



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

**POLİSİTEMİA VERA VE İZOLE HEMOGLOBİN/HEMATOKRİT  
YÜKSEKLİĞİ**

Dr. Safiye KIZIŞAR YILMAZ

UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır.

ANKARA  
2019





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

**POLİSİTEMİA VERA VE İZOLE HEMOGLOBİN/HEMATOKRİT  
YÜKSEKLİĞİ**

Dr. Safiye KIZIŞAR YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları

Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU

Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2019

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımda ve tezimin oluşma süresi boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocalarım, tez danışmanlarım Prof. Dr. İbrahim Celalettin Haznedaroğlu'na ve Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Tıp Fakültesi eğitim sürecimde uzmanlık alanı olarak İç Hastalıklarını seçmemde rol model olan ve uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan çok değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, yaşadığım tüm sıkıntılarda beni destekleyen ve yardımına koşan canım annem, babam, erkek kardeşlerim ile özellikle uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde ve tez yazım sürecinde destek ve ilgisini her daim hissettiğim biricik kız kardeşim Göksenin Kızıışar'a,

Uzmanlık eğitim sürem boyunca yaşadığım her türlü sıkıntıyı birlikte aştığımız, süreç boyunca kimi zaman ayrı yaşamak zorunda kalsak da bana olan sevgi, ilgi ve desteğiyle her zaman yanımdaymış gibi hissetmemi sağlayan biricik eşim Gökhan Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Safiye KIZIŞAR YILMAZ

ANKARA, 2019

## ÖZET

**Kızıuşar Yılmaz S. Polisitemia vera ve izole hemoglobin/hematokrit yüksekliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2019.**

Eritrositoz klinikte sık karşılaşılan bir tablodur. Polisitemia vera (PV); tromboz, kanama, lösemi/myelofibrozis transformasyonu gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabildiğinden; ekarte edilmesi gereken bir eritrositoz nedenidir. Tanıda EPO düzeyi, JAK2 analizi ve kemik iliği biyopsisi gerekmektedir. Çalışmamızda EPO, JAK2 analizi ve kemik iliği biyopsisi gibi tetkiklerin her merkezde yapılamaması ve yapılan gereksiz tetkikler sonucu artan maliyet göz önüne alınarak; hemoglobin (Hb)/hematokrit (Hct) yüksekliği saptanan hastalardan bu tetkiklerin yapılması gereken hastaları tespit etmek amaçlanmıştır. Çalışmamıza 1986-2019 arasında PV tanısı almış 72 kişi PV grubu, 2016-2019 arasında Hb/Hct yüksekliği nedeniyle değerlendirilip PV saptanmamış 330 kişi diğer Hb/Hct yüksekliği (DE) grubu olarak dahil edilmiştir. PV grubunda ortalama yaş 53,1 ( $\pm 13,2$ ) olup %56'sı erkek; DE grubunda 45,0 ( $\pm 16,9$ ) olup %81'i erkektir. PV grubunda tanıda ortalama Hb 17,2 g/dL, Hct %52,2, lökosit 13.144/ $\mu$ L, trombosit 507.444/ $\mu$ L; DE grubunda Hb 17,5 g/dL, Hct %51,6, lökosit 7.771/ $\mu$ L, trombosit 221.824/ $\mu$ L saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında PV grubunda daha sık lökositoz, trombositoz, splenomegali, arteryel-venöz tromboz, demir eksikliği ve düşük EPO düzeyi mevcuttur. ( $p < 0,05$ ). PV grubunda izole Hb/Hct yüksekliği ile başvuru oranı %19'dur. 2016-2019 arasında Hb/Hct yüksekliği saptanan hastaların %5'i PV tanısı almış, %95'i DE lehine değerlendirilmiştir. PV'li hastaların %76,4'ünde eşlik eden lökositoz/trombositoz saptanmıştır. 4 (değerlendirilen tüm hastalarda %1, PV saptananlarda ise %23,6) hasta izole Hb/Hct yüksekliğiyle başvurmuş, bunlardan 1'inde splenomegali, 1'inde demir eksikliği, 1'inde venöz tromboz saptanmış; 1'inde ek bulgu saptanmamıştır. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvurup ek bulgusu olmadan PV tanısı almış hasta oranı %0,4, ek bulgusu olanlarda %6 olarak saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda Hb/Hct yüksekliği olan hastalarda PV araştırmak için; eşlik eden lökositoz, trombositoz, splenomegali, tromboz ve demir eksikliği olup olmadığı değerlendirilmeli, bunlardan herhangi birinin saptanmadığı hastaların PV açısından tetkik edilmemesi uygun görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Lökositoz, trombositoz, splenomegali, demir eksikliği, tromboz

## ABSTRACT

**Kızışar Yılmaz S. Polisitemia vera and isolated high hemoglobin/hematocrit levels. Hacettepe University Medical School, Internal Medicine Specialty Thesis, ANKARA, 2019.** Erythrocytosis is a common finding in clinical practice. Polycythemia vera (PV) is one of the must-be-ruled-out diseases that causes erythrocytosis and life-threatening complications such as thrombosis, hemorrhage, transformation to leukemia/myelofibrosis. For diagnosis; EPO levels, JAK2 analysis and bone marrow biopsy are indicated. In our study; we aim to detect patients with high hemoglobin (Hb)/hematocrit (Hct) levels that should be examined for EPO, JAK2 analysis and bone marrow biopsy; as we consider the un-availability of these tests in all health-centers and increased costs due to unnecessary tests. 72 patients diagnosed with PV in 1986-2019 were included to our study for PV group and 330 patients examined for high Hb/Hct levels and PV ruled out in 2016-2019 were included for other high Hb/Hct (DE) group. In PV group mean age was 53,1 ( $\pm$ 13,2), 56% were males. In DE group it was 45,0 ( $\pm$ 16,9), 81% were males. At the time of diagnosis mean Hb was 17,2 g/dL, Hct was 52,2%, leukocytes were 13.144/ $\mu$ L, thrombocytes were 507.444/ $\mu$ L for PV group, mean Hb was 17,5 g/dL, Hct was 51,6%, leukocytes were 7.771/ $\mu$ L, thrombocytes were 221.824/ $\mu$ L in DE group. When both groups were compared; we detected more leukocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, thrombosis, iron deficiency and low EPO levels accompanying in PV group ( $p < 0,05$ ). Detection of isolated high Hb/Hct was 19% in PV group. In 2016-2019 among patients presenting with high Hb/Hct, 5% were diagnosed with PV and 95% were considered as DE. Leukocytosis/thrombocytosis was found in 76,4% of PV diagnosed patients. 4 (1% in all patients in study, %23,6 in PV diagnosed patients) of PV patients were applied to hospital with isolated high Hb/Hct levels; 1 of them had splenomegaly, 1 had iron deficiency and 1 had venous thrombosis. 1 had no clues pointing PV. So, we detected the ratios of PV patients with and without any findings suggesting PV other than isolated high Hb/Hct levels as %6 and 0,04% respectively. It is appropriate that; for searching PV in patients with high Hb/Hct levels, we should first examine the possibility of accompanying leukocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, thrombosis and iron deficiency; if none is detected we should not go further for PV tests.

**Keywords:** leukocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, thrombosis, iron deficiency

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>GRAFİK DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. MUTLAK ERİTROSİTOZ</b>	<b>3</b>
<b>2.2. POLİSİTEMİA VERA</b>	<b>5</b>
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. Tanım ve Epidemiyoloji	5
2.2.3. Tanıda Kullanılan Tetkikler	6
2.2.3.1. <i>JAK2 Mutasyonu</i>	6
2.2.3.2. <i>Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsisi</i>	7
2.2.3.3. <i>Serum Eritropoietin Düzeyi</i>	7
2.2.4. Klinik Bulgular	7
2.2.5. Tanı Kriterleri	10
2.2.5.1. <i>1903 Osler Tanı Kriterleri</i>	11
2.2.5.2. <i>Polistemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) Tanı Kriterleri</i>	11
2.2.5.3. <i>The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2007 Tanı Kriterleri</i>	12
2.2.5.4. <i>Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tanı Kriterleri</i>	13
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM</b>	<b>17</b>
<b>3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ</b>	<b>17</b>
<b>3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ</b>	<b>17</b>
<b>3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ</b>	<b>18</b>

<b>3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>18</b>
<b>3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ</b>	<b>19</b>
3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri	19
3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu	19
<b>3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	<b>19</b>
<b>3.7. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>21</b>
<b>4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER, BAŞVURUDAKİ LABORATUVAR BULGULARI</b>	<b>21</b>
<b>4.2. POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARIN BAŞVURU SEMPTOMLARI</b>	<b>25</b>
<b>4.3. POLİSİTEMİA VERA TANI KRİTERLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME</b>	<b>26</b>
4.3.1. Polisitemia Vera (PV) Grubu	26
4.3.2. Diğer Hemoglobin/Hematokrit Yüksekliği (DE) Grubu	26
<b>4.4. POLİSİTEMİA VERA DÜŞÜNDÜREN BULGULAR</b>	<b>27</b>
<b>4.5. İZOLE HEMOGLOBİN/HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN DETAYLI ANALİZLERİ</b>	<b>28</b>
<b>4.6. 2016-2019 YILLARI ARASINDA HEMOGLOBİN/ HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN ANALİZLERİ</b>	<b>31</b>
4.6.1. 2016-2019 Yılları Arasında Hemoglobin/Hematokrit Yüksekliği Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi	31
4.6.2. İzole Hb/Hct Yüksekliğiyle Başvuran Hastalarda Polisitemia. Vera Saptanma Oranı	32
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>47</b>
EK-1 Etik Kurul Onayı	47
EK-2 Veri Toplama Formu	48



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AML</b>	Akut miyeloid lösemi
<b>BCSH</b>	The British Committee for Standards in Haematology
<b>DE</b>	Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği
<b>EEC</b>	Endojen eritroid koloni formasyonu
<b>EPO</b>	Eritropoietin
<b>ET</b>	Esansiyel trombositoz
<b>Fe</b>	Demir
<b>FeBK</b>	Demir bağlama kapasitesi
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>Hct</b>	Hematokrit
<b>HIF2A</b>	Hypoxia inducible factor 2A
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>JAK2</b>	Janus kinaz 2
<b>KAH</b>	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KML</b>	Kronik miyeloid lösemi
<b>MCV</b>	Ortalama eritrosit hacmi
<b>MPN</b>	Miyeloproliferatif neoplazi
<b>mPV</b>	Maskeli Polisitemia Vera
<b>p<sup>32</sup></b>	Radyoaktif fosfor
<b>PMF</b>	Primer miyelofibrozis
<b>pO<sub>2</sub></b>	Parsiyel oksijen basıncı
<b>PV</b>	Polisitemia vera
<b>PVSG</b>	Polisitemia Vera Çalışma Grubu
<b>RBC</b>	Kırmızı kan hücresi
<b>SVO</b>	Serebrovasküler Olay
<b>T2DM</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>TS</b>	Transferrin saturasyonu
<b>VHL</b>	von Hippel Lindau
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.5.1. İzole Hb/Hct yüksekliği eşlik eden polisitemia vera (PV) düşündüren bulguların cinsiyete göre dağılımı.	30
Şekil 4.5.1. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran polisitemia vera (PV) hastalarının semptomlarının cinsiyete göre dağılımı.	31
Şekil 4.6.1.1. 2016-2019 yılları arasında Hb/Hct yüksekliği saptanan hastalarda polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptanma oranları.	32

**TABLO DİZİNİ**

Tablo 2.1.1. Etiyolojisine göre eritrositoz sınıflaması.	4
Tablo 2.2.5.1.1. 1903 Osler Polisitemia Vera tanı kriterleri.	11
Tablo 2.2.5.2.1. PVSG Polisitemia Vera tanı kriterleri.	12
Tablo 2.2.5.3.1. BCSH 2007 Polisitemia Vera tanı kriterleri.	13
Tablo 2.2.5.4.1. 2001 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.	14
Tablo 2.2.5.4.2. 2008 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.	15
Tablo 2.2.5.4.3. 2016 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.	16
Tablo 4.1.1. Polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği (DE) gruplarının demografik bilgileri ve başvurudaki laboratuvar bulguları.	23
Tablo 4.1.2. Polisitemia vera (PV) ve hemoglobin/hematokrit yüksekliği (DE) gruplarında eşlik eden komorbid hastalıklar.	24
Tablo 4.2.1. Polisitemia vera (PV) tanılı hastaların başvuru semptomları.	25
Tablo 4.4.1. Polisitemia vera (PV) ve hemoglobin/hematokrit yüksekliği (DE) gruplarının fenotipleri ve PV düşündürülen bulgular.	28
Tablo 4.5.1. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran polisitemia vera (PV) tanılı hastaların demografik bilgileri ve başvurudaki laboratuvar bulguları.	29
Tablo 4.6.2.1. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvurup polisitemia vera (PV) düşündürülen bulguların varlığına göre polisitemia vera ve hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptanma oranları.	33

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mutlak eritrositoz; erkeklerde hemoglobinin (Hb)  $> 16,5$  g/dL, kadınlarda Hb  $> 16$  g/dL ya da erkeklerde hematokrit (Hct)  $> \%49$ , kadınlarda Hct  $> \%48$  ya da beklenen ortalama Hb değerinden  $\%25$ 'ten fazla artmış eritrosit kütlesi olarak tanımlanmaktadır (1).

Mutlak eritrositoz etiyolojiye göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (2-4):

1. Primer: konjenital ya da edinilmiş [polisitemia vera (PV)]
2. Sekonder: konjenital ya da edinilmiş [kronik akciğer hastalığı, uyku apnesi, sağdan sola şantlar, sigara, renal arter stenozu, son dönem böbrek hastalığı, eritropoietin (EPO) salgılayan tümörler, ilaçlar gibi]
3. İdiopatik

Eritrositoz etiyolojisinde yaygın olmayan bir neden olan polisitemia vera tanımlanmış bir uyarı olmadan morfolojik olarak normal eritrosit, lökosit ve trombositler ile öncüllerinin birikimine yol açan multipotent hematopoietik kök hücreden kaynaklanan klonal bir hastalıktır (5). Yıllık insidansı  $0.01/100,000$  ve  $2.61/100,000$  arasında izlenmektedir (6).

PV'nın klinik bulguları oldukça değişkendir. Hiperviskozite semptomları, kaşıntı, organomegali sebebiyle baskı şikayetleri (karında şişkinlik, kilo kaybı gibi), tromboz, kanama bozuklukları başvuru semptomları olarak bulunabilirken, rutin kontroller sırasında tesadüfen de saptanabilmektedir. Bulgular arasında izole eritrositoz (7), lökositoz, trombositoz, organomegali ve hatta miyelofibrozis ya da bunların çeşitli kombinasyonları görülebilmektedir (2, 8).

Tanı kriterleri zaman içinde değişkenlik göstermiştir. 2016 yılındaki güncellemeye göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) polisitemia vera tanı kriterleri (1, 9) aşağıda sıralanmıştır:

Majör kriterler:

1. Erkeklerde Hb > 16,5 g/dL, kadınlarda Hb > 16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit > %49, kadınlarda hematokrit > %48 ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi
2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositlerle megakaryositik proliferasyonu içeren; her 3 seride yaşa göre hiperselülarite olması (panmyelosis)
3. JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı

Minör kriter:

1. Subnormal serum eritropoietin (EPO) seviyesi

Bu kriterlere göre 3 majör kriter ya da ilk 2 majör kriter ile minör kriterin bir arada olması ile PV tanısı konulmaktadır (1, 9).

Dünya Sağlık Örgütü 2008 PV tanı kriterlerine göre mutlak eritrositoz erkeklerde Hb > 18,5 g/dL, kadınlarda Hb > 16,5 g/dL ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi olarak tanımlanmaktaydı (10). Bazı yazarlar tarafından Hb eşliğinin 2016 tanı kriterlerinde 2008 tanı kriterlerine göre aşağı çekilmesinin yüksek normal Hb (16,5-18 g/dL) veya Hct (%49-54) değerlerine sahip kişilerde gereksiz ve maliyetli tetkiklerin (JAK2 mutasyon analizi ve EPO düzeyi) yapılmasına neden olduğu düşünülmektedir (1, 6). Yüksek normal Hb değeri olan hastalarda eşlik eden trombositoz, lökositoz, splenomegali, tromboz ya da demir eksikliği varlığında PV yönünden araştırılması uygun olabilir (6).

Bu çalışmanın amacı; JAK2 mutasyonu pozitif olarak saptanmış ve 2016 WHO kriterlerine göre PV tanısı almış olan hastaların ne kadarının izole eritrositozla başvurduğunu saptamak, ayrıca periferik kanda eritrositozla başvuran hastalarda PV tanısı için gereken ileri ve maliyetli tetkikleri hangi hastalarda yapmanın uygun olabileceğini tespit etmektir. Periferik kanda eritrositozu olan PV hastalarında klonalitenin klinikopatolojik korelasyonlarla gösterilmesi doğru tanı, tedavi ve izlem açısından yaşamsaldır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MUTLAK ERİTROSİTOZ

Eritrositoz, eritrosit sayısındaki artış demektir. Eşik değerleri zaman içinde değişiklik göstermiş olup; 2016 WHO PV tanı kriterlerine göre mutlak eritrositoz; erkeklerde hemoglobin (Hb) > 16,5 g/dL, kadınlarda Hb > 16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit (Hct) > % 49, kadınlarda Hct > %48 ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi olarak tanımlanmaktadır (1).

Eritrositoz genel olarak rutin laboratuvar tetkikleri sırasında tesadüfen saptanır. Eritrositoz saptandığında ilk önce teyit edilmelidir, bunun için tetkik en erken bir haftalık bir süreç sonunda tekrarlanır ya da hastanın geçmiş tetkiklerinde eritrositoz varlığı araştırılır. Gerçek bir eritrositoz varlığında nedenini araştırmak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrasında periferik yayma, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, demir parametreleri, abdominal ultrasonografi, EPO düzeyi gibi tetkikler istenerek ayırıcı tanıya gidilir (4).

Etiyolojisine göre eritrositoz sınıflaması Tablo 2.1.1.'de görülmektedir (2-4):

**Tablo 2.1.1.** Etiyolojisine göre eritrositoz sınıflaması.

- 
1. Rölatif eritrositoz (eritrosit kütlesi normal)
    - a. Dehidratasyon, diüretik kullanımı gibi nedenlere bağlı hemokonsantrasyon
    - b. Yüksek normal eritrosit
  2. Gerçek eritrositoz (eritrosit kütlesi artmış)
    - c. Primer eritrositoz
      - i. Konjenital
        1. Primer konjenital polisitemi
      - ii. Kazanılmış
        1. Polisitemia vera
    - d. Sekonder eritrositoz
      - i. Konjenital
        1. Von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonu
        2. 2,3-difosfoliserat mutaz eksikliği
        3. Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopati
        4. Hypoxia inducible factor – 2A (HIF2A) gen mutasyonu
        5. Prolil hidroksilaz 2 gen mutasyonu
      - ii. Kazanılmış
        1. Hipoksi ilişkili
          - a. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
          - b. Obstrüktif uyku apnesi sendromu
          - c. Sigara
          - d. Yüksek irtifa
          - e. Karbonmonoksit zehirlenmesi
          - f. Sağdan sola kardiyo-pulmoner vasküler şantlar
        2. Böbrek hastalıkları
          - a. Kronik böbrek hastalığı
          - b. Renal kistler
          - c. Hidronefroz
          - d. Renal arter stenozu
          - e. Renal transplant sonrası eritrositoz
        3. Tümörler
          - a. Feokromositoma
          - b. Serebellar hemanjiyoblastom
          - c. Renal hücreli karsinom
          - d. Hepatoselüler karsinom
          - e. Menenjiyom
          - f. Uterin leiomyom
        4. İlaçlar
          - a. Androjenler
          - b. EPO
  3. İdiyopatik eritrositoz

## 2.2. POLİSİTEMİA VERA

### 2.2.1. Tarihçe

Polisitemia vera (PV) ilk olarak 1892 yılında Vaquez tarafından tanımlanmış ve 1903 yılında Osler tarafından hastalık olarak sınıflandırılmıştır. 1910 yılında PV'deki eritrositoza sıklıkla lökositoz, trombositoz ve kemik iliğindeki tüm myeloid serilerde hiperplazinin eşlik ettiği görülmüştür. PV'nin doğal seyrinde myelofibrozise ve akut lösemiye dönüşüm ilk olarak 1935 ve 1938 yıllarında tanımlanmıştır (11).

1951 yılında Dameshek PV'yi klinik ve laboratuvar özelliklerindeki benzerlik nedeniyle kronik myeloid lösemi (KML) ve agnojenik myeloid metaplazi ile birlikte kronik myeloproliferatif hastalık olarak sınıflandırmıştır. 1967 ve 1981 yılları arasında Fialkow ve arkadaşları tarafından kronik miyeloproliferatif hastalıkların klonal kök hücre hastalığı temelinde biyolojik olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Flebotominin PV tedavisinde kullanımı 20. Yüzyılın ilk dekatında Osler tarafından önerilmiştir. 1938 yılında Lawrence tarafından intravenöz radyoaktif fosfor ( $P^{32}$ ) tedavisinin kullanımı önerilene kadar PV tedavisinde; dalak, uzun kemikler ve vertebralara eksternal radyoterapi kullanılmıştır. 1950'lerin başında alkilleyici ve antimetabolit ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır ve bu ajanların trombotik komplikasyonları azalttığı görülmüştür. İlerleyen yıllarda  $P^{32}$  ve kemoterapötik ajanların lösemiye yatkınlık yaratması tartışma yaratmıştır. Bu durum uluslararası bir Polisitemia Vera Çalışma Grubu'nun (PVSG) 1967 yılında kurulmasına neden olmuştur. PVSG'nin çalışmaları ile başlayan dönem PV'de modern çağ olarak değerlendirilebilir (11).

### 2.2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

PV multipotent hematopoietik kök hücreden köken alan; morfolojik olarak normal eritrosit, lökosit, trombosit ve bunların öncül hücrelerinin birikimiyle sonuçlanan; belli bir uyarı olmadan ve klonal olmayan hematopoezin ekarte edilmesi



sonucu tanı konulan bir klonal hastalıktır (5). WHO sınıflandırma sistemine göre PV miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) kategorisi içinde sınıflandırılmaktadır. Bu hastalıklar Janus kinaz 2 (JAK2) mutasyonu ile karakterize olup aşağıda belirtilmiştir (9, 12):

- Polisitemia vera (PV)
- Esansiyel trombositoz (ET)
- Primer miyelofibrozis (PMF)

Hastalığın etiyojisi halen net olarak bilinmemektedir (5, 13). PV çocuklarda çok nadir görülmektedir. 30 yaş altında az sayıda vaka bildirilmiştir (14). Literatürde ortalama görülme yaşı 61-70 yaş arasında (6, 14) olup; yıllık insidansı 0,01/100000 ile 2,61/100000 arasında değişmektedir (6). Her iki cinsiyetteki insidansları benzer (14) olmakla birlikte bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre bir miktar daha sık görülmektedir (11). Prevalansı yaklaşık 30/100000 olarak görülmektedir (7, 14).

### **2.2.3. Tanıda Kullanılan Tetkikler**

#### **2.2.3.1. JAK2 Mutasyonu**

İlk olarak 2005 yılında tanımlanan JAK2 mutasyonu (15) PV ile ilgili son yıllardaki en büyük gelişme olarak görülebilir (6). JAK2 endojen eritroid kolonilerin üretiminde temel role sahip (15) olan bir sitoplazmik tirozin kinazdır (16). İlk tanımlanan mutasyon JAK2V617F mutasyonudur. Ekzon 14'te 1849. nükleotidinde guaninin timine mutasyonu sonucu, 617 pozisyonunda valin yerine fenilalanin bulunmaktadır (15). Tanımlanan diğer mutasyon JAK2 ekzon 12 mutasyonudur. Bu mutasyonda ise JAK2'nin 539. pozisyonunda lösin yerine lizin bulunmaktadır (17). JAK2V617F mutasyonu vakaların yaklaşık %95'inde bulunurken, JAK2 ekzon 12 mutasyonları yaklaşık %3 vakada görülmüştür (6, 15, 17, 18).

JAK2 normalde inhibitör özelliindedir. Mutasyona uğradıktan sonra kinaz aktivitesinde artış olur, hücrelerde bulunan EPO reseptörü ile birlikte fazla eksprese

olduğu zaman EPO ile uyarılmış hücree sinyal iletiminde aktivasyon artışına yol açar. Bu fonksiyon kazanımına yol açan mutasyon PV'de progenitör hücrelerin büyüme faktörleri ve sitokinlere olan hipersensitivitesini açıklayabilir (19).

### **2.2.3.2. Kemik İliği**

Kemik iliği PV'de morfolojik olarak her zaman hiperselülerdir. Megakaryopoez; hiperselülariteye göre daha ayırt edici bir bulgudur. Hastaların çoğunda megakaryositlerin sayısında hafif/belirgin artış mevcuttur. Retikülin liflerinde artış hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülebilir (20).

### **2.2.3.3. Serum Eritropoietin Düzeyi**

Primer ve sekonder eritrositozların ayırımında EPO düzeyine bakılır. PV'nin özelliği olarak EPO düzeyi genellikle düşüktür ve tedavi sonrasında da düşük kalmaya devam etmektedir (21) fakat; düzeyinin normal olması PV'yi ekarte ettirmez. EPO düşüklüğü PV'ye spesifik olmayıp ET'de de görülebilir (8).

### **2.2.4. Klinik Bulgular**

PV'de klinik bulgular oldukça değişkendir. Hastalar asemptomatik olup rutin tetkiklerde saptanabildiği (22) gibi eritrositoz, lökositoz, trombositozun klasik bulgularıyla ya da splenomegaliye bağlı bulgularla hastaneye başvurabilirler. Hastaların bir kısmı myelofibrozis tablosu ile başvurabilmektedir (2).

Pruritus hastaları en çok rahatsız eden semptomların başında gelmektedir ve çoğunlukla akuajenik karakterdedir (2). Yaklaşık olarak %50'den fazla hastada saptanan bu bulgu tedavi sonrasında düzelmeyebilir.

Splenomegali hastaların yaklaşık %65'inde görülmektedir. Karında şişkinlik, erken doyma, kilo kaybı, portal hipertansiyon ve varis formasyonu gibi semptom ve

bulgulara yol açabilmektedir. Kontrol altına almak zor olabilir. Bazı hastalarda splenomegali ve hepatomegali de eşlik edebilir (2).

PV'de serebrovasküler olaylar, koroner arter ilişkili olaylara göre daha sık görülmektedir. Viskozite arttıkça serebral kan akımı azalmaktadır. Hiperviskoziteye bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişiklikleri, görme problemleri, kulakta çınlama, nöropati, miyopati, konfüzyon ve hatta koma görülebilir. Tedavi sonrasında semptomlar hızlı bir şekilde düzelmektedir (23).

Lökositoz hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülmektedir. Morfolojik olarak normal olup nadiren  $50 \times 10^9/L$ 'den fazladır. PV'de genelde hafif olur, çok fazla yükselmediği sürece spesifik bir tedavi gerektirmez. Lökoüstaz nedeniyle pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir (2). Lökositozun tromboz için bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (24, 25). Yine lökositozu olan hastaların yaşam beklentilerinin daha iyi olduğu ve lösemik transformasyonun daha çok görüldüğü literatürde yer bulmuştur (26).

Trombositoz hastaların yaklaşık 1/2'sinde görülmektedir. Trombosit sayısı genellikle  $500 \times 10^9/L$ 'den fazladır. Asemptomatik ise tedavi gerektirmez. Ancak oküler migren, eritromelalji ve dijital iskemi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Eğer  $1500 \times 10^9/L$ 'den fazla ise kazanılmış von Willebrand hastalığına yol açarak kanama ile komplike olabilir (2).

PV'li hastalarda yüz ve konjunktivalarda plethore görülebilmektedir. Plethore gövdede belirgin değildir. Ekstremiteler uçlarında siyanotik görünüm olabilir. PV'li hastalarla ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir.

Tromboz ve kanama PV'nin en ciddi seyreden komplikasyonları arasındadır (2). Tromboz kanamaya göre daha fazla görülmektedir (21). Tromboz; arteriyel, venöz ve mikrodolaşım sistemlerinde gelişebilir. Arteriyel sistem trombozun en sık görüldüğü yerdir (27). Arteriyel sistemde serebrovasküler ve kardiyovasküler tutulum sıktır. Serebrovasküler olaylar (geçici iskemik atak ve inme), miyokard infarktüsü ve

periferik arteriyel oklüzyon şeklinde sıklıklarına göre sıralanabilir. Venöz sistemde alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm en sık görülen trombotik olaylar olmakla birlikte PV hastalarında intraabdominal venlerde (portal, hepatik ve splenik ven) tromboz yüksek sıklıkla görülebilmektedir. Özellikle genç hastalar intraabdominal venlerde tromboza daha yatkındır. Bu nedenle abdominal venlerde tromboz ile başvuran hastaların miyeloproliferatif hastalık açısından araştırılması gereklidir. Eritromelalji mikrodolaşım sisteminin trombotik sendromu olarak tanımlanır. Ekstremitelerde uçlarındaki eritem, konjesyon ve yanma hissi gibi belirti ve bulgulara yol açabilir. Tedavi olmadığı sürece iskemi ve hatta gangrene kadar ilerleyebilen bir komplikasyondur (28). Kanama daha çok cilt ve mukozalarda olup primer hemostaz bozukluğu tablosu şeklinde görülür. Ekimoz, dişeti kanamaları, burun kanamaları, menoraji gibi semptomlara yol açar. Gastrointestinal sistem kanamaları görülebilir ve mortal seyredebilir. Çok nadiren eklem içi, kas içi ya da retroperitoneal kanama görülebilmektedir. Kazanılmış von-Willebrand hastalığına yol açabilir (28).

Post-PV miyelofibrozis PV seyrinde geç ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bilinen bir risk faktörü yoktur. PV'li hastalarda 15 yıllık miyelofibrozis gelişme ihtimali %6 olarak saptanmıştır ve insidansı 5.1/1000 kişi/yıl olarak görülmüştür (29, 30).

Lösemik transformasyon PV'de majör mortalite nedenlerinden biridir. 10 yıllık hastalık sonrasında akut myeloid lösemi (AML) görülme insidansı %5 ile %15 arasında değişmektedir ve hastalık seyrinde sıklığı giderek artmaktadır. Hangi PV hastalarının lösemik transformasyon ile komplike olacağını öngörmek zordur fakat; başlangıçta splenomegali varlığı, belirgin lökositoz, myelofibrotik özellikler ve karyotip anomalilerinin bulunması yatkınlık oluşturmaktadır (31). Özellikle tedavide kullanılan P<sup>32</sup> ve klorambusil yüksek lökomojenisite ile ilişkili bulunmuştur (31-33).

### 2.2.5. Tanı Kriterleri

Miyeloproliferatif hastalıkların klinik bulguları oldukça değişken olduğu gibi birbirleriyle de birçok benzerlik göstermektedir ve bulguları hastalık seyrinde değişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalıkların tanısının doğru konulabilmesi için tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. İlk olarak 1903'te Osler tarafından belirlenen tanı kriterleri zaman içerisinde Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG), The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grupları tarafından revize edilmiştir. En güncel tanı kriterleri 2016'da yayımlanmış olup WHO grubuna aittir.

Eritrositoz PV'nin olmazsa olmaz laboratuvar bulgusudur. 21. yüzyıl öncesinde belirlenen tanı kriterlerinde artmış eritrosit kütlesi tek başına eritrositozu tanımlamakta kullanılmıştır; fakat bu durum sintigrafik yöntemle eritrosit kütlelerinin saptanamadığı hastanelerde tanısız açıdan zorluk oluşturmuştur. Halen spesifik Hb değerleri kullanmanın artmış eritrosit kütlelerini direkt olarak yansıttığı tartışmalıdır fakat; sintigrafik yöntemlerle eritrosit kütlelerinin saptanamadığı hastanelerde kullanılması için spesifik Hb ve Hct değerleri belirlenip tanı kriterlerine eklenmiştir (8). 2016 WHO PV tanı kriterlerinde Hb ve Hct eşik değerleri ilk defa aşağıya çekilmiştir. Bu durum nedeniyle bazı yazarlar yüksek normal Hb (16,5-18 g/dL) veya Hct (%49-54) değerlerine sahip kişilerde gereksiz ve maliyetli tetkiklerin (JAK2 mutasyon analizi ve EPO düzeyi) yapılmasına neden olduğunu düşünmektedir (1, 6, 34).

2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanması PV tanısında çığır açmış olmakla birlikte PV'ye spesifik olmadığından tek başına tanı koydurucu değildir. PV hastalarının yaklaşık %95-98'inde bulunan JAK2 mutasyonu, ET ve PMF hastalarının ise yaklaşık %50'sinde bulunur (8).

Tarihsel süreçte tanı kriterleri arasında bulunan endojen eritroid koloni formasyonu (EEC) ilk olarak 1974'te tanımlanmıştır (35). Eritroid öncüllerinin semisolid in vitro ortamda kültürlerinin yapılmasına dayanan bir yöntemdir. Normalde

eritroid öncüllerinin gelişimi için kültür ortamına EPO eklenmesi gerekmektedir. MPN’de ise iki grup eritroid öncül tanımlanmış olup ilki EPO’ya ihtiyaç duyarken diğeri EPO bağımsız ya da EPO hipersensitif hücrelerden oluşmaktadır. EPO bağımsız hücreler EPO olmadan gelişebilir. Bu durum endojen eritroid koloni formasyonu (EEC) olarak adlandırılır. EEC ilk olarak PV hastalarında tanımlanmış olmasına rağmen hastaların ancak %60 civarında saptanabilmektedir (34). Ayrıca EEC normal kişilerde ve sekonder eritrositoz vakalarının bir kısmında da saptanabilmektedir (36). EEC’nin standardizasyonunun olmaması, diğere MPN’lerde de görülmesi nedeniyle spesifik olmaması ve çoğunlukla araştırma laboratuvarlarında mevcut olması nedeniyle tanısal açıdan ek yarar sağlamamaktadır (8). Bu gibi nedenlerle güncel 2016 WHO tanı kriterlerinden çıkarılmıştır.

#### **2.2.5.1. 1903 Osler Tanı Kriterleri**

PV için tarihsel süreçte ilk tanımlanan tanı kriterleri olması açısından önemlidir. Osler eritrositoz nedenlerinin fenotipik olarak benzerlikleri olmasının tanısal süreçte zorluğa yol açabileceğini düşünerek tanı kriterleri belirlemiştir. Kriterlerde lökositöz ve trombositöz olmaması dikkat çekmektedir (5). 1903 Osler tanı kriterleri tablo 2.2.5.1.1.’deki gibidir.

**Tablo 2.2.5.1.1. 1903 Osler Polisitemia Vera tanı kriterleri.**

<b>1903 Osler Tanı Kriterleri</b>
1. Eritrositoz
2. Siyanoz
3. Splenomegali

#### **2.2.5.2. Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) Tanı Kriterleri**

1970 yıllarında tanımlanan PVSG tanı kriterleri (37); bilinen ilk konsensüs sağlanmış tanı kriterleri olması ve ayrıca flebotominin tedavideki rolü ile klorambusil ve P<sup>32</sup> kullanımının lökomojenik etkilerini ortaya koyan çalışmalara yol açmış olması

nedeniyle önemlidir. Kriterleri 1903 Osler tanı kriterleriyle oldukça benzerlik göstermektedir (5). Eritrositoz tanımı için sadece eritrosit kütlelerinde artış eşik değerleri kullanılmıştır. 2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanması sonrası klinik kullanımını oldukça azalmıştır (38). Kriterler tablo 2.2.5.2.1.'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.2.5.2.1.** PVSG Polisitemia Vera tanı kriterleri.

<b>Kategori A</b>	<b>Kategori B</b>
A1: Artmış total kırmızı küre hacmi (Erkeklerde $\geq 36$ mL/kg, Kadında $\geq 32$ mL/kg)	B1: Trombositoz ( $> 400.000/\text{mL}$ )
A2: Normal arteriyel oksijen saturasyonu ( $\geq$ %92)	B2: Lökositoz ( $> 12.000/\text{mcL}$ )
A3: Splenomegali	B3: Nötrofil alkalen fosfataz $> 100$
	B4: Serum B12 $> 900$ pg/mL veya B12 bağlama kapasitesi $> 0,22$ pg/mL

A1+A2+A3 kriterlerinin birlikte bulunması ya da A1+A2 ve B kategorisinden herhangi ikisinin bulunması ile PV tanısı konulmaktadır.

### **2.2.5.3. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2007 Tanı Kriterleri**

2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanmasından sonra PVSG tanı kriterleri yeterli olmadığından BCSH grubu (39) tarafından önerilmiştir. Eritrositoz tanımında eritrosit kütlelerinde artış ile birlikte hematokrit eşik değerleri de belirlenmiştir. BCSH 2007 tanı kriterleri tablo 2.2.5.3.1.'de belirtilmiştir.

**Tablo 2.2.5.3.1.** BCSH 2007 Polisitemia Vera tanı kriterleri.**JAK2-pozitif PV\***

A1. Artmış hematokrit (erkeklerde > %52, kadınlarda > %48) ya da eritrosit kütlelerinde artış (beklenenden > %25 fazla)

A2. JAK2 mutasyonu

**JAK2-negatif PV\*\***

A1. Artmış hematokrit (erkeklerde > %60, kadınlarda > %56) ya da eritrosit kütlelerinde artış (beklenenden > %25 fazla)

A2. JAK2 mutasyonunun bulunmaması

A3. Sekonder eritrositoza yol açacak neden olmaması

A4. Palpabl splenomegali

A5. Hematopoietik hücrelerde kazanılmış genetik bir anormallik varlığı (BCR-ABL hariç)

B1. Trombositoz (Trombosit > 450 x 10<sup>9</sup>/L)

B2. Nötrofil lökositoz (Nötrofil sayısı sigara tüketmeyenlerde > 10 x 10<sup>9</sup>/L, sigara tüketenlerde > 12.5 x 10<sup>9</sup>/L)

B3. Splenomegalinin radyolojik olarak saptanması

B4. Endojen eritroid kolonileri ya da düşük serum eritropoietin düzeyi

\*2 kriterin de olması ile PV tanısı koyulmaktadır.

\*\*A1+A2+A3+ diğer A ya da iki B kriterinin varlığı ile PV tanısı koyulmaktadır.

**2.2.5.4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tanı Kriterleri****2001 Tanı Kriterleri**

WHO tanı kriterleri ilk olarak 2001 yılında yayımlanmıştır. Tanı kriterleri (40) tablo 2.2.5.4.1.'de görülmektedir.



**Tablo 2.2.5.4.1.** 2001 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.

<b>A Kriterleri</b>
1. Beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi ya da erkeklerde Hb >18,5 g/dL, kadınlarda Hb >16,5 g/dL ya da yaşa, cinsiyete ve bulunulan irtifaya göre referans aralığının > 99. persentil olması
2. Alttaki nedenler dahil sekonder eritrositozun olmaması <ol style="list-style-type: none"> <li>Ailesel eritrositozun olmaması</li> <li>Aşağıdaki nedenlere bağlı EPO yüksekliğinin olmaması           <ol style="list-style-type: none"> <li>Hipoksi (arteryel pO<sub>2</sub> ≤ %92)</li> <li>Yüksek oksijen afiniteli hemoglobin</li> <li>Budanmış EPO reseptörü</li> <li>Tümör tarafından uygunsuz EPO üretimi</li> </ol> </li> </ol>
3. Splenomegali
4. Kemik iliği hücrelerinde Philadelphia kromozomu [t(9;22)] ya da BCR-ABL füzyon geni dışında klonal genetik anormallik varlığı
5. Endojen eritroid koloni formasyonu
<b>B Kriterleri</b>
1. Trombositoz > 400 x 10 <sup>9</sup> /L
2. Lökositoz > 12 x 10 <sup>9</sup> /L
3. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid ve megakaryositik proliferasyon gösteren panmyelozis varlığı
4. Düşük serum EPO seviyesi

Hb: Hemoglobin, EPO: eritropoietin, pO<sub>2</sub>: parsiyel oksijen basıncı

İlk iki A kriteri ile birlikte diğer A kriterlerinden biri ya da B kriterlerinden herhangi ikisinin varlığı ile PV tanısı konulmaktadır.

### **2008 Tanı Kriterleri**

2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanması sonrası WHO 2001 tanı kriterlerinin çoğuna gerek kalmadığı düşünülmüş ve 2008 yılında revizyona gidilmiştir (40). 2008 tanı kriterlerinde Hb eşik değerleri ilk defa belirlenmiş ve bu değerlerin artmış eritrosit kütlesini yansıtmayı yansıtamayacağı tartışmalara yol açmıştır. Eritrositoz

tanımında Hct eşik değerlerinin olmaması tedavide Hct takibinin gerekmesi nedeniyle eleştirilene neden olmuştur. Aynı zamanda minör kriterlerden EPO düşüklüğü ve EEC kriterleri de oldukça tartışılmıştır. PV'li hastaların yaklaşık %20'sinde normal EPO düzeyleri saptanabilmesi nedeniyle tanısal açıdan EPO düşüklüğüne bu kadar güvenilmesi eleştirilmiştir (38). 2008 WHO PV tanı kriterleri (10) tablo 2.2.5.4.2.'de görülmektedir.

**Tablo 2.2.5.4.2.** 2008 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.

<b>Majör Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
1. Hemogloblin erkeklerde > 18,5 g/dL, kadınlarda > 16,5 g/dL veya eritrosit kütlelerinde mutlak artış gösteren bulgu*	1. Kemik iliği biyopsisinde hastanın yaşına göre hiperselülarite, panmiyelozis, eritroid, granülosit ve megakaryosit hiperplazisi
2. JAK2 V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu	2. Düşük serum/plazma eritropoietin düzeyi
	3. İn vitro hematopoietik kök hücre kültürlerinde anormal eritroid koloni formasyonu

\*Hemogloblin ya da hematokritin yaşa, cinsiyete ve bulunulan irtifaya göre referans aralığının > 99. persentil olması ya da Hb erkekte > 17 g/dL, kadında > 15 g/dL olup dökümente ve sürekli olarak kişinin bazal Hb değerinden > 2 g/dL olması ve bu durumunun demir eksikliği tedavisiyle ilişkisinin olmaması ya da eritrosit kütlelerinin beklenen ortalama değerden > % 25 artmış olması

Tanı için 2 majör ve 1 minör kriter ya da ilk majör kriter ile 2 minör kriterin bir arada olması gerekmektedir.

### **2016 Tanı Kriterleri**

2016 yılında WHO grubu tekrar revizyona gitmiştir. Hb eşik değerlerinin yüksek oluşu eskiden maskeli polisitemia vera (mPV) olarak tanımlanan ve WHO 2008 tanı kriterlerini Hb eşik değerleri haricinde karşılayan hasta grubuna (41) tanı konulamamasına yol açmıştır. mPV tanısının atlanması ya da sıklıkla trombositoz eşlik etmesi nedeniyle yanlışlıkla ET tanısı alması (1) sonucu optimal tedavi uygulanamaması (flebotomi gibi), aşikar PV'ye göre kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonlarının daha sık olması (42, 43), miyelofibrozis ve akut lösemiye daha

hızlı progresyon göstermesi (43, 44) gibi nedenler WHO 2016 kriterlerinde Hb eşik değerlerinin daha düşük değerlere çekilmesine neden olmuştur (1, 45). Kemik iliği morfolojik özellikleri mPV ve aşikar PV'de oldukça benzerdir (46); bu nedenle 2008'de minör kriter iken 2016'da majör kriter yapılmıştır (1). 2016 WHO PV tanı kriterleri (47) tablo 2.2.5.4.3.'te görülmektedir.

**Tablo 2.2.5.4.3.** 2016 WHO Polisitemia Vera tanı kriterleri.

<b>Majör Kriterler</b>
1. Erkeklerde hemoglobin > 16,5 g/dL, kadınlarda hemoglobin > 16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit > %49, kadınlarda hematokrit > %48 ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi
2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositlerle megakaryositik proliferasyonu içeren; her 3 seride yaşa göre hiperselülarite olması (panmyelozis)
3. JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
<b>Minör Kriter</b>
1. Subnormal serum eritropoietin (EPO) seviyesi

Bu kriterlere göre 3 majör kriter ya da ilk 2 majör kriter ile minör kriterin bir arada olması ile PV tanısı konulmaktadır.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Mevcut araştırma; PV tanısı almış olan hastalarda izole hemoglobin/hematokrit yüksekliği oranı ile izole hemoglobin/hematokrit yüksekliği nedeniyle başvuran hastalarda PV tanısı için gereken ileri ve maliyetli tetkiklerin yapılması daha uygun olan hastaları tespit etmeyi amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif kohort çalışmasıdır.

#### 3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ

Araştırmada; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne Ocak 1986 – Ocak 2019 tarihleri arasında polisitemia vera tanısı konmuş olan hastalar elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenmiş ve çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirilmiştir. Arşiv kayıtları Haziran 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında incelenerek tamamlanmıştır. PV tanılı toplam 96 hastanın verileri değerlendirilmiş, kayıtları eksik olan, tanısal açıdan karışıklık yaratmaması açısından JAK2 mutasyonu negatif olan ve PV tanısını hastanemizde almamış olan toplam 24 hasta araştırmaya dahil edilmemiştir. Kalan 72 hasta araştırmanın PV grubunu oluşturmuştur. Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubu için 2016-2019 yılları arasında polikliniğe bu bozukluk başvuran ve PV tanı kriterleri açısından değerlendirilmiş, kriterleri karşılamayıp diğer hemoglobin/hematorit yüksekliği olarak düşünülmüş toplam 330 hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

Hastalarda hemoglobin/hematokrit yüksekliği için 2016 WHO PV tanı kriterlerine göre; erkeklerde hemoglobin (Hb) > 16,5 g/dL, kadınlarda Hb > 16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit (Hct) > % 49, kadınlarda Hct > %48 eşik değerleri kullanılmıştır.

### 3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

PV grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaşından büyük olmak
- 2) WHO 2016 PV tanı kriterlerine göre Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde PV tanısı almış olan JAK2 mutasyonu pozitif olmak

PV grubu dışlanma kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) JAK2 mutasyonu negatif PV olmak
- 3) Tanılarını Hacettepe Üniversitesi dışında almış olmak
- 4) Kayıtlarda eksiklik ya da tutarsızlık olması

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubu dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaşından büyük olmak
- 2) Hb/Hct yüksekliği olan, JAK2 negatif, PV tanı kriterlerini karşılamamak

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubu dışlanma kriterleri

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) PV açısından değerlendirmesi tamamlanmamış (JAK2 mutasyon analizi, serum EPO düzeyleri ve/veya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi eksik) olmak

### 3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alınmıştır (Onay Tarihi: 11/06/2019, Proje No: GO 19/615) (EK-1).

### **3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

#### **3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri**

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini, cinsiyet ve yaş gibi sosyodemografik veriler, komorbiditeler, hemoglobin/hematokrit yüksekliği etiyojisi (PV- diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği) oluşturmaktadır. Bağımlı değişkenlerini ise hastalığın tanı anında yapılan biyokimyasal tetkikler, hastaların semptomları, splenomegali açısından yapılan değerlendirme, demir eksikliği, lökositöz, trombositöz, arteryel-venöz tromboz varlığı oluşturmaktadır.

#### **3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu**

Tetkiklerinde Hb/Hct yüksekliği saptanmış olan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları (Hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler olay), PV grubu için başvurudaki semptomları (asemptomatik, hiperviskozite semptomları, eritromelalji, organomegaliye bağlı bası semptomları, kanamaya yatkınlık, kilo kaybı, yorgunluk, terleme), tüm hastalarda hemoglobin, hematokrit, eritrosit, MCV (ortalama eritrosit hacmi), lökosit ve trombosit değerleri, JAK2 mutasyon analizleri, EPO düzeyleri, kemik iliği biyopsisi değerlendirmesi, splenomegali varlığı açısından yapılan muayene veya görüntüleme sonuçları, arteryel ve venöz tromboz varlığı, demir eksikliği anemisi açısından demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri kayıtlara eklenmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir (EK-2).

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Armonk, NY) 23. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (Standard Deviation, SD); normal

dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ise ortanca ve çeyrek değerler arası genişlik (Interquartile Range, IQR) belirtilmiştir.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna göre (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için Mann-Whitney U Testi, üç veya daha fazla bağımsız grup arasında ANOVA veya Kruskal-Wallis testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Posthoc analizler için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### **3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.

## 4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne 1986-2019 tarihleri arasında Hb/Hct yüksekliği ile başvuran, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve PV tanısıyla izlenen 72 kişi PV grubu; 2016-2019 tarihleri arasında hemoglobin/hematokrit yüksekliği nedeniyle başvurup PV tanı kriterlerini karşılamayan 330 kişi ise diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

### 4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLER, BAŞVURUDAKİ LABORATUVAR BULGULARI

PV grubunun demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları incelendiğinde hastaların 32'si (%44) kadın, 40'ı (%56) erkekti. Tanı anında kadınlarda ortalama yaş 56,3 ( $\pm 14,2$ ) yıl, erkeklerde 50,5 ( $\pm 11,8$ ) yıl, tüm hastalarda 53,1 ( $\pm 13,2$ ) yıl olarak bulundu. Kadın-erkek oranı 1/1,2 idi. Kadın hastaların tanıdaki ortalama Hb değerleri 16,9 ( $\pm 1,0$ ) g/dL, Hct değerleri %51,9 ( $\pm 4,1$ ), lökosit değerleri 14.690 ( $\pm 8.110$ ) / $\mu$ L, trombosit değerleri 541.437 ( $\pm 279.903$ ) / $\mu$ L olarak saptanırken; erkek hastaların tanıdaki ortalama Hb değerleri 17,4 ( $\pm 1,1$ ) g/dL, Hct değerleri %52,4 ( $\pm 4,2$ ), lökosit değerleri 11.907 ( $\pm 6.942$ ) / $\mu$ L, trombosit değerleri 480.250 ( $\pm 269.255$ ) / $\mu$ L olarak saptandı (Tablo 4.1.1.).

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubundaki hastaların 58'i (%19) kadın, 272'si (%81) erkekti. Hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptandığı sırada kadınlarda ortalama yaş 53,8 ( $\pm 14,4$ ) yıl, erkeklerde 43,1 ( $\pm 16,8$ ) yıl, tüm hastalarda 45,0 ( $\pm 16,9$ ) yıl olarak bulundu. Kadın-erkek oranı 1/4,6 idi. Kadın hastaların ortalama Hb değerleri 16,6 ( $\pm 0,6$ ) g/dL, Hct değerleri %49,6 ( $\pm 2,6$ ), lökosit değerleri 8.060 ( $\pm 2.551$ ) / $\mu$ L, trombosit değerleri 240.672 ( $\pm 52.294$ ) / $\mu$ L olarak saptanırken; erkek hastaların ortalama Hb değerleri 17,7 ( $\pm 0,8$ ) g/dL, Hct değerleri %52,1 ( $\pm 3,1$ ), lökosit değerleri 7.710 ( $\pm 1.670$ ) / $\mu$ L, trombosit değerleri 217.805 ( $\pm 56.359$ ) / $\mu$ L olarak saptandı (Tablo 4.1.1.).



PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği gruplarındaki tüm hastalar birbirleriyle kıyaslandığında tanıdaki ortalama yaş (sırasıyla 53,1 ve 45  $p<0,001$ ), başvuruındaki ortalama Hct (sırasıyla 52,2 ve 51,6  $p<0,001$ ), başvuruındaki ortalama MCV (sırasıyla 82 ve 87,2  $p<0,001$ ), başvuruındaki ortalama lökosit (sırasıyla 13.144 ve 7.771  $p<0,001$ ) ve başvuruındaki ortalama trombosit (sırasıyla 507.444 ve 221.824  $p<0,001$ ) değerlerinde belirgin fark görüldü. Her iki grubun başvuruındaki Hb değerleri karşılaştırıldığında Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubu lehine yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 17,2 ve 17,5  $p<0,05$ ) (Tablo 4.1.1.).

**Tablo 4.1.1.** Polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği (DE) gruplarının demografik bilgileri ve başvuru laboratuvar bulguları.

Mean ( $\pm$ SD)	PV Grubu			DE Grubu			p*
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
<b>Hasta Sayısı</b>	32 (%44)	40 (%56)	72	58 (%19)	272 (%81)	330	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanı Anında Yaş (Yıl)</b>	56,3 ( $\pm$ 14,2)	50,5 ( $\pm$ 11,8)	53,1 ( $\pm$ 13,2)	53,8 ( $\pm$ 14,4)	43,1 ( $\pm$ 16,8)	45,0 ( $\pm$ 16,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	16,9 ( $\pm$ 1,0)	17,4 ( $\pm$ 1,1)	17,2 ( $\pm$ 1,0)	16,6 ( $\pm$ 0,6)	17,7 ( $\pm$ 0,8)	17,5 ( $\pm$ 0,9)	<b>0,03</b>
<b>Hematokrit (%)</b>	51,9 ( $\pm$ 4,1)	52,4 ( $\pm$ 4,2)	52,2 ( $\pm$ 4,2)	49,6 ( $\pm$ 2,6)	52,1 ( $\pm$ 3,1)	51,6 ( $\pm$ 3,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>RBC (<math>\times 10^6/\mu\text{L}</math>)</b>	6,2 ( $\pm$ 1,0)	6,3 ( $\pm$ 1,1)	6,2 ( $\pm$ 1,0)	5,6 ( $\pm$ 0,4)	5,9 ( $\pm$ 0,5)	6,0 ( $\pm$ 2,5)	0,24
<b>MCV (fL)</b>	83,4 ( $\pm$ 7,2)	80,8 ( $\pm$ 9,3)	82,0 ( $\pm$ 8,4)	87,7 ( $\pm$ 4,3)	87,1 ( $\pm$ 4,8)	87,2 ( $\pm$ 4,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lökosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	14.690 ( $\pm$ 8.110)	11.907 ( $\pm$ 6.942)	13.144 ( $\pm$ 7558)	8.060 ( $\pm$ 2.551)	7.710 ( $\pm$ 1.670)	7.771 ( $\pm$ 1.855)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	541.437 ( $\pm$ 279.903)	480.250 ( $\pm$ 269.255)	507.444 ( $\pm$ 273.803)	240.672 ( $\pm$ 52.294)	217.805 ( $\pm$ 56.359)	221.824 ( $\pm$ 56.269)	<b>&lt;0,001</b>
<b>EPO (mIU/mL)</b>	9,3 ( $\pm$ 9,8)	6,1 ( $\pm$ 6,2)	7,1 ( $\pm$ 7,5)	20,3 ( $\pm$ 48,4)	15,8 ( $\pm$ 54,0)	16,6 ( $\pm$ 53,0)	0,35
<b>TS (%)</b>	20,0 ( $\pm$ 14,0)	24,9 ( $\pm$ 15,3)	22,8 ( $\pm$ 14,8)	24,0 ( $\pm$ 10,1)	29,0 ( $\pm$ 12,5)	28,0 ( $\pm$ 12,2)	<b>0,004</b>
<b>Fe (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	40,5 ( $\pm$ 22,7)	68,4 ( $\pm$ 45,2)	56,6 ( $\pm$ 39,6)	84,4 ( $\pm$ 38,3)	111,2 ( $\pm$ 95,4)	105,9 ( $\pm$ 87,7)	0,27
<b>FeBK (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	345 ( $\pm$ 80,0)	343,3 ( $\pm$ 62,3)	344,0 ( $\pm$ 69,6)	362,1 ( $\pm$ 60,8)	364,2 ( $\pm$ 52,9)	363,8 ( $\pm$ 54,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	48,1 ( $\pm$ 55,2)	76,0 ( $\pm$ 119,2)	64,4 ( $\pm$ 98,1)	51,8 ( $\pm$ 58,1)	71,0 ( $\pm$ 61,0)	67,4 ( $\pm$ 60,8)	<b>0,01</b>

\* Kategorik değişkenler için Ki-kare, devamlı değişkenler için ANOVA analizi kullanılmıştır.

RBC: kırmızı kan hücresi, MCV: ortalama eritrosit hacmi, EPO: Eritropoietin düzeyi, TS: Transferrin satürasyonu, Fe: Demir, FeBK: Demir bağlama kapasitesi

Hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde; 34 (%47,2) hastada hipertansiyon (HT), 11 (%15,3) hastada tip 2 diabetes mellitus (T2DM), 6 (%8,3) hastada kronik böbrek hastalığı (KBH), 13 (%18,1) hastada aterosklerotik kalp hastalığı (KAH), 5 (%6,9) hastada serebrovasküler olay (SVO)

tanıları olduğu tespit edildi (Tablo 4.1.2.). Koroner arter hastalığı tanısı olan hastalardan 3 (%4) tanesinde miyokard infarktüsü öyküsü mevcuttu.

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubunda başvuru sırasında eşlik eden komorbid hastalar incelendiğinde; 51 (%15,5) hastada HT, 21 (%6,4) hastada T2DM, 9 (%2,7) hastada KBH, 25 (%7,6) hastada KAH, 8 (%2,4) hastada SVO tanıları olduğu tespit edildi (Tablo 4.1.2.). Koroner arter hastalığı tanısı olan hastalardan 5 (%1) tanesinde miyokard infarktüsü öyküsü mevcuttu.

PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grupları komorbiditeleri açısından karşılaştırıldığında PV grubunda daha sık HT (sırasıyla %47,2 ve %15,5  $p<0,001$ ), daha sık T2DM (sırasıyla %15,3 ve %6,4  $p<0,05$ ), daha sık KBH (sırasıyla %8,3 ve %2,7  $p<0,05$ ), daha sık KAH (sırasıyla %18,1 ve %7,6  $p<0,05$ ) ve daha sık SVO (sırasıyla %6,9 ve %2,4  $p<0,05$ ) tanıları olduğu görüldü (Tablo 4.1.2.). Gruplar kendi içlerinde kadınlar ve erkekler olarak karşılaştırıldığında PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği gruplarında kadınlar ve erkekler arasında komorbiditeler açısından fark saptanmadı.

**Tablo 4.1.2.** Polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği (DE) gruplarında eşlik eden komorbid hastalıklar.

Komorbidite, n (%)	PV Grubu n=72	DE Grubu n=330	P
<b>HT</b>	34 (%47,2)	51 (%15,5)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>T2DM</b>	11 (%15,3)	21 (%6,4)	<b>0,01</b>
<b>KBH</b>	6 (%8,3)	9 (%2,7)	<b>0,02</b>
<b>KAH</b>	13 (%18,1)	25 (%7,6)	<b>0,02</b>
<b>SVO</b>	5 (%6,9)	8 (%2,4)	<b>0,049</b>

HT: Hipertansiyon, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KAH: Aterosklerotik kalp hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

## 4.2. POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARIN BAŞVURU SEMPTOMLARI

Hastaların 25 (%34) tanesinin başvuru sırasında asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan tetkikler sonucunda Hb/Hct yüksekliği olduğunun fark edildiği ve takibinde PV açısından değerlendirilerek tanı aldığı saptandı. 13 (%18) hastanın baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişiklikleri, görme problemleri, kulakta çınlama gibi hiperviskozite semptomlarıyla; 14 (%19) hastanın burun kanaması, ekimoz, dişeti kanaması gibi kanamaya yatkınlık bulgularıyla; 14 (%19) hastanın eritromelaljiyle; 22 (%30) hastanın karında şişkinlik, erken doyma gibi organomegaliye bağlı bası semptomlarıyla; 9 (%12) hastanın kilo kaybıyla, 17 (%23) hastanın halsizlik, yorgunluk gibi şikayetlerle; 11 (%15) hastanın ise terlemeyle başvurduğu görüldü. Hastalarda en sık saptanan semptomun organomegaliye bağlı bası semptomları, ikinci en sık semptomun yorgunluk olduğu saptandı. Kilo kaybı en az rastlanan başvuru semptomuydu. Hastaların başvuru semptomları Tablo 4.2.1.'de gösterilmiştir.

Kadın ve erkek PV hastaları arasında semptomlar açısından bir fark saptanmadı (Tablo 4.2.1.).

**Tablo 4.2.1.** Polisitemia vera tanılı hastaların başvuru semptomları.

Semptom, n (%)	Toplam n=72	Kadın n=32	Erkek n=40	P
<b>Asemptomatik</b>	25 (%34)	10 (%31,3)	15 (%37,5)	0,58
<b>Hiperviskozite semptomları</b>	13 (%18)	7 (%21,9)	6 (%15)	0,45
<b>Kanamaya yatkınlık</b>	14 (%19)	7 (%21,9)	7 (%17,5)	0,76
<b>Eritromelalji</b>	14 (%19)	8 (%25)	6 (%15)	0,28
<b>Organomegaliye bağlı bası semptomları</b>	22 (%30)	10 (%31,3)	12 (%30)	0,90
<b>Kilo kaybı</b>	9 (%12)	3 (%9,4)	6 (%15)	0,47
<b>Yorgunluk</b>	17 (%23)	9 (%28,1)	8 (%20)	0,42
<b>Terleme</b>	11 (%15)	4 (%12,5)	7 (%17,5)	0,55

### 4.3. POLİSİTEMİA VERA TANI KRİTERLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Araştırmada PV tanısı için en güncel tanı kriterleri olan WHO 2016 tanı kriterleri kullanıldı. Tüm hastalar kriterlere göre değerlendirilerek PV ya da diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuna dahil edildi.

#### 4.3.1. Polisitemia Vera (PV) Grubu

PV ile takipli tüm hastalar tanı aldıkları dönemdeki verileriyle WHO 2016 tanı kriterlerine göre tekrar değerlendirildi ve tanıları teyit edildi. Hastaların hepsinde dahil edilme kriterleri olarak hemoglobin/hematokrit yüksekliği ve pozitif JAK2V617F mutasyonu mevcuttu. Hastanemizde JAK2 ekzon 12 mutasyonu çalışılmadığından JAK2 ekzon 12 mutasyonu saptanan hasta yoktu. Hastanemizde EPO düzeyi referans aralığı 4,3 – 29 mIU/mL olup, EPO düzeyi < 4,3 mIU/mL olanlar düşük, aralıkta olan normal, > 29 mIU/mL olanlar yüksek EPO düzeyine sahip olarak sınıflandırıldı. Hastaların 36 (%50) tanesinde EPO düzeyinin tetkik edildiği görüldü. 36 hastanın 16'sında (%44,5) düşük, 19'unda (%52,8) normal, 1'inde (%2,7) yüksek EPO düzeyi saptandı. 46 (%64) hastaya tanı için kemik iliği biyopsisi yapılmıştı ve hepsinde miyeloid hiperplazi içeren biyopsi bulguları olduğu saptandı. 26 (%36) hastada ise tanı için kemik iliği biyopsisine gerek kalmadığı görüldü.

#### 4.3.2. Diğer Hemoglobin/Hematokrit Yüksekliği (DE) Grubu

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubundaki hastaların hepsinde hemoglobin/hematokrit yüksekliği ve negatif JAK2V617F mutasyonu dahil edilme kriteri olduğundan mevcuttu. 320 (%96) hastada normal, 10 (%4) hastada yüksek EPO düzeyi bulundu. Hastaların hepsinde hemoglobin/hematokrit yüksekliği bulunduğu, JAK2 mutasyon analizi ve EPO düzeylerinin değerlendirildiği saptandı. Hiçbir hastada tanı ekartasyonu için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisine ihtiyaç duyulmadığı ve hiçbir hastada düşük EPO düzeyi tespit edilmediği görüldü.

#### 4.4. POLİSİTEMİA VERA DÜŞÜNDÜREN BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar başvuru anında eşlik eden bulgular ve fenotiplerine göre değerlendirildi. PV tanılı 14 (%19) hastada izole Hb/Hct yüksekliği, 16 (%22) hastada eşlik eden lökositoz, 18 (%25) hastada eşlik eden trombositoz, 24 (%33) hastada eşlik eden lökositoz ve trombositoz, 8 (%11) hastada arteryel tromboz, 23 (%31) hastada venöz tromboz, 47 (%65) hastada splenomegali ve 17 (%23) hastada demir eksikliği saptandı. Hastaların 16 (%22) tanesinde düşük EPO düzeyi saptandı (Tablo 4.4.1).

Diğer Hb/Hct yüksekliği grubu incelendiğinde 308 (%93,4) hastada izole Hb/Hct yüksekliği, 21 (%6,3) hastada eşlik eden lökositoz, 1 (%0,3) hastada eşlik eden trombositoz, 13 (%4) hastada arteryel tromboz, 11 (%3,3) hastada venöz tromboz, 9 (%2,7) hastada splenomegali ve 23 (%6,9) hastada demir eksikliği saptandı. Hastaların hiçbirinde Hb/Hct yüksekliğine lökositoz ve trombositozun birlikte eşlik etmediği görüldü. Hastaların hiçbirinde EPO düşüklüğü olmadığı tespit edildi. (Tablo 4.4.1)

PV ve diğer Hb/Hct yüksekliği grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında PV grubunda diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuna göre daha sık eşlik eden lökositoz (sırasıyla %22 ve %6,3  $p<0,001$ ), daha sık eşlik eden trombositoz (sırasıyla %25 ve %0,3  $p<0,001$ ), daha sık eşlik eden lökositoz ve trombositoz birlikteliği (sırasıyla %33 ve %0  $p<0,001$ ), daha sık splenomegali (sırasıyla %65 ve %2,7  $p<0,001$ ), daha sık arteryel tromboz (sırasıyla %11 ve %4  $p<0,05$ ), daha sık venöz tromboz (sırasıyla %31 ve %3,3  $p<0,001$ ), daha sık demir eksikliği (sırasıyla %23 ve %6,9  $p<0,001$ ) ve daha sık düşük EPO düzeyi (sırasıyla %22 ve %0  $p<0,001$ ) eşlik ettiği görüldü. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle prezentasyon ise diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubunda PV grubuna göre belirgin olarak daha sık saptandı (sırasıyla %93,4 ve %19  $p<0,001$ ) (Tablo 4.4.1.).

**Tablo 4.4.1.** Polisitemia vera (PV) ve diğ er hemoglobin/hematokrit yüksekli ğ i (DE) gruplarının fenotipleri ve polisitemia vera d ũ ũ ũ nd ũ ren bulgular.

n, (%)	PV Grubu	DE Grubu	P
<b>İ zole Hb/Hct yüksekli ğ i</b>	14 (%19)	308 (%93,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>L ökositoz (≥10.000/mm<sup>3</sup>)</b>	40 (%22)	21 (%6,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trombositoz (≥400.000/mm<sup>3</sup>)</b>	38 (%25)	1 (%0,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>L ökositoz ve trombositoz</b>	24 (%33)	0 (%0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Arteriyel tromboz</b>	8 (%11)	13 (%4)	<b>0,02</b>
<b>Venöz tromboz</b>	23 (%31)	11 (%3,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Splenomegali</b>	47 (%65)	9 (%2,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>D ũ ũ ũ k EPO d ũ zeyi</b>	16 (%22)	0 (%0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Demir eksikli ğ i</b>	17 (%23)	23 (%6,9)	<b>&lt;0,001</b>

EPO: Eritropoietin

#### 4.5. İ ZOLE HEMOGLOBİN/HEMATOKRİT Y ũ KSEKLİ Ğ İ İ LE BA Ő VURAN HASTALARIN DETAYLI ANALİZLERİ

İ zole hemoglobin/hematokrit yüksekli ğ i ile ba Ő vuran PV tanılı hastaların 5'i kadın, 9'u erkekti. Tanı anında kadınlarda ortalama ya Ő 49,6 (±12,6) yıl, erkeklerde 43,6 (±10,9) yıl, t ũ m hastalarda 45,7 (±11,4) yıl olarak bulundu. Kadın-erkek oranı 1/1,8 idi. Kadın hastaların tanıdaki ortalama Hb de ğ erleri 17,1 (±1,0) g/dL, Hct de ğ erleri %51,1 (±3,4), l ökosit de ğ erleri 6.320 (±1.943) /µL, trombosit de ğ erleri 245.800 (±80.166) /µL olarak saptanırken; erkek hastaların tanıdaki ortalama Hb de ğ erleri 17,8 (±1,0) g/dL, Hct de ğ erleri %52,9 (±4,3), l ökosit de ğ erleri 6.911 (±1.437) /µL, trombosit de ğ erleri 278.333 (±57.010) /µL olarak saptandı. Tablo

4.5.1.'de hastaların demografik bilgileri ve başvuru laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

İzole hemoglobin/hematokrit yüksekliği ile başvuran erkek ve kadın PV hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında birbirlerine göre Hb, Hct, lökosit, trombosit, EPO düzeyleri, RBC, MCV, ferritin, TS, Fe, FeBK açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5.1.).

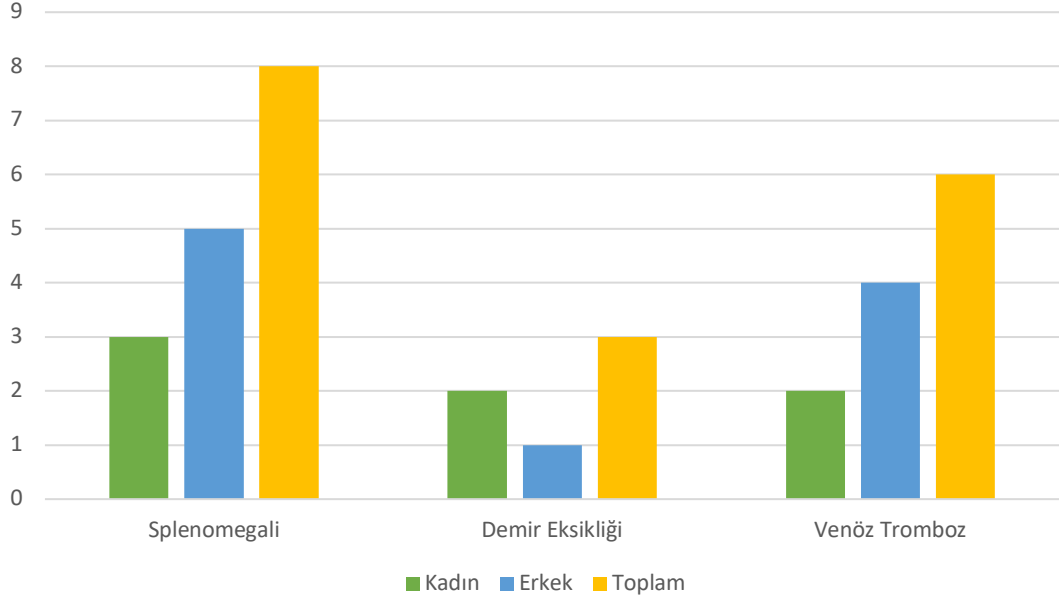
**Tablo 4.5.1.** İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran polisitemia vera (PV) tanılı hastaların demografik özellikleri ve başvuru laboratuvar bulguları.

Mean, ( $\pm$ SD)	Kadın n=5	Erkek n=9	Toplam n=14	P
<b>Tanı Anında Yaş (Yıl)</b>	49,6 ( $\pm$ 12,6)	43,6 ( $\pm$ 10,9)	45,7 ( $\pm$ 11,4)	0,87
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	17,1 ( $\pm$ 1,0)	17,8 ( $\pm$ 1,0)	17,5 ( $\pm$ 1,0)	0,97
<b>Hematokrit (%)</b>	51,1 ( $\pm$ 3,4)	52,9 ( $\pm$ 4,3)	52,3 ( $\pm$ 4,0)	0,3
<b>RBC (<math>\times 10^6/\mu\text{L}</math>)</b>	5,8 ( $\pm$ 0,9)	6,2 ( $\pm$ 1,4)	6,1 ( $\pm$ 1,3)	0,38
<b>MCV (fL)</b>	85,5 ( $\pm$ 6,2)	80,4 ( $\pm$ 8,4)	82,5 ( $\pm$ 7,7)	0,6
<b>Lökosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	6.320 ( $\pm$ 1.943)	6.911 ( $\pm$ 1.437)	6.700 ( $\pm$ 1.587)	0,25
<b>Trombosit (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	245.800 ( $\pm$ 80.166)	278.333 ( $\pm$ 57.010)	266.714 ( $\pm$ 65.109)	0,37
<b>EPO (mIU/mL)</b>	12,9 ( $\pm$ 14,4)	10,2 ( $\pm$ 7,3)	11,1 ( $\pm$ 9,6)	0,18
<b>TS (%)</b>	22,0 ( $\pm$ 18,3)	23,3 ( $\pm$ 8,6)	22,9 ( $\pm$ 11,6)	0,15
<b>Fe (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	47,5 ( $\pm$ 22,8)	72,4 ( $\pm$ 34,2)	64,7 ( $\pm$ 32,5)	0,11
<b>FeBK (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	356,5 ( $\pm$ 105,2)	307,0 ( $\pm$ 65,0)	322,2 ( $\pm$ 78,4)	0,41
<b>Ferritin (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	35,6 ( $\pm$ 43,7)	130,4 ( $\pm$ 191,8)	101,2 ( $\pm$ 164,5)	0,17

RBC: kırmızı kan hücresi, MCV: ortalama eritrosit hacmi, EPO: Eritropoietin düzeyi, TS: Transferrin saturasyonu, Fe: Demir, FeBK: Demir bağlama kapasitesi



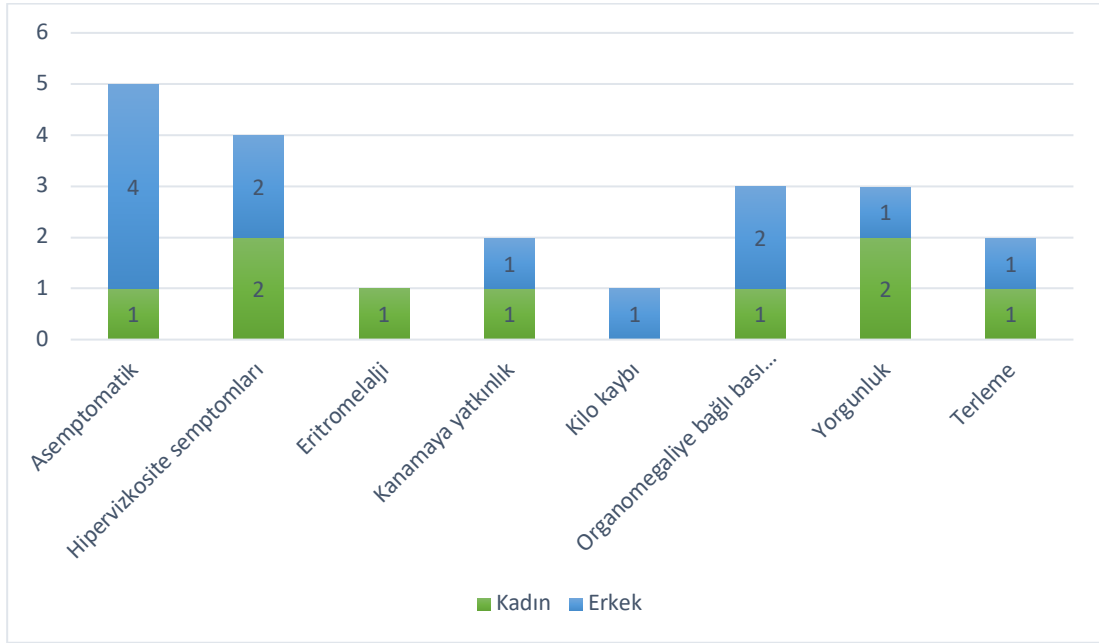
İzole hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptanan hastalar tek tek incelendiğinde; bu hastaların 8 (%57,1) tanesine splenomegali, 6 (%42,9) tanesine venöz tromboz, 3 (%21,4) tanesine demir eksikliği etmekteydi. Hastaların hiçbirinde arteriyel tromboz saptanmadı. İzole Hb/Hct yüksekliğine eşlik eden, PV düşündürülen bulguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.5.1.'deki gibidir.



**Şekil 4.5.1.** İzole Hb/Hct yüksekliğine eşlik eden, polisitemia vera (PV) düşündürülen bulguların cinsiyete göre dağılımı.

Hastalar komorbiditeleri açısından incelendiğinde; 2 (%14,3) tanesinde HT, 1 (%7,1) tanesinde T2DM mevcuttu. Hastaların hiçbirinde KBH, KAH ve SVO tanısı yoktu.

Hastalar semptomları açısından değerlendirildiğinde; 14 hastanın 5 (%35) tanesi asemptomatikti. Semptomatik olan hastaların 4 (%28,6) tanesinde hiperviskozite semptomları, 1 (%7,1) tanesinde eritromelalji, 2 (%14,3) tanesinde kanamaya yatkınlık, 1 (%7,1) tanesinde kilo kaybı, 3 (%21,4) tanesinde organomegaliye bağlı bası semptomları, 3 (%21,4) tanesinde yorgunluk, 2 (%14,3) tanesinde terleme şikayetleri olduğu tespit edildi. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran PV hastalarının semptomlarının cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.5.2.'de gösterilmiştir.

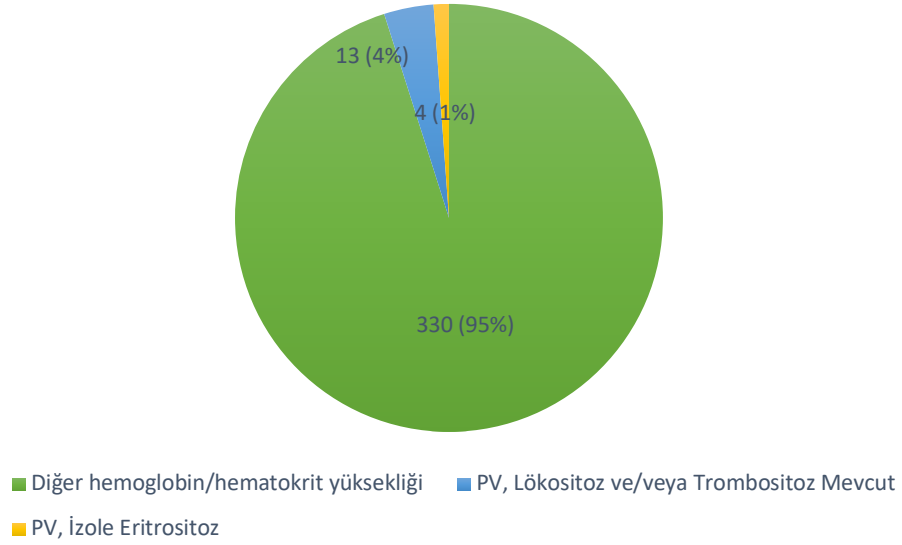


**Şekil 4.5.2.** İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran polisitemia vera (PV) hastalarının semptomlarının cinsiyete göre dağılımı.

#### 4.6. 2016-2019 YILLARI ARASINDA HEMOGLOBİN/HEMATOKRİT YÜKSEKLİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN ANALİZLERİ

##### 4.6.1. 2016-2019 Yılları Arasında Hemoglobin/Hematokrit Yüksekliği Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuna dahil edilen tüm hastalar hastanemize 2016-2019 tarihleri arasında başvurmuştu. Bu süre içinde izole Hb/Hct yüksekliğiyle başvurup PV tanısı almış hasta oranını saptamak için belirtilen sürede değerlendirilmiş olan tüm hastalar ayrı bir grup olarak tekrar değerlendirildi. 2016-2019 tarihleri arasında toplam 347 hastada Hb/Hct yüksekliği saptandığı ve PV tanısı için JAK2 mutasyon analizi ve EPO düzeylerinin tetkik edildiği görüldü. Bu süre içinde başvuran hastalardan 17 (%5) tanesine PV tanısı konmuştu. Bu hastalardan sadece 4 (%1) tanesinin izole Hb/Hcy yüksekliğiyle başvurduğu görüldü. 13 (%4) hastada ise eşlik eden lökositoz, trombositoz veya her ikisinin birlikte bulunduğu görüldü. 330 (%95) hasta ise diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak değerlendirilmişti (Şekil 4.6.1.).



**Şekil 4.6.1.1.** 2016-2019 yılları arasında Hb/Hct yüksekliği saptanan hastalarda polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptanma oranları.

Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak değerlendirilmiş 330 hastadan 308 (%93,4) tanesinde izole Hb/Hct yüksekliği tespit edildi. 308 hastanın 12 (%3,8) tanesinde arteriyel tromboz, 9 (%2,9) tanesinde venöz tromboz, 9 (%2,9) tanesinde splenomegali ve 21 tanesinde (%6,8) demir eksikliği saptandı. Bu bulgulardan herhangi birinin mevcut olduğu hasta sayısı 48 (%15)'di. 260 (%85) hastada ise izole Hb/Hct yüksekliğine eşlik eden PV düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmadı.

#### **4.6.2. İzole Hb/Hct Yüksekliğiyle Başvuran Hastalarda Polisitemia Vera Saptanma Oranı**

İzole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup PV tanısı alan 4 hasta tek tek incelendiğinde hastalardan 1'inde splenomegali, 1'inde venöz tromboz, 1'inde demir eksikliği saptandı. Sadece 1 hastada PV düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmadı.

İzole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup, eşlik eden PV düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmadan PV tanısı almış olan 1 hasta, PV tanı kriterlerini karşılamayıp diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak kabul edilmiş 260 hastanın mevcut

olduğu görüldü. Çalışmamızda izole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup eşlik eden PV düşündürecek herhangi bir bulgu olmadan PV tanısı almış hasta oranı yaklaşık olarak %0,4 tespit edildi (Tablo 4.6.2.1.).

İzole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup PV düşündürecek en az bir bulgunun eşlik ettiği hastalar incelendiğinde toplam 51 hasta saptandı. Bu hastalardan 3 (%6) tanesinin PV tanısı aldığı, 48 (%94) tanesinin ise diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak değerlendirilmiş olduğu görüldü. Çalışmamızda izole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup eşlik eden en az bir PV düşündürecek bulgusu olan hastalarda PV tanısı almış hasta oranı %6 olarak tespit edildi. (Tablo 4.6.2.1.).

Çalışmamıza göre izole Hb/Hct yüksekliği ile başvurup PV düşündüren bulgular olmadan PV saptanan hasta oranı ile PV düşündüren bulgulardan en az birinin olduğu hastalarda PV saptanma oranı birbirleriyle karşılaştırıldığında eşlik eden bulgu olması halinde PV saptanma sıklığının belirgin olarak artmış (sırasıyla %0,4 ve %6  $p<0001$ ) olduğu tespit edildi (Tablo 4.6.2.1.).

**Tablo 4.6.2.1.** İzole Hb/Hct yüksekliği yle başvurup polisitemia vera (PV) düşündüren bulguların varlığına göre polisitemia vera (PV) ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği saptanma oranları.

n, (%)	PV düşündürecek bulgu yok	PV düşündürecek en az bir bulgu mevcut	P
PV	1 (%0,4)	3 (%6)	<0,001
Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği	260 (%99,6)	48 (%94)	<0,001

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; Hb/Hct yüksekliği ile başvuran hastalarda polisitemia vera (PV) tanısında kullanılan EPO, JAK2 mutasyon analizi ve kemik iliği biyopsisi gibi tetkiklerin her sağlık kuruluşunda yapılamaması nedeniyle hastaların ileri bir merkeze yönlendirilmesine yol açması ve hastalara gereksiz yapılan tetkikler sonucu artan maliyet göz önüne alınarak; izole Hb/Hct yüksekliği ile başvuran hastalarda PV tanısı alma oranını saptamak ve Hb/Hct yüksekliği saptanan hastalardan hangilerinde bahsi geçen tetkiklerin yapılması gerektiğini tespit etmek amaçlanmıştır. Çalışmamız sonucunda PV şüphelendiren bulgusu olmayan, sadece izole Hb/Hct yüksekliği olan hastalarda %0,4; PV şüphelendiren bulgulardan en az birinin eşlik ettiği izole Hb/Hct yüksekliği olan hastalarda ise %6 oranında PV saptanmıştır. Bu oranlar birbirleriyle karşılaştırıldığında; eşlik eden bulgu olması halinde PV saptanma sıklığının belirgin olarak artmış ( $p<0001$ ) olduğu bulunmuştur. Bulgumuza yönelik literatür incelendiğinde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

MPN grubu bir hastalık olan PV'nin, grubun diğer hastalıkları ET ve PMF ile klinik açıdan benzerlik göstermesi nedeniyle tanısının doğru konulabilmesi için tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuş olup; tarihsel süreçte farklı gruplar (Osler, PVSG, BCSH, WHO) tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. Tanı kriterlerinden en çok mutlak eritrositozun tanımı açısından problem yaşanmıştır. Geçmişte tanımlanan kriterlerde mutlak eritrositoz daha çok eritrosit kütlelerinde artış ile tanımlanmış olup birçok hastanede eritrosit kütlelerinde artışın değerlendirilememesi nedeniyle zamanla mutlak eritrositozu tanımlamak için Hb ve Hct eşik değerleri kullanılmaya başlanmıştır; fakat belirlenen Hb ve Hct eşik değerleri sıklıkla tartışmalara yol açmıştır. Süreç içinde farklı eşik değerleri belirlenmiş olup 2016 yılında güncellenen WHO grubunun tanı kriterleri; belirlediği daha düşük Hb ve Hct eşik değerleri nedeniyle eleştirilere maruz kalmıştır. Düşük Hb ve Hct eşik değerlerinin çok daha fazla sayıda hastada gereksiz JAK2 mutasyon analizi, EPO ve kemik iliği biyopsisi yapılmasına yol açacağı öngörülebilir (1, 6, 34). Bu durumdan yola çıkarak ve bulgularımız ışığında; mutlak eritrositozla başvuran hastalarda PV tanısı araştırmadan önce PV'ye eşlik eden bulguların varlığını araştırmak daha uygun olabilir.

PV tanılı hastalarda çalışmamıza göre ortalama lökosit ve trombosit sayıları diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastaları karşılaştıran bir çalışma bulunmuştur. Thiele ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada (20); eritrositozla başvuran PV tanılı hastalarda ortalama lökosit, trombosit sayılarının ve dalak boyutunun diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği tanılı hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarının benzer olması beklendiği gibi PV tanılı hastalara daha sık lökositoz, trombositoz, splenomegali eşlik etmesi sonucu görülmüştür.

Çalışmamızda PV tanılı hastalarda %22 oranında eşlik eden lökositoz, %25 oranında eşlik eden trombositoz, %33 oranında Hb/Hct yüksekliğine eşlik eden lökositoz ve trombositoz, %11 oranında arteriyel tromboz, %31 oranında venöz tromboz, %65 oranında splenomegali ve %23 oranında demir eksikliği tespit edilmiş; bu bulgular diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuyla karşılaştırıldığında PV grubunda diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuna göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Literatürde bilindiği kadarıyla benzer nitelikte yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Brodmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (48) PV hastalarında ortalama lökosit ve trombosit değerleri yüksek bulunmuş, hastaların %40'ında splenomegali görülmüştür. Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (49) PV tanılı hastaların %16'sında tanıda arteriyel tromboz, %7,4'ünde venöz tromboz, %36'sında splenomegali, %49'unda lökositoz, %53'ünde trombositoz saptanmıştır. Berglund ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (7) ile Berlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma incelendiğinde (8) PV tanısı alan hastaların sırasıyla %17 ve %0'ında izole eritrositoz, %29 ve %13'ünde eritrositoza eşlik eden lökositoz, %16 ve %30'unda eritrositoza eşlik eden trombositoz, %38 ve %57'sinde eritrositoza eşlik eden lökositoz ve trombositoz ve %58 ve %70'inde splenomegali saptanmıştır. Çalışmamızda PV tanılı hastalarla diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastaların karşılaştırmasında tromboz haricindeki verilerde literatürle benzer bulgular saptanmıştır. PV tanılı hasta grubumuzda literatürdeki bulguların aksine venöz tromboz arteriyel tromboza göre daha sık görülmüştür. Çalışmamızda hastaların periferik arter hastalığı ve geçici

iskemik atak öykülerine yönelik verilere ulaşılamamıştır. Hastalarımızda venöz trombozun arteriyel tromboza göre daha sık görülmesi arteriyel trombozla ilgili kayıtlarda hastaların periferik arter hastalığı tanılarının ve geçici iskemik atak öyküleri olup olmadığının bilinmemesiyle ilişkili olabilir.

Serum EPO düzeyi primer ve sekonder eritrositoz ayırımında kullanılan bir tetkiktir. PV hastalarında düzeyinin düşük olması beklenmekle birlikte normal olması PV'yi ekarte ettirmemektedir (20). Çalışmamızda PV tanılı hastaların %50'sinde EPO düzeyinin tetkik edildiği görülmüştür. EPO düzeyleri tetkik edilen PV tanılı hastaların %44,5'inde düşük, %52,8'inde normal ve %2,7'sinde yüksek saptanmıştır. Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak değerlendirilen hastalarda ise %96'sında normal, %4'ünde yüksek EPO düzeyleri mevcuttur. Literatür incelendiğinde; bir çalışmada PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastaların EPO düzeylerinin karşılaştırıldığı görülmüştür. Lupak ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada PV tanılı hastaların %68'inde düşük, %32'sinde normal; sekonder eritrositozlu hastaların %4'ünde düşük, %71,1'inde normal ve %24,9'unda yüksek EPO düzeyleri saptanmıştır. Çalışmamızda PV hastalarında daha az oranda düşük EPO düzeyi saptanmış olması tüm hastalarımızın EPO düzeyinin bilinmemesinden veya hastalarda altta yatan EPO üretimini tetikleyen etiyolojilerin (EPO üreten tümör, kronik hipoksi, obezite, sigara kullanımı, dehidratasyon gibi) varlığından kaynaklanıyor olabilir. Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalardaki EPO düzeylerinin daha sıklıkla normal düzeylerde oluşu literatürdeki verilerle örtüşmemekle birlikte; diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalarda normal EPO düzeyi saptanabildiğinden bu farklılık klinik açıdan önem arz etmeyebilir. Bu bulgu hasta sayısının azlığı, EPO düzeyi çalışılan kitlerin farklı olması, laboratuvar referans değerlerinin farklı olması gibi parametrelerden etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızda hastaların yarısında EPO düzeyinin tetkik edilmediği ve bu nedenle tanı için kemik iliği biyopsisi yapılma sıklığının yüksek olduğu (%64) görülmüştür. 2016 WHO PV tanı kriterlerine göre PV tanısı için kemik iliği biyopsisi yapılması şart değildir. Bu nedenle invazif bir yöntem olması nedeniyle kemik iliği biyopsisi yerine EPO düzeylerinin öncelikle tetkik edilmesi daha uygun olabilir.

PV'de arteriyel trombozlar venöz trombozlara göre daha sık görülmektedir (28). Bu nedenle kardiyovasküler riski artıran komorbiditelerin eşlik etmesi özellikle arteriyel tromboz sıklığını daha da artırabilir. Çalışmamızda PV tanılı 72 hastada tanı anında %47,2 oranında HT, %15,3 oranında T2DM, %8,3 oranında KBH, %18,1 oranında KAH, %6,9 oranında SVO tanısı olduğu görülmüştür. HT, T2DM, KAH, SVO ve KBH gibi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran hastalıkların PV tanılı hastalarda diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalara göre belirgin olarak daha sık olduğu saptanmıştır. Literatürde PV ve diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastaların komorbiditeler açısından karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. PV tanılı hastalarda eşlik eden komorbiditelerin yer aldığı çalışmalardan Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (49); PV tanısı olan 1545 hastanın %8,4'ünde T2DM, %46'sında HT saptanmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında yapılan tez çalışması sonucunda (51); PV tanılı 155 hastanın başvuru sırasında %69'una HT, %12'sine T2DM, %26'sına KAH eşlik ettiği saptanmıştır. Hastalarımızdaki HT saptanma oranı Tefferi ve arkadaşlarının saptadığı oranla benzer, ülkemizdeki çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur. T2DM açısından ise ilk çalışmaya göre daha yüksek, ülkemizdeki çalışmayla benzer bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar araştırma grubunun hasta sayıları arasındaki fark sonucu ortaya çıkmış olabilir. Bu hastaların PV dolayısıyla halihazırda artmış olan tromboz yükleri de göz önüne alınarak PV tanısı olmayanlara göre daha sık aralıklarla takip edilip özellikle değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin daha agresif şekilde yönetilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda hastaların kadınlarda ortalama PV tanı alma yaşı 56,3 yıl, erkeklerde 50,5 yıl ve tüm hastalarda 53,1 yıl olarak saptanmıştır. PV daha çok ileri yaşlarda tanı alan bir hastalıktır (14). Literatür incelendiğinde Tefferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (49); PV tanılı hastaların tanıdaki ortalama yaşı kadınlarda 62, erkeklerde 59, tüm hastalarda 61 olarak bulunmuştur. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde yapılan tez çalışmasında (51); hastaların tanıdaki ortalama yaşı kadınlarda 56, erkeklerde 51 ve tüm hastalarda 53 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucuna göre hastalarımızın literatürdeki verilere göre 5-10 yıl kadar daha erken yaşta tanı aldığı görülmüştür. Bulgularımız ülkemizde yapılmış olan



çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir. Ülkemizde yapılmış bu iki çalışmada hastaların tanıdaki yaşlarıyla ilgili benzer sonuçlar saptanması; Türk popülasyonunda PV'nin daha genç yaşlarda kliniğe başvurduğunu düşündürebilir. Bu durum aynı zamanda iki merkezin de üçüncü basamak sağlık hizmeti vermesi ve daha komplike hastaların yönlendirilmesi sonucunda görülmüş olabilir. Bulguların Türk toplumuna genellenebilmesi için daha kapsamlı ve çok merkezli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PV tanılı hastalarda kadın-erkek oranı 1/1,2 olarak saptanmıştır. Literatürde genel olarak kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görüldüğü bildirilmekle birlikte (14) PV ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda PV'nin erkek hastalarda kadınlara göre bir miktar daha sık olduğu belirtilmiştir (11).

PV klinik açıdan değişken seyre sahip bir hastalık olup; hastalar herhangi bir semptom eşlik etmeden başka nedenlerde yapılan tetkiklerde fark edilen eritrositoz sonucunda tanı alabildiği gibi, hastaların hastaneye başvurusuna yol açabilen semptomlar bulunabilmektedir. Çalışmamızda hiperviskozite semptomları %18, organomegaliye bağlı bası semptomları %30, kilo kaybı %12, yorgunluk %23 ve terleme %15 oranında saptanmıştır. Semptomların detaylı olarak belirtildiği çalışmalardan Scherber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (52); PV'de yorgunluk %91, karın ağrısı %43, erken doyma %62, baş ağrısı %51, baş dönmesi %52, konsantrasyon problemleri %61, terleme %57, kilo kaybı %36 oranında görülmüştür. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde yapılan tez çalışmasında (51); yorgunluk %35, karın ağrısı %8,5, baş ağrısı %42,5, baş dönmesi %18, terleme %25, kilo kaybı %11 oranında tespit edilmiştir. Hastalarımızda semptomların daha az oranda görülmesinin nedeninin çalışmanın retrospektif yapıda olması sonucu veri eksikliği olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonucundaki bulgularımız ışığında, WHO 2016 PV tanı kriterlerinde aşağı çekilen Hb ve Hct eşik değerlerinin oldukça fazla sayıda hastanın eritrositoz nedeniyle PV açısından tetkik edilmesine yol açabileceğinden; öncelikle hastalarda lökositoz, trombositoz, arteryel-venöz tromboz, splenomegali ve demir

eksikliği varlığını araştırmak, herhangi birinin saptanması durumunda hastayı PV açısından tetkik etmek uygun olacaktır. Bu bulgudan yola çıkararak izole Hb/Hct ykseklėi olan hastalarda PV tanısı araştırmak için aceleci davranmamak gerektiğini, eşlik eden bulgular açısından hastayı değerlendirdikten sonra PV dşdren bulgu saptanması durumunda EPO ve JAK2 mutasyon analizi yapılmasını özellikle birinci basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlarda çalışan hekimlere önermekteyiz. Böylece eşlik eden bulguları olup PV tanısı alma ihtimali daha yüksek olan hastalar hematoloji uzmanlarına yönlendirilebilir ve maliyet-etkin bir yol izlenebilir.

Çalışmamızın ne çıkan bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif yapıda olması ve hasta kayıtlarının eksikliği en önemlileri olarak göze çarpmaktadır. Kayıtlardaki eksiklik ya da ilgili tetkiklerin tanı zamanında istenmemiş olması nedeniyle özellikle PV tanılı hastaların semptomlarında ve EPO düzeylerinde; PV ve diğer hemoglobin/hematokrit ykseklėi grubunun demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerinde eksiklikler mevcuttur. Bir diğer önemli kısıtlılık hastanemizde JAK2 mutasyon analizinde sadece JAK2V617F mutasyonunun alışlabilmesidir. Çalışmamızda izole Hb/Hct ykseklėi ve eşlik eden PV dşdren bulgusu olan 51 hastada 3 (%6) hasta PV tanısı almış olup; hastanemizde JAK2 ekzon 12 mutasyon analizi yapılamaması nedeniyle özellikle bu hastalarda PV tanısı atlanmış olabilir. Literatürde PV hastalarında hemen her zaman kemik iliğinde hiperselülarite saptandığı bildirildiği için (20) bu hastalara kemik iliği biyopsisi yapılması uygun olabilir.

Miyeloproliferatif hastalıklarda yeni nesil dizileme yöntemleriyle genomik analizlerin yapılıp; klonalite ile klinik miyeloproliferatif hastalık bulgularının karşılaştırılması tanı, tedavi ve izlem açısından güncel araştırma konuları arasındadır. İleri deneysel ve klinik çalışmalarla miyeloproliferatif hastalėı olan hastaların taranması ve hastalıklarının moleküler temellerinin ortaya konması konu ile ilgili bilgilerimizi pekiştirecektir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eritrositoz klinikte hekimlerin karşısına sık çıkan bir problem olup; bu hastalarda en çok dikkat edilmesi gereken durum hayatı tehdit edici komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle PV ekartasyonudur. Her merkezde JAK2 mutasyon analizi, EPO düzeyi ya da kemik iliği biyopsisi imkanı olmaması gibi nedenler sonucu PV araştırılması gereken hastaların seçilmesi ve gereksiz tetkiklerin yapılmaması hem maliyeti hem de iş yükünü azaltması nedeniyle önemlidir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Çalışmamız sonucunda PV düşündürülen bulgusu olmayan, sadece izole Hb/Hct yüksekliği olan hastalarda %0,4; PV şüphelendiren bulgulardan en az birinin eşlik ettiği izole Hb/Hct yüksekliği olan hastalarda ise %6 oranında PV saptanmıştır. Bu oranlar birbirleriyle karşılaştırıldığında; eşlik eden bulgu olması halinde PV saptanma sıklığının belirgin olarak artmış ( $p<0001$ ) olduğu bulunmuştur.
2. PV; Hb ve Hct değerlerinden bağımsız olarak genellikle eşlik eden lökositöz, trombositöz, splenomegali, arteryel-venöz tromboz ve demir eksikliği bulgular varlığında daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu bulgular PV düşündürülen bulgular olarak ele alınmış olup; bu bulgulardan en az birinin eşlik ettiği Hb/Hct yüksekliği saptanan bir hastanın EPO ve JAK2 mutasyon analiziyle PV açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.
3. PV'ye en sık eşlik eden bulgu splenomegali olarak karşımıza çıkmaktadır.
4. PV hastalarının ortalama trombosit ve lökosit sayıları diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalara göre daha yüksektir.
5. PV hastalarına daha sık HT, T2DM, KBH, KAH ve SVO eşlik ettiği saptanmıştır. Bu durum halihazırda artmış tromboz yükü olan PV hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırabilir.
6. PV; diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği ile başvuran hastalara göre daha ileri yaşlarda tanı almaktadır.

7. PV tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 53,1 olarak saptanmış olup literatürdeki verilere göre hastalarımız ortalama 10 yıl daha erken yaşta tanı almıştır.
8. PV hastalarında kadın-erkek hasta oranı erkek hastalar lehine bir miktar daha fazladır.

Öneri olarak:

1. İzole Hb/Hct yüksekliği dışında PV düşündürülen herhangi bir bulgusu olmayan bir hastaya PV tanısı koyabilmek için bulgularımıza göre yaklaşık 250 hastanın gereksiz yere tetkik edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastaların seçilerek tetkik edilmesi maliyet-etkin bir yaklaşım gibi görünmektedir.
2. Bulgularımız ışığında ilerleyen yıllarda geliştirilecek PV tanı kriterlerine; lökositoz, trombositoz, splenomegali, arteriyel-venöz tromboz ve demir eksikliği varlığının eklenmesi düşünülebilir.
3. Miyeloproliferatif hastalıklarda yeni nesil dizileme yöntemleriyle genomik analizlerin yapılması; klonalite ile klinik miyeloproliferatif hastalık bulgularının karşılaştırılabilir.
4. İleri deneysel ve klinik çalışmalarla miyeloproliferatif hastalığı olan hastaların taranması ve hastalıklarının moleküler temelleri ortaya konabilir.

## KAYNAKLAR

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood cancer journal*. 2018;8(2):15.
2. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Seminars in hematology*. 2005;42(4):206-20.
3. Pearson TC, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. *Pathologie-biologie*. 2001;49(2):170-7.
4. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f6667.
5. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002;100(13):4272-90.
6. Buyukasik Y, Al IR, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(4):698-710.
7. Berglund S, Zettervall O. Incidence of polycythemia vera in a defined population. *European journal of haematology*. 1992;48(1):20-6.
8. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112(2):231-9.
9. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood reviews*. 2016;30(6):453-9.
10. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Current hematologic malignancy reports*. 2009;4(1):33-40.
11. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(2):174-94.
12. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.

13. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood*. 2002;99(4):1144-9.
14. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(3):171-3.
15. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
16. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9464):1054-61.
17. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *The New England journal of medicine*. 2007;356(5):459-68.
18. Scott LM, Beer PA, Bench AJ, Erber WN, Green AR. Prevalance of JAK2 V617F and exon 12 mutations in polycythaemia vera. *British journal of haematology*. 2007;139(3):511-2.
19. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(24):22788-92.
20. Thiele J, Kvasnicka HM, Muehlhausen K, Walter S, Zankovich R, Diehl V. Polycythemia rubra vera versus secondary polycythemias. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. *Pathology, research and practice*. 2001;197(2):77-84.
21. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2000;109(2):141-9.
22. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2003:200-24.

23. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(5):451-8.
24. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.
25. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009;114(4):759-63.
26. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *British journal of haematology*. 2007;138(3):354-8.
27. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Annals of internal medicine*. 1995;123(9):656-64.
28. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2005;128(3):275-90.
29. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2004;117(10):755-61.
30. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood*. 2008;111(7):3383-7.
31. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-70.
32. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *British journal of cancer*. 1981;44(1):75-80.

33. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *The New England journal of medicine*. 1981;304(8):441-7.
34. Westwood NB, Pearson TC. Diagnostic applications of haemopoietic progenitor culture techniques in polycythaemias and thrombocythaemias. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:95-103.
35. Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997;23(4):339-47.
36. Eridani S, Sawyer B, Pearson TC. Patterns of in vitro BFU-E proliferation in different forms of polycythaemia and in thrombocythaemia. *European journal of haematology*. 1987;38(4):363-9.
37. Berlin NI, Wasserman LR. Polycythemia vera: a retrospective and reprise. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1997;130(4):365-73.
38. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leukemia*. 2014;28(6):1191-5.
39. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *British journal of haematology*. 2007;138(6):821-2.
40. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-7.
41. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *American journal of hematology*. 2014;89(2):199-202.
42. Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Nudejima M, et al. The 2016 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera renders an accurate diagnosis to a broader range of patients including masked polycythemia vera: Comparison with the 2008 WHO diagnostic criteria. *American journal of hematology*. 2017;92(7):E128-e30.



43. Alvarez-Larran A, Angona A, Ancochea A, Garcia-Pallarols F, Fernandez C, Longaron R, et al. Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes. *European journal of haematology*. 2016;96(1):83-9.
44. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *American journal of hematology*. 2014;89(1):52-4.
45. Iurlo A, Gianelli U, Cattaneo D, Thiele J, Orazi A. Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version. *American journal of hematology*. 2017;92(4):E48-e51.
46. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood cancer journal*. 2015;5:e337.
47. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
48. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, Tichelli A, Skoda RC. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Annals of hematology*. 2000;79(6):312-8.
49. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
50. Lupak O, Han X, Xie P, Mahmood S, Mohammed H, Donthireddy V. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. *Blood cells, molecules & diseases*. 2020;80:102355.
51. Yeşilova A, *Polisitemia Vera Hastalarında Klinik Özellikler ve Sağkalım*, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2010.
52. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011;118(2):401-8.