0	8 (%1,20)
NAZAL SEPTUM DEVİASYONU	0	8 (%1,20)
PTE	0	3 (%0,45)

#### 4.5. AKCİĞER HASTALIKLARI VE SİGARANIN ERİTROSİTOZ İLE İLİŞKİSİ

Çalışmada yer alan 700 hastadan 44'ünün (%6,3) astım, 41'inin (%5,9) KOAH, 67'sinin (%9,6) OSAS tanısı vardı ve toplamda 140 (%21) hastada en az bir akciğer hastalığı mevcuttu. PV tanısı alan 31 hastadan hiçbirinde akciğer hastalığı gözlenmedi. Sekonder polisitemi tanısı alan 669 hastadan 140'ı (%21) en az bir akciğer hastalığına sahipken 529'unda (%79) eşlik eden akciğer hastalığı yoktu. En az bir akciğer hastalığı olan hastaların, akciğer hastalığı olmayan hastalara göre sekonder polisitemi tanısı alma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p = 0,009$ ). Tablo 10'da en az bir akciğer hastalığı (astım, KOAH veya OSAS) olan hastaların sekonder polisitemi ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Akciğer Hastalığı İle Sekonder Polisitemi İlişkisi

Sekonder Polisitemi	Var	Yok	p
Var	140 (%21)	529 (%79)	<b>0,009</b>
Yok	0 (%0)	31 (%100)	

Çalışmaya alınan hastaların 428'inin (%61,1) sigara içtiği ve 272'sinin (%38,9) sigara kullanmadığı gözlenmiştir. Burada PV tanısı alan hastaların 8'i (%25,8) sigara kullanırken 23'ü (%74,2) sigara kullanmamaktaydı. Sekonder polisitemi olarak değerlendirilen hastaların ise 420'si (%62,8) sigara kullanırken, 249'unun (%37,2) sigara kullanmadığı gözlenmiştir. Sigara kullanımı ile sekonder polisitemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Sigara Kullanımı İle Sekonder Polisitemi İlişkisi

Sigara Kullanımı	PV Tanısı	Sekonder Polisitemi	p değeri
Var	8 (%1,9)	420 (%98,1)	<b>0,000</b>
Yok	23 (%8,5)	249 (%91,5)	
Toplam	31 (%4,4)	669 (%95,6)	

#### 4.6. LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmadaki hastaların hgb değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan) 18,4 gr/dl ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan) 17,5 gr/dl olarak görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Çalışmadaki hastaların hct değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan) % 56,3 ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan) % 51,5 olarak görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında hct değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Çalışmadaki hastaların plt değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan) 512  $\times 10^9$ /L ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan) 232  $\times 10^9$ /L olarak

görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında plt değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Çalışmadaki hastaların wbc değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan)  $10.0 \times 10^9/L$  ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan)  $7,65 \times 10^9/L$  olarak görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında wbc değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0,001$ ).

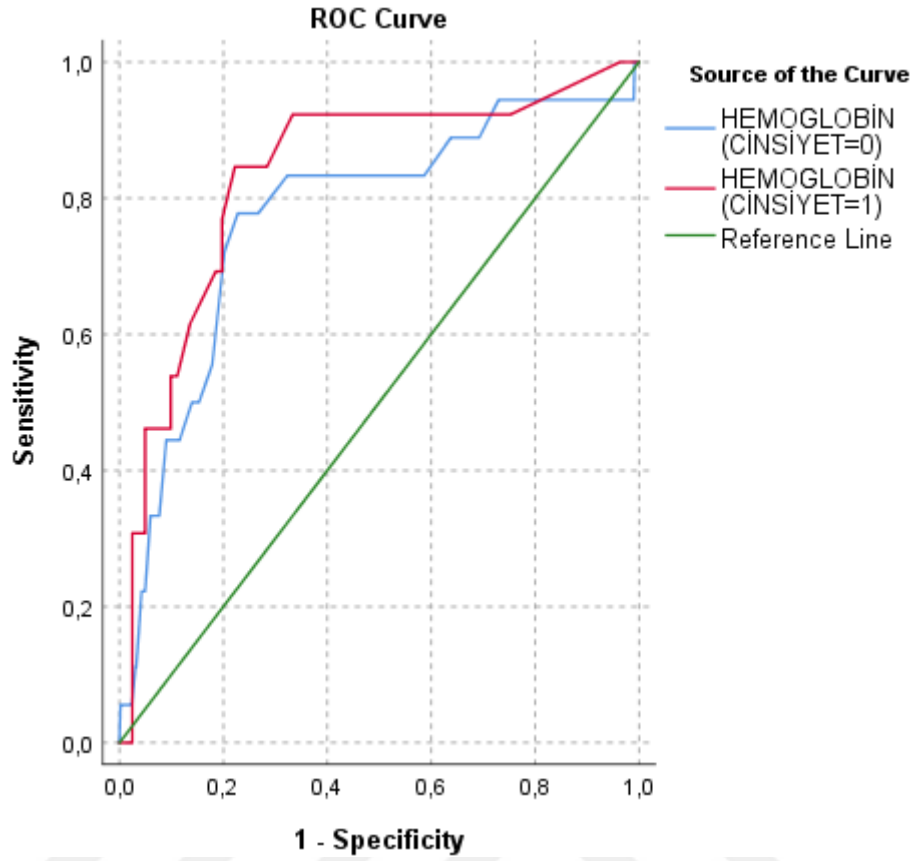
Hastanemize başvuran 700 hastanın 648'inde LDH değerlerine bakıldığı görüldü. LDH değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan) 277 ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan) 208 olarak görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında LDH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Hastanemize başvuran 700 hastanın 683'ünde EPO değerlerine bakıldığı görüldü. EPO değerleri PV tanısı alanlarda (Medyan) 2,45 ve sekonder polisitemi tanısı alanlarda (Medyan) 8,1 olarak görüldü. PV tanısı alanlar ile sekonder polisitemi tanısı alanlar arasında EPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Tablo 12'de PV ve sekonder polisitemisi olan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır.

**Tablo 12:** PV ve Sekonder Polisitemili Hastalarda Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Kan Değerleri	PV	Sekonder Polisitemi	p değeri	
HGB (Ortanca)	Erkekler	18,6	17,6	p < 0,001
	Kadınlar	17,5	16,3	p < 0,001
	Tümü	18,4	17,5	p < 0,001
HCT (Ortanca)	Erkekler	57,5	51,8	p < 0,001
	Kadınlar	56,2	48,5	p < 0,001
	Tümü	56,3	51,5	p < 0,001
PLT (Ortanca)	Erkekler	480500	228000	p < 0,001
	Kadınlar	569000	263000	p < 0,001
	Tümü	512000	232000	p < 0,001
WBC (Ortanca)	Erkekler	9,2	7,6	p < 0,037
	Kadınlar	10,5	7,9	p < 0,013
	Tümü	10	7,7	p = 0,001
LDH (Ortanca)	Erkekler	265,5	208	p < 0,001
	Kadınlar	296	208	p < 0,001
	Tümü	277	208	p < 0,001
EPO (Ortanca)	Erkekler	2,9	8,1	p < 0,001
	Kadınlar	2	7,9	p < 0,001
	Tümü	2,5	8,1	p < 0,001

Çalışmaya alınan 700 hasta ile yapılan ROC analizi sonucunda erkek hastalar için optimal cut off değeri 18,3, kadın hastalar için optimal ‘‘cut off’’ değeri 16,9 olarak bulunmuştur. Şekil 1’de Erkeklerde ve kadınlarda PV açısından hgb’nin ‘‘cut-off’’ analizi verilmiştir.



**Şekil 1:** Erkeklerde ve kadınlarda PV açısından hgb'nin "cut-off" analizi

Çalışmaya alınan 700 hastanın tamamında JAK2 istendiği görüldü. Bu hastalardan 668 (%95,6) tanesinde JAK2 sonucu negatif, 32 (%4,4) tanesinde JAK2 sonucu pozitif olarak gözlemlendi.

JAK2 testi pozitif bulunan 32 hastadan 31'i (%96,88) PV tanısı alırken 1'i (%3,12) sekonder polisitemi tanısı aldığı görüldü. JAK2 testi negatif bulunan hastaların tümünün ise sekonder polisitemi tanısı aldığı görüldü.

JAK2 testi ile tanı koyma arasında mükemmel bir uyum vardı ( $\phi = 0,984$ ) ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Tablo 13'te JAK2 genine ait mutasyon analizlerinin hastalıklar açısından dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 13: JAK2 Genetik Mutasyon Analizleri**

JAK2	PV Tanısı	Sekonder Polisitemi	phi
<b>Pozitif</b>	<b>31 (%96,88)</b>	<b>1 (%3,12)</b>	<b>0,984</b>
<b>Negatif</b>	<b>0</b>	<b>668 (%100)</b>	
<b>Toplam</b>	<b>31 (%4,4)</b>	<b>669 (%95,6)</b>	

#### 4.7. PATOLOJİ BULGULARI

Polisitemi nedeniyle yönlendirilen hastaların %5,4'ünde (n=38) kemik iliği biyopsisi yapıldığı görüldü. Biyopsi yapılan hastaların %52,6'sında (n=20) sekonder polisitemi saptandı. Kemik iliği biyopsisi yapılarak PV tanısı alan hastaların %11,1'inde (n=2) kemik iliği biyopsisinde patolojik bulgu olmadığı raporlandı. Biyopsi sonucu normal çıkan 20 hastadan 18'i sekonder polisitemi tanısı alırken 2 hastanın PV tanısı aldığı görüldü. Diğer yandan biyopsi sonucu patolojik görülen 18 hastadan 16'sı PV tanısı alırken, 2 hastanın ise sekonder polisitemi tanısı aldığı görüldü.

**Tablo 14: Kemik İliği Biyopsi Bulguları**

Kemik İliği Biyopsisi	PV tanısı	Sekonder Polisitemi	Toplam
<b>Normal</b>	<b>2 (%5,26)</b>	<b>18 (%47,37)</b>	<b>20 (%52,63)</b>
<b>Patolojik</b>	<b>16 (%42,11)</b>	<b>2 (%5,26)</b>	<b>18 (%47,37)</b>
<b>Toplam</b>	<b>18 (%47,37)</b>	<b>20 (%52,63)</b>	<b>38 (%100)</b>

#### 4.8. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Abdomen görüntülemesi olan 554 hastadan 514'ünün (%92,78) dalak boyutları normal gözlendi. Hastaların, 121'inde (%21,84) hepatosteatoz, 45'inde (%8,12) hepatomegali, 34'ünde (%6,14) böbrek kisti ve 24'ünde (%4,33) splenomegali saptandı.

PV tanısı alan 26 hastadan 20'sinin (%76,92) dalak boyutları normal olarak bulunurken, 6 hastada (%23,07) splenomegali, 5 (%19,23) hastada böbrek kisti, 4 (%15,38) hastada hepatosteatoz ve 2 (%7,69) hastada hepatomegali gözlendi.

Görüntülemesi yapılan ve sekonder polisitemi tanısı alan 528 hastadan 491'inin (%92,99) dalak boyutları normal olarak görülürken, 117 (%22,16) hastada hepatosteatoz, 43 (%8,14) hastada hepatomegali, 30 (%5,68) hastada böbrek kisti ve 19 hastada (%3,60) splenomegali saptandı.

Splenomegalisi olan hastalarda PV tanısı alma oranı sekonder polisitemi tanısı alma oranına göre daha fazla bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). PV ve sekonder polisitemi arasında splenomegali görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ).



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 2016 yılında DSÖ tarafından revize edilen PV kriterlerinin tanıya yönelik etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmada yer alan 700 hastanın 31'ine PV teşhisi konuldu. Hastaların 30'u 2008 kriterlerine göre tanı alabildi. 1 erkek hastanın hgb değeri kriteri karşılamadı ve tanı dışında kaldı. 2016 kriterlerine göre ise hastaların 18'i tanı almış oldu. Tanı kriterini karşılamayan 13 hastanın 12'sinde kemik iliği biyopsisi yapılmamıştı, 1 hastada ise kemik iliği biyopsisi "normosellüler" olarak raporlanmıştı. Bir çok klinisyen 2016 DSÖ kriterleri için yeni revizyonların yapılması gerektiğini savunmaktadır. ICC'ye göre JAK2 veya ekzon12 mutasyonunun gösterildiği PV'ye yönelik değerlendirmelerde, erkeklerde hb >18,5 gr/dl veya hct >%55,5, kadınlarda hgb >16,5 gr/dl veya hct >%49,5 olması durumunda tanı için kemik iliği biyopsisinin zorunlu olmadığı ifade edilmiştir (3, 23, 24). Genişletilen DSÖ kriterleri göz önüne alındığında PV açısından değerlendirilen hastaların %4,43'ü tanı alabildi. %95'in üzerinde bir hasta popülasyonunda sekonder polisitemi saptandı. Başvuru anında hgb ve hct değerinde yükseklik saptanan hastalarda öncelikle sekonder nedenlerin ekarte edilmesi klinik şüphe durumunda PV açısından değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır. Kemik iliği biyopsi değerlendirmesi ise işlem yapan klinisyen ve değerlendiren patoloğun tecrübesi noktasında da sübjektif değerlendirmeler ortaya çıkarabilmektedir.

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı 1545 hastayı içeren çalışmada tanı anındaki ortalama yaş 61 bulunurken, hastaların %51'i kadın, %49'u erkek ve oranı ise 1.03/1 kadın cinsiyet lehine bulundu (30). Emanuel ve arkadaşlarının yaptığı 538 PV'li hastayı içeren başka bir çalışmada ise hastaların %54'ü erkek %46'sı kadın olarak bulundu (18). Marchioli ve arkadaşlarının yaptığı 319 hastayı içeren CYTO-PV çalışmasında hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 64.6 bulunurken, hastaların %62.1'i erkek, %37.9'u kadın olarak bulundu (31). Çalışmamızda PV tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı 62 bulunurken, hastaların %58,1'i erkek, %41,9'u kadın ve oranı ise 1,4/1 erkek cinsiyet lehine bulundu. Tanı anındaki ortalama yaş değeri diğer çalışmalarda da benzer bulundu. Cinsiyet yönünden değerlendirmede ise literatürdeki çoğu çalışma ve kılavuzlardaki verileri ile uyumlu şekilde PV hastalığı erkek popülasyonda daha fazla saptandı.

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı 1545 hastayı içeren çalışmada, tanı anında veya öncesinde hastaların %16'sında arteriyel tromboz ve %7,4'ünde venöz tromboz görülmüş (30). Marchioli ve arkadaşlarının yaptığı 319 hastayı içeren CYTO-PV çalışmasında hastaların %18,6'sında arteriyel tromboz, %13,6'sında venöz tromboz ve %4'ünde hem arteriyel hem de venöz tromboz görüldü (31). Stefano ve arkadaşlarının yaptığı 1151 PV hastasını içeren çalışmada hastaların ilk kabulünde saptanan tromboz öyküsü %20,4 olarak görüldü (32). Çalışmamızda PV tanısı alan 31 hastada başvuru anında veya öncesinde tromboz öyküsüne rastlanmadı. PV tanı kriterlerinin etkinliğini ölçmeyi planladığımız çalışmamızda ayaktan poliklinik başvurusu ile gelen hastalar değerlendirmeye alındı ve örneklem büyüklüğü 31 hasta ile küçük kaldı. Örneklemin küçük olması, yakın taramanın ve hastalığın erken evresinde belirlenmiş olabileceğinin yanı sıra yoğun bakımlarda bulunan veya acil başvuruları ile gelerek tanı alan hastalar çalışmada yer almadığı için tromboz bulgusuna rastlanmamış olabilir. Nadeem ve arkadaşlarının yaptığı 172 hastanın incelendiği çalışmada, venöz tromboemboli (VTE) görülen vaka sayısının sekonder polisitemi grubunda fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü (33). Yine, yapılan çalışmalarda sekonder polisitemi ile arteriyel veya venöz tromboz riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olmadığı gösterilmiştir (33-36). Çalışmamızda sekonder polisitemili hastaların %3,3'ünde tromboz öyküsü mevcuttu. Kontrol grubu olmadığı için toplamdaki sıklığı istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Ancak tromboz öyküsünün artan het düzeyi ile veya sekonder hastalıklar ile ilişkisi yönünden değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Emanuel ve arkadaşlarının yaptığı 538 PV hastasını içeren ve "MPN-SAF-TSS" semptom ölçeğine göre semptomları değerlendirilen hastalarda yorgunluğun (%88) en sık semptom olarak öne çıktığı görüldü. Bunu takip eden semptomlar ise sırasıyla konsantrasyon problemleri (%65), erken doyumluk (%64), kaşıntı (%62), aktivite yapmada isteksizlik (%61), gece terlemesi (52), karın ağrısı (%51), kemik ağrısı (%50), kilo kaybı (%31), ateş (%18) idi (18). Scherber ve arkadaşlarının yaptığı 145 PV hastasını içeren ve "MPN-SAF" semptom ölçeğine göre semptomları değerlendirilen hastalarda yorgunluk (%91,7) en sık izlenen semptom olarak görüldü. Uykusuzluk (%68,1), uyuşma (%66,2), kaşıntı (%65), erken doyumluk (62,1),

konsantrasyon sorunları (%61,2), fiziksel aktivite isteksizliği (%57,9), gece terlemesi (%57,4), cinsellik sorunları (%56,8), baş ağrısı (%52,2), ateş (%17,9) diğer sık rastlanan semptomlardı (37). Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı 1545 PV hastasını içeren çalışmada ise kaşıntı semptomunun hastaların %36'sında, vazomotor semptomların ise hastaların %28,5'inde saptandığı görüldü (30). Çalışmamızda PV ve sekonder polisitemi hastaları incelendiğinde her iki grupta da baş ağrısı, kulak çınlaması ve kaşıntı şikayetlerinin yüksek olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda hasta semptomları retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden elde edildi. Prospektif olarak ve her hastada standart bir semptom ölçeği kullanılarak yapılan diğer çalışmalar ile verilerimiz arasındaki farklılığın bu durumdan kaynaklanabileceği düşünüldü. Hastaların poliklinikte tarifledikleri semptomlarda primer ve sekonder polisitemi arasında benzerlik olması dikkat çekicidir. İlk değerlendirme sırasında ayırıcı tanıya yönelirken semptomlar arasında benzerlikler olduğu akılda tutulmalıdır.

Zhang ve arkadaşlarının orta veya ileri derecede KOAH tanısı bulunan 1928 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların 128 'inde sekonder polisitemi saptandığı görüldü. Bu hastaların 97'si (%9,2) erkek ve 31'i (3,5) kadındı. Çalışmada erkek cinsiyet, mevcut sigara içimi, şiddetli hipokseminin sekonder polisitemi riskini arttırdığı saptandı. Sürekli veya gece oksijen takviyesi kullanımı ile polisitemi riskinde azalma saptanmıştır (38). Çalışmamızda da by-pass, konjestif kalp yetmezliği ve astım, KOAH, OSAS gibi kanda oksijen sunumunun azalması sonucu artan EPO ile birlikte ortaya çıkan sekonder polisitemi hastaları mevcuttu. Çalışmamızda sekonder polisitemi olarak değerlendirilen hastaların %62,8'inde sigara öyküsü mevcuttu ve bu durum sigara ile sekonder polisitemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi ( $p < 0,001$ ). Polikliniklere başvurularda hastalarda sekonder polisitemiye yönelik ayırıcı tanıda olası tütün kullanımı, akciğer ve kalp hastalıklarının sorgulanması gerekmektedir.

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı 1545 PV tanılı hastayı içeren çalışmada hastaların %46'sında HT, %8,4'ünde DM ve %18,3'ünde HL olduğu görülmüştür (30). Won Lee ve arkadaşlarının yaptığı 87 PV hastasını içeren çalışmada ise hastaların %64,4'ünde HT, %25'inde DM'nin eşlik ettiği görüldü (39). Çalışmamızda da HT, PV hastalarında benzer şekilde yüksek oranda eşlik etmekteydi. Tefferi ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızda DM tanısı daha fazla hastada tespit edilirken HL tanısı ise daha az hastada tespit edildi Won Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saptanan DM oranı ile çalışmamızda saptanan dm oranları ise benzerdi. Eşlik eden hastalıkların, çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki genel popülasyonundaki sıklığından etkilendiğini düşünmekteyiz. PV tanısı hastaların ortalama yaşının 62 olduğunu göz önünde bulundurursak eşlik eden DM, HT, HL, ASKH gibi hastalıkların yüksek oranda bulunması beklenen bir durumdur. Ayrıca PV hastalarında eşlik eden hastalıklar sekonder polisitemi tanısı olanlara göre çok daha yüksek oranlarda görüldü. Bunun sekonder polisitemi tanısı alan hastaların ortalama yaşının PV'ye göre 15 yaş daha genç olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı ve 1477 hastanın dalak boyutunun değerlendirildiği çalışmada hastaların %36'sında splenomegali saptandığı görüldü (30). Won Lee ve arkadaşlarının 1991-2020 yılları arasında yeni tanı alan 125 PV hastasını değerlendirdikleri çalışmada, görüntüleme yapılan 87 hastanın %17,2'sinde splenomegali bulunmadığı, %82,8'inde ise sınırda veya ileri derecede splenomegali tespit edildiği görüldü. Ayrıca, çalışma süresince yeni tanı alan PV hastalarında splenomegali saptanma durumunun da giderek azaldığı görüldü (39). Accurso ve arkadaşları tarafından yapılan ve 22 yıllık kayıt süresinde tanı alan 165 PV tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %38,1'inde splenomegali tespit edildiği ve bu splenomegali varlığının erkeklerde daha sık ve tromboz olayları ile de ilişkili olduğu görüldü Çalışmamızda da hastaların %23'ünde splenomegali tespit edildi. Literatürdeki çalışmalara göre splenomegali sıklığı bizim çalışmamızda daha az tespit edildi. Literatürle olan bu farkın, çalışmamızın daha kısa bir dönemde yapılmış olması ve yalnızca polikliniğe ayaktan başvuran ya da diğer bölümlerden yönlendirilen hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Akut semptomlarla acile gelen, yoğun bakım yatışlarında tanı alan ya da öncesinde tanılı olan hastalar çalışmamızda yer almamıştır. Bu nedenle, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların daha erken dönemde hastaneye başvurduğunu ve ayrıca örneklem sayısının da az olması nedeniyle splenomegali sıklığının bizim çalışmamızda daha az olarak saptandığını düşünmekteyiz.

Shah ve arkadaşlarının 40 PV hastasını incelediği bir çalışmada, ortalama hgb 18,1 gr/dl, htc % 55,1, wbc  $16,7 \times 10^9 /L$ , plt  $518 \times 10^9 /L$ , LDH 438 U/L olarak bulunmuş ve LDH'nin hastaların %55'inde yüksek olduğu görülmüştür (40). (40). Tefferi ve arkadaşlarının çalışmasında ise medyan hgb 18,4 gr/dl, htc % 55, wbc  $10,4 \times 10^9 /L$ , plt  $466 \times 10^9 /L$ , LDH 368 U/L olarak saptanmış ve hastaların %53'ünde trombositoz, %49'ünde lökositoz, %50'inde LDH yüksekliği tespit edilmiştir (30). Won Lee ve arkadaşlarının 87 PV hastası ile yaptığı çalışmada ortalama hgb 18,3 gr/dl, wbc  $14,9 \times 10^9 /L$ , plt  $474 \times 10^9 /L$  bulunmuştur (39). Çalışmamızda da PV hastalarında hb, htc, plt, wbc ve LDH değerleri literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde yüksek bulundu. Ayrıca bu değerler sekonder polisitemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Çalışmaya alınan hastalar ROC analizine göre değerlendirildiğinde PV açısından hgb'nin "cut off" değeri erkeklerde 18,3 gr/dl, kadınlarda 16,9 gr/dl olarak bulundu. Bu değerlerin altındaki hgb düzeyleri sekonder polisitemi ile ilişkilendirildi. Hastalar PV açısından değerlendirilirken "cut off" değerinin altında olanların öncelikle sekonder polisitemi açısından değerlendirilmesi ve varsa altta yatan hastalığa yönelik tedavilerin düzenlenmesi önerilir.

Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %98'inde JAK2 mutasyonu saptandığı ve %81'inde serum epo değerinin normal sınırın altında olduğu görüldü. JAK2 mutasyonu %95 oranında V617F geni üzerinde iken %3 oranında farklı bir lokalizasyondaydı (30). Won Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 80 hastada JAK2 mutasyonu istendiği ve bunların %92,5'inde pozitiflik saptandığı, 60 hastada istenen ekzon12 mutasyonunun ise hastaların %3,8'inde pozitif olduğu görüldü (39). Çalışmamızda PV tanısı alan hastaların tamamında JAK2 mutasyonu pozitif bulurken ekzon12 mutasyonu hiçbir hastada saptanmadı. Epo değeri ise PV ve sekonder polisitemi hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Çalışmamızdaki JAK2 ve epo verileri literatür verileri ile uyumlu ve benzerdir. Tanı testlerinde özellikle epo değeri normalin üstünde olan hastalarda yakın zamanda flebotomi öyküsü de yoksa sekonder polisitemi nedenleri öncelikli düşünülmelidir. JAK2 mutasyonu üzerinden yapılan pek çok çalışma PV ile yakın ilişkisini ortaya koymuştur. Tanımlanan yeni mutasyonlar ve devam eden

çalışmalar ile hastalığın tanısına ve tedavisine yönelik daha güçlü adımların atılacağı tahmin edilmektedir.

Biyopsi yapılan hastaların %52,6'sında (n=20) sekonder polisitemi saptandı. Kemik iliği biyopsisi yapılarak PV tanısı alan hastaların %11,1'inde (n=2) kemik iliği biyopsisinde patolojik bulgu olmadığı raporlandı. Biyopsi sonucu normal çıkan 20 hastadan 18'i sekonder polisitemi tanısı alırken 2 hastanın PV tanısı aldığı görüldü. Diğer yandan biyopsi sonucu patolojik görülen 18 hastadan 16'sı PV tanısı alırken, 2 hastanın ise sekonder polisitemi tanısı aldığı görüldü. Bu farklılıkların, 2. major kriter olan kemik iliği biyopsisine yönelik olarak patoloji yönünden subjektif değerlendirmelerle, biyopsi işlemi yapan hekimin tecrübesiyle ve hastalığın o anki evresiyle ilgili olduğu düşünüldü.

### **5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Çalışmamız, tek merkezli, retrospektif ve 2019-2023 tarihleri arasında Hematoloji Kliniği'nin 2 ve 7 numaralı polikliniklerinde PV açısından tetkik edilen hastaların dahil edildiği bir çalışmaydı. Yoğun bakım ve servis yatışı sırasında ya da acil servis başvurusu ile PV tanısı alan hastalar, belirtilen tarihlerden daha önce tanı alan hastalar ve belirtilen poliklinikler dışında diğer hematoloji polikliniklerine başvuran hastalar çalışmamızda yer almadı. Tüm bu durumlar, hasta semptomlarının standart ölçekle sorgulanamamış olmasına, daha az sayıda hasta dahil edilmiş olmasına ve birtakım verilerde eksikliklere neden oldu. Çalışmamızda "MPN-SAF" gibi MPN hastalarında semptomları değerlendirmek için kullanılan semptom ölçeği kullanılmadığı için semptom ölçeği kullanan ve prospektif inceleme yapan çalışmalar ile PV hastalarında semptom sıklıkları arasında farklılıklar ortaya çıktı.

Hastaların tanı sonrası değerleri ve klinik takipleri çalışmada değerlendirilmedi. Bu durum PV'nin süreçte gelişmiş olabilecek komplikasyonları açısından yorum yapmamıza engel oldu.

## 6. SONUÇLAR

- 1- DSÖ 2016 kriterlerine göre PV açısından değerlendirilen 700 hastanın 31'i (%4,43) PV tanısı aldı. Tetkik edilen hastaların %95'ten fazlası sekonder polisitemi olarak değerlendirildi. 2008 DSÖ kriterlerine göre hastaların %4,29'u, 2016 DSÖ kriterlerine göre hastaların %2,57'si PV tanı kriterlerini karşıladı. 2008 kriterlerinin sensitivitesi %96, spesifitesi %100 bulunurken, 2016 kriterlerinin sensitivitesi %58, spesifitesi %100 bulundu.
- 2- Eritrositoz ile poliklinikte değerlendirilen hastaların büyük kısmını erkek hastaların oluşturduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların %86,6'sı ve PV tanısı alan hastaların %58,1'i erkek hastaydı.
- 3- Trombozun önemli bir komplikasyon olduğu PV'de, çalışmamıza alınan hastalarda tromboz saptanmadı.
- 4- PV tanısı alan hastalarda en sık semptom kaşıntı (n=7, %22,6) iken, bunu sırasıyla kulak çınlaması (n=6, %19,35), baş ağrısı (n=4, %12,9) ve ellerde uyuşmanın (n=1, %3,2) takip ettiği görüldü. PV hastalarının semptomları, sekonder polisitemi hastalarının semptomları ile benzerdi.
- 5- HT, hem PV'de hem de sekonder polisitemide en sık eşlik eden hastalık olarak bulundu. Yaş ortalaması itibariyle PV'de eşlik eden hastalıkların sıklığı, sekonder polisitemiye eşlik eden hastalıkların sıklığından daha fazla idi.
- 6- Sekonder polisitemi ile sigara ve kronik akciğer hastalıkları ( astım, KOAH, OSAS) arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,000 ve p=0.009).
- 7- Görüntülemelerde splenomegali bulgusu oransal olarak PV'de daha fazlaydı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise splenomegali bulgusu PV ve sekonder polisitemi arasında anlamlı bir farklılığa neden oldu (p <0,001).
- 8- Laboratuvar değerlendirmesinde hgb, htc, plt, wbc ve LDH değerleri PV hastalarında median değer olarak daha yüksek bulundu. Bu bulgular

istatistiksel olarak PV tanısı alan hastalar ile sekonder polisitemi hastaları arasında anlamlı farklıydı. (Tüm parametreler için  $p < 0,001$ ).

- 9- Hastalar ROC analizine göre değerlendirildiğinde PV açısından hgb'nin cut off değeri erkeklerde 18,3 gr/dl, kadınlarda 16,9 gr/dl olarak bulundu.
- 10- Minör kriterlerden olan serum EPO düzeyi, PV hastalarında sekonder polisitemi hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0,001$ ).
- 11- PV hastalarının tamamında JAK2 genetik mutasyonu izlendi. Ekzon12 mutasyonu ise hiçbir hastada izlenmedi. JAK2 mutasyonu pozitif olan sadece 1 hastada sekonder polisitemi izlendi.
- 12- Çalışmada kemik iliği biyopsisi olan 38 hasta vardı. Biyopsi sonucu 2 hastada patolojik olarak raporlanmış olmasına rağmen bu hastalar sekonder polisitemi olarak değerlendirildi. 2 hastada ise patoloji raporu normal olarak değerlendirilmesine rağmen hastalara PV tanısı konulduğu görüldü.

PV kılavuzunda tanı kriterlerine yönelik DSÖ tarafından 2016 yılında yapılan revizyon sonrası tarama açısından değerlendirilen hasta popülasyonu ciddi oranda artmıştır. Bu da hasta ve klinisyen açısından ekstra iş yükü getirmiştir. Kemik iliği biyopsisinin 2. major kriter olarak kılavuzda yer almış olması ve tanı açısından tüm hastalarda zorunlu olarak yapılmasının benimsenmesi de yine hem hasta hem de hekim açısından gereksiz ve invaziv tetkiklerin yolunu açmıştır. Ayrıca bu durumun, maddi olarak da kostefektif olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında hgb'nin, erkeklerde  $< 18,3$  gr/dl ve kadınlarda  $< 16,9$  gr/dl olması durumunda, hastaların yaş, cinsiyet, tütün kullanımı, eşlik eden akciğer ve kalp hastalıkları göz önünde bulundurularak öncelikle sekonder polisitemi açısından değerlendirilmesinin ve PV açısından gerekli ileri tetkiklerin (genetik mutasyon analizleri ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi) sonraki aşamalarda planlanmasının daha uygun bir yaklaşım olacağını, ayrıca bu bulguların çok merkezli, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini ve PV kriterlerine yönelik yeni revizyonlara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKÇA

1. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5805.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(12):1599-613.
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2023;98(9):1465-87.
4. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs) An international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007;109(1):68-76.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(20):2391-405.
6. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
7. Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(12):a008250.
8. Monteiro JP, Benjamin A, Costa ES, Barcinski MA, Bonomo A. Normal hematopoiesis is maintained by activated bone marrow CD4+ T cells. *Blood*. 2005;105(4):1484-91.
9. McMullin MF, Anderson LA. Aetiology of myeloproliferative neoplasms. *Cancers*. 2020;12(7):1810.
10. Pizzi M, Croci GA, Ruggeri M, Tabano S, Dei Tos AP, Sabattini E, Gianelli U. The classification of myeloproliferative neoplasms: rationale, historical background and future perspectives with focus on unclassifiable cases. *Cancers*. 2021;13(22):5666.
11. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ*. 2020;192(32):E913-E8.

12. McMullin M, Harrison C, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology*. 2018;184(2).
13. McMullin M. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(6):447-59.
14. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, Giai V. Polycythemia vera (Pv): Update on emerging treatment options. *Therapeutics and clinical risk management*. 2021:209-21.
15. Cuthbert D, Stein BL. Polycythemia vera-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Journal of Blood Medicine*. 2019:359-71.
16. Tefferi A, editor *Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations*. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
17. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Annals of hematology*. 2015;94:901-10.
18. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan J-J, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(33):4098.
19. Fox S, Griffin L, Harris DR. Polycythemia vera: rapid evidence review. *American family physician*. 2021;103(11):680-7.
20. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
21. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(12):3339-51.
22. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2019;94(1):133-43.
23. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *American journal of hematology*. 2023;98(1):166-79.

24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(11):1200-28.
25. Stuckey R, Gómez-Casares MT. Recent advances in the use of molecular analyses to inform the diagnosis and prognosis of patients with polycythaemia vera. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):5042.
26. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(2):275-84.
27. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1117-27.
28. Begna K, Abdelatif A, Schwager S, Hanson C, Pardanani A, Tefferi A. Busulfan for the treatment of myeloproliferative neoplasms: the Mayo Clinic experience. *Blood cancer journal*. 2016;6(5):e427-e.
29. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2004;117(10):755-61.
30. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi A, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
31. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Barbui T. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Thrombosis*. 2011;2011.
32. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *haematologica*. 2008;93(3):372-80.
33. Nadeem O, Gui J, Ornstein DL. Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013;19(4):363-6.
34. Bhatt VR. Secondary polycythemia and the risk of venous thromboembolism. *Journal of clinical medicine research*. 2014;6(5):395.

35. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1993;87(6):1954-9.
36. Lubarsky DA, Gallagher CJ, Berend JL. Secondary polycythemia does not increase the risk of perioperative hemorrhagic or thrombotic complications. *Journal of clinical anesthesia*. 1991;3(2):99-103.
37. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(2):401-8.
38. 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 Pulmonary Medicine*. 2021;21:1-12.
39. Lee M-W, Yeon S-H, Ryu H, Song I-C, Lee H-J, Yun H-J, et al. Volumetric splenomegaly in patients with polycythemia vera. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(11).
40. Shah SZ, Raza N, Irfan M. Frequency Of Raised Serum Lactate Dehydrogenase In Patients With Jak2 Positive Polycythaemia Vera. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan*. 2021;33(3).

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Uğur KOCA  
Doğum yeri ve tarihi :  
Uyruğu : T.C.  
Medeni Durumu : Evli  
İletişim adresi ve telefonu :  
E-posta :  
Yabancı dil : İngilizce

### II-Eğitimi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi, 2018

### III- Ünvanları

Tıp Doktoru

### IV- Mesleki Deneyimi

2018-2020 Şanlıurfa Bozova İlçe Devlet Hastanesi  
2020-Halen, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL KARARI



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

Sayı : E.Kurul –E2-23-4291 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde planlanan; Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Yeni Tanı Kriterleri İle Hemogloblin Değeri 16/16.5 gr/dl Olan Hastalarda PV Taramasının Etkinliği" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

07/06/2023

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  
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Kriterleri İle Hemogloblin Değeri 16/16.5 gr/dl Olan Hastalarda PV Taramasının Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	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@saglikgov.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent 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: <b>Retrospektif Çalışma</b> (Dr. Uğur KOCA'nın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

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

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Kriterleri İle Hemoglobin Değeri 16/16.5 gr/dl Olan Hastalarda PV Taramasının Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	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"/>				
	BİYOLOJİK 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	<b>Karar No:E2-23-4291</b>	<b>Tarih: 07/06/2023</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/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.					

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Sovadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Kriterleri İle Hemoglobın Değeri 16/16.5 gr/dl Olan Hastalarda PV Taramasının Etkinliği
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	K	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

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

**EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU**

<b>Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:</b> <b>Telefon:</b> <b>E-Posta:</b>	<b>Uğur KOCA</b>
<b>Uzmanlık Dalı:</b>	<b>İç Hastalıkları</b>
<b>Eğitim Kurumu:</b>	<b>Ankara Şehir Hastanesi</b>
<b>Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:</b>	<b>04.08.2020</b>
<b>Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:</b>	<b>04.08.2024</b>
<b>Program Yöneticisinin Adı Soyadı:</b>	<b>Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER</b>
<b>Tez Danışmanının Adı Soyadı:</b> <b>Telefon:</b> <b>E-Posta:</b>	<b>Doç.Dr.Betül ERİŞMİŞ</b>

<p>*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)</p> <p>"Yeni tanı kriterleri ile hemoglobin değeri 16 / 16.5 gr/dl olan hastalarda PV taramasının etkinliği "</p>
<p>1-Araştırma Sorusu (Research problem)</p> <p>Polisitemili hastalarda WHO 2016 polisitemia vera tanı kriterlerinde düşürülmüş olan Hb değerinin hastalık tanısı açısından tanı kriterlerine katkısını nedir ?</p>
<p>2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)</p> <p>Polisitemia Vera(PV), eritrositoz ön planda olduğu myeloproliferatif bir neoplazidir.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. WHO 2006 Polisitemia Vera tanı kriterlerinde ‘‘Hemoglobin (Hb) düzeyi erkeklerde &gt;18.5 g/dl, kadınlarda &gt;16.5 g/dl ‘‘ olarak belirlenmiş.</li><li>2. WHO 2016 Polisitemia Vera tanı kriterlerinde ‘‘Hemoglobin düzeyi erkeklerde &gt;16,5 g/dL, kadınlarda &gt;16 g/dL veya hematokrit erkeklerde &gt;%49 , kadınlarda &gt;%48’’ olarak yeniden düzenlenmiştir.</li><li>3. Çalışmamızın amacı değiştirilen tanı kriterlerinin Polisitemia Vera tanısını koymadaki etkinliğini değerlendirmek. Tanı kriterlerinde düşürülen Hb değerinin fazladan tetkik yapılmasına neden olup olmadığını değerlendirmektir.</li></ol>
<p>3-Araştırma amacı (Objectives)</p> <p>Bu çalışma; 2016 WHO tanı kriterlerinde düşürülen hemoglobin değerinin PV tanısını ne kadar desteklediğini, tanı koymadaki etkinliğini , sekonder polisitemi ile ayırıcı tanıda ne kadar etkili olduğunu araştırmak amacıyla planlanmıştır.</p>
<p>4-Hipotez (Hypothesis)</p> <p>H0: 2016 WHO polisitemia vera tanı kriterlerinde düşürülmüş olan hemoglobin değeri birçok hastanın gereksiz yere tetkik edilmesine ve ilgili sağlık personellerinin işgücü ve zaman kaybına neden olmaktadır.</p>

<p>5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)</p> <p>Araştırmamız; Retrospektif, tek merkezli kesitsel / gözlemsel ? çalışma olarak planlanmıştır</p>
<p>6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)</p> <p>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi</p>
<p>7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)</p> <p>Hastanemiz İç Hastalıkları ve Hematoloji Klinikleri'nce 2019-2023 tarihleri arasında poliklinik ve servis şartlarında takip edilmiş olan polisitemi tanılı ve polisitemi açısından tetkik edilmiş olan hastalar retrospektif olarak taranarak demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek) ve eklenen formdaki başvuru anındaki laboratuvar değerleri kayıt edilecektir.</p>
<p>Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Araştırmaya;</li><li>2. -18 yaş ve üzeri hastalar</li><li>3. - Hb düzeyi erkeklerde 16,5, kadınlarda 16 ve üzeri olup, polisitemia vera hastalığı açısından tetkik edilmiş hastaların ( JAK2, Ekzon12, Eritropoetin düzeyi istenen hastalar) dahil edilmesi planlanmıştır.</li></ol>
<p>8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)</p> <p>Çalışmanın birincil sonlanım noktası; polisitemia vera tanısı almış olması ya da sekonder polisitemi nedenlerinden birinin saptanarak PV tanısının dışlanması</p>

#### 9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

-Hastanemiz İç Hastalıkları ve Hematoloji Klinikleri'nce 2019-2023 tarihleri arasında poliklinik ve servis Şartlarında takip edilmiş olan; 18 yaş uşt ve kadınlarda Hb>16 gr/dl erkeklerde Hb>16.5 gr/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 420 hasta dahil edilmesi planlanmıştır.

- Hastaların verilerine Ankara Şehir Hastanesi otomasyon sistemi(HİCAMP) zerinden ulaşılacak olup , verilerin kaydı ve değerlendirilmesi Dr.Uğur KOCA tarafından yapılacaktır.

-Etik kurul onayı alındıktan sonra başlanıp 6 (altı) ay içerisinde bitirilmesi planlanmıştır.

#### 10-rnek büyüklüğü ve istatistiksel g (Sample size and statistical power)

Çalışmanın yapılacağı tarih aralığında toplanacak tüm hastalar dahil edilecektir. ( 2019 mayıs - 2023 mayıs tarihleri arasında hematoloji ve iç hastalıkları kliniklerinde poliklinik ve yatan hasta servislerinde polisitemia vera açısından tetkik edilen hastalar)

#### 11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

İstatistiksel analiz için NCSS (Number Cruncher Statistical System)

2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılacaktır çalışma verileri

değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum)

kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri,

kantitatif değişkenlerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri

sunulacaktır Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile incelenmesi planmaktadır

Normal dağılım göstermeyen 3 veya daha fazla grubun

karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılması planlanmaktadır

Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi ve Fisher

Exact testi kullanılacaktır Araştırmada Tip I hata oranı 0,05 olarak

alınacaktır. (Number Cruncher Statistical System) (Utah, USA)

programını kullanılacaktır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanılacaktır.

#### 12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.

#### 13- Anahtar kelimeler (Key words)

Polisitemia Vera

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ

Klinik Eğitim Sorumlusu

Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER