



T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN POLİSİTEMİ
VERA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.ABDURRAHMAN ÖZKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN POLİSİTEMİ
VERA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ABDURRAHMAN ÖZKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

DİYARBAKIR-2019

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ | III |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | IV |
| TABLolar | VI |
| ŞEKİLLER | VII |
| ÖZET | VIII |
| ABSTRACT | X |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Polisitemi Vera (PV)..... | 2 |
| 2.1.1. Tarihçe | 2 |
| 2.1.2. Miyeloproliferatif Neoplazilerin (MPN) Sınıflandırması..... | 2 |
| 2.1.3. Epidemiyoloji..... | 4 |
| 2.1.4. Patogenez..... | 4 |
| 2.1.5. Semptom ve Klinik Bulgular..... | 11 |
| 2.1.6. Tanı | 12 |
| 2.1.7. Ayırıcı Tanı | 14 |
| 2.1.8. Tedavi..... | 16 |
| 2.1.9. Komplikasyonlar ve Prognoz..... | 22 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 25 |
| 3.1. Hasta Seçimi..... | 25 |
| 3.2. Çalışma Planı..... | 25 |
| 3.3. Laboratuvar Testleri..... | 26 |
| 3.4. Etik Kurul Formu..... | 26 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz..... | 27 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 4.1. Başvuru Özellikleri | 28 |
| 4.2. Tedavi Seçenekleri..... | 31 |
| 4.3. Komplikasyonlar..... | 32 |
| 4.3.1. Trombotik Komplikasyonlar..... | 32 |
| 4.3.2. Hemorajik Komplikasyonlar..... | 39 |

| | |
|--------------------------|----|
| 5. TARTIŞMA | 42 |
| 6. KAYNAKÇA | 49 |
| 7.ÖZGEÇMİŞ | 57 |



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Belma Özlem BALSAK, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ' a, rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine, tezin istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İsmail YILDIZ' a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babama ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. ABDURRAHMAN ÖZKAN

DİYARBAKIR/ 2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-----------------|--|
| ABD: | Amerika Birleşik Devletleri |
| AML: | Akut miyeloid lösemi |
| APC: | Aktive Protein-C |
| ARK: | Arkadaşları |
| ASA: | Asetilsalisilik asit |
| BPG: | Bifosfogliserat |
| CRP: | C-Reaktif Protein |
| CYTO-PV: | Polisitemi Vera' da Sitoredüktif Tedavi Çalışması |
| DNA: | Deoksiribo Nükleik Asit |
| E: | Erkek |
| ECLAP: | Avrupa Birliği Polisitemi Vera Düşük Doz Aspirin Çalışması |
| ELN: | Avrupa Lösemi Birliği |
| EPO: | Eritropoetin |
| EPOR: | Eritropoetin reseptörü |
| ET: | Esansiyel trombositoz |
| FDA: | Gıda ve İlaç Dairesi |
| GCSF: | Granülosit Koloni Stimülan Faktör |
| GM-CSF: | Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör |
| HCT: | Hematokrit |
| HB: | Hemoglobin |
| HU: | Hidroksiüre |
| İGF-1: | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 |
| İL: | İnterlökin |
| İNH: | İnhibitör |
| İSVH: | İskemik serebrovasküler hastalık |
| JAK: | Janus Kinaz enzimi |
| K: | Kadın |
| KAH: | Koroner arter hastalığı |
| Lab: | Laboratuvar |
| MDS: | Miyelodisplastik sendrom |

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| MF: | Miyelofibrozis |
| MPL: | Trombopoetin reseptörü |
| MPN: | Miyeloproliferatif neoplaziler |
| MPs: | Mikropartiküller |
| N: | Sayı |
| OKS: | Oral kontraseptifler |
| P: | Olasılık |
| PEG-İFN: | Pegile interferon |
| PLT: | Trombosit |
| PPV-MF: | Polisitemi sonrası miyelofibrozis |
| PV: | Polisitemi vera |
| PVSG: | Polisitemi Vera Çalışma Grubu |
| RBC: | Eritrosit |
| SAO2: | Oksijen saturasyonu |
| STAT: | Sinyal aktivatör transkripsiyonu |
| TET: | Ten Eleven Translokasyonu |
| TNF: | Tümör nekrozu faktörü |
| TPO: | Trombopoetin |
| WBC: | Lökosit |
| WHO: | Dünya Sağlık Örgütü |
| Gr: | Gram |
| Gr/dl: | Gram/ desilitre |
| L: | Litre |
| Mcg: | Mikrogram |
| Mg: | Miligram |
| Mm³: | Milimetre küp |
| M/uL: | Milyon/ mikrolitre |
| µg: | Mikrogram |
| Pg: | Pikogram |
| %: | Yüzde |

TABLULAR

Tablo 1: Polisitemi veranın tarihsel tanı kriterleri

Tablo 2: Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması

Tablo 3: Polisitemi vera güncel tanı kriterleri

Tablo 4: PV ayırıcı tanıları

Tablo 5: Polisitemi vera tedavi yanıt kriterleri

Tablo 6: Hidroksiüre intoleransı/ direnci

Tablo 7: Hasta verileri

Tablo 8: Tromboz risk sınıflaması

Tablo 9: Hastaların yaşa göre dağılımları

Tablo 10: Hastaların başvuru şikayet ve bulguları

Tablo 11: Tanı anında trombozu olan hastalar

Tablo 12: Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Tablo 13: Hastaların tedavi seçenekleri

Tablo 14: Takipte tromboz geçiren hastaların dağılımı

Tablo 15: Arteriyel tromboembolik olayların dağılımı

Tablo 16: Venöz tromboembolik olayların dağılımı

Tablo-17: Tanıdan önce trombozu olan ve trombozu olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 18: Takipte tromboz geçiren ve takipte tromboz geçirmeyen hastaların karşılaştırılması

Tablo-19: Tanı öncesi trombozu olan hastaların takipte tromboz olup olmadığına göre gruplama

Tablo 20: Tanı öncesi trombozu olmayan hastaların takipte tromboz olup olmadığına göre gruplama

Tablo 21: Takipte kanama geçiren ve kanama geçirmeyen hastaların karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Polisitemi vera tedavisinde yeni ilaçların tarihsel gelişimi

Şekil 2: Polisitemi vera ile sekonder eritrositozdaki eritropoetin ve hemoglobin arasındaki ilişki

Şekil 3: Fonksiyonel bozukluk sonucu aktiflenmiş kan hücreleri

Şekil 4: Hematokrit artışının koagülasyondaki yeri

Şekil 5: Polisitemi vera tedavi yönetimi



ÖZET

Amaç: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği' ne başvuran polisitemi vera (PV) tanılı hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar parametreleri ile tedavi yöntemlerini, hastalık komplikasyonlarını incelemek.

Yöntem: Polikliniğimize 2013-2018 yılları arasında başvurmuş polisitemi vera tanılı hastaların (54 hasta) verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, tedavi seçenekleri ve komplikasyonlarını araştırdık.

Bulgular: Hastaların 32' si erkek (%59) , 22' si kadındı (%41). Tanıdaki ortalama yaşları 56 idi. Tanı öncesi tromboz gelişenlerin oranı %15 (8 hasta), tanıdan sonra tromboz gelişenlerin oranı %17 (9 hasta) idi. Takipte tromboz geçiren ve geçirmeyen hastaların verilerini karşılaştırdığımızda cinsiyetin tromboz gelişimi üzerinde anlamlı istatistiksel değeri olduğunu gözlemledik ($p=0.013$). Kadın cinsiyette takipte tromboz gelişme riski daha fazlaydı. Takipte kanama geçiren hastalar %7 (4 hasta) oranındaydı. Kanama geçirenlerde en sık gözlenen kanama şekli %50 oranında gastrointestinal sistem kanamasıydı. Tanı öncesi tromboz gelişen hastaların takipte kanama riski daha yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.040$). Hastalarımızın hiçbirinde hematolojik transformasyon gözlenmedi.

Sonuç: Polisitemi vera esas olarak ileri yaş hastalığıdır ve erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların çoğu literatürle uyumlu olarak 50 yaş üzeriydi ve erkek hastalar çoğunlukta idi. Hastalıkla ilişkili semptomlar sıklıkla ve hastaların %92' sinde mevcuttu. Baş ağrısı şikayeti en sık görülen semptom olup hastaların %53' ünde vardı. 6 hastamız tromboz nedeniyle tetkik edilirken PV tanısı almıştı. Tedavi seçeneklerini incelediğimizde en sık uygulanan tedavi asetilsalisilik asit+hidroksiüre+flebotomi (%54 oranında) kombinasyon tedavisiydi. Ayrıca polisitemi vera hastalarında önemli mortalite ve morbiditeye neden olan trombotik ve hemorajik komplikasyonlar gözlenmektedir. En sık gözlenen komplikasyon trombozdu. Komplikasyonların etyolojisinde multipl faktörler suçlanmaktadır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde en sık görülen komplikasyon trombozdu. Tanı öncesi 8 hastada, takipte 9 hastada tromboz gelişmişti. Tromboz gelişimi daha ileri

yaşıta izlenmekteydi, kadın cinsiyette daha sıklıkta ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Hemorajik komplikasyonlar ise 4 hastamızda görüldü, bu hastaların yarısı antiagregan tedavi almaktaydı. Ayrıca hemorajik komplikasyonlar tanı öncesi tromboz öyküsü olanlarda ve tanıda splenomegalisi olanlarda daha sık gözlenmekteydi. Hematolojik transformasyon hastalarımızın hiçbirinde saptanmadı.



ABSTRACT

Purpose: To evaluate the demographic characteristics, clinical and laboratory parameters, treatment methods and complications of polycythemia vera(PV) patients who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Hematology Polyclinic.

Method: The data of the patients diagnosed with polycythaemia vera (n:54) who applied to our polyclinic between 2013-2018 years were analyzed retrospectively. We investigated the age, gender, clinical features, laboratory values, treatment options and complications of the patients included in the study.

Results: 32 (59%) of the patients were male and 22 were female (41%). The mean age at diagnosis was 56 years. The rate of patients who developed thrombosis before the diagnosis was 15% (8 patients) and the rate of thrombosis after the diagnosis was 17% (9 patients). When we compared the data of patients who had undergone thrombosis and had no history of thrombosis, we found that gender had a statistically significant difference on thrombosis ($p = 0.013$). The risk of developing thrombosis was higher in female gender. The rate of bleeding was 7% (4 patients). The most common type of bleeding was bleeding in the gastrointestinal tract (50%). The risk of bleeding was higher in the patients who developed thrombosis before the diagnosis and statistically significant ($p = 0.040$). No hematological transformation was observed in any of our patients.

Conclusion: Polycythemia vera is mainly a disease of advanced age and is more common in men. In our study, most of the patients were over 50 years of age and the majority of male patients were consistent with the literature. Disease-related symptoms were frequent and present in 92% of patients. Headache complaint is the most common symptom and 53% of the patients had it. Our 6 patients were diagnosed with PV while being investigated for thrombosis. When we examined the treatment options, the most common treatment was acetylsalicylic acid + hydroxyurea + phlebotomy (54%) combination therapy. In addition, thrombotic and hemorrhagic complications that cause significant mortality and morbidity in patients with polycythemia vera are observed. The most common complication is thrombosis. Multiple factors have been implicated in the etiology of complications. In our study, thrombosis was the most

common complication similar to the literature. In 8 patients before diagnosis and in 9 patients after the diagnosis developed thrombosis. The development of thrombosis was observed at an older age, was more frequent in the female gender and statistically significant. Hemorrhagic complications were seen in 4 patients and half of these patients were receiving antiaggregant therapy. In addition, hemorrhagic complications were more common in patients with a history of thrombosis before diagnosis and in patients with splenomegaly. Hematological transformation was not detected in any of our patients.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polisitemi vera (PV), miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer almaktadır. Hematopoetik öncü hücrelerin artmış duyarlılığı sonucunda, kan hücrelerinin başta eritroid seri olmak üzere, granülosit, monosit ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır.

Polisitemi vera tanılı hastaların %96' sında 9. kromozom üzerindeki Janus-tipi tirozin kinaz-2 (JAK2) geninde somatik bir nokta mutasyonu eşlik etmektedir. Bu mutasyonun 2005 yılında keşfi ile hastalık patogenezi önemli ölçüde anlaşılmış olup tedavide yeni ajanlar kullanıma girmiştir [1].

On dokuzuncu yüzyıla dayanan hastalık tarihçesi olmasına rağmen, hastalığın yönetimi konusunda bazı belirsizlikler devam etmektedir. Ne yazık ki standart tedavilere rağmen önemli oranda hastada komplikasyon gelişebilmektedir. JAK mutasyonunun keşfi ve sonrasında bu yolağı hedef alan yeni tedaviler (Ruxolitinib gibi) umut vaat etmektedir. Bu konuda bazı çalışmalar henüz devam etmekte olup güvenilir ve etkili yeni ilaçların pratikte kullanılabilmesi için geniş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Biz bu çalışmamızla polikliniğimizde takip edilen PV tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi yöntemlerini, hastalık komplikasyonlarını incelemeyi amaçladık. Ayrıca hastalarımızla ilgili verileri toplayarak literatür verileriyle karşılaştırmak, hastalık ile ilgili farkındalığı arttırmak ve hastalık yönetiminde güncel yaklaşımları derlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polisitemi Vera

Polisitemi, eritrosit kitlesinde artışı ifade etmektedir. Polisitemi vera (PV) ise eritroid seride artışla birlikte, lökositoz, trombositoz, splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve progresif miyeloproliferatif bir hastalıktır. Kemik iliğinde eritroid, miyeloid ve megakaryositik seride proliferasyon olmaktadır [1].

2.1.1. Tarihçe

Polisitemi veranın tarihsel gelişimi 3 döneme ayrılmıştır. Birinci dönem, 1892 yılında Vaquez, daha sonra 1903 yılında Osler tarafından hastalığın tanımlandığı ve teropatik flebotominin tanıtıldığı dönemdir. İkinci dönem 1939 yılıyla başlar. Eritrosit kitlesinin ölçümünün yapılabildiği, tanı ve ayırıcı tanılar geliştirildiği, ayrıca PV tedavisinde radyoaktif fosforun kullanıldığı dönemdir. Üçüncü dönem ise Polisitemi Vera Çalışma Grubu'nun (PVSG) yer aldığı 1967-1997 yılları arasındaki dönem olup PV tanı kriterlerinin genişletildiği, teropatik flebotomi farkındalığının arttığı, sitoredüktif tedavinin uzun dönem etkilerinin görüldüğü ve hidroksiürenin bulunduğu dönemdir. 1997 yılında ise polisitemi vera moleküler biyolojinin alanına girmiştir. 2005 yılında JAK2 (Janus kinaz) mutasyonunun saptanmasıyla tarihsel olarak dördüncü dönem başlamıştır. Bu mutasyonunun keşfi ile PV patogenezi daha iyi anlaşılabilir olmuş olup ve yeni tedavilerin bulunmasının da önü açılmış oldu [2]. (Şekil 1)

PV tanı kriterleri ilk olarak 1903 yılında Osler tarafından belirlenmiş olup aradan geçen on yıllar sonra bu kriterlerde değişiklikler yapılmıştır [3]. (Tablo 1)

2.1.2. Miyeloproliferatif neoplazilerin (MPN) sınıflandırılması

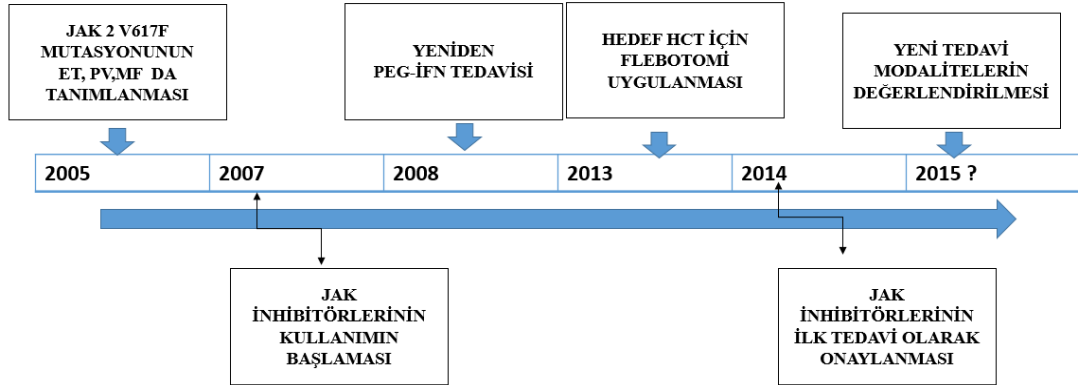
Miyeloproliferatif hastalık kavramı 1951 yılında, William Dameshek tarafından kullanılmıştır. Polisitemi vera, esansiyel trombositoz, kronik miyeloid lösemi arasında fenotipik benzerlik olduğunu saptamış ve bu üç hastalığı

miyeloproliferatif hastalıklar olarak gruplandırmıştır. 2016 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından MPN güncel sınıflandırılması yapılmıştır [4, 30]. (Tablo 2)

Tablo 1: PV' nin tarihsel tanı kriterleri [3]

| | |
|---|---|
| 1903* | 1971+ |
| Eritrositoz Siyanoz Splenomegali | Eritrosit kütesinin artışı Normal arteryel oksijen saturasyonu Splenomegali yoksa ek olarak aşağıdakilerden ikisinin olması: Lökositoz > 12.000 /μL Trombositoz > 400.000 /μL Lökosit alkalen fosfataz > 100 Serum b12 düzeyi > 900 pg/ml Veya b12 bağlayıcı protein > 2200 pg/ml |
| *Osler +Wasserman | |

Şekil 1: PV tedavisinde yeni ilaçların tarihsel gelişimi [2]



Tablo 2: Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması (WHO 2016)

| Miyeloproliferatif Neoplaziler | |
|---------------------------------------|------------------------------|
| 1. Kronik miyeloid lösemi | 5. Esansiyel trombositemi |
| 2. Kronik nötrofilik lösemi | 6. Kronik eozinofilik lösemi |
| 3. Polisitemi vera (PV) | 7. Mastositoz |
| 4. Primer miyelofibrozis | 8. Sınıflandırılmayan grup |

2.1.3. Epidemiyolojisi

Polisitemi veranın gerçek insidansı henüz tanı konamamış asemptomatik hastalar nedeniyle bilinenden daha yüksek kabul edilebilir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)' de Mayo Klinik verilerine göre erkeklerde 100.000'de 2.8, kadınlarda 100.000'de 1.3 oranında görülmektedir. Avrupa'da ise görülme oranı 100.000 de 5-30 olarak saptanmıştır. Polisitemi vera Askenazi Yahudileri'nde daha yüksek oranda görülmektedir ve bazı hastalarda kalıtsal yatkınlık olduğu bildirilmektedir [1, 5].

PV hastaları sıklıkla hayatın 6. Ve 7.dekatlarında tanı almaktalar [6]. Hastaların yaklaşık %20' si 40 yaş altında tanı alır [7]. Hastaların % 1' i ise 25 yaş altında tanı almaktadır [8]. PV her yaşta görülebmesine rağmen tanı anındaki ortalama yaşı 60 olup erkeklerde daha sık gözlenmektedir [2, 5, 9].

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. JAK 2 geni

Dameshek, 1950 yılında PV etyolojisine yönelik olarak bilinmeyen faktörlerce kemik iliğinin aşırı uyarılması, baskılayıcı faktörlerin eksikliği veya olmamasını ileri sürmüştür [10]. JAK2V617F mutasyonunun MPN ile ilişkisi 2005 yılında saptanmasıyla Dameshek' in hipotezi doğrulanmış oldu. Hastaların %98' inde bu yolağa ait iki mutasyon suçlanmaktadır: JAK2V617F mutasyonu ve JAK2 Ekzon-12 mutasyonu. JAK2V617F mutasyonu polisitemi vera hastalarının %96' sında vardır ve hastaların %2-3 kadarında da JAK2 Ekzon-12 mutasyonu gözlenmektedir. Bazı hastalarda bu mutasyonun yanı sıra diğer bazı genetik mutasyonlar da bulunmaktadır [2, 4, 5]. Özellikle ailesel yatkınlığı olanlarda JAK2, MPL (Myeloproliferative leukemia virus oncogene), CBL(Casitas B-cell lymphoma), TET2 (Ten-Eleven-Translocation), CALR (Calreticulin) veya RBBP6 (Retinoblastoma binding protein 6) genlerinde mutasyonlar gözlenebilmektedir. Bu mutasyonların çoğu somatik mutasyon olmasına rağmen bazıları germline mutasyon şeklindedir [11, 12, 13]. TET gen mutasyonları özellikle yaşlı MPN hastalarında gözlenmekte olup patogenez ve

prognozdaki etkisi belirsizdir [14-19]. Bu genetik mutasyonlara JAK2V617F mutasyonu kadar sık rastlanılmaz.

JAK2V617F mutasyonu PV için spesifik değildir. Esansiyel Trombositoz ve Primer Miyelofibrozis hastalarının %50 kadarında da görülebilmektedir [2, 20].

JAK2, hematopoetik progenitör hücrelerin yaşam döngüsünde çok önemli rol oynayan tirozin kinaz ailesinden bir moleküldür. Eritropoetin, trombopoetin ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün sinyallerini iletmeye yarayan reseptörlerin sentezinde rol alır. Bu yönüyle hematopoetik sitokinlerin sinyalizasyonunda bulunması zorunludur [1, 21]. Epo Büyüme Faktörü'nün Epo reseptörüne bağlanmasıyla ve Trombopoetin Büyüme Faktörü'nün kendi reseptörüne bağlanmasıyla normal şartlarda JAK-STAT (Signal Transducer and activator of transcription) yolağı aktive olmaktadır. Büyüme faktörleri olan Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) ve Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)' lerinin uyarılmasıyla da bu yolak aktiflenebilmektedir. Böylelikle hücre proliferasyonu uyarılmakta veya apoptotik programlanmış hücre ölümü durdurulmaktadır. JAK2 geninin 617. aminoasit bölgesindeki valin sayesinde bu yolak inaktif halde tutulmaktadır. Bu bölgede valin yerine fenilalanin gelmesiyle inaktif gen bölgesi aktifleşmektedir. Negatif feedback mekanizmanın ortadan kalkmasıyla büyüme faktörlerinden bağımsız olarak JAK-STAT yolu çalışmaktadır [5, 22]. Neticede Eritropoetin(EPO), Trombopoetin(TPO), G-CSF veya GM-CSF gibi büyüme faktörlerine ihtiyaç olmadan hematopoetik hücre proliferasyonu abartılı bir şekilde olmaktadır. Eritrositoz, lökositoz ve trombositozun yanı sıra PV hastalarında klinik özelliklerin oluşumunda da bu yolağın hiperaktivasyonu suçlanmaktadır [3, 5, 7].

2.1.4.2. Serum eritropoetin düzeyi

Serumdaki Epo düzeyi, otonom eritrositoz veya Epo bağımlı eritrositoz ayırımında güvenilir değildir. Her iki durumda da eritrosit kitlesi arttığından dolayı viskozite artar ve bu artış Epo üretiminin azalmasına neden olmaktadır. PV hastalarında eritroid hücrelerin artışı sonucu plazmada Epo düzeyi azalmaktadır. Epo

referans aralığı geniş bir ölçek aralığındadır. Morbiditeye neden olacak düzeyi bilinmemektedir [3, 23].

2.1.4.3. Trombopoetin ve reseptörü (MPL)

Esansiyel Trombositoz (ET) hastalarında görülen klonal sürecin Trombopoetin (TPO) sinyalizasyonundan bağımsız olduğu öne sürülmektedir. Hastaların çoğunda trombopoetin veya trombopoetin reseptörüne (MPL) ait mutasyonlar saptanamamıştır [24]. Hastalarda ayrıca trombosit ve megakaryositlerde MPL ekspresyonu azalmıştır [25, 26]. PV hastalarında da trombositlerde ve megakaryositlerde TPO reseptörü (MPL) ekspresyonu yoktur veya belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu da PV' deki trombosit proliferasyonunun ET'de olduğu gibi TPO dan bağımsız olduğunu göstermektedir [27].

2.1.4.4. İGF -1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)

PV hastalarında eritroid progenitör hücrelerin apoptozise dirençli olmalarının nedeni, onların antiapoptotik büyüme faktörü olan IGF-1 e karşı daha sensitif olmalarıdır. Büyüme faktörlerine karşı aşırı duyarlılığın nedeni, sinyal iletiminde görevli reseptörlerin defektif yapısına karşı kompensatuvar mekanizmanın gelişimi olarak düşünülmektedir.

2.1.4.5. Programlanmış hücre ölümü

Yapılan gözlemler neticesinde, eritroid progenitör hücrelerde antiapoptotik protein BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large) ekspresyonunda artış saptanmıştır [3, 28, 29]. Bu artış sayesinde Epo olmadığı zamanda bile eritroid öncül hücreler apoptozise dirençli hal almaktadırlar. Epo bu hücreler için hem yaşamsal faktör hem de terminal diferansiyasyon için gereklidir. Epo bulunmadığı zaman proliferatif hücre döngüsü durur, antiapoptotik proteinler olan BCL2(B-cell lymphoma gene-2) ve BCL-XL(B-cell lymphoma-extra large) ekspresyonu azalır ve bu olayları programlanmış hücre ölümü takip eder. Epo konsantrasyonu düşük olduğu zaman G1 fazı uzamakta,

Epo konsantrasyonu artınca ise G1 fazı kısalmakta ve hücre proliferasyonu uyarılmaktadır.

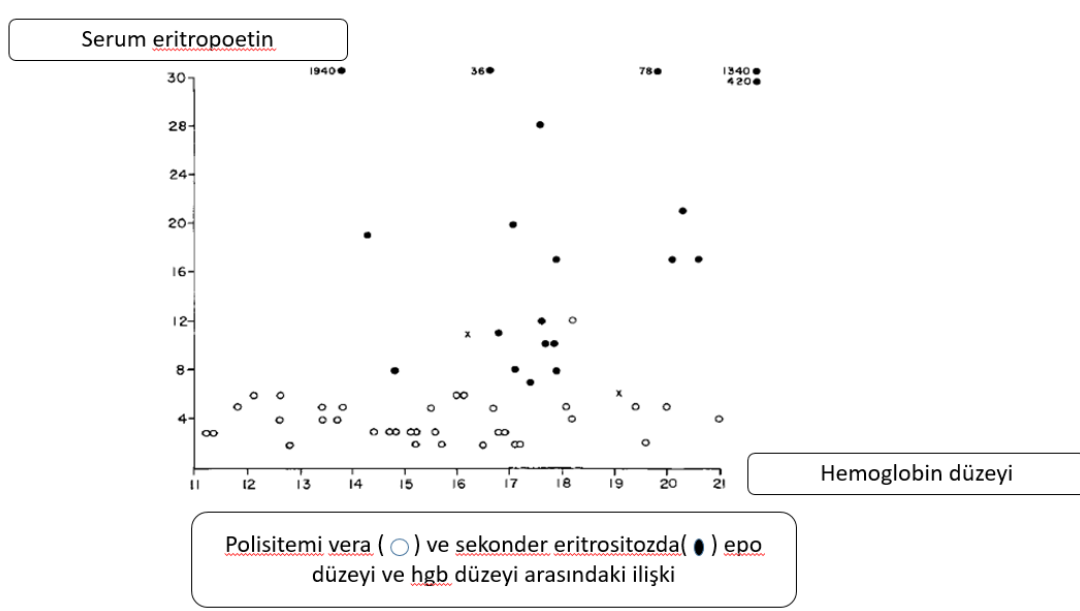
BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large) fazla salınımı ile Epo olmadan da eritroid progenitör hücrelerin diferansiyasyonu artmaktadır. Sonuç olarak BCL2 (B-cell lymphoma gene-2) ve BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large) salınımının artmasıyla eritroid diferansiyasyon artmakta, antiapoptotik mekanizmalar ile eritropoezin yanında miyelopoez ve trombopoez de uyarılmaktadır.

2.1.4.6. Eritropoezis ve büyüme faktörü hipersensitivitesi

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN)' de hematopoetik progenitör hücrelerin büyüme faktörleri ve diğer sitokinlere karşı aşırı duyarlılığın diğer bir nedeni de 9.kromozom kısa kolunda yer alan tirozin kinaz aktiviteli JAK genindeki mutasyonlardır.

PV hastalarında eritrositoz, hastalığın en belirgin göstergesidir. Bu nedenle PV' nin patogeneziye yönelik çoğu çalışma eritropoezis üzerine odaklanmaktadır. Ancak ortaya bazı paradoksal sonuçlar çıkmaktadır. PV hastalarında eritrositlerin ömrü uzun değildir, eritroid progenitör hücrelerde artış yoktur, dokulardaki oksijen fazlalığı veya renal yetmezlik bu hastalarda eritropoezisi baskılayamıyor ve serum Epo düzeyi daha düşük saptanıyor (Şekil 2). Bu paradoksal özelliklerin esas sebebi PV hastalarında eritroid progenitör hücrelerin, ortamda Epo olmadan da çoğalma yeteneğine sahip olmasıyla açıklanmaktadır.

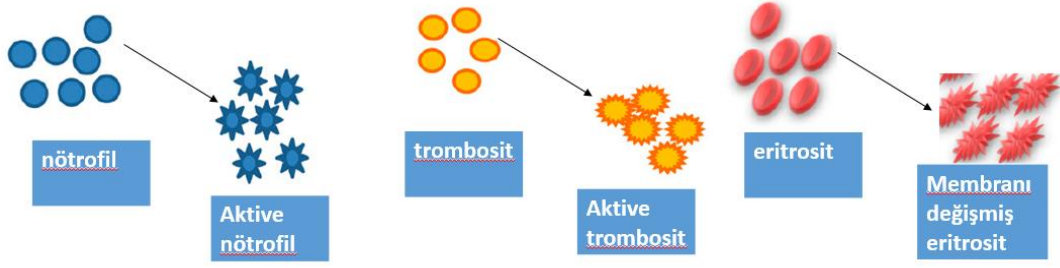
Şekil 2: Polisitemi vera ile sekonder eritrositozdaki eritropoetin ve hemoglobin arasındaki ilişki



2.1.4.7. PV' de tromboz oluşum mekanizmaları

Miyeloproliferatif hastalıklarda tromboz gelişimi, kompleks mekanizmalar sonucu olmaktadır. Klinik faktörlere (yaş, tromboz öyküsü, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi) ek olarak kandaki hücre sayılarındaki artış (lökositoz, eritrositoz, trombositoz) ve bu hücrelerdeki fonksiyonel bozukluklar da suçlanmaktadır (Şekil 3). Kan hücrelerinin artışı, prokoagülan-proteolitik moleküllerin, enflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezinde artış olması, protrombotik nedenlerin başında yer almaktadır. Bu mekanizmalara ek olarak inflamatuvar sitokinler, hiperviskozite ve lökosit kaynaklı proteazlara (elastaz, katepsin, miyeloperoksidaz) bağlı olarak damar endotelinde protrombotik değişiklikler de olmaktadır. Özellikle endotelial adhezyon reseptörlerinin upregülasyonu sonucunda trombositler, eritrositler ve lökositlerin vasküler endotele adhezyonu artmakta ve bunu takiben fibrin depozitleri oluşmaktadır. Dolayısıyla miyeloproliferatif neoplazili hastalarda arka planda prokoagülan zemin vardır.

Şekil 3: Fonksiyonel bozukluk sonucu aktiflenmiş kan hücreleri



2.1.4.7.1. Trombositlerin rolü

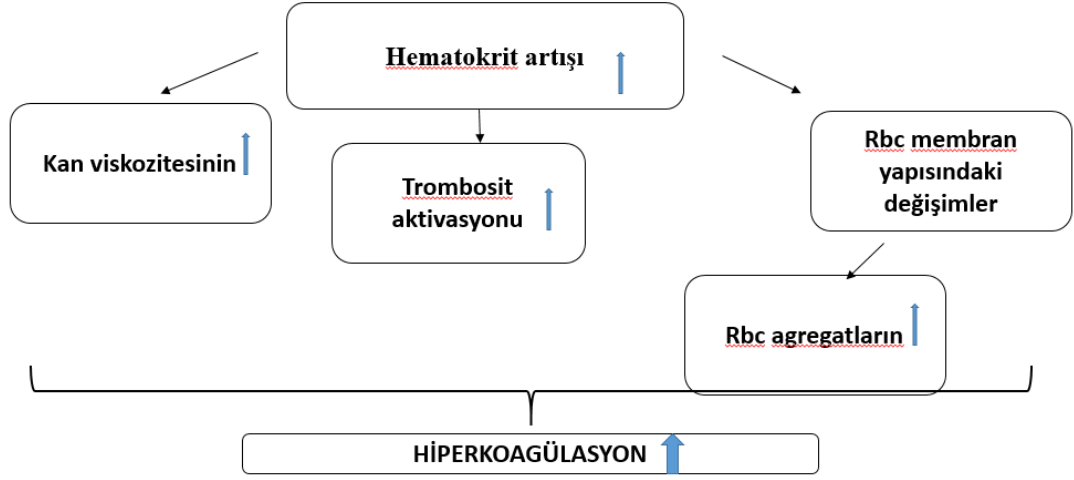
PV ve diğer MPN hastalıklarında JAK mutasyonu ile korele olarak, immatür trombositlerin hem sayısı hem de aktivitesi normalden fazladır. Yeni dolaşıma geçen immatür trombositler, matür trombositlere göre daha çok hemostatik aktivite göstermektedir.

MPN hastalarında kandaki trombositlerin aktif şekilde dolaşmasının nedeni P-selektin ve doku faktörünün salgılanmasının artmasıdır. Ayrıca özellikle JAK mutasyonu olanlarda aktive trombositler tarafından trombin üretimi de uyarılmaktadır.

2.1.4.7.2. Eritrositlerin rolü

PV hastalarında artmış hematokrit (Hct) düzeyiyle tromboz riskinin artması birkaç yol üzerinden olmaktadır. Özellikle şu mekanizmalar suçlanmaktadır: Hiperviskozite yüzünden kan akımının bozulması, trombosit aktivasyonunun artması, eritrositlerde biyokimyasal değişiklikler sonucunda hücre membran yapısı ile hücre içeriğindeki değişimler, eritrosit agregasyonlarının oluşumu ve bunun sonucunda kan dolaşımının bozulması [3, 26-39]. (Şekil 4)

Şekil 4: Hematokrit artışının koagülasyondaki yeri



2.1.4.7.3. Lökositlerin rolü

Lökositlerin büyük çoğunluğunu oluşturan nötrofiller, koagülasyon sisteminde ve inflamatuvar cevabın oluşumunda rol oynar. Özellikle nötrofillerin salgıladığı proteolitik enzimler ile trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve bazı koagülasyon proteinlerinin etkilenmesine neden olur. PV’ de nötrofillerdeki fenotipik değişimler ve artmış plazma proteazları (elastaz, miyeloperoksidaz gibi) neticesinde nötrofil aktivasyonu da artmaktadır. Nötrofil ve trombosit etkileşimiyle de trombosit-lökosit agregatları oluşmaktadır.

2.1.4.7.4. Endotel hücrelerin rolü

Miyeloproliferatif hastalıklarda endotelial hücre belirteçlerin (trombomodulin, selektinler ve von Willebrand Fakör) serum düzeyi artmaktadır. Bunun yanında tromboza neden olan moleküllerin (trombin-antitrombin kompleksi, protrombin fragmanları, d-dimer) de kan düzeyi artar. Bazı çalışmalara göre bu belirteçlerin kan düzeyi ile prokoagülan sistemlerin aktiflenmesi arasında korelasyon mevcuttur. Çeşitli faktörlerin endotelial fonksiyonları bozmasıyla da, endotelial hücreler prokoagülan ve proadheziv bir hal almaktalar. Özellikle aktive nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikalleri ve hücre içi proteazlar, endotel hücrelerin ayrılması

veya lizisi ile, endotel hücrelerinin tromboregülatuar görevi dahil disfonksiyonuna neden olmaktadır.

2.1.4.7.5. MPs (mikropartikül) proteinleri

MPs proteini hücre membranının bileşenidir. Başta trombosit olmak üzere aktive tüm kan hücreleri ve endotelden salınır. İn vivo şartlarda trombüs oluşumunun majör göstergelerinden biridir. Trombotik olaylar ve miyeloproliferatif hastalıklar dahil malignitelerde düzeyi artmaktadır. Özellikle esansiyel trombositozda MPs, fazla miktarda protrombin üretimine neden olmaktadır.

2.1.4.7.6. APC (aktive protein-c) gen mutasyonu

Kalıtsal APC gen mutasyonunun yanında kazanılmış APC gen mutasyonu, şu durumlarda tromboz riskinde artış ile ilişkilidir: Gebelikte, OKS (oral kontraseptifler) kullanımında, hormon replasman tedavileri alımında ve kanserlerde. Özellikle JAK2V617F mutasyonu olan PV ve esansiyel trombositoz hastalarında APC gen mutasyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu yönüyle de MPN ler tromboz açısından yüksek risk teşkil etmektedirler.

2.1.4.7.7. Enflamasyonun rolü

MPN hastalarında serum inflamatuvar sitokinlerde de artış olur ve bu sitokinler ile semptomlar arasında bağlantı gözlenmiştir. C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliğinin PV' de tromboz gelişim riskini arttırdığı belirtilmektedir [5,39].

2.1.5. Semptom ve klinik bulgular

Hastaların %40 kadarı klinik olarak asemptomatik veya silik semptomlara sahiptir. Hastalarda görülen klinik özellikler konstitüsyonal (halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, gece terlemeleri), mikrovasküler (baş ağrısı, ışığa hassasiyet, parmak uçlarında

uyuşukluk, eritromelalji, atipik göğüs ağrısı, kaşıntı) ve makrovasküler semptomlar (trombozlar, inme, kalp krizi) olarak kategorize edilebilir.

Semptomların görülme sıklığına baktığımızda en sık semptomlar halsizlik, yorgunluk ve kaşıntıdır. Gece terlemesi, kemik ağrıları, kilo kaybı da görülebilmektedir. Kaşıntı, jeneralize olarak ve sıklıkla su teması sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu özellik Akuajenik Pruritis olarak adlandırılır. Bu semptom 40 dk' ya kadar sürebilir ve hastalarda depresyon, sinirlilik, rahatsızlık hissine neden olabilir. Yorgunluğun sebebi dolaşımında bulunan Tümör Nekrozu Faktörü (TNF)-Alfa, İnterlökin(İl)-1, İl-6 gibi sitokinlerdir.

Hastaların %35-45 kadarında splenomegali gözlenebilmektedir ve splenomegali olması ilerlemiş hastalık göstergesidir. Karın ağrısı, erken doyumluk, kilo kaybı ve bulantı gibi sekonder semptomlara neden olmaktadır. Ayrıca abdominal organlara bası sonucu portal hipertansiyon gelişebilmektedir. Sonuç olarak konstitüsyonel ve splenomegali ile ilişkili semptomlar hastaların %70' inde görülebilmekte ve yaşam kalitesini bozabilmektedir [5, 9, 40].

2.1.6. Tanı

PV, eritropoezi düzenleyen mekanizmalardan bağımsız olarak artmış RBC (eritrosit) üretimi ile karakterizedir. Hastalığın karakteristik özellikleri hemoglobin artışı, hipersellüler kemik iliği, azalmış serum eritropoetin düzeyi ve JAK2 mutasyonunun varlığıdır [9, 41]. PV tanısında klinik ve laboratuvar özellikleri içeren WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterleri esas alınmaktadır. JAK2V617F mutasyonun olması yüksek sensitivite (%97) ve diğer hematokrit yüksekliği yapan nedenlerden ayırımı için yüksek spesifiteye sahiptir (%100). Test sonucunun yanlış pozitif veya yanlış negatif olma olasılığı yüzünden eş zamanlı serum Epo düzeyi ölçümü yapılmaktadır. PV hastalarında serum Epo düzeyi hastaların %85' inde normalin altındadır. Epo düzeyinin normalin altında ve JAK2V617F mutasyonu negatif olması durumunda, %3 civarında gözlenen JAK2V617F negatif PV hastalarının tespiti için, JAK2 Ekzon-12 mutasyonu bakılmalıdır [42].

Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak 1903 yılında Osler tarafından belirlenmiş, daha sonra 1971 yılında Wasserman tarafından revize edilmişti. Aradan geçen yıllar

sonra ise PV Çalışma Grubu (PVSG) tarafından tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir. İlk tanı kriterlerine baktığımızda kemik iliği incelemesi PV tanısının bir parçası değildi ve bu uygun bir yaklaşımdı. Çünkü kemik iliği incelemesinde selüler hiperplazi veya megakaryositoz gibi değişiklikler PV tanısı için tek başına tanı kriteri olamazdı. Öte yandan PV Çalışma Grubu da kemik iliği incelemesini PV tanısı için gerekli görmedi. Ancak kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi bazı durumlarda PV hastalarının ilk değerlendirmesinde yapılabilmektedir. Buradaki amaç altta yatan başka lösemik bir hastalığın olup olmadığını kontrol etmektir. PV tanı kriterleri son olarak 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından revize edilmiştir.

PV tanısında 3 majör kriter veya ilk 2 majör kritere ek olarak minör kriterin olması gerekmektedir. (Tablo 3)

Tablo 3: PV güncel tanı kriterleri (WHO 2016)

| Majör Kriterler |
|---|
| *Hemoglobin >16.5 gr/dl (Erkeklerde), Hb >16 gr/dl (Kadınlarda) veya Hematokrit değeri > %49 (Erkeklerde), Hct > % 48 (Kadınlarda) veya artmış eritrosit kütlesi |
| *Kemik iliği incelemesinde yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin miyeloproliferasyonu |
| *JAK 2 veya JAK2 Ekzon 12 mutasyonu varlığı |
| Minör kriterler |
| *Subnormal serum eritropoetin düzeyi |

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2016 yılında Hb değerini PV tanısında düşük tutması, bazı araştırmacılar tarafından ciddi endişelerin dile getirilmesine neden oldu. Eleştirilerin ana noktaları bu yeni kriterlerin sağlıklı nüfusun geniş bir kesimini içeren gereksiz ve maliyetli araştırmalara yol açacağı yönündeydi. Olası PV hastalarının oranını belirlemek için 2016 yılında belirlenen düşük Hb düzeyini baz alan geniş bir retrospektif çalışma yapıldı. Kanada popülasyonunda rutin olarak yapılan hemogramlardan elde edilen tek bir parametreye odaklandı. Erkeklerin %4.1' i ve

kadınların %0.35' i bu Hb eşik değerini aştıkları saptandı. Bu oran literatürdeki PV sıklığının oldukça üzerindeydi [3, 43].

2.1.7. Ayırıcı tanı

Polisitemi veya eritrositoz, kırmızı kan hücresi kütleindeki artışı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kırmızı kan hücrelerinin sayısında artış olarak tanımlanan mutlak polisitemi ve rölativ polisitemi olarak ikiye ayrılır. Rölatif polisitemi kırmızı kan hücresi kütleinde belirgin bir artışa neden olan plazma hacmindeki azalmayla karakterizedir. Dehidratasyon ve ciddi yanıklar gibi sıvı kaybına neden olan herhangi bir durum rölativ polisitemi ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda teropatik flebotomi endikasyonu yoktur. Mutlak polisitemiler ise primer polisitemi (PV) ve sekonder polisitemi olarak ikiye ayrılır.

PV, düşük serum eritropoetin düzeyi varlığı ile sekonder polisitemilerden ayrılır [44]. Geçici olarak plazma volümünü azaltan durumlarda da hemogloblin değeri yüksek çıkabilir. Bu nedenle polisitemisi olan bir hasta başvurduğunda mutlaka tam kan sayımı tekrarlanmalıdır Hemogloblin konsantrasyonundaki yükseklik devam ediyorsa hipoksemi açısından arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) bakılmalıdır. SaO₂ %92' nin altında ise kardiyak veya pulmoner nedenlerin araştırılması gerekir. Bu nedenle PV ayırıcı tanısı yapılırken sekonder polisitemi nedenleri gözden geçirilmelidir. Polisitemi veranın ayırıcı tanıları Tablo 4' te verilmiştir. [1, 42, 80].

Tablo 4: PV ayırıcı tanıları

| 1. Konjenital polisitemi nedenleri | |
|---|---|
| <p>*Azalmış Epo düzeyi: EPOR (Eritropoetin reseptörü) mutasyonu</p> <p>*Epo normal veya artmış: 2,3 Bifosfogliserat (BPG) eksikliği</p> <p>*Chuvash sendromu (von Hippel-Lindau (<i>VHL</i>) gen mutasyonu)</p> | |
| 2. Akkiz polisitemi nedenleri | |
| A- Arteriyel hipoksemi <p>*Yüksek rakımda yaşamak</p> <p>*Kronik akciğer hastalıkları</p> <p>*Hipoventilasyon sendromları ve uyku apnesi</p> <p>*Siyanotik kalp hastalıkları</p> <p>*Karbonmonoksit zehirlenmeleri</p> | B- Renal hastalıklar <p>*Hidronefroz</p> <p>*Renal arter stenozu</p> <p>*Renal transplantasyon sonrası</p> <p>*Renal tümörler</p> <p>*Renal kistler</p> <p>*Wilms tümörü</p> |
| C- Tümörler <p>*Bronşial kanserler</p> <p>*Meningjomlar</p> <p>*Uterin myomlar</p> <p>*Over tümörleri</p> <p>*Lenfomalar</p> <p>*Adrenal tümörler</p> <p>*Serebellar hemanjiomlar</p> <p>*Feokromasitoma</p> | D- Bazı ilaçlar <p>*Epoetin alfa</p> <p>*Darbopoetin alfa</p> <p>*Androjenler</p> |
| E- Karaciğer hastalıkları <p>*Hepatitler</p> <p>*Siroz</p> <p>*Hepatomalar</p> | |

2.1.8. Tedavi

PV, klinik olarak yavaş seyirli bir hastalıktır. Hastalık seyri esnasında arteriyel-venöz komplikasyonlar, miyelofibrozis ve lösemik transformasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle PV tedavisinde amaç bu tür komplikasyonları önlemektir. Hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve hastalığın küratif tedavisi yoktur.

Tedavide, kardiyovasküler ölümler ve trombotik olaylarda azalma ile ilişkili olduğundan Hct < % 45 hedeflenmelidir. Kötü kontrol edilen Hct'nin artmış tromboz riskine yol açtığı bilinmektedir. Yüksek Hct düzeyi kan viskozitesini artırır, venöz sistemden kan geri dönüşünü azaltır ve trombosit adezyonunu artırır. Bu konuda dönüm noktası olan retrospektif bir çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda Hct değeri > %45 olanlarda, trombotik olayların insidansının lineer olarak arttığı saptanmıştır. Yakın zamanda Marchioliet ve arkadaşları, PV ile ilgili yaptıkları bir çalışmada (Polisitemi Vera'da Sitoredüktif Tedavi Çalışması =CYTO-PV) bu öneriyi test ettiler. 360 hasta üzerinde yapılan geniş prospektif randomize bu çalışma ile geleneksel PV tedavisiyle hedef Hct değeri < %45 olanlarla, %45-50 olanlar arasında fayda ve riskler üzerinde analiz yaptılar. Hedef Hct değeri < %45 olanlarda kardiyovasküler ölümler ve majör trombotik olayların daha düşük olduğunu gözlemlediler. Trombotik olayların gözlenme oranı, düşük Hct grubunda %1.1, yüksek Hct grubunda bu oran %4.4 olduğunu saptadılar.

Lökositoz ve JAK2V617F alleli yakın zamanda trombotik risk faktörleri olarak tanımlandı. Ancak henüz doğrulanamadı. Özellikle lökositoz, arteriyel tromboz ve akut lösemi gelişme riski ile ilişkilendirilmektedir. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia (ECLAP çalışma grubu) tarafından da lökositoz bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Lökositozun tedaviye rağmen sebat etmesi hematolojik transformasyon açısından daha yüksek riskli olup, bu hastalarda survey daha kısa bulunmuştur. Lökositozdan farklı olarak, JAK2V617F mutasyonunun trombotik risk üzerindeki etkisi net değildir. Çalışmalar, JAK2 V617F alleli taşıyan hastaların %75' inde, majör kardiyovasküler ve trombotik olayların gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada majör kardiyovasküler olaylar ile JAK2 V617F allel yükü arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak tanı anında > 65 yaş, erkek

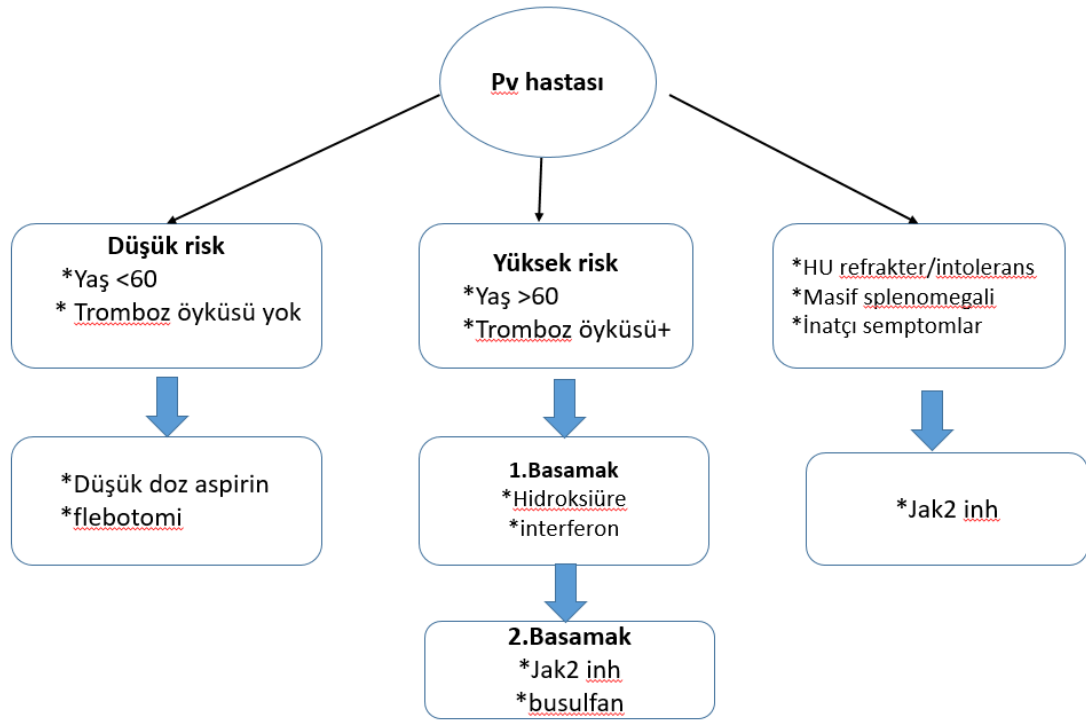
cinsiyet ve lökositoz ($> 10 \times 10^9 / L$) olması anlamlı olarak daha kısa sağkalım ile ilişkilidir [9, 40, 45, 46].

Tromboz riski düşük olan PV hastaları için güncel öneriler (yaş < 60 yıl, tromboz veya majör kanama öyküsü olmayanlar) arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü, düşük doz aspirin kullanımı ve Hct değerini $< \%45$ altında tutmak amacıyla flebotomi önerilmektedir. Flebotomiler başlangıçta Hct değeri $< \%45$ olana kadar haftada iki kez yapılır (Hct $< \% 60$ ise alternatif olarak günlük). Sonra sıklığı 4-8 haftalık aralıklarla ölçülen kan sayımlarına göre ayarlanır. Çok merkezli yapılan ECLAP çalışmasında herhangi kontrendikasyon yoksa PV hastalarında ayrıca günlük 100 mg aspirin kullanımı önerilmektedir. Aspirin kullanımının kanama riskinde önemli bir artış yapmaksızın, ölümcül veya ölümcül olmayan arteryel-venöz trombotik olayları azalttığı gösterilmiştir.

Yüksek riskli hastalarda (60 yaşından büyük ve/veya tromboz riski olanlar) yukardaki tedavilere ek olarak sitoredüktif tedaviler düşünülmelidir. Sitoredüktif tedavi aynı zamanda düşük riskli grupta olup flebotomiyi tolere edemeyen, progresif splenomegali ile ilişkili semptomları olan, trombosit sayısı $> 1500 \times 10^9/L$ (kanama riski olduğundan dolayı) veya progresif lökositozu olanlarda düşünülmelidir [40, 47-49]. Yüksek riskli hastalarda ilk basamak sitoredüktif tedavide hidroksiüre (HU) veya interferon alfa önerilmektedir. HU, hücrelerde Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) onarımına müdahale eden güçlü bir ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Kemik iliğinde tüm hücre seri elemanlarının üretimini azaltmaktadır. Hidroksiürenin uzun süreli kullanımı direnç ile ilişkilidir ve zaman içinde hastaların yaklaşık %10' unda görülmektedir. PV ile ilişkili semptomları, splenomegaliyi, lökositozu, trombositozu ve hematokriti kontrol etmede yararlıdır. Hidroksiüre tedavisi alan hastalar zaman içerisinde tedaviye dirençli hale gelebilir veya hastalarda kabul edilemez yan etkiler gözlenebilir. Hidroksiüre intoleransı dediğimiz bu etkiler ciltte ülserler, kan hücrelerinde azalma, gastrointestinal sistem problemleri, oral ülserler, stomatit ve hiperkeratozudur. Hidroksiüre 500 mg 2*1 olarak başlanabilir. Daha sonra tedavi dozu hedef Hct ve hematolojik toksisiteye göre titre edilir. Bir diğer sitoredüktif tedavi seçeneği Pegile İnterferon'dur (PEG-İFN). Haftada 45-180 mcg Pegile İFN dozu ile başlanabilir. Etkinlik ve toksisiteye dayanarak bireysel olarak doz titre edilir. Peg-İFN tedavisinin hematopoetik öncül hücreler üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu, MPN

hastalarında sitogenetik remisyonları indüklediği ve JAK2 V617F allel yükünü azalttığı gösterilmiştir. Ne yazık ki grip benzeri semptomlar, yorgunluk ve nöropsikiyatrik semptomlar ile tiroidit gibi otoimmün problemler gibi tahammül edilemez yan etkiler PV' de kullanımını sınırlandırmıştır. Ayrıca IFN' nin uzun süreli değerlendirilmesi oldukça zordur. Çünkü klinik çalışmalarda IFN ile tedavi edilen PV hastalarının yaklaşık %25-40' ı yan etkilere bağlı olarak 1-2 yıl içinde tedaviyi bırakmıştır. HU direnci veya intoleransı yaşayan hastalar için diğer ikinci basamak sitoredüktif tedavi busulfandır. Busulfanın lösemik etkileri vardır ve genellikle yaşlı hastalar ($\geq 70-80$ yaş) veya tromboz riski Akut Miyeloid Lösemi (AML) / Miyelodisplastik Sendromlar (MDS) riskinden daha ağır basan ileri hastalığı olanlarda kullanılabilir [9, 40, 42, 47]. (Şekil 5)

Şekil 5: PV tedavi yönetimi



Bazı hastalar güncel tedavilere iyi yanıt verseler de, hem düşük hem de yüksek riskli hastalar için etkili ve iyi tolere edilen tedaviler henüz eksiktir. Tedavi yanıt kriterleri Tablo 5' te verilmiştir [9, 50].

Tablo 5: PV tedavi yanıt kriterleri

| Tam remisyon= A+B+C+D olması | Moleküler yanıt |
|--|--|
| A: Palpabl hepatosplenomegali dahil olmak üzere hastalıkla ilişkili çoğu semptomun gerilemesi | Komplet Yanıt: Önceden var olan anomalinin düzelmesi |
| B: Periferel kanda remisyon olması: Flebotomi olmadan Hct <%45,trombosit $\leq 400 \times 10^9/L$, WBC $< 10 \times 10^9/L$ | Parsiyel Yanıt: Allel yükünde > %50 azalma |
| C: Hastalıkta progresyon olmadan herhangi bir hemorajik veya trombotik olay olmaması | Yanıtsızlık: Parsiyel yanıt kriterlerinin sağlanmaması |
| D: Kemik iliğinde histolojik remisyon: Yaşa göre normal selülarite, her üç seride hiperplazinin ortadan kalkması, retikülin fibrozisin >grade 1 olmaması | Progresif Hastalık: Miyelofibrozis, MDS veya akut lösemiye dönüşüm |
| Parsiyel remisyon | |
| Her üç seride hiperplazi ile karakterize kemik iliğinde histolojik remisyon olmadan A+B+C nin olması | |

Düşük doz aspirin ve flebotomi, hastalığı yönetmede iki temel tedavi seçeneğidir. Düşük riskli hastalar hala yılda %2.5 oranında vasküler olay insidansına sahiptir (normal kontrol popülasyonun yaklaşık iki katıdır). Bazı hastalarda flebotomi ile uzun süreli tedavi, hasta uyumsuzluğuna ve intoleransa yol açabilir. Bunun yanında demir eksikliği ile de sonuçlanabilir. Bu da sıklıkla yorgunluk ve potansiyel olarak reaktif trombositozaya neden olur. HU ile tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte birinde bu ajana karşı direnç (\approx %11) veya intolerans (%13) gelişebilmektedir. Klinik deneyimler, tedaviye yanıtın az ya da intolerans görülmesine rağmen hidroksiüre tedavisi alanların büyük kısmının tedaviye devam ettiğini göstermektedir. HU direnci, ölüm riskini ve miyelofibrozis gelişim riskini arttırdığından bu durumlarda gerektiği takdirde ikinci basamak tedavilere geçilmesinin önemi vurgulanmalıdır. Hastalarda hidroksiüre direnci veya intoleransı olup olmadığının saptanması bu yönüyle esastır.

ELN (European Leukemia Net) tarafından PV hastalarında HU intoleransı / direncinin spesifik kriterleri belirtilmiştir [9]. (Tablo 6)

Tablo 6: Hidroksiüre intoleransı/ direnci

| |
|---|
| HU intoleransı/direnci aşağıdaki maddelerden herhangi birinin olmasıdır: (A-B-C) |
| A: Hidroksiüre tedavisinin 3 ay boyunca >2 gr gün kullanımında aşağıdakilerden birinin olması |
| *Hct düzeyinin en az 3 ay boyunca <%45 tutmak için flebotomiye ihtiyaç duyulması |
| *En az 3 ay süreli kontrol altına alınamayan miyeloproliferasyon (Trombosit sayısı >400×10 ⁹ /L ve WBC >10×10 ⁹ /L) |
| *Masif splenomegali olanlarda dalak boyutunda >%50 küçülme sağlayamamak veya splenomegali ile ilişkili semptomları çözememek |
| B: Tam ya da kısmi bir cevabı elde etmek için gereken en düşük HU dozunda, aşağıdakilerden herhangi birinin olması |
| *Mutlak nötrofil sayısının <1.0×10 ⁹ /L |
| *Trombosit sayısının <100×10 ⁹ /L |
| *Hb <10 gr/L |
| C: Hidroksiüre tedavisinin herhangi bir dozunda: |
| *Bacak ülseri veya diğer hidroksiüre ile ilişkili kabul edilemez hematolojik olmayan toksisitelerin görülmesi (örneğin mukokütanöz lezyonlar, gastrointestinal semptomlar, pnömoni veya ateş) |

2.1.8.1. JAK2 inhibitörleri

Hidroksiüre veya interferona dirençli, bunları tolere edemeyen, inatçı kaşıntı, ağır konstitüsyonal semptomları olan, belirgin splenomegalisi olan hastalar; konvansiyonel tedavinin aksine bir JAK inhibitörü ile tedaviden büyük ölçüde fayda görebilirler.

2011 yılında, güçlü bir JAK1 / JAK2 inhibitörü olan Ruxolitinib, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından MF (Miyelofibrozis)' in tedavisinde onaylandı. Yapılan çalışmalarda Ruxolitinib' in genellikle iyi tolere edildiği, hızlı ve dayanıklı klinik yararların yanı sıra sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu da gösterildi. Ruxolitinib'in MF' deki etkinlik-güvenlik profili ve JAK inhibitörü olarak aktivitesi düşünülerek, PV hastalarında etkilerine ilişkin çalışmalar başlatıldı. Preklinik çalışmalarda Ruxolitinib'in, PV hastalarında eritroid koloni oluşumunu inhibe ettiği saptandı. Ayrıca iyi tolere edildiği ve hidroksiüre dirençli-tolere edemeyen hastalarda hızlı ve dayanıklı klinik yanıtlar sağladığı da gözlemlendi.

Momelotinib şu anda değerlendirilmekte olan bir başka JAK inhibitörüdür. Faz çalışmalarında MF' de klinik iyileşme sağladığı gösterildi. Ayrıca önemli sayıda hastada dalak büyüklüğünde azalma ve uzun süreli kan transfüzyonunda azalma oldu. PV veya ET' li hastalarda momelotinib'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren randomize bir faz çalışması devam etmektedir [9].

2.1.8.2. Histon deasetilaz inhibitörleri

Bir diğer hedefe yönelik tedavi, hücrenin diferansiyasyonunu ve apoptozunu indükleyerek tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eden histon deasetilaz inhibitörleridir. Givinostat, JAK2-V617F mutasyonuna uğramış hücreler için özgünlüğe sahiptir ve HU dirençli / intoleran JAK2-V617F pozitif PV ve ET hastalarında faz 2 çalışmasında test edildi. Yapılan çalışmalarda givinostatın iyi tolere edildiği gözlemlendi. Yan etki olarak grade 4 toksisite olmadı. Genel olarak, hastaların % 75' inde dalak büyüklüğünde azalma oldu. 12 haftalık tedavi sonrası hastaların % 54' ünde klinik yanıt görüldü. Hastalar maksimum tolere edilen dozda HU ve kombinasyon halinde givinostat (50 veya 100 mg/gün) ile tedavi edildi ve bu tedavi iyi tolere edildi. 12 haftalık tedavi sonrası, sırasıyla 50-100 mg givinostat alan hastaların %55 ve % 50' sinde tam veya kısmi yanıt gözlemlendi.

Diğer histon deasetilaz inhibitörleri iyi tolere edilemedi. Vorinostat bunlardan biriydi. Bu tedaviyle PV ve ET hastalarında yapılan randomize olmayan faz 2 çalışmasında genel olarak hastaların % 72' sinde yanıt gözlemlendi. Fakat hastaların % 44' ü yan etkiler nedeniyle bu tedaviyi bıraktı [9].

2.1.8.3. Pegile interferon

Daha iyi tolere edilen ve az kullanılan Pegile İnterferon (PEG-İFN), hidroksiüre tedavisine refrakter-dirençli hastalar dahil olmak üzere PV hastalarında tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. PEG-İFN tedavisi, hidroksiüre ve interferondan daha iyi toksisite profiline sahip olmanın yanı sıra, miyelofibrozis ve AML' ye dönüşümü engelleyen daha yüksek hematolojik ve moleküler yanıtı sahiptir. Ancak tiroid ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda PEG-IFN kontrendikedir. Ayrıca tromboembolik olayların önlenmesi ile ilgili veriler de sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada tümü ileri dönem hastalık olan 40 PV hastası 39 ET hastasında, PEG-IFN haftalık 450 ug başlangıç dozunda verildiğinde iyi tolere edilemediği gözlemlendi. Bu nedenle, hastaların çoğunluğu, nihai titre dozları olarak haftalık 270, 180 veya 90 mcg değerlerine getirildi. Ortalama 21 aylık takipten sonra, PV hastalarının %80' inde hematolojik yanıt gözlemlendi ve bunların %70' i tam hematolojik yanıtı sahipti. Düşük dozlarda ilaç daha iyi tolere edildi. Hastaların büyük çoğunluğunda grade 2 yan etkiler gözlemlendi. Tek gözlenen grade 3 toksisite nötropeniydi. V617F allel yükünün ardışık ölçümleri yapılan 35 PV hastasının % 54' ünde moleküler yanıt saptandı. Hastaların %14' ünde ise bu mutasyon tespit edilemedi. V617F mutant allel yükü zamanla azalmaya da devam etti [9].

2.1.9. Komplikasyonlar ve prognoz

PV hastaları genel popülasyona göre 1,6 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir. Hastalarında ortalama yaşam ömrü 10 yıldan fazladır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ortalama sağkalım 14.1 yıl olarak bildirildi. 60 yaşından büyük ve tromboz öyküsü olanlarda bu sürenin daha kısa olduğu belirtilmektedir (8.3 yıl) [9, 40, 44, 47].

PV hastalarında tromboembolik olaylar ve hemorajiler gibi komplikasyonlar sık görülmektedir. En sık rastlanılan majör trombozlar; inme, geçici iskemik atak, miyokardiyal enfarktüs, periferik arter trombozu, derin ven trombozu, portal ven trombozu ve Budd-Chiari sendromuna neden olan hepatik venlerin trombozu sayılabilir. Batıda hepatik ven trombozunun en sık sebebi PV' dir. Geleneksel risk faktörlerine göre ileri yaş ve tromboz öyküsünün olması tromboz riskini arttırmaktadır.

Ayrıca damarsal yapı farklılığından dolayı genç kadınlarda tromboz görülme oranı daha fazladır. İtalya'da yapılan bir çalışmada yıllarca gözlem altında tutulan binin üstündeki hastanın %41' inde tromboz saptandı ve bunların %20' sinde ilk semptom olarak tromboz görüldü. Yıllık tromboz gelişme oranı %2.5-4 arası olarak belirtilmektedir. Fakat yapılan güncel çalışmalarda tromboz oranı daha düşük gözlenmiş olup bunun nedeni olarak verilen agresif tedavilerin varlığı düşünülmektedir. Trombozların çoğu arteryel kaynaklı olmakla beraber venöz tromboz riski de yüksektir [2, 3, 51-53].

Vasküler komplikasyonların azaltılmasına yönelik kilo kontrolü, fiziksel egzersiz, antihipertansif-antidiyabetik-antihiperlipidemik tedaviye uyum, oral kontraseptiflerden uzak durulması önerilmektedir. Arteryel tromboz riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan hastanın sigarayı bırakması ısrarla istenmelidir. Tekrarlayan tromboz insidansını özel olarak analiz eden büyük bir çalışmada, PV ve ET hastalarında %34 oranında tekrarlayan trombozlar gözlemlendi (Oransal olarak yıllık %7.6). Cinsiyet, tanı (PV veya ET olması), vasküler risk faktörlerinin olması rekürrens için prediktif değer taşımazken, hastanın 60 yaş üstü olması anlamlı görüldü. Aynı çalışmada, antiplatelet ajanla birlikte sitoredüktif ilaç kullanımı, tek başına sitoredüktif tedaviye kıyasla nüks riskini daha çok azalttığı gözlemlendi. İlk venöz tromboembolik olaydan sonra, uzun süreli oral antikoagülasyon kullanımı da önemli kanama riski insidansında artışa neden olmadan (hastaların yıllık %0.9' u) tromboembolik olaylar için nüks açısından %63' lük azalma sağladığı saptandı (hastaların yıllık %1.2' si).

Hemoraji, PV hastalarında önemli bir diğer morbidite ve mortalite sebebidir. Major hemoraji, hastaların %2-8' inde bildirilmektedir. Kanamalı hastalarda genel sağkalım komplikasyonsuz hastalara oranla anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Aşırı trombositoz olan vakalar, edinilmiş Von Willebrand Faktörü eksikliğinin gelişmesi için risk altında olabilir. Bu hastalarda spontan hemorajiler olabilmekte ve aspirin kullanılması durumunda kanama daha kötüye gidebilmektedir [9, 39, 40, 47].

Miyeloproliferatif hastalıklar grup olarak klonal değişime (AML, MDS veya fibrotik faza dönüşüme) yatkındırlar [54, 55]. Hastaları 10 ve 25 yıllık takipte sırasıyla %10 ve 25' lik miyelofibrotik aşamaya dönüşme riskine sahiptirler [56]. Bunun yanında hastalarda, Post Polisitemik Miyeloid Metaplazi (PPMM) adı verilen son döneme ilerleme de görülebilmektedir. Postpolisitemik Miyeloid Metaplazi ilik dışı

hematopoeze bağılı olarak ilerleyici hepatosplenomegali, ileri derecede miyelofibrozis, lökoeritroblastik kan tablosu ve pansitopeni ile prezente olmaktadır. Bu hastaların ortalama yaşam süresi 3 yıldan azdır. Bu da surveyin dramatik bir şekilde kısılmasını ifade etmektedir. Dinamik prognostik modele göre, 3 bağımsız değişkenin (anemi, trombositopeni ve lökositoz) herhangi birinin varlığı ölüm riskinde 4,2 kat artışa neden olmaktadır. PV' de akselere ve blastik faz hastalık, periferal veya kemik iliği blast oranının %11-19 ve >%20 olması olarak tanımlanmaktadır. Akut lösemiye dönüşüm oranı 10, 15 ve 20 yıllık sürelerde sırasıyla %2, %5 ve % 10' dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Lösemik dönüşüm için risk faktörleri arasında ileri yaş, lökositoz, splenomegali ve anormal karyotip bulunmaktadır. PV hastalarında blastik dönüşüme neden olan olaylarda sitotoksik tedavinin destekleyici rolü büyük tartışma konusu olmaya devam etmektedir. PVSG tarafından alkilleyici ilaçların (klorambusil) lösemik etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır.

Hastaların ölüm nedenlerine baktığımızda PV ile ilgili en büyük epidemiyolojik çalışma olan European Collaboration on Low-dose Aspirin (ECLAP) çalışmasında, hastalardaki kardiyovasküler mortalite tüm ölümlerin %41' ini oluşturmaktaydı (yıllık %1.5 ölüm). Bu ölümler esas olarak koroner kalp hastalığı (tüm ölümlerin % 15' i), konjestif kalp yetmezliği (%8), nonhemorajik inme (%8) ve pulmoner embolizm (%8) nedeniyledi [39, 47, 49].

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu tez çalışmamızda Ocak 2013- Ocak 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniği' nde PV tanısı ile takipli olup, hasta bilgilerinde belirgin eksiklik olmayan tüm hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışma Planı

Hastaların tanıları güncel olan 2016 WHO PV tanı kriterleri ile doğrulanmaya çalışıldı. PV tanısı alan hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, verilen tedavi seçenekleri, tromboz, kanama ve hematolojik transformasyon gibi komplikasyonları retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden incelendi. (Tablo 7)

Tablo 7: Hasta verileri

| |
|---|
| *Tanı anındaki yaşı |
| *Cinsiyet |
| *Organomegali varlığı (splenomegali) |
| *JAK mutasyon varlığı |
| *Tromboz risk kategorisi (düşük risk, yüksek risk) |
| *Komplikasyonlar (tromboz , kanama, hematolojik transformasyon) |

Hastaların tanı esnasındaki verilerine göre güncel literatür veriler doğrultusunda PV risk sınıflandırılması yapıldı (Tablo 8). 60 yaşından genç-ileri yaş ve tromboz öyküsüne göre yüksek riskli-düşük riskli olarak iki kategoride incelendi. Hiç risk faktörü yoksa düşük risk, bir veya iki risk faktörü varsa yüksek riskli olarak değerlendirildi. Lökositoz ve JAK2 mutasyon varlığı henüz risk sınıflamasında resmiyet kazanmadığından risk sınıflamasında kullanılmadı.

Tromboz ve hemoraji gibi komplikasyonların yaş, tromboz öyküsü, lökosit ve trombosit değerleri ile tromboz risk kategorisinin, tromboz üzerindeki etkileri saptanmaya çalışıldı.

Tablo 8: Tromboz risk sınıflaması

| Özellikler | Yüksek risk(biri yeterli) | Düşük risk |
|------------------|---------------------------|------------|
| 1.Yaş > 60 | + | - |
| 2.Tromboz öyküsü | + | - |

Ayrıca hastaların tedavi modaliteleri inceleyerek tedaviye yanıt oranlarını, komplikasyonlarla ilişkisini ve etkin tedavi seçeneklerini inceledik.

3.3. Laboratuvar Testleri

Retrospektif olan bu çalışmamızda, hastane kayıt sistemi üzerinden hasta verileri incelendi. Hb, Hct, Plt, WBC, JAK2, RBC sonuçları kaydedildi. Dicle Üniversitesi hematoloji laboratuvarı ve biyokimya laboratuvarlarının güncel testler için referans aralıkları belirlendi. Hastalık için referans alınan değerler hastalık tanı kısmında belirtilmiştir.

Hemoglobin (Hb): 12.2-16.5 gr/dl (erkek) / 12.2-16.0 gr/dl (kadınlarda) (WHO önerisi esas alındı)

Hematokrit (Hct) : % 37.7-49 (erkeklerde) /% 37.7-48 (kadınlarda) (WHO önerisi esas alındı)

Trombosit (Plt): 142-424 K/uL

Lökosit (WBC): 4.60-10.20 K/uL

Eritrosit sayısı (RBC): 4.04-6.13 M/uL

3.4. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.06.2018 tarihli 196 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde (cinsiyet, tromboz öyküsünün olması, splenomegali gibi) Ki-kare (Chi-square) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler Student T testiyle, süreksiz değişkenler Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmamıza Ocak 2013- Ocak 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniği' nde PV tanısı ile takipli 54 hasta dahil edildi. Hastaların 48 aylık takip süreleri esas alındı.

4.1. Başvuru Özellikleri

Hastaların %59' u erkek (E) , %41' i kadın idi. E/K oranı yaklaşık olarak 1.5 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 54 hastanın yaş dağılımları 18-87 yıl arasındaydı. Tanı sırasında tüm hastaların yaş ortalaması (mean) 56 idi. 40 yaş altı hasta oranı %9, 25 yaş altındaki hasta oranının %4 olduğu gözlemlendi.

Cinsiyet (E/K): 32/22

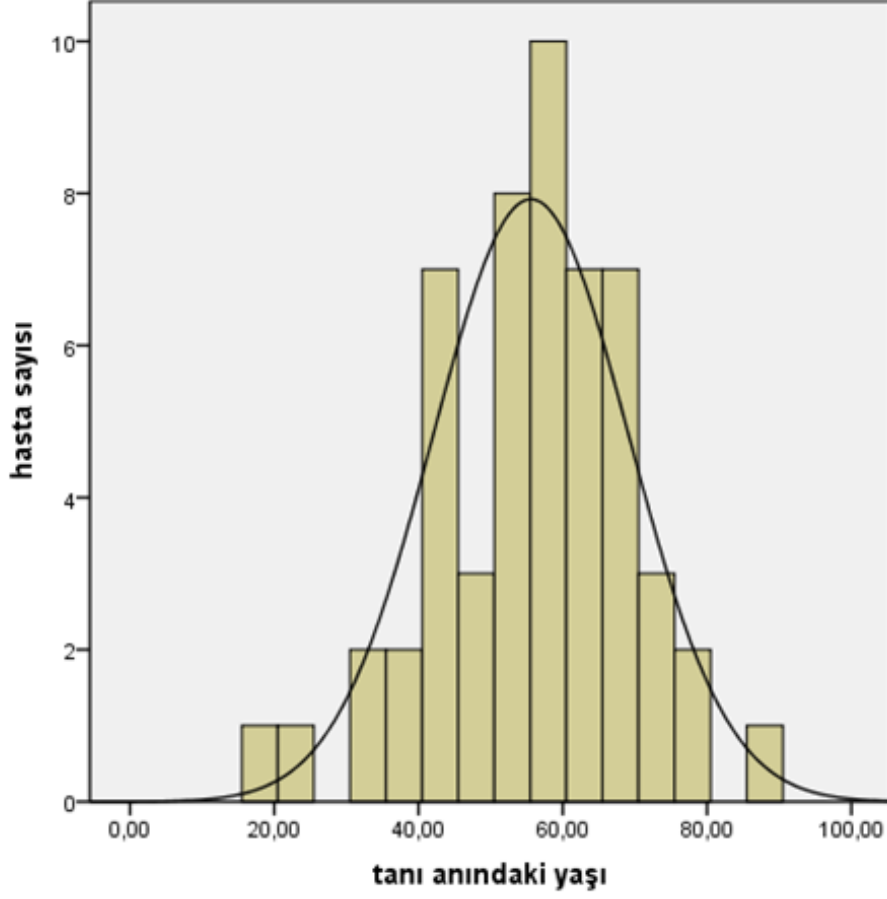
Tanı esnasındaki yaş (yıl olarak ortalama yaş, alt-üst sınır): Mean yaş 55.5±13.5 (18-87) (Tablo 9)

Hastane kayıt sisteminden tanı anındaki hastaların laboratuvar tetkikleri incelendi. Bazı hastaların tanı anındaki tam kan tetkiklerinin sistemde kayıtlı olmadığı gözlemlendi. Tanı anındaki tetkiklerine ulaşılabilen hastaların verileri analiz edildi.

PV hastalarının tanıdaki şikâyetleri incelendiğinde hastaların %92' si semptomatikti. Semptomatik hastaların başvuruda en sık şikâyetinin baş ağrısı (%53) olduğu gözlemlendi. Diğer sık başvuru şikâyetleri halsizlik-yorgunluk (%37) ve kaşıntı (%37) idi. Bu şikâyetlerin görülme sıklığına göre sırası; baş dönmesi (%34) , karın ağrısı (%11), karında şişkinlik (%5), yüzde kızarıklık (%3), terleme (%3), bulantı (%3), ateş (%3) şeklindeydi.

Hastaların %8' inde doğrudan PV tanısını düşündürecek herhangi bir semptom veya bulgu yoktu. Bu hastalarda PV tanısı, başka nedenlerle yapılan tetkikler sonucunda tespit edilmişti. (Tablo 10)

Tablo 9: Hastaların yaşa göre dağılımları



Tablo 10: Hastaların başvuru şikâyet ve bulguları

| Başvuru şikâyeti | görülme sıklığı (yüzdeler) |
|---|----------------------------|
| Baş ağrısı | %53 |
| Halsizlik-yorgunluk | %37 |
| Kaşıntı | %37 |
| Baş dönmesi | %34 |
| Tromboz nedeniyle araştırılırken | %11 |
| Karın ağrısı | %11 |
| Asemptomatik başka bir nedenle araştırılırken | %8 |
| Karında şişkinlik | %5 |
| Yüzde kızarıklık | %3 |
| Terleme | %3 |
| Bulantı | %3 |
| Ateş | %3 |

Hastaların 60 yaş üstü-altı durumu ve tanıdan önce tromboz öyküsünün olup olmamasına göre tromboz risk sınıflandırması yapıldı. Hastaların %39' u (21/54) 60 yaş üstü idi. Tanıdan önce tromboz öyküsü olan hastaların oranı %15 (8/54) idi. Yüksek riskli hastaların oranı %46 (25/54), düşük risk kategorisindeki hastaların oranı %54 (29/54) idi. Hastaların yarıdan fazlasının düşük risk kategorisinde olduğu saptandı.

Hastaların 6' sı (%11) tromboz nedeniyle araştırılırken tanı almıştı. Üçü arteriyel tromboz, üçü venöz tromboz idi. Arteriyel trombozlar iskemik serebrovasküler olay ve iskemik kalp hastalıkları şeklindeydi. Venöz trombozlar ise Budd-Chiari, portal ven trombozu ve periferik venlerde trombozlardı. (Tablo 11)

Tablo 11: Tanı anında trombozu olan hastalar

| Tromboz | N:Sayı (toplam 6) |
|---------------------------------|--------------------------|
| Arteriyel tromboz | 3 |
| İskemik serebrovasküler olaylar | 2 |
| İskemik kalp hastalığı | 1 |
| Venöz tromboz | 3* |
| Budd-Chiari | 1 |
| Portal ven trombozu | 2 |
| Periferik venlerde tromboz | 1 |

*Bir hastada birden fazla tromboz mevcuttur.

Başvuru esnasında hastaların tam kan sayımları incelendiğinde eritrositoz hastaların %72' sinde, lökositoz hastaların %62' sinde, trombositoz hastaların %51' inde gözlendi. (Tablo 12)

JAK 2 V617F mutasyonu hastaların %94' ünde ve Epo düşüklüğü ise hastaların %34' ünde mevcuttu.

Tablo 12: Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri

| Parametre | Minimum | Maximum | Ortalama (mean) |
|--------------------------|---------|-----------|-----------------|
| Hemoglobin değeri (g/dl) | 16 | 21.7 | 18.0±1.6 |
| Hematokrit (%) | 48,6 | 69.6 | 55,6±5.4 |
| RBC (M/uL) | 4.8 | 8.3 | 6.6±0.8 |
| WBC (mm ³) | 6.100 | 27.800 | 11.700±4.8 |
| Plt (mm ³) | 182.000 | 1.537.000 | 521.400±278.1 |

4.2. Tedavi Seçenekleri

Hastalarımızda hidroksiüre, sitoredüktif tedavi olarak en sık kullanılan ilaç idi. Hastaların %74' ü kombine veya monoterapi olarak hidroksiüre kullanmaktaydı. 39 hastada (%72) flebotomi tedavi seçeneği olarak sunulmuştu. Antiagregan tedavi (asetilsalisilik asit, klopidogrel) alanların sayısı 40 idi (%74). Hastaların %11' inin antikoagülan tedavi aldığı gözlemlendi. Bu tedavi, %9 oranında düşük molekül ağırlıklı heparin, %6 oranında ise kumadindi. Asetilsalisilik asit (ASA) ve hidroksiüre tedavisi alanların oranı %20 idi. (Tablo 13)

Tablo 13: Hastaların tedavi seçenekleri (*Bir hasta birden fazla tedavi alabilmektedir)

| Tedavi seçenekleri | N:54 (%100)* |
|---------------------------------|----------------|
| Hidroksiüre | 40 (%74) |
| İnterferon | 1 (%2) |
| Antiagregan tedavi | 40 (%74)* |
| Asetilsalisilik asit | 40 (%74) |
| Klopidogrel | 5 (%9) |
| Flebotomi | 39 (%72) |
| Antikoagülan tedavi | 6 (%11)* |
| Düşük molekül ağırlıklı heparin | 5 (%9) |
| Kumadin | 3 (%6) |
| ASA+hidroksiüre | 11 (%20) |
| ASA+hidroksiüre +flebotomi | 29 (%54) |

4.3. Komplikasyonlar

4.3.1. Trombotik komplikasyonlar

Hastalar komplikasyonlar açısından incelendiğinde tanı öncesi 8 hastada (%15) tromboz öyküsü mevcuttu. Bunlardan 5' i arteriyel, 3' ü venöz kaynaklıydı. Takipte trombotik komplikasyon gelişen hasta sayısı 9 idi (%17). Bunlardan 8' i arteriyel tromboz, 4' ü venöz trombozlar şeklindeydi. Tanı öncesi 8 hastada (%15), takipte 9 hastada (%17) tromboz gözlendi. Bazı hastalarda birden fazla tromboz mevcuttu. (Tablo 14)

Tablo 14: Takipte tromboz geçiren hastaların dağılımı

| | HASTA SAYISI N:54 | | |
|------------|-------------------|---------|-----------|
| TROMBOZLAR | TANI ÖNCESİ | TAKİP | TOPLAM |
| ARTERYEL | 5 (%9) | 8 (%15) | 13 (%24)* |
| VENÖZ | 3 (%6) | 4(%7)* | 6(%11)* |
| TOPLAM | 8 (%15) | 9(%17)* | 16(%30)* |

*Birden fazla tromboz geçiren hastalar söz konusudur.

Bu şekilde tanı öncesi veya takipte toplam 16 hastada (%30) tromboembolik olay geliştiği saptandı. Bunlardan 13' ü (%24) arteriyel tromboz, 6' sı (%11) ise venöz trombozdu. Arteriyel trombozlar, iskemik serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı, splenik enfarkt, pulmoner tromboemboli şeklindeydi. Venöz tromboembolik olaylar ise portal ven trombozu, hepatik ven trombozu, vena kava inferiorunda tromboz, periferik ven trombozu, sinüs ven trombozu, splenik ven trombozu ve superior mezenterik ven trombozu şeklindeydi. (Tablo 15, 16)

Tablo 15: Arteriyel tromboembolik olayların dağılımı

| Lokalizasyon | Tanıdan önce | Takiplerde | Toplam |
|----------------------------|--------------|------------|--------|
| İSVH | 3 | 4 | 7 |
| KAH | 2 | 1 | 3 |
| Splenik enfarkt | 0 | 2 | 2 |
| Pulmoner emboli | 0 | 1 | 1 |
| Toplam olay sayısı | 5 | 8 | 13 |
| Toplam hasta sayısı | 5 | 8 | 13 |

Tablo 16: Venöz tromboembolik olayların dağılımı

| Lokalizasyon | Tanıdan önce | Takiplerde | Toplam |
|----------------------------------|--------------|------------|--------|
| Portal ven trombozu | 2 | 1 | 3 |
| Hepatik ven trombozu | 1 | 0 | 1 |
| Vena kava inferior trombozu | 1 | 0 | 1 |
| Periferik ven trombozu | 0 | 1 | 1 |
| Sinüs ven trombozu | 0 | 1 | 1 |
| Splenik ven trombozu | 0 | 1 | 1 |
| Superior mezenterik ven trombozu | 0 | 1 | 1 |
| Toplam olay sayısı | 4 | 5 | 9 |
| Toplam hasta sayısı | 3* | 4* | 6* |

* Birden fazla tromboz geçiren hastalar mevcuttur.

PV' de tanı anındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin tanı öncesi tromboz öyküsü olanlarla olmayanlar arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amaçlı hastalar, tanı öncesi tromboz öyküsü olanlar ile tanı öncesi tromboz öyküsü olmayanlar şeklinde sınıflandırıldı. Tromboz öyküsü olan hastaların sayısı 8 idi. Tanı sırasındaki ortalama yaş (yıl)= 56,8±11,7 olarak gözlemlendi. Bu hastaların 3' ü kadın 5 tanesi erkek olup tanıdaki laboratuvar parametreleri: Hct (%)= 52.6±5,9, WBC (mm³)= 11.200±5.400, Plt (mm³)= 527.500±495.700, JAK2 mutasyon pozitifliği= %88, splenomegali görülme oranı ise %57 idi. Tanı esnasında tromboz öyküsü olmayan hastalar incelendiğinde, hasta sayısı 46 olup tanıdaki ortalama yaş (yıl)= 55.3±13.9 idi.

Hastaların 27' si erkek, 19' u kadındı. Tanı anındaki laboratuvar parametreleri Hct (%)= 56.2±5.1, WBC (mm³)= 11.800±4.700, Plt (mm³)= 520.000±217.300. Ayrıca JAK mutasyon pozitifliği %95, splenomegali görülme oranı ise %40 idi. (Tablo 17)

Tablo-17: Tanıdan önce trombozu olan ve trombozu olmayan hastaların karşılaştırılması

| Değişkenler | Tromboz öyküsü olan N:8 | Tromboz öyküsü olmayan N:46 | P değeri (probability=olasılık) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Tanı sırasında yaş (yıl) | 56,8±11,7 | 55.3±13.9 | P=0.798 |
| Cinsiyet Erkek Kadın | %62 %38 | %59 %41 | P=0.840 |
| Başvuru Hct (%) | 52.6±5,9 | 56.2±5.1 | P=0.052 |
| Başvuru WBC (mm ³) | 11.2000±5,400 | 11.800±4.700 | P=0.380 |
| Başvuru Plt (mm ³) | 527.500±495,700 | 520.000±217.300 | P=0.200 |
| JAK2 mutasyonu Negatif Pozitif | %12 %88 | %5 %95 | P=0.424 |
| Başvuruda Splenomegali Yok Var | %43 %57 | %60 %40 | P=0.403 |

Bu parametrelerin tanı öncesinde tromboz gelişim riski üzerindeki etkilerine baktığımızda, tanı öncesi tromboz öyküsü olanların ortalama yaşları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.798). Ayrıca splenomegalisi olan hastaların tanı öncesi tromboz öyküsü daha fazla, splenomegalisi olmayanların takipte tromboz görülme oranı daha azdı. Splenomegali olması tromboz riskini arttıran muhtemel risk faktörü olarak görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.403). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Tablo 17 de gösterilmiştir.

PV' de takipte tromboz üzerine etkili klinik ve laboratuvar parametrelerini inceleme amaçlı, hastalar takipte tromboz geçiren ve takipte tromboz geçirmeyen olmak üzere iki grupta incelendi. Takipte 9 hasta tromboz geçirmekle beraber 45 hasta ise takipte tromboz geçirmemişti. Takipte tromboz geçiren hastaların tanı esnasındaki ortalama yaşı (yıl)= 61.3±12.3 idi. Hastaların 2'si erkek, 7'si kadındı. Başvuru anındaki laboratuvar parametreleri: Hb (g/dl)= 17.3±1.3, Hct (%)= 53.2±5.2, WBC (mm³)= 12.100±2.700, Plt (mm³)= 472.600±160.600. Hastaların %44' ünde tromboz riski yüksek olup splenomegali görülme oranı %67 idi. JAK2 mutasyonu hastaların tamamında mevcuttu. ASA ve hidroksiüre kombinasyon tedavisi alanların oranı %11 olup hastaların %77' si ise ASA+hidroksiüre+flebotomi tedavisi almaktaydı. Takipte tromboz geçirmeyen hastalar incelendiğinde %67' sinin erkek, %33'ünün kadın oldukları gözlemlendi. Tanıdaki laboratuvar parametreleri ortalama olarak Hb (g/dl)= 18.2±1.6, Hct (%)=56±5.3, WBC (mm³)= 11.600±5.100, Plt (mm³)= 530.300±295.400. Hastaların %44' ünün yüksek tromboz riskine sahip oldukları ve JAK2 mutasyon varlığının %93, splenomegali varlığının ise %39 oranında olduğu görüldü. ASA ve hidroksiüre kombinasyon tedavisi alanların oranı %22 idi ve hastaların %50' si ASA+hidroksiüre+flebotomi tedavisi almaktaydı. (Tablo 18)

Takipte tromboz geçiren ve geçirmeyen hastaların başvuru esnasında parametreleri analiz edildiğinde, takipte tromboz geçirenlerin çoğu kadın olup takipte tromboz geçirmeyen hastalar arasında azınlıklardı. Kadın cinsiyette tromboz görülme oranının fazla olması istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.013). Gruplar arasında tanı anındaki yaş ile takipte tromboz gelişim riskine baktığımızda, takipte tromboz geçirenlerin yaş ortalaması takipte tromboz geçirmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen, yaş ve takipte tromboz gelişim arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.270). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tablo 18 de hasta verileri gösterilmiştir.

Tablo 18: Takipte tromboz geçiren ve takipte tromboz geçirmeyen hastaların karşılaştırılması

| Değişkenler | Takipte Tromboz geçiren n:9 | Takipte Tromboz geçirmeyen n:45 | p değeri |
|--|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Tanı sırasında yaş (yıl) | 61.3±12.3 | 54.4±13.6 | P=0.270 |
| Cinsiyet Erkek Kadın | %22 %78 | %67 %33 | P=0.013 |
| Başvuru Hb (g/dl) | 17.3±1.3 | 18.2±1.6 | P=0.205 |
| Başvuru Hct (%) | 53.2±5.2 | 56±5.3 | P=0.192 |
| Başvuru WBC (mm ³) | 12.100±2.700 | 11.600±5.100 | P=0.251 |
| Başvuru Plt (mm ³) | 472.600±160.600 | 530.300±295.400 | P=0.938 |
| Tanı öncesi tromboz öyküsü | %11 | %16 | P=0.732 |
| Tromboz risk skoru Düşük risk Yüksek risk | %56 %44 | %56 %44 | P=0.542 |
| JAK 2 mutasyonu Negatif Pozitif | %0 %100 | %7 %93 | P=0.460 |
| Başvuruda Splenomegali Yok Var | %33 %67 | %61 %39 | P=0.203 |
| Tedavi seçenekleri ASA+hidroksiüre ASA+hidroksiüre+flebotomi | %11 %77 | %22 %50 | P=0.450 P=0.127 |

Tanı öncesi tromboz öyküsü olan hastaları (n=8), ek olarak takipte de tromboz geçirip (n=1) geçirmemelerine (n=7) göre iki gruba ayırıp hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin tromboz gelişimi üzerindeki etkisini inceledik. Takipte tromboz geçiren 1 hasta olup tanıdaki yaşı 62, cinsiyeti kadın, başvurdaki ortalama

Hb (g/dl)=16, Hct (%)= 49, WBC (mm³)=7.9000, Plt (mm³)=290.000 idi. JAK mutasyonu pozitif, splenomegalisi yoktu. Hastaya ASA+hidroksiüre+flebotomi kombinasyon tedavisi verilmişti. Takipte tromboz geçirmeyen hastalara baktığımızda tanıdaki ortalama yaş (yıl)= 56.1±12.4, %71' i erkek, %29' u kadındı. Tanıdaki ortalama laboratuvar değerleri Hb (g/dl)= 17.3±1.8, Hct (%)= 53.3±6.2, WBC (mm³)= 11.700±5.700 Plt (mm³)= 567.000±530.700. Hastalarda JAK mutasyon pozitifliği %86, splenomegali %50 oranındaydı. ASA+hidroksiüre kombinasyon tedavisi alanların oranı %14 olup, ASA+hidroksiüre+flebotomi tedavisi alanların oranı %57 idi. (Tablo 19)

Tablo 19: Tanı öncesi trombozu olan hastaların takipte tromboz olup olmadığına göre gruplama

| Değişkenler | Takipte tromboz var n:1 | Takipte tromboz yok n:7 | p değeri |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| Tanı sırasında yaş (yıl) | 62 | 56.1±12.4 | P=0.513 |
| Cinsiyet Erkek Kadın | 0 %100 | %71 %29 | P=0.168 |
| Başvuru Hb (g/dl) | 16 | 17.3±1.8 | P=0.190 |
| Başvuru Hct (%) | 49 | 53.3±6.2 | P=0.203 |
| Başvuru WBC (mm ³) | 7.900 | 11.700±5.700 | P=0.317 |
| Başvuru Plt (mm ³) | 290.000 | 567.000±530.700 | P=0.617 |
| JAK2 mutasyonu Negatif Pozitif | 0 %100 | %14 %86 | P=0.686 |
| Başvuruda Splenomegali* Yok Var | %100 0 | %50 %50 | P=0.350 |
| Tedavi seçenekleri ASA+hidroksiüre ASA+hidroksiüre+flebotomi | 0 %100 | %14 %57 | P=0.686 P=0.408 |

Takipte tromboz geçirenlerin hepsi kadındı. Tromboz gelişen grupta tanı esnasında yaş ortalaması daha yüksek, JAK mutasyon varlığı daha yüksek oranda pozitif olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Ayrıca takipte tromboz geçirenlerde splenomegali oranı (%100), tromboz geçirmeyenlere göre daha yüksek (%50) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0.350$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık gözlenmedi. Tablo 19'da hasta verileri gösterildi.

Tanı öncesi tromboz öyküsü olmayan hastaların takipte tromboz geçirip geçirmediğini ve buna etkili klinik-laboratuvar parametrelerini analiz etmek için hastaları 2 grupta inceledik. Tanıdan önce tromboz öyküsü olmayan 46 hastanın 8'inde takipte tromboz gelişmişti. Takipte tromboz olanların tanı anındaki ortalama yaş (yıl)= 61.2 ± 13.2 idi. Hastaların %25' i erkek, %75' i kadındı. Tanıda ortalama laboratuvar parametreleri Hb (g/dl)= 17.5 ± 1.3 , Hct (%)= 54.1 ± 5.4 , WBC (mm^3)= 13.000 ± 1.900 , Plt (mm^3)= 509.200 ± 149.200 . Tromboz risk skoru %50 hastada yüksekti. JAK mutasyon pozitifliği %100 oranında olup splenomegali %60 oranında mevcuttu. ASA ve hidroksiüre kombinasyon tedavisi alanlar %13, ASA+hidroksiüre+flebotomi alanlar ise %75 oranındaydı. Takipte tromboz olmayan hastalara baktığımızda tanıdaki ortalama yaşları (yıl)= 54.1 ± 14 idi. Hastaların %34' ü erkek idi. Tanıdaki ortalama laboratuvar parametreleri Hb (g/dl)= 18.4 ± 1.5 , Hct (%)= 56.6 ± 5.0 , WBC (mm^3)= 11.600 ± 5.000 , Plt (mm^3)= 522.100 ± 229.900 idi. Tromboz risk skoru yüksek olanlar %34, JAK pozitifliği %94, splenomegali %37 oranındaydı. ASA ve hidroksiüre kombinasyon tedavisi alanların oranı %24, ASA+hidroksiüre+flebotomi tedavisi alanların oranı ise %49 olarak gözlemlendi. Hasta verilerini analiz ettiğimizde takipte tromboz geçirenlerin çoğu kadındı ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.033$). Takipte tromboz geçirenlerin yaş ortalaması ve WBC sayısı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanında splenomegali tromboz gelişen hastalarda daha yüksek oranda gözlemlendi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 20)

Tablo 20: Tanı öncesi trombozu olmayan hastaların takipte tromboz olup olmadığına göre gruplama

| Değişkenler | Takipte Tromboz var n:8 | Takipte Tromboz yok n:38 | p değeri |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------|
| Tanı sırasında yaş (yıl) | 61.2±13.2 | 54.1±14 | P=0.346 |
| Cinsiyet Erkek Kadın | %25 %75 | %34 %66 | P=0.033 |
| Başvuru Hb (g/dl) | 17.5±1.3 | 18.4±1.5 | P=0.350 |
| Başvuru Hct (%) | 54.1±5.4 | 56.6±5.0 | P=0.337 |
| Başvuru WBC (mm ³) | 13.000±1.900 | 11.600±5.000 | P=0.096 |
| Başvuru Plt (mm ³) | 509.200±149.200 | 522.100±229.900 | P=0.775 |
| Tromboz risk skoru Düşük risk Yüksek risk | %50 %50 | %66 %34 | P=0.400 |
| JAK2V617F mutasyonu Negatif Pozitif | 0 %100 | %6 %94 | P=0.542 |
| Başvuruda splenomegali Yok Var | %40 %60 | %63 %37 | P=0.324 |
| Tedavi seçenekleri ASA+hidroksiüre ASA+hidroksiüre+flebotomi | %13 %75 | %24 %49 | P=0.486 P=0.176 |

4.3.2. Hemorajik komplikasyonlar

Hastalardaki hemorajik komplikasyonları incelediğimizde, hastaların 4'ünde (%7) takipte hemorajik komplikasyon gözlemlendi. 2 hastada gastrointestinal sistemde kanama, 1 hastada kas içi kanama ve 1 hastada ise periferik arter kanaması şeklindeydi. (Tablo 21)

Tablo 21: Takipte kanama geçiren ve kanama geçirmeyen hastaların karşılaştırılması

| Değişkenler | Takipte kanama var n:4 | Takipte kanama yok n:50 | p değeri |
|--|------------------------|-------------------------|----------------|
| Tanı sırasında yaş (yıl) | 54±14.4 | 55.7±13.6 | P=0.753 |
| Cinsiyet Erkek Kadın | %75 %25 | %52 %48 | P=0.506 |
| Başvuru Hb (g/dl) | 16.8±1.0 | 18.1±1.6 | P=0.132 |
| Başvuru Hct (%) | 51.9±3.6 | 55.9±5.4 | P=0.196 |
| Başvuru WBC (mm ³) | 16.400±6.200 | 11.300±4.500 | P=0.054 |
| Başvuru Plt (mm ³) | 558.300±250.300 | 518.300±283.300 | P=0.598 |
| Tanı öncesi tromboz öyküsü Var Yok | %50 %50 | %12 %88 | P=0.040 |
| Takipte tromboz Var Yok | %25 %75 | %16 %84 | P=0.642 |
| JAK 2 mutasyonu Negatif Pozitif | 0 %100 | %7 %93 | P=0.590 |
| Başvuruda Splenomegali Yok Var | 0 %100 | %63 %37 | P=0.015 |
| Tedavi seçenekleri* | | | |
| Hidroksiüre | %100 | %78 | P=0.293 |
| ASA | %50 | %76 | P=0.254 |
| Klopidogrel | 0 | %10 | P=0.507 |
| Heparin | %25 | %8 | P=0.259 |
| Kumadin | %25 | %4 | P=0.078 |
| ASA+hidroksiüre | 0 | %22 | P=0.293 |
| ASA+hidroksiüre+flebotomi | %50 | %55 | P=0.844 |

*Bir hasta birden fazla tedavi seçeneği alabilmektedir

Takipte kanaması olan hastaların tanıdaki ortalama yaş (yıl)= 54 ± 14.4 idi ve hastaların %75' i erkekti. Başvurudaki laboratuvar değerlerine baktığımızda ortalama Hb (g/dl)= 16.8 ± 1.0 , Hct (%)= 51.9 ± 3.6 , WBC (mm^3)= 16.400 ± 6.200 , Plt (mm^3)= 558.300 ± 250.300 . Tanı öncesinde hastaların yarısında trombotik komplikasyon vardı ve takipte tromboz görülme oranı %25 idi. Hastaların tamamında JAK mutasyonu ve splenomegali gözlemlendi. ASA+HU+flebotomi tedavisi alanların oranı %50 idi. Takipte hemorajik komplikasyon geçirmeyen hastalara baktığımızda tanıda ortalama yaş (yıl)= 55.7 ± 13.6 idi. Hastaların %52' si erkek, %48' i kadındı. Tanıdaki laboratuvar değerlerine baktığımızda ortalama Hb (g/dl)= 18.1 ± 1.6 , Hct (%)= 55.9 ± 5.4 , WBC (mm^3)= 11.3 ± 4.5 , Plt (mm^3)= 518.3 ± 283.3 . Hastaların tanı öncesi %12' sinde trombotik komplikasyon vardı ve takipte ise bu oran %16 idi. JAK mutasyon oranı %93 olup splenomegali oranı % 37 idi. ASA+HU kombine tedavisi alanların oranı %22, ASA+hidroksiüre+flebotomi tedavisi alanların oranı %55 idi. (Tablo 21)

Takipte hemorajik komplikasyon gelişen hastaların yarısının tanı öncesinde tromboz öyküsü mevcuttu. Tanı öncesinde tromboz öyküsü olanlarda takipte hemorajik komplikasyon gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.040$). Ayrıca takipte hemorajik komplikasyon gelişen hastaların tamamında tanıda splenomegali vardı ve splenomegali ile hemorajik komplikasyon gelişim riski arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Tanı anındaki lökosit sayısı kanama geçiren hastalarda daha yüksek olarak görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.054$). Diğer veriler arasında da anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 21)

5. TARTIŞMA

PV miyeloproliferatif hastalıklar grubundan olup, önemli sayıda kişiyi etkilemektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de yüz binden fazla sayıda PV hastası vardır [57]. İlk olarak 1800' lü yıllarda tanımlanmıştır ve aradan geçen zaman dilimi içerisinde tanı kriterleri ile tedavi konseptinde değişiklikler yapılmıştır. Yakın zamanda 2016 yılında WHO tarafından hastalık tanı ve tedavisi güncellenmiştir [58]. PV hastalarında tromboz ile hematolojik transformasyonlar gelişebilmekte ve ciddi mortalite-morbiditeye neden olabilmektedir [59, 60]. Özellikle tromboz, majör mortalite ve morbidite nedeni olduğundan önemli prognostik bir parametredir [61]. Epidemiyolojik çalışmalar trombotik olayların yaşla arttığını göstermektedir [62]. İleri yaşa ek olarak tromboz öyküsünün olması da mortalitenin ikinci önemli prediktif belirleyicisidir [63]. Uzun bir tarihçesi olmasına rağmen 2005 yılında JAK mutasyonun keşfi ve sonrasında JAK inhibitörlerinin kullanımı ile hastalık yönetiminde ilerlemeler olmuştur. Fakat aydınlatılması gereken bazı noktaların varlığı devam etmektedir. Güncel veriler ışığında hastalarda görülen tromboz ve diğer komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Komplikasyon gelişimi açısından yüksek riskli durumların tespiti, hastaların risk sınıflandırılması ve bunlara göre tedavi modalitelerinin belirlenmesi, bu konuda yapılan çoğu çalışmanın hedefidir. Biz de bu çalışmamızla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniği' nde PV tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile hastalık komplikasyonlarını araştırmayı hedefledik.

Hastaların demografik özelliklerine baktığımızda yapılan klinik çalışmalar PV' nin erkeklerde daha fazla gözleendiği yönündeydi. Her ne kadar A. Tefferi ve Arkadaşlarının (Ark.) yaptığı çalışmada bu oran (E/K) birbirine yakın gözlenmiş olsa da çoğu çalışmada hastalığın erkeklerde daha fazla olduğu yönündedir [58, 64, 65]. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak PV erkeklerde daha sıklıkta ve bu oran (E/K) yaklaşık olarak 1.5 idi.

PV' nin ileri yaşta görülme sıklığı artmakta, hastalar sıklıkla beşinci ve altıncı dekatta tanı almaktadırlar [57]. Sadia Sultan ve Ark.' nın yaptıkları çalışmada hastaların çoğunun 50 yaş üstü olduğu gözlenmiştir. Roberto Marchioli ve Ark.' nın çalışmasında tanı anında hastaların ortalama yaşları(mean) 60.4 idi. Ayako Kamiunten

ve Ark.'nın yapmış oldukları diğer bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 65 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak hastaların çoğu 50 yaş üstünde ve tanı anındaki ortalama yaşları 55.5 idi. Ayrıca A Tefferi ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların %10 kadarı 40 yaş altındaydı. Bizim çalışmamızda bu oran %9 olarak gözlenmiş olup literatür ile uyumluydu [58, 60, 63, 65].

PV hastalarının klinik özellikleri genel olarak heterojen olmakla birlikte hastalarda hiperviskozite semptomlarına sık rastlanılmaktadır. Çoğu hasta tanı anında PV ile ilişkili semptomlara sahiptir. Hastaların bir kısmı ise PV hastalığının tipik semptom ve bulgularına sahip değildir. Bu hastalar başka bir nedenle tetkik edilirken tanı almaktadırlar. Konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, terleme) ve splenomegali kaynaklı semptomlar (karın ağrısı, karında şişkinlik, erken doyma, karında rahatsızlık hissi) çoğu hastada esas şikayeti oluşturmaktadır [64, 66, 67]. Sadia Sultan ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada PV tanısı alanların, hastalıkla ilişkili semptomlara sahip olma oranı %69.3 idi. Daha önce Pakistan'da yapılan başka bir çalışmada semptomatik hasta oranının %77 olduğu, Tayland' da yapılan diğer bir çalışmada bu oranın %69.2 olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada baş ağrısı (%30.8) ve karında rahatsızlık hissi (%23) en sık rastlanan şikayetlerdi [65]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalar sıklıkla konstitüsyonel semptomlar nedeniyle hastaneye başvurumaktadırlar. Hastalarımızın en sık gözlenen şikayeti önceki çalışmayla benzer şekilde baş ağrısıydı.

PV hastalarının bir kısmı ise tromboz nedeniyle araştırılırken tanı almaktalar [63, 68]. Muhammad Shariq Shaikh ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların %14 kadarı trombotik olaylar nedeniyle araştırılırken PV tanısı almıştı. Bu komplikasyonların %7' si serebrovasküler hastalıklar, %3.5' i Budd-Chiari, %3.5' i ise gangren şeklindeydi [64]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %11' i tromboz nedeniyle araştırılırken tanı almıştı. Hastalarımızda iskemik serebrovasküler olaylar ve intrabdominal venöz trombozlar önceki çalışmaya benzer olarak çoğunlukta idi.

PV hastalarında periferik kanda Hb-Hct yüksekliğinin yanında WBC ve Plt yüksekliği çoğu hastada görülebilmektedir. Sayısal artışın yanında bu hücrelerdeki fonksiyonel bozuklukların gelişimi de, PV' de tromboz oluşum mekanizmalarından biri olarak kabul görmektedir. Fakat literatürde trombositoz ve lökositoz ile tromboz

gelişimi arasında çelişkili veriler de mevcuttur. Bazı çalışmalar kanın hücresel elemanlarının yüksek sayıda olmasının tromboz gelişiminde anlamlı olarak etkili olduğunu göstermişse de diğer çalışmalar bu konuda aynı sonucu göstermemiştir [59, 69-72]. Sadia Sultan ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada trombotik olay görülen hastaların tümünde Hb değeri 20 mg/dl üzerindeydi. Bu hastalarda vasküler staz ve viskozite artışının trombotik komplikasyon riskinde artışa neden olduğu belirtilmektedir [65]. Benzer şekilde bu konuda yapılan Polisitemi Vera'da Sitoredüktif Tedavi Çalışması (CYTO-PV)'nda hematokrit değeri >%45 olanlarda trombotik komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada flebotomi ile hematokrit düzeyi <%45 altında tutulduğu zaman trombotik komplikasyonlar ve kardiyovasküler olayların azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda hastaların sitoredüktif tedavilerden de fayda gördüğü belirtilmektedir. Bundan ötürü hematokrit düzeyinin kadınlarda <%42, erkeklerde <%45 tutulması önerilmektedir. Hedef düzeye ulaşmak amaçlı düşük riskli hastalarda (<60 yaş, tromboz öyküsü olmayanlar) düşük doz aspirine ek olarak flebotomi tavsiye edilmektedir. Sitoredüktif tedavi yüksek riskli hastalarda endikedir (>60 yaş, tromboz öyküsü olanlar) [57, 59, 72]. Öte yandan yüksek hematokrit değerleri ile trombotik olaylar arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler, her zaman uyumlu değildir. Bu konuda yapılan Polisitemi Vera Çalışma Grubu (PVSG) çalışması, PV ile ilgili yapılan büyük bir prospektif çalışmadır. Bu çalışmada hiçbir hematolojik parametrenin tromboz gelişim riski üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. Flebotomi veya miyelosupresyon tedavileriyle iyi kontrol edilmiş Hct düzeylerine sahip hastalarda bile trombotik olaylar gözlenmiştir. Benzer şekilde Anneli Enblom-Larsson ve Ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da Hct yüksekliği ile tromboz riski arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır [59, 72]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Hct yüksekliği ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

PV' de lökositozun, tromboz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Ancak yüksek lökosit sayısı ile tromboz gelişim riski konusunda tam bir konsensüs yoktur. Bu nedenle, hastalık risk sınıflandırılmasında lökosit sayısının yüksekliği resmi kabul görmemiştir [62-76]. Bu konudaki çalışmalara baktığımızda Avrupa Birliği Polisitemi Vera Düşük Doz Aspirin Çalışması (ECLAP)'nda lökosit sayısı $>15 \times 10^9/L$ olanlarda trombotik komplikasyonların anlamlı olarak daha fazla

olduğu görülmekteydi [8]. Benzer şekilde CYTO-PV çalışmasında da WBC sayısı $>11 \times 10^9/L$ olanlarda trombotik komplikasyon riski daha yüksekti [57]. Fakat Anneli Enblom-Larsson ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada WBC yüksekliği ile tromboz riski arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanamamıştı [72]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da lökosit sayısı ile tromboz gelişimi arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Trombositozun PV hastalarında trombotik olay riskini arttırdığı geniş ölçüde kabul görmesine rağmen literatürde trombositoz ile tromboz gelişimi arasındaki veriler çelişkilidir [69-71]. Bazı görüşlere göre gelişen trombozların nedeni trombosit sayısından ziyade trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombosit aktivasyonudur. Bu yöndeki çalışmalara baktığımızda PVSG çalışmasında trombosit sayısının tromboz gelişimi üzerinde anlamlı prediktif değer taşımadığı gözlenmiştir. Marcello Di Nisio ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada trombosit sayısı ile trombotik olaylar arasında anlamlı ilişki yoktu. Benzer şekilde A. M. Yesilova ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada da trombositoz ile tromboz gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi [59, 61]. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak trombosit sayısı ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi.

JAK mutasyonu PV hastalarının önemli kısmında görülmektedir. Güncel çalışmalarda birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir. Mutasyon görülme oranının %70-95 arasında gözlemlendiği belirtilmektedir [58, 59, 64, 65, 68, 77]. Bazı araştırmacılar JAK2V617F mutasyonunun tromboz gelişiminde ek bir risk faktörü olduğunu da öne sürmektedirler. Gülsüm Akgün Çağlıyan ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada MPN hastalarında mutasyon pozitif olanlarda tromboz gelişimi daha yüksek oranındaydı. Ancak A. M. Yesilova ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada JAK mutasyon pozitifliği ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu [61, 77]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde JAK mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında tromboz gelişimi ile mutasyon pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Splenomegalinin PV hastalarında görülme oranı %11.8-70 aralığında değişmektedir. Sadia Sultan ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada splenomegali görülme oranı %30.7 idi. Tayland' da daha önce yapılan geniş bir çalışmada splenomegali %11.8 oranındaydı [61, 65]. Muhammad Shariq Shaikh ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada bu oran %28.6 idi. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %43 oranındaydı [64, 65].

Trombo-hemorajik komplikasyonlar hastalık seyirinde görülebilmekte ve önemli mortalite-morbidite nedeni olmaktadır. Tedavinin amacı bu komplikasyonları azaltmaya yöneliktir. Sitoredüktif tedavi ve antiagregan tedavi PV tedavisinin bu yönüyle iki önemli komponentidir. Sitoredüksiyon amaçlı flebotomi ve hidroksiüre tek başlarına ya da çoğu zaman kombine kullanılabilmektedirler [57, 60, 61]. Bu yöndeki çalışmalara baktığımızda Roberto Marchioli ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada antitrombotik tedavi alanların oranı %58, antikoagülan alanlar %6.7, flebotomi olanların oranı %64, farmakolojik sitoredüktif tedavi alanların oranı %62 idi. Muhammad Shariq Shaikh ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık kullanılan tedavi seçeneği kombinasyon tedavisi şeklinde ASA+hidroksiüre+flebotomi idi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çoğunda bu kombinasyon tedavisi uygulanmaktaydı [63, 64].

PV hastalarında tromboz görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış olmakla beraber bu oranın %12-40 arasında olduğu bildirilmektedir [57, 61, 68]. Tromboz etyolojisi henüz tam olarak netlik kazanmış değildir. Patogeneizde multipl faktörler suçlanmaktadır [60, 61]. İleri yaş (60 yaşından büyük olmak) ve önceden tromboz öyküsü olmasının trombotik olay gelişim riskini arttırdığı bilinmektedir [62-76]. Bunun yanında hastanın kardiyovasküler durumu, JAK mutasyon pozitifliği, hematokrit yüksekliği, lökositoz, trombositoz, hipertansiyon, diyabet, sigara içimi gibi eşlik eden faktörlerin de tromboz gelişimi üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir [60, 61]. Fakat bazı çalışmalara göre hematolojik parametrelerin tromboz gelişimi üzerinde etkisi yoktur [69, 70]. S. Varma ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada tromboz geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, Hb, WBC, Plt düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı farklılık yoktu [78]. Bu konudaki diğer çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamızla benzer şekilde arteriyel trombotik komplikasyonlar daha fazla görülmekteydi. En sık gözlenen arteriyel trombotik komplikasyonlar bizim çalışmamızda olduğu gibi iskemik serebrovasküler hastalıklar idi. Marcello Di Nisio ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada total tromboz sıklığı %13.8 idi [57-59]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %30 oranındaydı. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı bir sonucu vardı. Takipte tromboz geçiren ve geçirmeyen hastaları incelediğimizde kadın cinsiyette tromboz gelişimi daha fazlaydı ve

istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bunun nedeni olarak sedanter yaşam tarzının kadın hastalarımızda daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Dolayısıyla PV hastalarında tromboz risk skoru ve agresif tedavilerin değerlendirilmesinde hastaların kardiyovasküler risk durumunun da göz önünde bulundurulması gerektiğine inanıyoruz.

Hemorajik komplikasyonlar, trombotik komplikasyonlara göre PV hastalarında daha az sıklıktadır. Yapılan çalışmalarda bu oranın %2-20 arasında olduğu bildirilmektedir [71, 73, 79]. Marcello Di Nisio ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada hemorajik komplikasyon gelişenlerin oranı %2.1 idi. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %7 olarak görüldü. Hastanın yaşı, antiplatelet tedavi alması, hastalığın süresi, takipte kanama gelişim riski ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda trombosit sayısı $1.500 \times 10^9/l$ üzerinde olanlarda, trombositozun von Willebrand hastalığına neden olduğu ve kanama riskini arttırdığı belirtilmektedir. Önceki verilere aykırı olarak A. M. Yesilova ve Ark.'nın yaptıkları çalışmada tanı anındaki yaşın, cinsiyetin, Hb-WBC-Plt düzeyleri, JAK mutasyon varlığı ile hemorajik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı [59, 61, 63]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bu parametreler ile kanama arasında doğrudan ilişki yoktu. Ayrıca yaptığımız çalışmada literatür verilerinden farklı olarak takipte hemorajik komplikasyon gelişme riski, tanı öncesi tromboz öyküsü olanlarda ve splenomegalisi olanlarda daha çok görülmekteydi. Kanama komplikasyonu gelişen hasta sayımızın azlığı nedeniyle bu konuda daha geniş araştırmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hematolojik transformasyonlar PV hastalarında gelişebilen bir diğer komplikasyondur. Hastaların yaklaşık olarak %10'unda geliştiği belirtilmektedir [66, 68]. Kayıtlı ilgili sıkıntılar, hematolojik malignite dönüşümünün daha ileri yaşta görülmesinden ötürü takiple ilgili problemler gibi nedenlerden ötürü, bazı çalışmalarda bu oran daha düşük gözlenmektedir. Muhammad Shariq Shaikh ve Ark. ile S. Varma ve Ark.'nın yaptıkları çalışmalarda hastaların hiçbirinde hematolojik transformasyon gözlenmemiştir [64, 78]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların hiçbirinde hematolojik transformasyon saptanmadı ve bunun nedeninin benzer sebepler olduğunu düşünüyoruz.

Özet olarak PV hastalarında en sık gözlenen komplikasyon trombozudur. Hastaların bir kısmında ise kanama ve hematolojik transformasyon gelişebilmektedir. Yaptığımız çalışmada literatür verileriyle uyumlu olarak, hastaların çoğu erkekti ve büyük bir kısmı 50 yaş üzerindedir. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı gibi hastalıkla ilişkili semptomlar ağırlıktaydı. Bir kısım hastamız ise hastalık yönünden asemptomatik olup, başka bir nedenle tetkik edilirken tanı almıştı. Ayrıca diğer çalışmalarda olduğu gibi laboratuvar parametreleriyle komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Trombotik komplikasyonlar bizim çalışmamızda da en sık gözlenen komplikasyon idi. Tromboz etyolojisinde hastanın 60 yaşından büyük olması genel kabul gören risk faktörlerindedir. Bizim çalışmamızda da takipte tromboz geçirenler hastalar daha ileri yaşta tanı alan hastalardı. Takipte tromboz gelişimi üzerinde cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu gözlemledik. Kadın cinsiyette tromboz gelişim riski daha fazlaydı. Ayrıca tanı öncesi trombozu ve splenomegalisi olan hastalarda takipte hemorajik komplikasyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızda iskemik serebrovasküler hastalıklar ve intraabdominal venöz trombozlar sıklıkla görüldü. Tromboz kadar sık olmayan bir diğer komplikasyon olan hemoraji de 4 hastamızda gözlemlendi. İleri yaşta görülmesi ve takiple ilgili olası problemlerden dolayı bazı araştırmalarda olduğu gibi hematolojik transformasyon bizim çalışmada saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda erkek cinsiyet ağırlıklı, 50 yaş üzeri, klinik olarak tromboz ve daha az oranda kanamalarla seyreden PV hastalarımızın genel literatüre benzer sonuçları olduğunu tespit ettik.

6. KAYNAKÇA

1. Karakuş S. Polisitemi Vera. *Hematolog*. 2012; 2(1): 27-36
2. Brady L. Stein, Stephen T. Oh, Dmitriy Berenzon, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. *Journal Of Clinical Oncology*. 2015; 33(33): 3953-3960
3. Spivak J. L. Polycythemia Vera: Myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002; 100(13): 4272-4290
4. Ayalew Tefferi & D. Gary Gilliland. Oncogenes in Myeloproliferative Disorders, *Cell Cycle*. 2007; 6(5): 550-566
5. Srdan Verstovsek and Rami S Komrokji. Novel and emerging therapies for the treatment of polycythemia vera. *Expert Rev Hematol*. 2015; 8(1): 101-113
6. A. Casini, P. Fontana and T. P. Lecompte. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: Risk assessment and risk-guided management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 1215–1227
7. Samah Alimam and Claire Harrison. Experience with ruxolitinib in the treatment of polycythaemia vera. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017; 8(4):139–151
8. Holger Cario, Mary Frances McMullin, Heike L. Pahl. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2009; 88(8): 713–719
9. Martin Griesshammer & Heinz Gisslinger & Ruben Mesa. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015; 94: 901–910
10. Jan Jacques Michiels. Physiopathology, Etiologic Factors, Diagnosis, and Course of Polycythemia Vera as Related to Therapy According to William Dameshek 1940-1950. *Turk J Hematol*. 2013; 30: 102-110
11. Rumi E, Harutyunyan AS, Pietra D et al. CALR exon 9 mutations are somatically acquired events in familial cases of essential thrombocythemia or primary myelofibrosis. *Blood*. 2014; 123(15): 2416-2419
12. Lundberg P, Nienhold R, Ambrosetti A., et al. Somatic mutations in calreticulin can be found in pedigrees with familial predisposition to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123: 2744-2745

13. Harutyunyan AS, Giambruno R, Krendl C., et al. Germline RBBP6 mutations in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016; 127: 362-365
14. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O., et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014; 123(22): 123-133
15. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5): 573-582
16. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V., et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009; 360(22): 2289-2301
17. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia*, 2009; 23(5): 905-911
18. Saint-Martin C, Leroy G, Delhommeau F, et al. Analysis of the ten-eleven translocation 2 (TET2) gene in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2009; 114: 1628-1632
19. Schaub FX, Looser R, Li S, et al. Clonal analysis of TET2 and JAK2 mutations suggests that TET2 can be a late event in the progression of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010; 115(10): 2003-2007
20. Karoline Gäbler, Iris Behrmann, and Claude Haan, JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAK-STAT*. 2013; 2(3): e25025.1-17
21. William Vainchenker, Emilie Leroy, Laure Gilles, Caroline Marty, Isabelle Plo, Stefan N. Constantinescu, JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Research*. 2018; 7: 82-100
22. S.M. Koopmans, A.M.W. van Marion, H.C. Schouten. Myeloproliferative neoplasia: a review of clinical criteria and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2012; 70(4): 159-167
23. Gregg XT, Prchal JT. Erythropoietin receptor mutations and human disease. *Semin Hematol*. 1997; 34(1): 70-76

24. Kiladjian JJ, Elkassar N, Hetet G, et al. Study of the thrombopoietin receptor in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 1997; 11(11): 1821-1826
25. Pitcher L, Taylor K, Nichol J, et al. Thrombopoietin measurement in thrombocytosis: Dysregulation and lack of feedback inhibition in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 1997; 99: 929-932
26. Dai CH, Krantz SB, Dessypris EN, et al. Polycythemia vera. II. Hypersensitivity of bone marrow erythroid, granulocyte-macrophage, and megakaryocyte progenitor cells to interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1992; 80: 891-899
27. Moliterno AR, Hankins WD, Spivak JL. Impaired expression of the thrombopoietin receptor by platelets from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1998; 338(9): 572-580
28. Nikolay Popgeorgiev, Lea Jabbour and Germain Gillet. Subcellular Localization and Dynamics of the Bcl-2 Family of Proteins. *Front Cell Dev Biol*. 2018; 6(13).1-11
29. Silva M, Richard C, Benito A, et al. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1998; 338(9): 564-571
30. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405
31. Kobayashi S, Teramura M, Hoshino S, et al. Circulating megakaryocyte progenitors in myeloproliferative disorders are hypersensitive to interleukin-3. *Br J Haematol*. 1993; 83(4): 539-544
32. Axelrad AA, Eskinazi D, Correa PN, Amato D. Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia. *Blood*. 2000; 96(10): 3310-3321
33. Fleischman AG, Aichberger KJ, Luty SB, et al. TNF α facilitates clonal expansion of JAK2V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(24): 6392-6398
34. James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434(7037): 1144-1148

35. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365(9464): 1054-1061
36. Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Blood*. 2005; 105(11): 4187-4190
37. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005; 7(4): 387-397
38. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(9): 673-683
39. Tiziano Barbui, Guido Finazzi, and Anna Falanga. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013; 122(13): 2176-2184
40. Lorenzo Falchi, Kate J. Newberry, and Srdan Verstovsek. New therapeutic approaches in PV. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(0): 27-33
41. Chul Won Choi, Soo-Mee Bang, Seongsoo Jang, et al. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2015; 30: 771-788
42. Ayalew Tefferi and Tiziano Barbui, Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2015; 90(2): 162-173
43. Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Heinz Gisslinger et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8(2):15-25
44. Tarek Bou Assi, Elizabeth Baz. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus*. 2014; 12(1): 75-83
45. Derneği, T. H. Bcr-abl negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler tanı ve tedavi kılavuzu. *Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 2016; 2: 22-38
46. Holly L. Geyer and Ruben A. Mesa. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?. *Blood*. 2014; 124(24): 3529-3537

47. Alessandro M. Vannucchi, How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014; 124(22): 3212-3220
48. Raffaele Landolfi, M.D., Roberto Marchioli, M.D., Jack Kutti, M.D., et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(2): 114-124
49. Alessandro M. Vannucchi. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica*. 2017; 102(1): 18-29
50. Giovanni Barosi, Gunnar Birgegard, Guido Finazzi, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009; 113(20): 4829-4833
51. Michael H. Kroll, MD, Laura C. Michaelis, MD, and Srđan Verstovsek, MD, PhD. Mechanisms of Thrombogenesis in Polycythemia Vera. *Blood Rev*. 2015; 29(4): 215-221
52. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005; 128(3): 275-290
53. Hulcrantz M, Björkholm M, Dickman PW, et al. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018; 168(5): 317-325
54. Gaidano G, Guerrasio A, Serra A, et al. Molecular mechanisms of tumor progression in chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia* 1994; 8(1): 27-29
55. Noor SJ, Tan W, Wilding GE, et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms—a review of 112 cases. *Leuk Res*. 2011; 35(5): 608-613
56. Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol*. 1997; 34(1): 6-16
57. Shreekant Parasuraman, Jingbo Yu et al. Cytoreductive treatment patterns among US veterans with polycythemia vera. *BMC Cancer*. 2018; 18: 528-534

58. A Tefferi, E Rumi et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27: 1874-1881
59. Marcello Di Nisio, Tiziano Barbui, Leonardo Di Gennaro et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *British Journal of Haematology*. 2006; 136: 249–259
60. Ayako Kamiunten, Kotaro Shide, Takuro Kameda et al. Thrombohemorrhagic events, disease progression, and survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey in Miyazaki prefecture, Japan. *International Journal of Hematology*. 2018; 107: 681–688
61. A. M. Yesilova, S. Yavuzer, H. Yavuzer et al. Analysis of thrombosis and bleeding complications in patients with polycythemia vera: a Turkish retrospective study. *Int J Hematol*. 2017; 105: 70–78
62. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008; 22: 2020-2028.
63. Roberto Marchioli, Guido Finazzi, Raffaele Landolfi et al. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(10): 2224-2232
64. Muhammad Shariq Shaikh, Mohammad Usman Shaikh, Salman Naseem Adil et al., Clinico-Pathological Profile And Outcomes Of Patients With Polycythaemia Vera, Essential Thrombocythaemia And Idiopathic Myelofibrosis: A Tertiary Care Center Experience From Southern Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016; 28(2): 293-297
65. Sadia Sultan, Syed Mohammed Irfan, Sania Murad et al, Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Polycythaemia Rubra Vera - a Five Year Experience from a Tertiary Care Center. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17 (3): 1531-1533
66. Robyn Scherber, Amylou C. Dueck, Peter Johansson et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *BLOOD*. 2011; 118(2): 401-408

67. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol.* 2013; 88(8): 665–669.
68. Nur Soyer, İbrahim C. Haznedaroğlu, Melda Cömert et al. Multicenter Retrospective Analysis of Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Hematol.* 2017; 34: 27-33
69. Pearson TC. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Oncol.* 2002; 29(3): 16–21.
70. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R et al. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2007; 136(2): 249–259.
71. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2224–2232.
72. Anneli Enblom-Larsson, Francois Girodon, Marie Bak. A retrospective analysis of the impact of treatments and blood counts on survival and the risk of vascular events during the course of polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2017; 177(5): 800-805
73. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood.* 2014; 124(19): 3021–3023.
74. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 159-166.
75. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood.* 2007; 109: 2310-2313
76. Palandri F, Polverelli N, Catani L, Ottaviani E, Baccarani M, Vianelli N. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in 532 patients with

- essential thrombocythemia: a retrospective study. *Ann Hematol.* 2011; 90: 933-938.
77. Çağlıyan G. A., Oktay Bilgir. The evaluation of JAK2V617F mutation and thromboembolism in chronic myeloproliferative neoplasia patients; a single center experience. *Pam Med J.* 2014; 7(3): 196-200
78. S. Varma, Aman Sharma, Pankaj Malhotra et al. Thrombotic complications of polycythemia vera. *Hematology.*2008; 13(6): 319-23
79. Chim CS, Kwong YL, Lie AK, Ma SK, Chan CC, Wong LG, Kho BC, Lee HK, Sim JP, Chan CH, Chan JC, Yeung YM, Law M, Liang R. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2651-2658.
80. Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K. et al., Identification of a new *VHL* exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease. *Blood.* 2018; 132(5): 469-483

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Diyarbakır' da doğdum. Alıpınar İlköğretim Okulu' nda ilkokula başladım. İlk ve ortaöğrenimimi tamamladıktan sonra 2004 yılında Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi' ne yerleştim. 2014 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden mezun oldum. Aynı sene içerisinde Ceylanpınar Devlet Hastanesi' nde mecburi hizmete başladım. 2014 yılından itibaren Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları Anabilimdalı' nda uzmanlık eğitimi almaktayım.

