



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**

**İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**

**S.B.Ü. İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Esmâ Güldal ALTUNOĞLU**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif SUYANI**

**BCR-ABL NEGATİF KLASİK KRONİK  
MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDEN  
POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ  
İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. MURAT BAYRAK**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2017**

## TEŞEKKÜR

Afşar Timuçin "Düşünce Tarihi" kitabının giriş bölümünde "Her birey kendi yaşı kadar değil, atalarının varlığı kadar dünyadadır. Bireyin varoluşu ölümüyle bitmeyecek, başka bireylerin, giderek toplumun, giderek insanlığın varlığında sürecektir." der. Geçmişten günümüze, bugünden yarına insanlığın yolunu aydınlatan bilimsel üretimin tüm ilericileri emekçilerine teşekkür eder ve bu silsilenin parçası olmaktan onur duyarım.

Ayrıca başından sonuna tüm eğitim ve öğretim hayatımda rol alan özellikle klinik şefim Dr. Fettah SAMETOĞLU ve tez danışmanım Dr. Elif SUYANI olmak üzere tüm hocalarıma, başta 6. Dahiliye Kliniği hekimleri olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak var olma sebebim, koşulsuz destekleriyle her daim yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

**Dr. Murat Bayrak**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. BCR-ABL Negatif Klasik Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler .....	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Patogenez .....	4
2.1.3. Polisitemia vera.....	5
2.1.4. Esansiyel trombositemi .....	9
2.1.5. Primer myelofibrozis .....	12
2.2. BCR-ABL Negatif Klasik Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler ve Tromboz ....	14
2.2.1. Epidemiyoloji.....	14
2.2.2. Patofizyoloji.....	15
2.2.3. Risk Faktörleri .....	17
2.3. Karotis arter intima media kalınlığı ve ateroskleroz .....	18

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1. Hastalar .....	21
3.2. Karotis intima media kalınlık ölçümü.....	22
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	23
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>35</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>36</b>

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Polisitemia vera tanı ölçütleri.....	6
Tablo 2. Polisitemia vera'da risk değerlendirmesi .....	7
Tablo 3. Esansiyel trombositemi tanı ölçütleri.....	9
Tablo 4. Esansiyel trombositemi'de risk değerlendirmesi .....	10
Tablo 5. Primer myelofibrozis (PMF) tanı ölçütleri.....	12
Tablo 6. Primer myelofibrozis'te risk değerlendirmesi.....	13
Tablo 7. Hastaların genel özellikleri.....	25
Tablo 8. Hastaların karotis arter doppler yapıldığı sıradaki hasta özellikleri.....	26
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve KİMK karşılaştırılması ..	27
Tablo 10. Hasta alt grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve KİMK karşılaştırılması .....	27
Tablo 11. KİMK ile risk faktörleri arasındaki ilişki.....	28
Tablo 12. KİMK ile diğer parametrelerin korrelasyon analizi .....	29

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ultrasonografi ile karotis intima media kalınlık ölçümü .....22



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>CALR</b>	: Kalretikülin
<b>CIMT</b>	: Carotid Intima Media Thickness
<b>DIPSS</b>	: Dynamic International Prognostic Scoring System
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELN</b>	: European Leukemia Net
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>ET</b>	: Esansiyel Trombositemi
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>G- CSF</b>	: Graülosit- Koloni Uyarıcı Faktör
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IPSS</b>	: International Prognostic Scoring System
<b>JAK2</b>	: Janus Kinaz 2
<b>KİMK</b>	: Karotis İntima Media Kalınlığı
<b>KML</b>	: Kronik Myeloid Lösemi
<b>KMPN</b>	: Philadelphia kromozom (BCR-ABL) negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz Enzimi
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>Min</b>	: Minimum
<b>MPL</b>	: Myeloproliferatif Lösemik Virüs Onkojen
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>PMF</b>	: Primer Myelofibrozis
<b>PV</b>	: Polistemia Vera
<b>THD</b>	: Türk Hematoloji Derneği
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VTE</b>	: Venöz Tromboemboli
<b>VWF</b>	: Von Willebrand Faktör
<b>WBC</b>	: Beyaz Küre Sayısı



## ÖZET

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi (KMPN) hastalarının büyük kısmını polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) hastaları oluşturmakta olup; bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi akut koroner sendrom, iskemik inme gibi trombotik komplikasyonlardır. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) akut koroner sendrom ve iskemik inme gibi aterosklerotik hastalıkların riskini belirlemede kullanılmaktadır. Bu çalışma ile KMPN (ET ve PV) ile KİMK arasındaki ilişkinin; bu hastalarda KİMK' in nasıl değiştiğinin ve bunun risk belirlemede kullanılıp kullanılmayacağına değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği' nde PV ve ET tanıları ile takip edilmekte olan hastalar ve kontrol grubu ile yapılmıştır. Ultrasonografi ile KİMK ölçümü Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği' nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Temmuz 2006 ile Aralık 2016 arasında tanı almış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğine kontrole gelen 42 PV ve 42 ET olmak üzere 84 hasta ve kontrol grubu olarak 46 birey alındı. Hastaların ortanca yaşı 57 (min- maks, 24-82) olup, 38' i erkek (%45), 46' sı kadın (%55) idi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hasta sayısı 60 (%71) idi. Hasta ve kontrol grubunun KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (0,83 v.s. 0,85 mm) ( $p=0,470$ ). Karotis intima media kalınlığı artışı ile ilgili olabilecek risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde JAK-2 mutasyonu olan, hipertansiyon ve DM tanılı hastalarda KİMK anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0,05$ ). Karotis intima media kalınlığı artışı ve yaş ile yapılan korrelasyon analizinde yaş ile KİMK'nin korrele olduğu bulundu ( $p=0,000$ ,  $r=0,647$ ). Hasta grubunda risk faktörlerinin KİMK üzerinde etkisini incelemek için tek ve çok değişkenli analiz uygulandı. Tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, JAK-2, hipertansiyon ve diyabet değerlendirildi. Yaş için  $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ; cinsiyet için  $B=-0,080$ ,  $p=0,471$ ; JAK-2 mutasyonu için  $B=0,319$ ,  $p=0,003$ ; hipertansiyon için  $B=0,395$ ,  $p=0,000$ ; diyabet için  $B=0,311$ ,  $p=0,004$  olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise sadece yaşın KİMK için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı ( $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ). Sonuç olarak, bu çalışma ile PV ve ET hastalarında tromboz riskini belirlemede KİMK ölçümü özellikle aterosklerotik hastalıklar için risk faktörü bulunan seçili vaka gruplarında kullanılabilir.

## ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) and essential thrombocytemia (ET) are the most common types of the BCR-ABL negative classic myeloproliferative neoplasms (KMPN). Thrombotic complications such as acute coronary syndrome and ischemic stroke are the important causes of morbidity and mortality in these patients. Carotis intima media thickness (CIMT) has been considerably used in risk assesment of atherosclerotic diseases like acute coronary syndrome and ischemic stroke. The aim of this study is to determine the relationship between KMPN (PV and ET) and CIMT and the role of CIMT in risk assesment of patients with the diagnosis of KMPN. This study was conducted at Univeristy of Health Scienses, Istanbul Training and Research Hospital, Departments of Hematology and Radiology. Eighty-four patients who were diagnosed as either PV or ET between july 2006 and december 2016, and followed at hematology clinics were included. Also 46 controls were included for comparison. The median age of the patients was 57 years (range, 24-82). Thirty-eight (35.4 %) patients were male and 46 (55 %) were female. JAK2 mutataion was positive in 60 (71%) patients. The CIMT was comparable in patient and control groups (0,83 v.s. 0,85 mm) ( $p=0,470$ ). The CIMT was increased in patients who had JAK2 mutataion, hypertension, and diabetes mellitus ( $p<0,05$ ). The age was correlated positively with CIMT ( $p=0,000$ ,  $r=0,647$ ). In univariate analysis age, JAK2 muatation, hypertension and diabetes mellitus were found to affect CIBMT ( $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ;  $B=0,319$ ,  $p=0,003$ ;  $B=0,395$ ,  $p=0,000$ ;  $B=0,311$ ,  $p=0,004$ ). However in multivaraitte analysis only age was demostarted to an independent risk factor on CIBMT ( $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ). In conclusion, CIMT measurement could be used in risk assesment of PV and ET patients particularly fort he patients having risk factors for atherosclerosis.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Philadelphia kromozom (BCR-ABL) negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler (KMPN), hematopoetik kök hücrenin sinyal yollarını düzenleyen genlerde oluşan somatik mutasyonlar sonucu; kemik iliğinde bir veya daha fazla seride, maturasyonunu tamamlamış hematopoetik öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır (1-4). BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi hastalarının büyük kısmını polsitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) hastaları oluşturmaktadır; bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi arteriyel ve venöz tromboembolilerdir (5-10). Arteriyel trombotik olaylardan akut koroner sendrom, geçici iskemik atak ve iskemik inme, periferik arter tıkanması; venöz trombotik olaylardan derin ven trombozları, pulmoner emboli, intraabdominal ve serebral ven trombozları en sık rastlanan trombozlardır (5,7,8,11,12,13).

İleri yaş (> 60 yıl) ve tromboz öyküsü hem PV hem de ET’de tromboz gelişimi için en önemli risk faktörleridir (5,8,13,14,15,16). Artmış eritrosit kitlesi ve lökositoz da tromboz için önemli risk faktörlerindedir. Aterosklerotik risk faktörlerinden hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diyabet (DM) ve sigaranın KMPN’deki yerleri ile ilgili veriler net değildir ve klasik risk değerlendirmesinde yer almamaktadır (5,14,16). Ancak sigaranın arteriyel tromboz (miyokard infarktüsü) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Koroner kalp hastalığı ve iskemik inmenin başı çektiği ateroskleroz ilişkili hastalıklar, özellikle gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindedir (17-19). Çocukluk çağından itibaren başlayan aterosklerozun, klinik olarak hastalık oluşturabilmesi için oldukça uzun bir zaman gerekmekte olup; hastalığın

başlangıcından klinik olarak tespit edilebilir hale gelmesine kadar olan sürece subklinik ateroskleroz denmektedir (17). Subklinik ateroskleroz aşamasında hastalığı tanımlamak ve bu şekilde önleyici tedaviyle morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlamak amacıyla birçok tanı yöntemi geliştirilmiştir (17,19). Karotis arterlerin USG ile değerlendirilmesi ve karotis intima media kalınlığı (KİMK)'nin ölçülmesi oldukça yaygın kullanılmaktadır (20-25). İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol, HT, yüksek LDL düzeyi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi, hiperglisemi, ve obezite KİMK artışı için tanımlanmış olan geleneksel risk faktörleridir (19,26).

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerden özellikle PV ve ET'de akut koroner sendrom, geçici iskemik atak ve iskemik inme gibi trombotik olayların ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu göz önünde bulundurulur ise KİMK bu hasta grubunda risk belirlemede önemli olabilir. Ancak KİMK'nın KMPN'de yeri ve aralarındaki ilişki ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile KMPN (ET ve PV) ile KİMK arasındaki ilişkinin; bu hastalarda KİMK'nın nasıl değiştiğinin ve bunun risk belirlemede kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BCR-ABL Negatif Klasik Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler**

#### **2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji**

Philadelphia kromozom (BCR-ABL) negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler, hematopoetik kök hücrenin sinyal yollarını düzenleyen genlerde oluşan somatik mutasyonlar sonucu; kemik iliğinde bir veya daha fazla seride, maturasyonunu tamamlamış hematopoetik öncül hücrelerin klonal aşırı çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır (1-4). Polisitemia vera, ET ve primer myelofibroz (PMF), KMPN'nin alt gruplarını oluşturmaktadır (1,3,4,27). İlk kez 1879'da Alman bir cerrah olan Gustav Heuck PMF'yi, 1892'de Fransız hekim Louis Henri Vaquez PV'yi, 1934'te Avusturyalı patologlar Emil Epstein ve Alfred Goedel ET'yi tanımlamışlardır. William Dameshek klinik ve morfolojik benzerliklerden yola çıkarak; kronik myeloid lösemi (KML), PV, ET ve PMF'yi myeloproliferatif hastalıklar adı altında toplamıştır. Daha sonraki yıllarda Philadelphia kromozomunun t(9;22)(q34;q11) bulunması ve imatinib tedavisinin KML hastalarında başarıyla kullanılması, KML'nin ayrı bir başlık olarak tanımlanmasına yol açmıştır (2). Kronik myeloid lösemi, hala Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında myeloproliferatif neoplazi (MPN) içerisinde yer alsa da pratik kullanımda MPN dendiğinde daha çok PV, ET ve PMF akla gelmektedir (2). Türk Hematoloji Derneği de, son çıkardığı kılavuzda bu üç hastalığı BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler olarak tanımlamıştır (28).

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerin insidansının yılda 100.000 kişide 6'dan küçük olması sebebi ile KMPN nadir kanserler arasında gösterilmektedir (1). Dünya çapındaki yıllık insidans ise 100.000'de 0,44 ila 5,87 arasında değişmektedir. Bu geniş aralığın sebebi ırk ve coğrafya farkı, çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerinin ve çalışma dizaynlarının farklı olması ya da hastalıkların bildirimlerinin değişkenlik göstermesi ile açıklanabilir (27). Alt gruplar incelendiğinde, yakın zamanda yapılan bir araştırmada Avrupa'da PV için tahmini yıllık insidans 100.000 kişide 0,4-2,8, ET için 0,38-1,7 ve PMF için 0,1-1,0 olarak saptanmıştır (29). Her ne kadar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanı kriterleri ile standardizasyon sağlanmaya çalışılsa da KMPN ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalans değerlerindeki tutarsızlıklar devam etmektedir.

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerde, ortalama tanı yaşı PV için 65-74 yıl, ET için 64-73 yıl, PMF için ise 69-76 yıl olarak bildirilmiştir (29). İsveç'te şu ana kadar yapılan en büyük toplum temelli ulusal çalışmada (30) ve Amerika'da geniş toplum temelli bir çalışmada (31), KMPN'in tüm alt tiplerinde hastaların sağ kalımlarının normal popülasyona göre daha az olduğu saptanmıştır (30). Yine İsveç'te yapılan bir çalışmada, KMPN tanılı hastaların 1. derece akrabalarında KMPN gelişme riskinin 5-7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (4). Ayrıca, KMPN hastalarının %7-8'inin ailesinde de KMPN olduğu gözlenmiştir (1). BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerde, çevresel etmenlerin etyolojideki rolü ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır.

### **2.1.2. Patogenez**

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerde klonal çoğalmanın patogenezi tam anlamıyla aydınlatılamamış olmakla birlikte; JAK-STAT sinyal yolağının önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir. İlk kez 2005 yılında kromozom 9p24 üzerinde yer alan JAK2 (Janus kinaz 2) genindeki mutasyonun (JAK2V617F mutasyonu) tanımlanmasıyla, hastalığın genetik alt yapısı ortaya konmaya başlanmıştır (2,32). JAK2V617F mutasyonu sonucu JAK2'deki otoinhibitor olan psödokinaz parçası etkilenir ve JAK2 kinaz aktivitesi artar. Sonuç olarak sitokinlerden bağımsız olarak JAK-STAT yolağı anormal uyarılır ve eritropoietin (EPO) etkisinden bağımsız çoğalabilen eritrosit

kolonileri meydan gelir (2,4,32). 2007 yılında JAK2V617F mutasyonu dışında exon 12 üzerinde başka bir JAK2 mutasyonu saptanmıştır (32,33,34). Yakın zamanda JAK2 mutasyonlarının yanı sıra kromozom 19p13.2 üzerinde yer alan CALR (kalretikülin) ve kromozom 1p34 üzerinde yer alan MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene) mutasyonları keşfedilmiştir (2). Janus kinaz2 ve MPL mutasyonları JAK-STAT yolağının direkt olarak, CALR mutasyonu ise indirekt olarak aktive olmasına yol açmaktadır (2). BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplaziler patogenezinde temel oluşturan JAK2, MPL ve CALR mutasyonları driver mutasyonlar olarak bilinmektedir (2,32).

Polisitemia verada %95-96 oranında JAK2V617F mutasyonu bulunurken, JAK2 ekson 12 mutasyonu hastaların %2-4'ünde bulunur (4,27,32,33,34,35). Polisitemia vera hastalarının bir çoğunda var olan JAK2 gen mutasyonu her ne kadar duyarlı bir test olsa da; ET ve PMF'de hastaların yaklaşık %50-65'inde JAK2 mutasyonu gözlenmektedir (2,4,27,32,33,34,35). CALR ve MPL mutasyonları ise PV'de gözardı edilecek kadar nadir bulunurken (2,33,35); CALR mutasyonları ET hastalarında yaklaşık %20-25 ve PMF hastalarında %25-35 oranında (2,33,35); MPL mutasyonu ise ET hastalarında %3-5, PMF hastalarında %5-8 oranında saptanmaktadır (33,34).

Sıklıkla görülen driver-mutasyonlar yanı sıra, non-driver somatik mutasyonlar olarak bilinen başka mutasyonlar da saptanmıştır. Bu mutasyonlardan bazıları: 1) Epigenetik yolla oluşanlar; ASXL1, TET2, EZH2, IDH1, IDH2, DNMT3A mutasyonları. 2) RNA splicing ile oluşanlar; SRSF2, U2AF1, SF3B1 mutasyonları. 3) Transkripsiyonel olarak oluşanlar; TP53, IKZF1, NF-E2, CUX1 mutasyonlarıdır (1,2,32).

### **2.1.3. Polisitemia vera**

#### **2.1.3.1. Klinik ve Tanı Ölçütleri**

Polisitemia vera, eritrosit üretim artışının ön planda olduğu, aynı zamanda myeloid ve trombosit artışının da görülebildiği bir KMPN'dir (32). Semptomatik olan hastalar, özellikle sıcak suyla temas sonrası gelişen ya da şiddetlenen kaşıntı; halsizlik; yanma hissi; splenomegaliyle ilişkili olarak erken doyma, şişkinlik ve batında rahatsızlık hissi; hiperviskositeye bağlı olarak gelişebilen başağrısı, paresteziler, kulak çınlaması, görmede

bulanıklaşma; eklem ağrıları gibi şikayetler ile hastaneye başvurmaktalardır. Polisitemia veralı hastaların önemli bir kısmı ise klasik semptomlar dışında, trombotik ve hemorajik olaylar ve olaylara bağlı gelişen semptomlar ile de başvurmaktalardır (32,34).

Polisitemia vera'da görülen semptomlar, eritrosit toplam kitesindeki artış ile ilişkilendirilmektedir (35). Dolayısıyla PV tanısında hemoglobin (hb) ve hematokrit (hct) düzeyleri önemli bir yer tutmaktadır. Ancak sekonder eritrositoz, ET ve PMF'de de hb artışları olabileceği unutulmamalıdır (1).

Tanı için klinik pratikte sık olarak kullanılan diğer bir parametre ise EPO'dur. Ancak EPO değeri hastaların %80-85'inde düşük olarak bulunurken, yaklaşık %20'sinde normal, hatta az bir kısmında yüksek olarak saptanabilmektedir (33,34,35).

Diğer tüm KMPN'lerde olduğu gibi, PV'de de kemik iliği biyopsisi önemini korumaktadır. Polisitemia vera'da kemik iliği biyopsisinde karakteristik olarak eritroid ve granülositik öncül hücrelerin ve megakaryositlerin oluşturduğu üç serinin sebep olduğu hipersellülerite gözlenir (1,2,27,35,36); megakaryositlerin matür olduğu fakat farklı boyutlarda pleomorfik görünümü dikkati çeker (2,27,35,36); kemik iliğinde hafif bir fibroz gözlenebilir (27,35). Bütün bu veriler ışığında DSÖ PV tanısı için 2016'da revize ettiği tanı ölçütleri belirlemiştir (tablo 1) (35,37).

**Tablo 1. Polisitemia vera tanı ölçütleri (35,37)**

<p><b>Majör Ölçütler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hemoglobin &gt; 16,5 gr/dl (erkek) &gt; 16 gr/dl (kadın) veya Hematokrit &gt; % 49 (erkek) &gt; % 48 (kadın) veya Artmış eritrosit kütlesi</li><li>2. Yaşa göre hiperselüler, her üç serinin proliferasyonu ile birlikte pleomorfik, olgun ve farklı büyüklüklerde olan megakaryositlerin artışı ile karakterize kemik iliği</li><li>3. JAK2 mutasyonu bulunması</li></ol>
<p><b>Minör ölçüt</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Serum EPO düzeyinin subnormal olması</li></ol>

*\*Tanı için 3 majör ölçütün tamamının ya da 2 majör+1 minör ölçütün birlikte olması gerekmektedir.*



### 2.1.3.2. Prognoz ve Risk Değerlendirmesi

Yakın zamanda büyük bir kohort üzerinde, Mayo klinik-İtalyan ortak çalışmasında PV tanılı hastalarda yaşam beklentisi yaklaşık 14 yıl, alt grup analizde ise 60 yaş altı hastalarda 24 yıl olarak bulunmuştur (38). İleri yaş, lökositoz, anormal karyotip, periferik yaymada lökoeritroblastik tablo ve tromboz öyküsü, yaşam süresini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (39).

Tromboz PV'de morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindedir. Dolayısıyla bu hasta grubunda öncelikli hedef tromboz riskini en aza indirmek ve tedavi planını bu doğrultuda yapmaktır (27,32). Polisitemia vera'da risk değerlendirmesi yaş ve tromboz öyküsüne göre yapılmaktadır (tablo 2) ve yüksek riskli hastalar sitoredüktif tedavi için adaydır (27,34).

**Tablo 2. Polisitemia vera'da risk değerlendirmesi (27,34)**

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Düşük riskli	Yaş < 60 yıl ve tromboz öyküsünün olmaması
Yüksek riskli	Yaş ≥ 60 yıl ve/veya tromboz öyküsünün olması

Polisitemia vera'lı hastalarda, lösemi ve myelofibroze dönüşüm de önemli sorunlardandır. Büyük çalışmalarla myelofibroze dönüşümün %9-21, akut lösemiye dönüşümün ise %3-10 olduğu gösterilmiştir (32). Akut lösemiye dönüşüm için risk faktörleri; ileri yaş, lökositoz ve anormal karyotiptir (32,33,39). Myelofibroze dönüşüm için en önemli risk faktörü JAK2V617F mutasyonu olup, allel yükünün %50'nin üzerinde olmasının risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40).

### 2.1.3.3. Tedavi

Polisitemia vera tedavisinde hedeflerimiz, ilk olarak kanamaya eğilimi arttırmadan tromboz riskini azaltmak; ikinci olarak hastalık ilişkili semptomları hafifletmek; üçüncü olarak da myelofibrozis ve akut lösemiye dönüşümü önlemektir (27,32,34,41). Hastaları tedavi ederken şu an elimizde hastalığı tamamen düzeltebilecek bir ajan olmadığını özellikle belirtmek gerekmektedir (2,33,34).

Polisitemia vera'da hematokrit artışına bağlı olarak gelişen hiperkoagülasyon durumu, flebotomiye tedavinin önemli bir bileşeni yapmıştır. Bu hastalarda hct değerinin < %45 olmasının tromboz riskini, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple PV tanılı tüm hastalarda hct > %45 olduğunda flebotomi yapılmalıdır (2,27,32,34,41).

Polisitemia vera'da aspirin de trombozu önlemek açısından oldukça önemlidir. Kontrollü birçok çalışmada, tüm risk gruplarında aspirinin anti-trombotik etkinliği kanıtlanmıştır (2,27,32,34,41). Hatta yüksek riskli ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaların düşük doz (81mg/gün;40mg/gün-100mg/gün) yerine günde iki kez aspirin kullanmasının daha etkili olduğu gösterilmiştir (2,33,34). Ayrıca aspirinin vazomotor semptomlarda rahatlama sağladığı da bilinmektedir (33).

Polisitemia vera tanılı hastalarda, tedavide bir diğer önemli konu da sitoredüktif tedavi ve bu tedavinin kimlere verileceğidir (2,32,41). Sitoredüktif tedavi, öncelikle tromboz riskini azaltmak amacıyla başlanmaktadır. Bu sebeple hastalara tedavi kararı öncesinde risk değerlendirmesi yapılmalıdır (tablo 2). Yüksek riskli olan hastalara tedavi başlanmalıdır (2,27,41).

Sitoredüktif tedavi tromboz riskinin azaltılması yanı sıra risk durumundan bağımsız olarak; inatçı kaşıntı, ciddi yapısal semptomlar, ilerleyici ve semptomatik splenomegali, trombosit sayısının  $1500 \times 10^9/L$  üzerinde olması, yükselme eğiliminde olan lökositoz ve hastanın flebotomiye tolere edemediği durumlarda da başlanabilmektedir (32).

European Leukemia Net (ELN), sitoredüktif tedavi olarak birinci basamakta hidroksiüre ve interferonu önermektedir (27). Hidroksiürenin genel itibariyle akut lösemi dönüşümüne neden olabileceği düşünülse de bu ilişki kanıtlanamamıştır (1,27,32,33,34,41). Son yıllarda sitoredüktif tedaviye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda kullanılmak üzere onay almış JAK2 inhibitörleri gündeme gelmiştir. Bunlardan ruxolitinib FDA onayı almış olup, dalak boyutunu düşürmede, sitokin ve splenomegali ilişkili semptomlarda iyileşme sağlayabilmektedir (32,41).

Özet olarak PV'de düşük riskli hastalarda aspirin ve flebotomi; yüksek riskli hastalarda aspirin ve sitoredüktif tedavinin birlikte verilmesi önerilmektedir.

## 2.1.4. Esansiyel trombositemi

### 2.1.4.1. Klinik ve Tanı Ölçütleri

Esansiyel trombositemi tanısı hastaların çoğunda rastlantısal olarak konulmakla birlikte, KMPN alt tipleri içinde ET' de yapısal semptomların yüksek oranda bildirildiği gözlenmiştir (42). Esansiyel trombositemi tanısında majör kriter olan trombositoz (platelet sayısı  $\geq 450 \times 10^9/L$ ) diğer KMPN' de de olabilir (1,42). Ayrıca sekonder trombositoz oldukça sık rastlanmakta olup, demir eksikliği ve inflamatuvar hastalıklar etyolojide rol oynayabilmektedir (42). Bu sebeple ET tanısında trombositoz ayırıcı tanısı yapılması oldukça önemlidir.

Kemik iliği biyopsisi ET'de de önemini korumaktadır. Bu hasta grubunun kemik iliği incelemesinde düzensiz bir megakaryosit ve platelet artışı vardır (27,36). Sıklıkla büyümüş ve hiperlobüle olabilen megakaryositik seride artış izlenmektedir. Yaşa göre sellülerite normal ya da hafif artmış olabilir. Granülositik ve eritroid seride artış minimal veya hiç yoktur ve fibrozis minimaldir (1,27,35,36).

Dünya Sağlık Örgütü'nün ET tanısı için belirlediği kriterler bulunmaktadır (tablo 3) (35,37).

**Tablo 3. Esansiyel trombositemi tanı ölçütleri (35,37)**

<b>Majör Ölçütler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Platelet sayısının <math>\geq 450 \times 10^9/L</math> olması</li><li>2. Büyük ve olgun karakterdeki megakaryositlerin proliferasyonu. Granülopoezde sola kayma ve eritroid seride artış olmaması. Nadiren hafif bir retikülin lif artışı (grade 1) olabilir</li><li>3. BCR-ABL pozitif kronik myeloid lösemi, PV, PMF, myelodiplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazmların DSÖ tanı ölçütlerinin olmaması</li><li>4. JAK2 veya CALR veya MPL mutasyonunun bulunması</li></ol>
<b>Minör ölçüt</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Klonalite belirteci olması veya reaktif trombositoz olmaması</li></ol>

*\*Tanı için 4 majör ölçütün tamamının ya da 3 majör+1 minör ölçütün birlikte olması gerekmektedir.*

#### 2.1.4.2. Prognoz ve Risk Değerlendirmesi

Mayo kliniğın yaptığı bir çalışmada, ET’de sağ kalımın aynı yaş ve cinsiyete göre azalmış olduğu fakat diğer KMPN alt tiplerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada JAK2 veya CALR mutasyon varlığı sağ kalımı etkilemezken; non-driver mutasyonlar olarak bilinen genetik mutasyonlardan SH2B3, SF3B1, U2AF1, TP53, IDH2 ve EZH2’nin ET’de bağımsız olarak düşük sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (33). Yakın zamanda büyük bir kohortun alındığı Mayo klinik-İtalyan ortak çalışmasında ET tanılı hastalarda yaşam beklentisi yaklaşık 20 yıl, alt grup analizinde 60 yaş altı hastalarda ise 33 yıl olarak bulunmuştur (38).

Esansiyel trombositemi hastalarında en önemli morbidite ve mortalite sebebi trombozdur. Bu sebeple bu hastalarda tromboz için risk değerlendirmesi yapılması tedavi planı için önemlidir. Bunun için Avrupa lösemi net (ELN) risk değerlendirmesi için kriterler belirlemiştir (tablo 4) (27).

**Tablo 4. Esansiyel trombositemi’de risk değerlendirmesi (27)**

Risk kategorisi	Risk faktörleri
Düşük riskli	Yaş < 60 yıl ve tromboz öyküsünün olmaması
Yüksek riskli	Yaş ≥ 60 yıl ve/veya Tromboz öyküsünün olması

Esansiyel trombositemide akut lösemiye veya myelofibroze dönüşüm hastalığın seyri açısından önemlidir. Mayo kliniğın yapmış olduğu bir araştırmada ET’de 20 yıllık tahmini akut lösemiye dönüşümün %5 civarı, myelofibroze dönüşümün ise bundan hafifçe yüksek olduğu gözlenmiştir (33). Akut lösemiye dönüşümde risk faktörü olarak tromboz öyküsü, aşırı trombositoz ( $>1000 \times 10^9/L$ ); myelofibroze dönüşümde ise risk faktörü olarak ileri yaş ve anemi belirlenmiştir. JAK2V617F mutasyon varlığı ise düşük myelofibroze dönüşüm riski ile ilişkili bulunmuştur (2).

#### 2.1.4.3. Tedavi

Esansiyel trombositemi tedavisinde hedef; trombozun hemoraji oluşturmadan engellenmesi, semptomların kontrol altına alınması, akut lösemi ve myelofibroze dönüşümün önlenmesidir (2,27,41).

Güncel tedavinin esas bileşeni trombozun önlenmesi olduğu için risk sınıflaması tromboz riskine göre şekillenir. Esansiyel trombositemide şifa sağlayıcı tedavi bulunmamakla birlikte (2,33), yaşam beklentisi normale (%80 i 15 yıl yaşar) oldukça yakın ve 10 yıllık akut lösemi ve myelofibroze dönüşüm %1 den daha az iken tromboz oluşumu %20 değerlerini aştığı için yukarıda bahsedilen risk sınıflamasına göre tedaviyi düzenlemek oldukça önem kazanmaktadır (33).

Esansiyel trombositemi'de düşük riskli hastalarda ek risk faktörü yok ise gözlem ya da tek seferde düşük doz aspirin; eğer kardiyovasküler risk faktörlerinden biri eşlik ediyorsa günde 2 kere düşük doz aspirin önerilmektedir (2,33). İki doz aspirin uygulanmasının sebebi; tek doz aspirinin hastalardaki artmış trombosit turnoverı nedeniyle 24 saat etkinlik sağlayamamasıdır (2,32). Yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirinin yanı sıra sitoredüktif tedavi kullanılmalıdır (2,33,42). Ayrıca düşük riskli olmasına rağmen vazomotor semptomları olan hastalarda da düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir (42).

Sitoredüktif tedavi kullanımına karar verildikten sonra güncel tedavide yeri olan sitoredüktif ilaçlardan birinin kullanımına hastaları bireysel olarak değerlendikten sonra karar verilmelidir. ELN, 40 yaş altında hastalarda dikkatli kullanımını önerse de, her yaşta hidroksiüreyi birinci basamak sitoredüktif tedavi olarak önermektedir. 40 yaş altında ve seçilmiş hastalarda interferon veya bazen anegralide kullanımı önerilmektedir. ELN anegralid kullanımını, öncelikle hidroksiüre ve interferona dirençli hastalarda 2. basamakta önermektedir (27). Anegralid kullanımında akılda tutulması gereken önemli bir bilgi myelofibroze dönüşüme neden olabileceğidir (2,33). Esansiyel trombositemide JAK2 inhibitörleri ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir (42).

Esansiyel trombositemide sitoredüktif tedavi başlanmasının önerildiği diğer durumlar; trombosit sayısının  $1500 \times 10^9/L$  olması, yapısal semptomların varlığı ve ilerleyici myeloproliferasyon ve buna bağlı oluşan splenomegali ve lökositozdur (28).

## 2.1.5. Primer myelofibrozis

### 2.1.5.1. Klinik ve Tanı Ölçütleri

Primer myelofibroziste klonal neoplastik artış sonucu kemik iliği fibrozisi ve bunun sonucunda da ekstramedüller hematopoez gelişir. Ekstramedüller hematopoez çoğunlukla dalakta gelişir ve splenomegaliye sebep olur. Hastaların semptomları daha çok oluşan splenomegaliye ve anemiye bağlı olarak gelişmektedir (2,27).

Primer myelofibrozis, PrePMF ve bariz PMF olmak üzere 2 alt grupta incelenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü son revize ettiği ölçütlerde bu 2 alt grup için ayrı ayrı ölçütler belirlemiştir (tablo 5) (35,37).

**Tablo 5. Primer myelofibrozis (PMF) tanı ölçütleri (35,37)**

PrePMF	Bariz PMF
<b>Majör Ölçütler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yaşa göre hipersellüler kemik iliği, retikülin lif artışı olmaksızın megakaryosit artışı ve atipi, granülositik proliferasyon ve çoğunlukla azalmış eritropoez</li><li>2. BCR-ABL pozitif KML, PV, PMF, myelodiplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazmların DSÖ ölçütlerinin olmaması</li><li>3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu olması veya bu mutasyonlar yokluğunda başka bir klonal belirtecin olması veya minör reaktif kemik iliği retikülin lif artışı olmaması</li></ol>	<b>Majör Ölçütler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Megakaryosit artışı ve atipi, retikülin ve/veya kollajen lif artışı (grade 2-3)</li><li>2. BCR-ABL pozitif KML, PV, PMF, myelodiplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazmların DSÖ ölçütlerinin olmaması</li><li>3. JAK2, CALR veya MPL mutasyonu olması veya bu mutasyonlar yokluğunda başka bir klonal belirtecin olması veya reaktif kemik iliği retikülin lif artışı olmaması</li></ol>
<b>Minör Ölçütler</b> (1 veya daha fazlasının olması) <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi</li><li>2. Ele gelen dalak</li><li>3. Lökositoz (<math>\geq 11 \times 10^9/L</math>)</li><li>4. LDH artışı</li></ol>	<b>Minör Ölçütler</b> (1 veya daha fazlasının olması) <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ek bir hastalığa bağlanmayan anemi</li><li>2. Ele gelen dalak</li><li>3. Lökositoz (<math>\geq 11 \times 10^9/L</math>)</li><li>4. LDH artışı</li><li>5. Lökoeitroblastozis</li></ol>

\*Tanı için 3 majör ölçütün tamamı+en az 1 minör ölçüt gereklidir

### 2.1.5.2. Prognoz ve Risk Değerlendirmesi

Primer myelofibroziste ortanca sağ kalım diğer KMPN alt tiplerine göre daha kısa olup yaklaşık 6 yıldır (27). Hastaların değerlendirilmesi ve tedavi planı yapılabilmesi için IPSS (International Prognostic Scoring System), DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) ve DIPSS-plus olmak üzere 3 tip risk sınıflaması kullanılmaktadır (tablo 6) (2,27). Primer myelofibroziste risk değerlendirmesi özellikle allojenik kök hücre nakli kararı açısından ayrı bir öneme sahiptir (27).

**Tablo 6. Primer myelofibrozis'te risk değerlendirmesi (2,27)**

	<b>Risk faktörleri</b>	<b>Risk kategorisi</b>
IPSS risk sınıflaması	1. > 65 yaş 2. Yapısal semptomlar 3. Hb< 10 gr/dl 4. WBC> 25,000/ $\mu$ l 5. Çevre kanında blast oranı $\geq$ %1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük...0</li><li>• Orta-1...1</li><li>• Orta-2...2</li><li>• Yüksek...<math>\geq</math>3</li></ul>
DIPPS risk sınıflaması	1.> 65 yaş 2. Yapısal semptomlar 3. Hb< 10 gr/dl 4. WBC> 25,000/ $\mu$ l 5. Çevre kanında blast oranı $\geq$ %1 6. Eritrosit ihtiyacı 7. Kötü karyotip 8. Trombosit< 100 bin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük...0</li><li>• Orta-1...1-2</li><li>• Orta-2...3-4</li><li>• Yüksek...&gt;4</li></ul> Hemoglobin: 2 puan
DIPPS plus risk sınıflaması	1.> 65 yaş 2.Yapısal semptomlar 3. Hb< 10 gr/dl 4. WBC> 25,000/ $\mu$ l 5. Çevre kanında blast oranı $\geq$ %1 6. Eritrosit ihtiyacı 7. Kötü karyotip 8. Trombosit< 100 bin/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük...0</li><li>• Orta-1...1-2</li><li>• Orta-2...3-4</li><li>• Yüksek...&gt;4</li></ul> Hemoglobin: 2 puan

### **2.1.5.3. Tedavi**

Primer myelofibrozis şifa sağlanabilen bir hastalık değildir. Tedavi diğer KMPN alt tiplerine göre farklılık göstermektedir. Düşük riskli hastalarda, hasta semptomatik değilse sadece gözlem önerilirken, sitoredüktif tedavi bu grupta semptomatik splenomegali ya da anemi ya da semptomatik olan hastalarda önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise allojenik kök hücre nakli önerilmektedir (2). Yine son yıllarda JAK2 inhibitörleri PMF tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

## **2.2. BCR-ABL Negatif Klasik Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler ve Tromboz**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi hastalarının büyük kısmını PV ve ET hastaları oluşturmaktadır; bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi arteriyel ve venöz tromboembolilerdir (5-10). Kümülatif tromboz insidansı; PV'de hasta yılında %2,5-%5, ET'de ise hasta yılında %1,9-%4 olarak değişmektedir (5,14,15,43). Tanı anında klinik olarak aşikar tromboz ise PV'de %11 ile %39 (12,15,16), ET'de %8 ile %29 arasında bildirilmiştir (12,13,15,16). Vasküler trombozların % 60-70' ini arteriyel trombozlar, % 30-40' ini ise venöz trombozlar oluşturmaktadır (6,8,12,13,14,15).

Arteriyel trombotik olaylardan akut koroner sendrom, geçici iskemik atak ve iskemik inme, periferik arter tıkanması; venöz trombotik olaylardan derin ven trombozları, pulmoner emboli, intraabdominal ve serebral ven trombozları en sık rastlanan trombozlardır (5,7,8,11,12,13)

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerde arteriyel trombozlar içinde akut koroner sendrom sıklıkla yer almaktadır (5,13,44). Almanya'da KMPN hastaları ile yapılan bir çalışmada, tromboz vakalarının % 27, 7'sinin akut koroner sendrom olduğu bildirilmiştir (9). Daha da önemlisi, KMPN hastalarında ölümlerin yaklaşık %41-%45'ini kardiyovasküler olaylara bağlı ölümler oluşturmaktadır (14,43,45,46).



BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi hastalarında hem serebral arter, hem de serebral venlerde trombozlar görülebilmektedir (47). Özellikle ET’de mikrosirküler sistemin etkilenmesi sonucunda, hastalarda geçici iskemik atak, görme ve işitme kaybı, başağrıları, disartri, geçici mono veya hemiparezi gözlenebilmektedir (12). BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi hastalarında yapılan bir çalışmada internal karotid arterlerde de tromboz olduğu bildirilmiştir (48). Yeterli flebotomi yapılan PV hastalarında bile yıllık %4-%5 hızında serebrovasküler olaylara rastlanabilmektedir (8).

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazili hastalarda meydana gelen önemli komplikasyonlardan biri de splanknik ven trombozudur ve KMPN hastalarındaki prevalansı %1 ile %24 arasında değişmektedir (5). Hepatik ven, mezenterik ven, splenik ven ya da portal ven’den birinde oluşan tromboz splanknik ven trombozu olarak adlandırılmaktadır (11). Tromboz bu damarlardan en sık portal vende, en az da hepatic venlerde (Budd Chiari sendromu) görülmektedir (11). Splanknik ven trombozlarında etyolojik sebepler incelendiğinde KMPN oranı %5 ile %70 arasında değişmektedir (11). Ayrıca, büyük hasta sayısı ile yapılan bir meta-analizde; Budd Chiari olan hastaların %40,9’unda, portal ven trombozu olan hastaların %31,5’inde etyolojide KMPN olduğu saptanmıştır (49). Splanknik ven trombozu KMPN tanısı konmadan önce ortaya çıkabilmektedir (5,10,11,12,50), dolayısıyla bu hastalarda tam kan sayımı normal olsa bile KMPN olabileceği unutulmamalıdır.

Abdominal venlerin trombozu ile KMPN ilişkisi kesin olarak ortaya konduktan sonra benzer bir çalışma inferior vena cava için de yapılmış fakat KMPN ile ilişki kurulamamıştır (51). Abdominal arterlerin trombotik oklüzyonu oldukça nadirdir ve vaka bazlı örnekler mevcuttur (52).

### **2.2.2. Patofizyoloji**

Philadelphia kromozom (BCR-ABL) negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerde tromboz patogenezi oldukça karmaşık olup, klonal olarak artan hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanan hücreler (platelet, eritrosit ve lökositler); inflamatuvar sitokin

ve adezyon molekülleri gibi prokoagulan moleküller tromboz oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (12,14).

#### *Trombositler*

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazili hastalarda trombositlerin sayıca artması tromboz gelişimi için risk faktörü sayılmazken, trombositlerin kanda aktif halde dolaştıkları ve yüzeylerinde P-selektin ve doku faktörü eksprese ettikleri gösterilmiştir (12,14). Aktive olmuş trombositler, yüzeylerinde anyonik fosfatidilserin eksprese eder ve trombin üretimi için katalitik bir ortam sağlar; ayrıca bu durum trombositlerin kendilerinin de aktifleşmesine yol açar (12,14,47). Özellikle JAK2 V617F mutasyonu bulunan hastalarda daha fazla olmak üzere normal trombositlere oranla daha prokoagulan ve reaktif olduğu gözlenen immatür trombosit sayılarında ciddi bir artış olduğu gösterilmiştir (12,14,47).

#### *Eritrositler*

Polistemia vera'da hematokrit yüksekliği ile artmış tromboz oranı arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur (5,8,12,14). Eritrosit sayısındaki artış, venöz yataklar gibi kan akış geriliminin düşük olduğu bölgelerde hiperviskosite aracılığı ile trombotik bir rol oynar (12,14). Kan akış geriliminin yüksek olduğu bölgelerde ise; artmış eritrosit sayısı, damar lümeninin ortasındaki trombositleri damar duvarına doğru yer değiştirmeye zorlayarak, trombositlerin hem birbirleriyle hem de endotel ile olan etkileşimini artırarak tromboz oluşumuna sebep olur (12,14). Yine hücre yüzeyinde ve içinde olan değişiklikler hem PV hem de ET'de eritrosit agregatları oluşumuna ve kan akımında bozulmaya sebep olmaktadır (12,14).

#### *Lökositler*

Retrospektif birçok çalışmada, KMPN hastalarında lökositozun arteriyel ve venöz tromboz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5,12). Ayrıca lökositozun mükerrer tromboz ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (53,54). Lökositlerin büyük bir kısmını nötrofiller oluşturmakta olup, inflamatuvar cevapta ve koagülasyon sisteminin aktive olmasında ana rol oynarlar (5,12,14). Nötrofiller aktif hale geldiklerinde yüzeylerinde

CD11 ekspresyonunu arttırarak, proteolitik enzim ve reaktif oksijen türevleri salgılayarak platelet ve endotel hücrelerine zarar verirler ve bazı koagülasyon proteinlerini bozarlar. Sonuç olarak da tromboz oluşumunu tetiklerler (6,12,14,55).

#### *Endotel hücreleri*

Nötrofillerin salgılamış olduğu proteazlar ve reaktif oksijen türevleri endotel hasarına neden olarak KMPN hastalarında prokoagülan bir ortam oluşumuna zemin hazırlarlar (6,12,14). Çünkü oluşan hasar sonrası endotel hücrelerinden salınan çok miktarda trombomodülin, selektin ve VWF pıhtı oluşumuna ve pıhtının güçlendirilmesinde önemli yere sahiptir (12,14). Ayrıca endotel hücreleri ve trombositlerden salgılanan nitrik oksit (NO) PV ve ET hastalarında azalmıştır (6,12,14). Nitrik oksit; vasküler relaksasyonu sağlar; trombosit agregasyonunu, aktivasyonunu ve sekresyonunu inhibe eder ve lökositlerin de endotele adhezyonunu engeller (6,12). Nitrik oksitin azalması ile birlikte bu fonksiyonlar yerine gelemeyebilir ve tromboza olan eğilim artar.

#### *Plazmanın protrombotik özellikleri*

Polisitemia vera ve esansiyel trombositemi hastalarında aktive olmuş kan elemanları ve normal vasküler hücreler nedeniyle kanda kendini gösteren protrombotik iki ana özellik; edinsel aktive protein C (APC) rezistansı nedeniyle artmış trombin üretimi ve trombositlerden ve endotel hücrelerinden kaynaklanan çok miktarda protrombotik mikropartiküllerin oluşmasıdır (12,14). Protein C major antikoagülanlardan biridir ve araştırmalar KMPN hastalarında protein C düzeylerinin eksik olduğunu göstermiştir (12). Protein C düzeyi ise APC rezistansını belirlemede en önemli göstergedir (12). Bunun yanı sıra, KMPN hastalarında kan elemanları ve vasküler hücre parçacıklarından oluşan mikropartiküllerin sayısı ile doğru orantılı olarak trombin üretim potansiyelinde bir artış olduğu gösterilmiştir (12). Tüm bunların sonucunda da artmış bir hiperkoagülabilité oluşmaktadır (14).

### **2.2.3. Risk Faktörleri**

İleri yaş (> 60 yıl) ve tromboz öyküsü daha önce de belirtildiği gibi hem PV hem de ET'de tromboz gelişimi için en önemli risk faktörleridir (5,8,13,14,15,16)

Artmış eritrosit kitlesi ve lökositoz da tromboz için önemli risk faktörlerindedir. Lökositoz özellikle arteriyel tromboz için önemli bir risk faktörü olup, lökosit  $>15 \times 10^9/L$  olduğunda miyokard infarktüs riski belirgin ölçüde artmaktadır (5,14,15). Ayrıca hem PV hem de ET'de ilk trombozda lökositoz olması hastalarda rekürren tromboz oluşumu için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (53,54). Son yıllarda hem PV hem de ET tedavisinde ilerleyici lökositoz sitoredüktif tedavi başlanması için endikasyon sayılmaktadır (28).

Aterosklerotik risk faktörlerinden HT, hiperlipidemi, diyabet ve sigaranın KMPN'deki yerleri ile ilgili veriler net değildir ve klasik risk değerlendirmesinde yer almamaktadır (5,14,16). Ancak sigaranın arteriyel tromboz (miyokard infarktüsü) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Janus kinaz 2 mutasyonunun keşfi ile birlikte son yıllarda, JAK2 mutasyon durumu ve allel yükünün trombozdaki yeri araştırılmaya başlanmıştır (14). Polisitemia vera hastalarında net olmamakla birlikte, ET hastalarında JAK2 mutasyon varlığının artmış tromboz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,15). Allel yükünün fazla olmasının tromboz oluşumu için risk faktörü olabileceği ile ilgili değişken veriler mevcuttur (5,14,46). Ayrıca JAK2 mutasyonunun, splanknik ven trombozu olan hastalarda diğer trombozlara oranla daha sık olduğu izlenmiştir (11,14).

Faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonu frekansı KMPN hastalarında özellikle venöz trombozu olan hastalarda yüksek oranda bulunmaktadır (14,16). Trombofilik testlerin sistematik bir şekilde taranması önerilmemekle birlikte, genç hastalarda, ailede veya kendinde tromboz öyküsü var ise bu testler yapılabilir (5,14).

### **2.3. Karotis arter intima media kalınlığı ve ateroskleroz**

Koroner kalp hastalığı ve iskemik inmenin başı çektiği ateroskleroz ilişkili hastalıklar, özellikle gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindedir (17-19). Ateroskleroz, başlangıcı çocukluk çağına kadar uzanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (18,56). Patogenezinde birçok genetik ve çevresel etkenin rol oynadığı ateroskleroz, multifaktöriyel bir hastalıktır (21). Çocukluk çağından itibaren başlayan aterosklerozun, klinik olarak hastalık oluşturabilmesi için oldukça uzun bir zaman gerekmekte olup; hastalığın başlangıcından klinik olarak tespit edilebilir hale gelmesine

kadar olan sürece subklinik ateroskleroz denmektedir (17). Aterosklerozun patogenezi açıklanırken en sık kabul edilen mekanizma; yüksek düzeyde bulunan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin arteryel tunica intima'ya penetrasyonu, sonrasında sitokin ve kemokin gibi medyatörler yardımıyla LDL partiküllerinin oksitlenmesi ve olaya tunica media düz kas hücrelerinin ve makrofajların da katılımıyla damar duvar hasarının gelişmesidir (17). Oluşan hasar, zamanla ilerleyerek hastalarda endotel disfonksiyonuna, arteryel duvar kalınlığının yeniden düzenlenmesine, arteryel vazodilatasyon gelişmesine ve sonunda ilerlemiş vakalarda plak rüptürü ve tromboz ile arterde oklüzyon gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (17,18).

Subklinik ateroskleroz aşamasında hastalığı tanımlamak ve bu şekilde önleyici tedaviyle morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlamak amacıyla birçok tanı yöntemi geliştirilmiştir (17,19). Güncel kılavuzlar ve kardiyovasküler hastalıkları önleme programları geleneksel birkaç standart risk faktörüyle hesaplanan risk skorları (örneğin Framingham risk skoru) kullanılmaktadır (18). Fakat bu risk skorları oldukça kaba bir değerlendirmeyi içerir ve oldukça yetersizdir (18). Bu sebeple subklinik aterosklerozu saptamak üzere; direkt lümeni görmemizi sağlayan konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans anjiyografi; karotis arter duvarının manyetik rezonans incelemesi ve ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi; direkt intravasküler USG yapılması ve bilgisayarlı tomografi yardımıyla hesaplanan koroner kalsiyum skoru gibi yöntemler geliştirilmiştir (17,56). Bunlar arasında karotis arterlerin USG ile değerlendirilmesi, non invaziv olması, noniyonizan radyasyon kullanılmaması, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması ve vücut bütünlüğünü bozmaması sebepleri ile tercih sebebidir (18). Ultrasonografi ile karotis arterin intima ve media tabakaları ayırt edilemediği için birlikte ölçülürler (23). Karotis arter duvarı boyunca lümen ile tunica adventisya ve media arasında iki hiperekojenik bölge arasındaki hipoekojen bölge karotis intima media kalınlığı (KİMK) olarak adlandırılır ve bu mesafe ölçülmektedir (20-25).

Otopsi serileri ile KİMK ölçümünün ateroskleroz tayininde güvenilir olduğu gösterilmiştir (17). İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol, yüksek arteryel tansiyon, yüksek LDL düzeyi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi, hiperglisemi, ve obezite KİMK artışı için tanımlanmış olan geleneksel risk faktörleridir ancak bu risk faktörleri

dışında da yeni risk faktörleri tanımlanmıştır (19,26). Son yapılan çalışmalarda yaşam biçimi, iş stresi, lökositoz ve bazı genetik risk faktörleri gibi yeni risk faktörleri de KİMK artışı ile ilişkilendirilmiştir (19).

Son yıllarda KİMK'in önemi DM (21,25), baş boyun tümörleri (57), obstrüktif uyku apne sendromu (58) ve bazı romatolojik hastalıklarda (59) da araştırılmıştır. Diyabetik hasta grubunda yapılan çalışmalarda, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda KİMK'in artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda KİMK'in ateroskleroz oluşumunu değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (21). Baş boyun kanseri olan hastalarda, radyoterapiye bağlı gelişen radyasyon vaskülopatisinin değerlendirildiği bir çalışmada; KİMK artışı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, KİMK'in, Framingham risk skorlamasına göre daha iyi bir risk göstergesi olduğu saptanmıştır (57). Benzer şekilde obstrüktif uyku apneli hastalarda da artmış KİMK olduğu ve bunun da aterosklerozu gösterdiği saptanmıştır (58). Bileşenlerinin bir kısmı kardiyak risk faktörü olan ve gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler olay sıklığında artış saptanan polikistik over sendromunda KİMK anlamlı bir şekilde artmış bulunmuştur (60). Daha önceki çalışmalarda inflamatuvar ortamın aterosklerozu hızlandığı gözlenmişken özellikle romatoid artrit olmak üzere kollojen doku hastalıkları ile KİMK artışı arasındaki ilişki bir meta analiz ile gösterilmiştir (59). Yine inflamasyonun ön planda olduğu otoimmün bir hastalık grubu olan inflamatuvar barsak hastalıkları ile KİMK ilişkisi bir meta analizde değerlendirilmiş ve KİMK artışının anlamlı olduğu saptanmıştır (61).

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazilerden özellikle PV ve ET'de akut koroner sendrom, geçici iskemik atak ve iskemik inme gibi trombotik olayların ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu göz önünde bulundurulur ise KİMK ölçümü bu hasta grubunda risk belirlemede önemli olabilir. Ancak KİMK'nın KMPN'de yeri ve aralarındaki ilişki ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile KMPN (ET ve PV) ile KİMK arasındaki ilişkinin; bu hastalarda KİMK'in nasıl değiştiğinin; ve bunun risk belirlemede kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği' nde PV ve ET tanıları ile takip edilmekte olan hastalar ve kontrol grubu ile yapılmıştır. Ultrasonografi ile KİMK kalınlık ölçümü Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

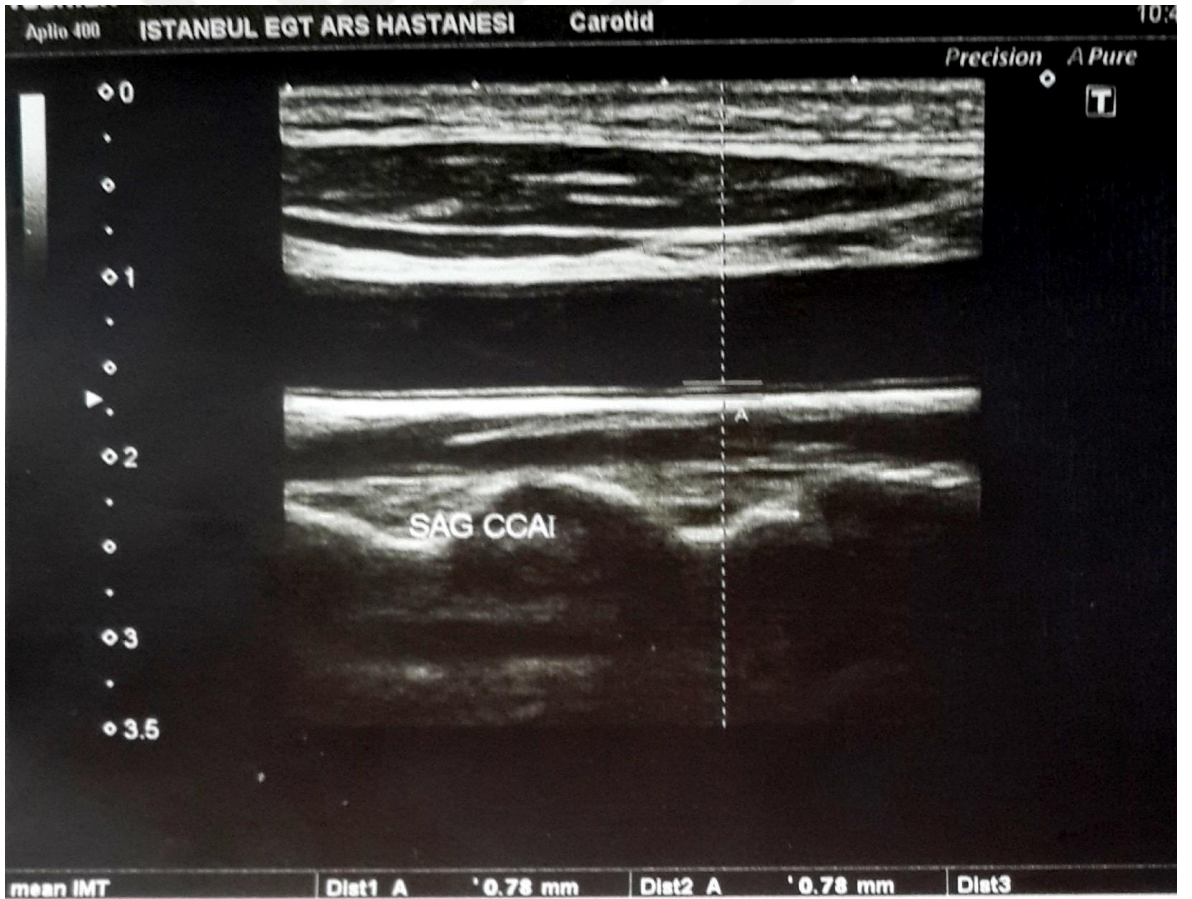
#### **3.1. Hastalar**

Çalışmaya, Temmuz 2006 ile aralık 2016 tarihleri arasında tanı almış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğine kontrole gelen 42 PV ve 42 ET olmak üzere toplam 84 hasta alındı. Polistemia vera ve ET tanısı için 2016 WHO kriterleri kullanıldı (37) ve kriterlere uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak 46 birey Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuranlardan ve sağlık çalışanlarından seçildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir ilaç kullanmayan, ek hastalığı ve KİMK için risk faktörü olmayan bireyler seçildi. Gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Hastalara ait demografik özellikler, kemik iliği patolojisi, JAK2 V617F ve BCR/ABL gen mutasyon durumu, tam kan sayımı, EPO düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, dalak boyutu, kan lipid profili, açlık şekeri, hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar, tromboz öyküsü ve varsa yeri, sigara öyküsü, hasta dosya bilgilerinden ve hastanenin otomasyon sisteminden kaydedildi. Ayrıca hastalara tekrar

hastalık öyküsü ve kullandığı ilaçlar, tromboz öyküsü ve varsa yeri, sigara öyküsü, boy ve kilo bilgileri sorularak teyit edildi.

### 3.2. Karotis intima media kalınlık ölçümü

Karotis intima media kalınlık ölçümü Sağlık bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji kliniğinde, subjektif ölçüm hatalarının önüne geçmek amacıyla, bu alanda tecrübesi olan aynı radyolog tarafından Toshiba marka B mode ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Mannheim konsensusunun belirlediği şekilde (62) karotis arter bifürkasyonunun 1 cm proksimalinden her iki ana karotis arterinin uzak duvarından ölçüldü (Şekil.1)



Şekil 1. Ultrasonografi ile karotis intima media kalınlık ölçümü



### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS 22 istatistik programında değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının karakteristikleri için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortanca (min-maks) ve oran değerleri kullanılmıştır. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test test kullanılmıştır. Karotis intima media kalınlığı ve bazı risk faktörleri arasındaki ilişki korrelasyon analizi ile araştırıldı. Klasik ve olası risk faktörlerinin KİMİK zerine olan etkisini incelemek için lineer regresyon analizi yapıldı. P değerinde 0.05 anlamlılık değeri olarak kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 42' si PV 42' si ET olmak üzere toplam 84 hasta ve 46 sağlıklı birey alındı. Hastaların ortanca yaşı 57 (min- maks, 24-82) olup, 38' i erkek (%45), 46' sı kadın (%55) idi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hasta sayısı 60 (%71), tromboz öyküsü olan hasta sayısı 11 (%13,1), splenomegalisi olan hasta sayısı 17 (%20,2), HT öyküsü olan hasta sayısı 39 (%46,4), DM öyküsü olan hasta sayısı 20 (%23,8), hiperlipidemi öyküsü olan hasta sayısı 29 (%35), vücut kitle endeksine göre obez olan hasta sayısı 26 (%31), sigara kullanan hasta sayısı 19 (%22,6) olarak saptandı.

Hastaların tanı anı; ortanca hb değeri 15,6 gr/dl (min-maks, 9,3- 21,3), ortanca hct değeri % 48,8 (min-maks, %30,9- 67), ortanca beyaz küre sayısı (WBC)  $10,5 \times 10^9/L$  (min-maks, 5,7-  $46,4 \times 10^9/L$ ), ortanca platelet sayısı  $662,5 \times 10^9/L$  (min-maks, 78-  $2014 \times 10^9/L$ ) ortanca LDH değeri 225 U/L (min- max, 131- 716) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 7' te özetlenmiştir.

**Tablo 7. Hastaların genel özellikleri**

<b>Hasta sayısı</b>	<b>n= 84</b>
Ortanca yaş, yıl, (min-max)	57 (24-82)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	38 (%45)
Kadın	46 (%55)
KMPH alt tipi, n (%)	
PV	42 (%50)
ET	42 (%50)
JAK2 mutasyonu, n (%)	
Var	60 (%71)
Yok	24 (%29)
Tromboz öyküsü, n (%)	
Var	11 (%13,1)
Yok	73 (%86,9)
Splenomegali, n (%)	
Var	17 (%20,2)
Yok	67 (%79,8)
HT, n (%)	
Var	39 (%46,4)
Yok	45 (%53,6)
DM, n (%)	
Var	20 (%23,8)
Yok	64 (%76,2)
Hiperlipidemi, n (%)	
Var	29 (%35)
Yok	55 (%65)
Vücut kütle indeksi, n (%)	
<30 kg/m <sup>2</sup>	58 (%69)
> 30 kg/m <sup>2</sup>	26 (%31)
Sigara, n (%)	
Var	19 (%22,6)
Yok	65 (%77,4)
Tanı anı hb, gr/dl, ortanca (min-maks)	15,6 (9,3-21,3)
Tanı anı hct, %, ortanca (min-maks)	48,8 (30,9-67)
Tanı anı WBC, x10 <sup>9</sup> /L, ortanca (min-maks)	10,5 (5,7-46,4)
Tanı anı platelet, x10 <sup>9</sup> /L, ortanca (min-maks)	662,5 (78-2014)
Tanı anı LDH, U/L, ortanca (min-maks)	225 (131-716)

Hastaların çalışmaya alındığı andaki ortalama hb değeri 13,7 gr/dl (min-maks, 9,3-19,9), ortalama hct düzeyi % 42,7 (min- maks, 30,4- 60,1), ortalama WBC  $8,7 \times 10^9/L$  (min-maks, 4,27- 20,8  $\times 10^9/L$ ), ortalama platelet sayısı  $440,5 \times 10^9/L$  (min-maks, 117-951  $\times 10^9/L$ ), ortalama hastalık süresi 20 ay (min- max, 0- 122) idi. Hastaların KİMK değerleri 0,83 mm (min-maks, 0,42-2) olarak ölçüldü. Hastaların karotis arter doppler yapıldığı sıradaki hasta özellikleri Tablo 8' de özetlenmiştir.

**Tablo 8. Hastaların karotis arter doppler yapıldığı sıradaki hasta özellikleri**

Hasta sayısı	N=84
Hastalık süresi, ay, ortalama min-maks	20 (0-122)
KİMK, mm, ortalama (min-maks)	0,83 (0,42-2)
Hb, g/dl, ortalama (min-maks)	13,7 (9,3-19,9)
Hct, %, ortalama (min-maks)	42,7 (30,4-60,1)
WBC, $\times 10^9/L$ , ortalama (min-maks)	8,7 (4,27-20,8)
Platelet, $\times 10^9/L$ , ortalama (min-maks)	440,5 (117-951)
T. Kolesterol ortalama, (min-maks)	174 (96-336)
HDL, ortalama, (min-maks)	43 (24-84)
LDL, ortalama, (min-maks)	107 (29-230)
TG, ortalama, (min-maks)	127 (35-484)

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve KİMK değerlerinin kıyaslandığı bilgiler Tablo 9' de özetlenmiş olup, hasta ve kontrol grubu arasında KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve KİMK karşılaştırılması**

	<b>Hasta grubu</b> <b>N=84</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>N=46</b>	<b>P-değeri</b>
Ortanca yaş yıl (min-maks)	57 (24-82)	55 (26-77)	0,485
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	38	22	0,77
Kadın	46	24	
KİMK, ortanca (min-maks)	0,83 (0,42-2)	0,85 (0,33-1,21)	0,470

Hasta alt grupları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve KİMK değerlerinin kıyaslandığı bilgiler Tablo 10' de özetlenmiş olup, PV, ET ve kontrol grubu arasında KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 10. Hasta alt grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve KİMK karşılaştırılması**

	<b>PV</b> <b>N=42</b>	<b>ET</b> <b>N=42</b>	<b>Kontrol grubu</b> <b>N=46</b>	<b>P-değeri</b>
Ortanca yaş, yıl (min-maks)	57 (27-74)	58 (24-82)	55 (26-77)	0,672
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	21 (%50)	25 (%59,5)	24 (%52,2)	0,655
Kadın	21 (%50)	17 (%40,5)	22 (%47,8)	
KİMK, ortanca (min-maks)	0,78 (0,5-2)	0,85 (0,42-1,13)	0,85 (0,33-1,21)	0,782

Karotis intima media kalınlığı artışı ile ilgili olabilecek risk faktörleri rasındaki ilişki incelendiğinde JAK-2 mutasyonu olan, HT olan ve DM olan hastalarda KİMK anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 11. KİMK ile risk faktörleri arasındaki ilişki**

<b>N=84</b>	<b>KİMK Ortanca, mm</b>	<b>KİMK Min-maks, mm</b>	<b>P değeri</b>
Cinsiyet			
Kadın	0,83	0,42-2	0,828
Erkek	0,8	0,33-1,13	
Vücut kitle indeksi			
<30 kg/m <sup>2</sup>	0,82	0,42-2	0,289
>30 kg/m <sup>2</sup>	0,83	0,6-1,13	
JAK-2 mutasyonu			
Var	0,85	0,54-2	<b>0,001</b>
Yok	0,72	0,42-1,13	
Tromboz			
Var	0,85	0,5-1,06	0,790
Yok	0,81	0,42-2	
HT			
Var	0,92	0,6-2	<b>0,000</b>
Yok	0,73	0,42-1,13	
DM			
Var	0,89	0,7-2	<b>0,009</b>
Yok	0,78	0,42-1,13	
Hiperlipidemi			
Var	0,85	0,42-2	0,083
Yok	0,78	0,5-1,13	
Sigara			
Var	0,80	0,42-1,13	0,295
Yok	0,85	0,5-2	

Karotis intima media kalınlığı artışı ile ilgili olabilecek yaş, hastalık süresi, lipid düzeyleri, USG sırasındaki hb, hct, WBC ve platelet ile yapılan korrelasyon analizinde yaş ile KİMK'nin korrele olduğu bulundu ( $p=0,000$ ,  $r=0,647$ ) (tablo 12).

**Tablo 12. KİMK ile diğer parametrelerin korrelasyon analizi**

<b>N=84</b>	<b>r değeri</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	0,637	<b>0,000</b>
Hastalık süresi	0,052	0,640
T.kol	-0,075	0,500
HDL	-0,185	0,094
LDL	-0,113	0,308
Trigliserit	0,207	0,063
Doppler sırasında hb	-0,184	0,095
Doppler sırasında hct	-0,182	0,099
Doppler sırasında WBC sayısı	0,109	0,325
Doppler sırasında platelet	-0,178	0,109

Hasta grubunda risk faktörleri ile KİMK arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlılık saptanan faktörlere tek ve çok değişkenli analiz uygulandı. Tek değişkenli analizde ise yaş, cinsiyet, JAK-2, HT ve diyabet değerlendirildi. Yaş için  $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ; cinsiyet için  $B=-0,080$ ,  $p=0,471$ ; JAK-2 mutasyonu için  $B=0,319$ ,  $p=0,003$ ; HT için  $B=0,395$ ,  $p=0,000$ ; diyabet için  $B=0,311$ ,  $p=0,004$  olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise sadece yaş anlamlılığını koruyabildi ( $B=0,584$ ,  $p=0,000$ ).

## 5. TARTIŞMA

BCR-ABL negatif klasik kronik myeloproliferatif neoplazi hastalarında, özellikle PV ve ET hastalarında, arteriyel ve venöz trombozlar morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir (5-10). Arteriyel trombotik olaylardan akut koroner sendrom, geçici iskemik atak ve iskemik inme, periferik arter tıkanması; venöz trombotik olaylardan derin ven trombozları, pulmoner emboli, intraabdominal ve serebral ven trombozları en sık rastlanan trombozlardır (5,7,8,11,12,13). Sitoredüktif tedavi hem PV’de (2,27,41), hem de ET’de (2,10) öncelikle tromboz riskini azaltmak amacıyla başlanmaktadır. İleri yaş (> 60 yıl) ve tromboz öyküsü hem PV, hem de ET’de tromboz gelişimi için en önemli risk faktörleri olup, günümüzde tedavi başlanması için önemli kriterlerdir (5,8,13,14,15,16). Aterosklerotik hastalık risk faktörlerinden HT, hiperlipidemi, DM ve sigaranın KMPN’deki yerleri ile ilgili veriler net değildir ve klasik risk değerlendirmesinde yer almamaktadır (5,14,16). Dolayısıyla KMPN hastalarında aterosklerotik hastalıkların yerini netleştirecek bir değerlendirme metodu bulmak akılcı olacaktır. Karotis intima media kalınlığının ultrasonografi ile ölçümü bu yöntemlerden biri olabilir. Karotis intima media kalınlığı ölçümü; aterosklerotik hastalıkların erken tanısında yer alabileceği düşüncesiyle tıp dünyasında yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır (24). Biz de çalışmamızda, PV ve ET ile KİMK arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışmada, KMPN tanılı hastaların KİMK’lerinin normal popülasyona göre benzer olduğu saptandı. Ancak hastaların alt grup analizlerinde; ileri yaş, HT, DM, hiperlipidemi ve JAK2 mutasyonu olanlarda KİMK artmış olarak bulundu. Bu faktörlerin KİMK artışında risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için yapılan tek ve çok değişkenli analizde; JAK2 mutasyonu,



diyabet, HT ve ileri yaş varlığının KİMK artışı için risk faktörü olduğu ancak içlerinden sadece yaşın diğerlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu.

Hipertansiyon KİMK artışı için önemli bir risk faktörüdür (19,63,64,65,66). Bots ve ark. “Rotterdam Elderly çalışması”ndan aldıkları 1000 hastanın verilerini, yaş ve cinsiyet eş kontroller ile karşılaştırmışlar ve hipertansif olan hasta grubunda KİMK'nın arttığını saptamışlardır (65). Acevedo ve ark. ise 689 bireyde yaptıkları çalışmada, HT'nin, vücut kitle indeksi ve lipidler ile birlikte KİMK artışı için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (63). Cuspidi ve ark.'ları yaptığı bir meta-analizde ise HT'si olan hastaların KİMK'larının normotansif gruba göre artmış olduğu görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak KMPN hastalarından HT'si olanların olmayanlara göre, KİMK'larının anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p= 0,000$ ). Ayrıca tek değişkenli analizde HT'nin KİMK artışı için risk faktörü olduğu görüldü. Ancak çok değişkenli analizde HT'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olmadığı görüldü.

Yaş ile KİMK arasındaki doğrusal ilişki daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (17,19). Herder ve ark. büyük bir kohortta (1307 erkek ve 1436 kadının) yaptıkları “Tromso” çalışmasında, KİMK ile yaş arasında kuvvetli bir ilişki saptamışlardır (67). Benzer olarak bizim çalışmamızda da yaş ile KİMK arasında pozitif bir korrelasyon bulundu. Ayrıca KİMK ile ilişkili olabilecek parametreler ile birlikte yapılan çok değişkenli analizde de yaşın KİMK üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı ( $p= 0,000$ ).

Karotis intima media kalınlığı artışında bir diğer önemli risk faktörü DM'dir (19,21,25). Tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında, normal popülasyona göre KİMK artışı olduğu gösterilmiştir (25). Yapei ve ark. tarafından, 1222 DM hastası ve 1094 kontrol hastasını kapsayan 14 vaka kontrol çalışmasının meta-analizi yapılmış; KİMK ile DM arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (68). 1625 hastanın katılımıyla Wagenknecht ve ark. tarafından gerçekleştirilen “İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışmasında” asıl amaç bozulmuş glukoz toleransı ile KİMK arasındaki ilişkiyi göstermek olsa da sonuç beklenildiği gibi olmamış; ancak KİMK'nın DM tanılı hastalarda arttığı gösterilmiştir (69). Brohall ve ark.'ının 23 çalışmayı alarak yaptığı çok kapsamlı başka bir analizde de DM'li

hastalarda KİMİK'in normal popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da, KMPN tanılı hastalarda diyabeti olanlarda KİMİK'nin DM olmayanlara göre artmış olduğu ortaya konmuştur (p= 0,009). Diyabetin KİMİK için risk faktörü olma durumunu incelemek için yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde ise; diyabetin tek başına KİMİK artışı için risk faktörü olduğu ancak bunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olmadığı görüldü.

Daha önce bahsedilen faktörler dışında obezite, dislipidemi, erkek cinsiyet de KİMİK artışı ile ilişkili risk faktörleridir (17,19,26). Bizim çalışmamızda ise ortanca KİMİK değerleri beklenenin aksine erkek cinsiyette olanlarda ve sigara kullananlarda düşük saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada vücut kitle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda ortanca değerlerde 0,1 mm'lik bir artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hiperlipidemisi olan hastalarda ise 0,7 mm'lik bir KİMİK artışı saptandı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Literatürden farklı olarak, sigara içenler ile erkek cinsiyet olanlarda KİMİK'de istatistiksel anlamlılık göstermeyen hafif bir düşüklük bulundu.

Janus kinaz 2 mutasyonunun keşfi, KMPN patofizyolojisini anlama, tanı ve tedavi olanaklarında yeni ufuklar açmıştır (5,14). Janus kinaz 2 mutasyonu PV'li hastaların neredeyse tamamında bulunurken, ET ve PMF hastalarının yarısından fazlasında saptanır (5,14). Janus kinaz 2 mutasyonunun tanı ve tedavideki öneminin yanı sıra son zamanlarda tromboz ile ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır (5,12,14,43,55). Finnazi ve ark. JAK2 pozitif olan ET hastalarında trombotik komplikasyonların JAK2 negatif olan ET hastalarına göre artmış, PV hastaları ile benzer olduğunu bulmuşlardır (71). Benzer şekilde De Stefano ve ark. da JAK2V617 pozitifliğinin, homozigot ya da heterozigot olması farketmeksizin, ET hastalarında (n=132) tromboz riskini arttırdığını ortaya koymuşlardır (72). Ayrıca De Stafano ve ark. başka bir çalışma ile JAK2V617 mutasyon varlığı ile splanknik ven ve sinüs ven trombozu arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuşlardır (73). Dahabreh ve ark. ET hastaları ile yaptıkları bir meta-analizde de JAK2V617F varlığı ile tromboz arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. JAK2V617 mutasyonu olan hastalarda lökositozun olması, artmış tromboz riskinin lökosit aracılığı olabileceği düşündürmüştür (74). Başka bir meta-analizde Lussano ve ark. da ET hastalarında JAK2V617 mutasyonun

varlığının tromboz riskini arttırdığını göstermişlerdir (75). Borowczk ve ark.'ının 186 KMPN (PV, ET ve PMF) tanılı hastada yaptıkları çalışmada, alt tipten bağımsız olarak JAK2 pozitif hastalarda venöz tromboemboli riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada JAK2 pozitif olan hastalarda JAK2V617F allel yükü %20'nin üzerinde olan hastalarda da VTE riskinin artmış olduğu saptanmıştır (46).

Polisitemia vera hastalarında ise JAK2V617 mutasyon varlığı çok yüksek oranlarda pozitif olduğu için, bu mutasyonun tromboz ile ilişkisi daha çok allel yükü üzerinden araştırılmıştır. Vannucchi ve ark. 173 PV tanılı hastada yaptıkları çalışmada allel yükü >%75 olan hastalar, allel yükü < %25 olan hastalarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay olma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (76). Ancak Passamonti ve ark.'ın 320 PV hastası ile yaptıkları çalışmada ise allel yükü ile tromboz gelişimi arasında bir ilişki ortaya konamamıştır (77).

Tromboz ve JAK2 mutasyonu arasındaki ilişki JAK2 mutasyonuna sahip hastalarda prokoagulan ortam oluşturan homeostatik değişimlerin daha fazla olması ile açıklanmaktadır (12,14). Bir diğer mekanizma da; JAK2 mutasyonuna bağlı oluşan sinyal artışının ayrıca G-CSF reseptörü aracılığı ile nötrofil artışına yol açmasıdır (12,44). Bilindiği üzere, KMPN hastalarında lökositöz özellikle arteryel tromboz için önemli bir risk faktörü olup, lökosit  $>15 \times 10^9/L$  olduğunda miyokard infarktüs riski belirgin ölçüde artmaktadır (5,14,15). Ayrıca hem PV hem de ET'de ilk trombozda lökositöz olması hastalarda rekürren tromboz oluşumu için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (53,54). Bizim çalışmamızda JAK2 mutasyonuna sahip hastalarda KİMK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,001$ ). Fakat diğer risk faktörleriyle çok değişkenli analiz uygulandığında istatistiksel olarak anlamlılığını koruyamamıştır. Hasta sayısı daha yüksek olan çalışmalarla bu anlamlılık korunabilir. Ayrıca bu çalışmada lökosit sayısı ile KİMK arasında da bir ilişki ortaya konamadı.

Sonuç olarak, bu çalışma ile PV ve ET'nin KİMK artışı için bir risk oluşturmadığı ancak bu hasta grubunda JAK2 mutasyonu, HT, ileri yaş ve hiperlipidemi olmasının KİMK artışı için bir risk oluşturduğu görülmüştür. Karotis intima media kalınlık artışı ile koroner arter hastalıkları ve iskemik inme arasında ciddi bir ilişki olduğu göz önünde bulundurulur

ise; PV ve ET hastalarında tromboz riskini belirlemede KİMK ölçümü bazı hasta gruplarında özellikle aterosklerotik hastalıklar için risk faktörü bulunanlarda kullanılabilir. Ancak bunun rutin bir uygulamaya geçirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR

1. KMPN (PV ve ET) tanılı hastalar ile normal sağlıklı kontrollerin KİMK farklı değildir.
2. PV ve ET hastalarında HT'nin KİMK artışı için bir risk faktörüdür ancak bu diğer risk faktörlerinden bağımsız değildir.
3. PV ve ET hastalarında diyabet KİMK artışı için bir risk faktörüdür ancak bu diğer risk faktörlerinden bağımsız değildir.
4. PV ve ET hastalarında JAK2 mutasyon varlığı KİMK artışı için bir risk faktörüdür ancak bu diğer risk faktörlerinden bağımsız değildir.
5. PV ve ET hastalarında ileri yaş KİMK artışı için bir risk faktörüdür ve bu diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):680-692. doi: 10.1182/blood-2016-10-695957. Epub 2016 Dec 27. Review.
2. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):50-8. doi: 10.1002/ajh.24221. Review.
3. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:250-6. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.250. Review.
4. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA ve ark. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2199-204. doi: 10.1182/blood-2008-03-143602. Epub 2008 May 1.
5. Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1215-27. doi: 10.1111/jth.12265. Review.

6. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M ve ark. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *ScientificWorldJournal*. 2011 May 26;11:1131-7. doi: 10.1100/tsw.2011.108. Review.
7. Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, Randi ML ve ark. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):E200-5. doi: 10.1002/ajh.23809. Epub 2014 Jul 31.
8. Kessler CM. Propensity for hemorrhage and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. *Semin Hematol*. 2004 Apr;41(2 Suppl 3):10-4. Review.
9. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C ve ark. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016 Mar 5;9:18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
10. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T ve ark. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):708-14. Epub 2007 Jan 29.
11. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(6):730-47. doi: 10.1111/bjh.12461. Epub 2013 Jul 15. Review.
12. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:571-81. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.571. Review.

13. Montanaro M, Latagliata R, Cedrone M, Spadea A ve ark. Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):542-6. doi: 10.1002/ajh.23685. Epub 2014 Feb 21.
14. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013 Sep 26;122(13):2176-84. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154. Epub 2013 Jul 3. Review.
15. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I ve ark. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):1953-63. doi: 10.1007/s00277-014-2224-8. Epub 2014 Oct 14.
16. Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:409-15.
17. Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A, Abbott RD ve ark. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Mar 1;24(3):227-239. doi: 10.5551/jat.RV16005. Epub 2016 Dec 1
18. Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2016 Jun;6(3):285-96. doi: 10.21037/qims.2016.05.03. Review.
19. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015 Dec 15;13:46. doi: 10.1186/s12947-015-0041-4. Review.
20. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography.* 2014 Jan;33(1):11-7. doi: 10.14366/usg.13018. Epub 2013 Dec 11. Review.



21. Katakami N, Kaneto H, Shimomura I. Carotid ultrasonography: A potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 2014 Feb 12;5(1):3-13. doi: 10.1111/jdi.12106. Epub 2013 Jun 9. Review.
22. Naik V, Gamad RS, Bansod PP. Carotid artery segmentation in ultrasound images and measurement of intima-media thickness. *Biomed Res Int.* 2013;2013:801962. doi: 10.1155/2013/801962. Epub 2013 Jun 20. Review.
23. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Mar;15(3):306. doi: 10.1007/s11883-012-0306-4. Review
24. Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 23;60(17):1599-604. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.061. Epub 2012 Sep 19. Review.
25. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011 Jan 19;4:23-34. doi: 10.2147/DMSO.S8540.
26. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):18-31. doi: 10.5551/jat.31989. Epub 2015 Oct 13. Review.
27. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C ve ark. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4.
28. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/69/bolum-ii-bcr-abl-negatif-klasik-kronik-miyeloproliferatif-neoplaziler.pdf>

29. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R ve ark. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014 Apr;92(4):289-97. doi: 10.1111/ejh.12256. Epub 2014 Feb 3.
30. Hulcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O ve ark. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2995-3001. doi: 10.1200/JCO.2012.42.1925. Epub 2012 Jul 16.
31. Srouf SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP ve ark. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):382-96. doi: 10.1111/bjh.14061. Epub 2016 Apr 7.
32. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS ve ark. Polycythemia vera: an appraisal of the biology and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3953-60. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6474. Epub 2015 Aug 31. Review.
33. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607.
34. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 2014 Nov 20;124(22):3212-20. doi: 10.1182/blood-2014-07-551929. Epub 2014 Oct 2.
35. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G ve ark. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev.* 2016 Nov;30(6):453-459. doi: 10.1016/j.blre.2016.06.001. Epub 2016 Jun 11. Review.

36. Klco JM, Vij R, Kreisel FH, Hassan A ve ark. Molecular pathology of myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2010 Apr;133(4):602-15. doi: 10.1309/ AJCPPPZ1WFGNE4A. Review.
37. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J ve ark. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. Review. PMID: 27069254
38. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C ve ark. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2507-13; quiz 2615. doi: 10.1182/blood-2014-05-579136. Epub 2014 Jul 18.
39. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H ve ark. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163. Epub 2013 Jun 6.
40. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C ve ark. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep;24(9):1574-9. doi: 10.1038/leu.2010.148. Epub 2010 Jul 15.
41. Besses C, Alvarez-Larrán A. How to treat essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Aug;16 Suppl:S114-23. doi: 10.1016/j.clml.2016.02.029.
42. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2403-2414. Epub 2016 Aug 25. Review.

43. Barbui T, De Stefano V. Management of venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol*. 2017 Mar;24(2):108-114. doi: 10.1097/MOH.0000000000000312.
44. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011;2011:536062. doi: 10.1155/2011/536062. Epub 2011 Jun 8.
45. Passamonti F, Caramazza D, Mora B, Casalone R ve ark. It is time to change thrombosis risk assessment for PV and ET? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014 Jun;27(2):121-7. doi: 10.1016/j.beha.2014.07.005. Epub 2014 Jul 18. Review.
46. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L ve ark. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):272-80. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.006. Epub 2014 Nov 15.
47. Artoni A, Bucciarelli P, Martinelli I. Cerebral thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Nov;14(11):496. doi: 10.1007/s11910-014-0496-y. Review
48. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Raskurazhev AA ve ark. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016 Sep 7;6(3):66-70.
49. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ ve ark. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):4921-8. doi: 10.1182/blood-2011-09-376517. Epub 2012 Oct 4. Review.

50. Owens CD. JAK2 V617F mutation, mesenteric vein thrombosis, and myeloproliferative disorders. *J Vasc Surg.* 2010 Jul;52(1):205-7. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.097.
51. Linnemann B, Kraft C, Roskos M, Zgouras D ve ark. Inferior vena cava thrombosis and its relationship with the JAK2V617F mutation and chronic myeloproliferative disease. *Thromb Res.* 2012 Jun;129(6):720-4. doi: 10.1016/j.thromres.2011.09.011. Epub 2011 Oct 7.
52. Chong BK, Mun D, Kang CH, Park CB, Cho WC. Essential Thrombocytosis-Associated Thromboembolism in the Abdominal Aorta. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Oct;49(5):397-400. Epub 2016 Oct 5.
53. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM ve ark. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2010 Feb;85(2):97-100. doi: 10.1002/ajh.21593.
54. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM ve ark. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica.* 2008 Mar;93(3):372-80. doi: 10.3324/haematol.12053. Epub 2008 Feb 11.
55. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev.* 2015 Jul;29(4):215-21. doi: 10.1016/j.blre.2014.12.002. Epub 2014 Dec 13. Review.
56. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jul;34(7):1341-5. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302075. Epub 2014 Apr 24. Review.

57. Jacoby D, Hajj J, Javaheri A, deGoma E, Lin A, Ahn P, Quon H. Carotid intima-media thickness measurement promises to improve cardiovascular risk evaluation in head and neck cancer patients. *Clin Cardiol.* 2015 May;38(5):280-4. doi: 10.1002/clc.22389. Epub 2015 May 11.
58. Nadeem R, Harvey M, Singh M, Khan AA ve ark. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:839582. doi: 10.1155/2013/839582. Epub 2013 Aug 27. Review.
59. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW ve ark. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 May;30(5):1014-26. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198424. Epub 2010 Feb 11. Review.
60. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT ve ark. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr;18(2):112-26. doi: 10.1093/humupd/dmr046. Epub 2011 Nov 22. Review.
61. Theocharidou E, Gossios TD, Giouleme O, Athyros VG ve ark. Carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Angiology.* 2014 Apr;65(4):284-93. doi: 10.1177/0003319713477471. Epub 2013 Feb 18. Review.
62. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg,

Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145. Epub 2012 Nov 1.

63. Acevedo M, Tagle R, Kramer V, Arnaíz P ve ark. Risk factors for a high carotid intima media thickness among healthy adults. *Rev Med Chil.* 2011 Mar;139(3):290-7. doi: /S0034-98872011000300002. Epub 2011 Aug 25. Spanish.
64. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens.* 2017 Apr 2;23:7. doi: 10.1186/s40885-017-0063-3. eCollection 2017. Re
65. .Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT ve ark. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb.* 1993 Jan;13(1):64-9.
66. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M ve ark. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Blood Press.* 2015 Apr;24(2):65-71. doi: 10.3109/00365521.2014.992185. Epub 2015 Jan 22.
67. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1818-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646596.
68. Yapei Y, Xiaoyan R, Sha Z, Li P ve ark. Clinical Significance of Arterial Stiffness and Thickness Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus: An Up-To-Date Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015 Aug 21;21:2467-75. doi: 10.12659/MSM.894693.
69. Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Savage PJ ve ark. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1998 Nov;21(11):1812-8.

70. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):609-16. Review.
71. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A ve ark. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):135-6.
72. De Stefano V, Za T, Rossi E, Fiorini A ve ark. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009 May;94(5):733-7. doi: 10.3324/haematol.13869. Epub 2009 Mar 31.
73. De Stefano V, Rossi E, Za T, Ciminello A ve ark. JAK2 V617F mutational frequency in essential thrombocythemia associated with splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Am J Hematol.* 2011 Jun;86(6):526-8. doi: 10.1002/ajh.22024.
74. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C ve ark. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res.* 2009 Jan;33(1):67-73. doi: 10.1016/j.leukres.2008.06.006.
75. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW ve ark. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2009 Sep;124(4):409-17. doi: 10.1016/j.thromres.2009.02.004.
76. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G ve ark; MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):1952-9. Epub 2007 Jul 12.



77. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C ve ark. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep; 24(9): 1574-9. doi: 10.1038/leu.2010.148. Epub 2010 Jul 15.

