

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2020 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN POLİSİTEMİA VERA TANILI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİ SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem GÜLER

Trabzon-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2020 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN POLİSİTEMİA VERA TANILI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİ SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem GÜLER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nergiz ERKUT

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

4 yıllık iç hastalıkları eğitimimde en büyük katkıları olan;

Hem insanlığı, hem bilgisiyle hem iş ahlakı ile örnek aldığım ve üzerimde büyük emeği olan güzel insan Uzm. Dr. Savaş KİŞİOĞLU'na,

Güzel kalbiyle, insani ve ahlaki değerleriyle, zekasıyla, çalışkanlığıyla, hasta yönetimiyle her zaman kendime örnek aldığım, nefroloji bilim dalına olan ilgimin ve dahili bilgilerimin en büyük emektarı olan, bu süreçte arkadaşlığı ve ablalığıyla da bana destek olan çok sevdiğim Uzm. Dr. Beyhan GÜVERCİN'e,

4 yıllık bu zorlu eğitim sürecinde her gördüğümde yüzümde tatlı tebessüme neden olan, sıcaklığı, sevimliliği ile gülerken öğreten, bilgisi ve güler yüzlülüğüne hayran olduğum Uzm. Dr. Yasemin Emür GÜNALP'a,

Her konuda bilgisi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, her zaman yanımızda olmaya çalışan Uzm. Dr. Serdar DURAK'a

Ve en önemli yoldaşlarım olan, 4 yılımı anlamlı kılan, varlıkları ile her zaman mutluluk duyduğum, asistanlığımın en önemli kazanımı güzel dostlarım Uzm.Dr. Gülcan VAROL'a, Araş. Gör. Dr. Hatice BÜLBÜL, Araş. Gör. Dr. Nida SARAOĞLU'na,

Ve her başım sıkıştığında kapısını çaldığım değerli alim Araş. Gör. Dr. Ahmet SERDAROĞLU'na, biraz geç olsa da hızlı kaynaştığımız, bol kahkahalı, sohbeti güzel insan Araş. Gör. Dr. Nilay FURAN'a

Tanıdığım andan itibaren hayatımı güzelleştiren, her daim yanımda olan, tez sürecimde en büyük destekçim olan yol arkadaşım Hakan TEKİN'e

Katkı ve emekleriyle tez sürecimi şekillendiren tez danışmanım Doç. Dr. Nergiz ERKUT'a

Bugüne kadar her daim yanımda olan, sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, hayatımı anlamlı kılan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Dr. Özlem GÜLER

Trabzon, 2022



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polisitemia vera hastalarının demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri, klinik semptomları, uygulanan tedavi yöntemleri ve takiplerinde izlenen komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi'nde 2010-2020 yılları arasında Hematoloji Polikliniğinde takip edilen polisitemia vera tanılı 1021 hasta belirlenmiş, çalışma kriterlerini karşılayan 165 hastanın verileri incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, son vizit tarihi, dalak boyutu, tanı anında laboratuvar tetkikleri, ek hastalıkları, genetik analizleri (Janus-tipi tirozin kinaz 2 (JAK2)), ekzon 12), komplikasyonları ve uygulanan tedavileri kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmada 44'ü (%26.7) kadın, 121'i (%73.3) erkek, ortalama tanı yaşı 58.2 ± 12.6 olan 165 hasta değerlendirildi. Hastaların en sık başvuru semptomları baş ağrısı (%19), kulak çınlaması (%17.6), kaşıntı (%16.7) ve halsizlik (%14.8) iken; en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%35.8), koroner arter hastalığı (%25.6) ve diyabetes mellitus (%16.8) idi. Hastaların %52.3'ünde splenomegali mevcuttu. Hastaların %94.4'ünde JAK2 mutasyonu pozitif saptandı. Hastaların 97'si (%58.8) düşük riskli, 68'i (%41.2) yüksek riskli olarak değerlendirildi. Tanı anında laboratuvar parametrelerine bakıldığında ortalama hemoglobin değeri 17.4 ± 1.7 g/dL, ortalama hematokrit değeri $\% 53.2 \pm 6.5$, ortalama beyaz küre değeri $11.3 \pm 4.4 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $471 \pm 227 \times 10^9/L$, ortalama laktat dehidrogenaz değeri 327 ± 122 U/L, ortalama ürik asit değeri 6.3 ± 1.8 mg/dL idi. Tanı anında hastaların %47.3'ünde lökositoz, %53.3'ünde trombositoz mevcuttu. Takipte hastaların %14.7'sinde arteriyel tromboz, %7.3'ünde venöz tromboz, %5.3'ünde miyelofibrozis transformasyonu, %1.3'ünde miyelodisplastik sendrom, %1.3'ünde kanama saptandı. Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında, erkeklerde tromboz oranları ve ürik asit değerleri daha yüksek izlenirken, kadınlarda ise ortalama beyaz küre ve nötrofil sayısı, ortalama eritrosit dağılım aralığı ve laktat dehidrogenaz değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda ortalama eritrosit dağılım genişliği, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı daha yüksek bulundu.

Yüksek riskli hastalarda ortalama tanı yaşı, kronik hastalık varlığı, tromboz oranları, nötrofil sayısı ve RDW değerleri daha yüksek izlenirken, albümin ve lenfosit değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Trombozu olan hastalarda özellikle koroner arter hastalığı olmak üzere kronik hastalık varlığının daha fazla olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama sağkalım süresi 160.3 ± 5.5 ay olarak saptandı. Komorbidite, yüksek risk grubu, arteriyel tromboz varlığında sağkalım oranlarının anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda PV hastalarının kronik hastalık varlığı, tromboz öyküsü ve yüksek risk artmış tromboz riski ile ilişkiliydi. Bu yüzden PV hastalarının yönetiminde morbidite ve mortaliteyi etkileyen tromboembolik komplikasyonlar ve tromboz için risk oluşturan faktörler hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, Tromboz, Transformasyon, Sağkalım

SUMMARY

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristics, laboratory values at the time of diagnosis, clinical symptoms, treatment methods and complications observed during follow-up of polycythemia vera patients.

Materials and Methods: In the Karadeniz Technical University, Farabi Hospital Hematology Polyclinic, a total of 1021 patients with a diagnosis of polycythemia vera followed between 2010 and 2020 were identified, and the data of 165 patients who met the study criteria were analyzed. Patients' age, gender, date of diagnosis, date of last visit, spleen size, laboratory tests at the time of diagnosis, additional diseases, genetic analyzes (Janus-type tyrosine kinase 2 (JAK2), exon 12), bone marrow findings, complications and treatments were recorded.

Findings: In this study, 165 patients, 44 (26.7%) women and 121 (73.3%) men, with a mean age of diagnosis of 58.2 ± 12.6 , were evaluated. Patients' most common symptoms of presentation were headache (19%), tinnitus (17.6%), itching (16.7%) and fatigue (14.8%); the most common comorbidities were hypertension (35.8%), coronary artery disease (25.6%), and diabetes mellitus (16.8%). Splenomegaly was present in 52.3% of the patients. JAK2 mutation was positive of the 94.4% patients. Of the patients were considered, 97 (58.8%) low-risk and 68 (41.2%) high-risk. Considering the laboratory parameters at the time of diagnosis, the mean hemoglobin value was 17.4 ± 1.6 g/dL, the mean hematocrit value was 53.4 ± 6.4 %, the mean white blood cell value was $11.3 \pm 4.4 \times 10^9/L$, the mean platelet value was $471 \pm 227 \times 10^9/L$, the mean lactate dehydrogenase value was 327 ± 122 U/L, mean uric acid value was found to be 6.3 ± 1.8 mg/dL. At the time of diagnosis, 47.3% of the patients had leukocytosis and 53.3% had thrombocytosis. In the follow-up, 14.7% of the patients had arterial thrombosis, 7.3% had venous thrombosis, 5.3% had myelofibrosis transformation, 1.3% had myelodysplastic syndrome, and 1.3% had bleeding. When the patients were compared according to gender, men had higher thrombosis rates and higher uric acid values, while women had higher mean white blood cell, neutrophil, mean red cell distribution width and lactate dehydrogenase values. In patients with positive JAK2 mutation mean erythrocyte distribution width, white blood cell count, neutrophil count and platelet count were found to be higher. While the mean age at

diagnosis, presence of chronic disease, thrombosis rates, neutrophil count and RDW values were higher in high-risk patients, albumin values were observed to be lower. In patients with thrombosis, it was determined that the presence of chronic disease, especially coronary disease was higher. In patients with thrombosis were determined higher that the presence of chronic disease, especially coronary artery disease. The mean survival time of the patients was 160.3 ± 5.5 months. In the presence of comorbidity, high risk group, and arterial thrombosis it was observed that the survival rates decreased significantly.

Conclusion: In our study, the presence of chronic disease, thrombosis history and high risk were associated with increased thrombosis risk in PV patients. Therefore, in the management of PV patients, thromboembolic complications affecting morbidity and mortality and risk factors for thrombosis should be targeted.

Keywords: Polycythemia vera, Thrombosis, Transformation, Survival

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	1
SUMMARY	3
İÇİNDEKİLER	5
KISALTMALAR LİSTESİ.....	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	10
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler	12
2.2. Polisitemia Vera	12
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	12
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Patogenez	13
2.2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	14
2.2.5. Tanı Kriterleri	16
2.2.6. Komplikasyonlar.....	17
2.2.7. Prognoz	18
2.2.8 Tedavi	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	63
6.KAYNAKÇA.....	69

KISALTMALAR LİSTESİ

AML	Akut Miyeloid Lösemi
AP	Aquajenik Kaşıntı
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
EPO	Eritropoetin
ET	Esansiyel Trombositemi
G-CSF	Granülosit Koloni Stimülan Faktör
GiS	Gastrointestinal Sistem
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HKH	Hematopoetik Kök Hücre
HT	Hipertansiyon
HÜ	Hidroksiüre
HVT	Hepatik Ven Trombozu
İFN	İnterferon
İL-3	İnterlökin-3
JAK2	Janus tirozin kinaz 2
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	Kronik Miyelomonositik Lösemi
KNL	Kronik Nötrofilik Lösemi
KVR	Kardiyovasküler Risk
LDH	Laktat Dehidrogenaz

MCV	Ortalama Korpüsküler Volüm
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MF	Miyelofibroz
Mİ	Miyokard İnfarktüs
MPH	Miyeloproliferatif Hastalıklar
MPN	Miyeloproliferatif Neoplaziler
MPV	Ortalama Trombosit Volüm
MVT	MezenterikVen Trombozu
PMF	Primer Miyelofibrozis
PV	Polisitemia Vera
PVT	Portal VenTrombozu
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RARS-t	Trombositozla ilişkili halka sideroblastlı refrakter anemi
RDW	Eritrosit Dağılım Aralığı
SD	Standard Derivasyon
SVT	Serebral Ven Trombozu
SpVT	Splenik VenTrombozu
SpIVT	Splanknik Ven Trombozu
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
TPO	Trombopoetin
vWH	von Willebrand Hastalığı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Miyeloproliferatif Neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflandırması	12
Tablo 2. 2016 Dünya Sağlık Örgütü Polisitemia Vera Tanı Kriterleri	17
Tablo 3. Polisitemi Vera Komplikasyonları ve Tedavisi	20
Tablo 4. Hidroksiüre Klinik Özellikleri	21
Tablo 5. European Leukemianet Klinikohematolojik Yanıtın Tanımlanması	22
Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Retrospektif Taranan Parametreler	24
Tablo 7. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	26
Tablo 8. Hastaların Ortalama Tanı Yaşı ve Cinsiyete Göre Dağılımı	26
Tablo 9. Hastaların Tanı Anında Semptom Varlığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı	27
Tablo 10. Hastaların Tanı Anındaki Semptomlarının Dağılımı	27
Tablo 11. Hastaların Tanı Anındaki Komorbid Hastalıkları ve Alışkanlıkları	28
Tablo 12. Hastaların Tanı Anındaki Ortalama Laboratuvar Parametreleri	29
Tablo 13. Hastaların Tanı Anındaki Splenomegali Varlığı ve Dalak Boyutu	29
Tablo 14. Hastaların Risk Kategorilerine Göre Dağılımı	30
Tablo 15. Tanı Anında JAK2 Mutasyon Dağılımı	30
Tablo 16. Hastaların Tedavi Dağılımları	30
Tablo 17. Hastalarda İzlenen Komplikasyonların Dağılımı	31
Tablo 18. Hasta Özelliklerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	34
Tablo 19. Laboratuvar Parametrelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 20. Hastaların JAK2 Mutasyon Durumuna Göre Karşılaştırılması	37
Tablo 21. Laboratuvar Parametrelerinin JAK2 Mutasyon Durumuna Göre	38
Tablo 22. Hastaların Risk Evresine Göre Karşılaştırılması	41
Tablo 23. Risk Evresine Göre Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin	42
Tablo 24. Tromboz Dağılımı	43
Tablo 25. Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	45
Tablo 26. Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin	46
Tablo 27. Takipte Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması	48

Tablo 28. Takipte Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar	49
Tablo 29. Fibrotik Transformasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların.....	51
Tablo 30. Fibrotik Transformasyon Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar	52
Tablo 31. Hastalarda Sağkalım Oranları	53
Tablo 32. Sağkalım Analizi.....	62



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. PV Tanı Kriterlerinin Tarihsel Süreci.....	16
Şekil 2. PV hastalarının ortalama sağkalım süresi	53
Şekil 3. Cinsiyete göre ortalama sağkalım süresi.....	54
Şekil 4. Kronik hastalık durumuna göre ortalama sağkalım süresi.....	54
Şekil 5. Risk evresine göre ortalama sağkalım süreleri	55
Şekil 6. JAK2 mutasyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri.....	56
Şekil 7. Splenomegali varlığına göre ortalama sağkalım süreleri.....	56
Şekil 8. Komplikasyon durumuna göre ortalama sağkalım süreleri	57
Şekil 9. Tanı anında tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri	58
Şekil 10. Takipte tromboz gelişmesine göre ortalama sağkalım süreleri.....	58
Şekil 11. Toplam tromboz gelişmesine göre ortalama sağkalım süreleri	59
Şekil 12. Arteriyel tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri	60
Şekil 13. Venöz tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri	60
Şekil 14. MF transformasyon durumuna göre ortalama sağkalım süreleri	61

1. GİRİŞ

Polisitemia vera (PV), multipotent kemik iliği progenitörlerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, anormal eritroid hücre üretimine ve artmış kırmızı hücre kütlelerine yol açan, BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hematolojik bir neoplazmdır (MPN) (1–3). PV’li hastaların %95-97’sinde kromozom 9p üzerinde lokalize Janus-tipi tirozin kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonu saptanmaktadır (1–3). Asemptomatik tanı konulamamış hastalar nedeniyle gerçek insidansı bilinmemektedir. Her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı 60 yaştır (4). Genellikle rastlantısal olarak tanı konulmakta olup hastaların %80’ni tanı anında asemptomatiktir. Baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, kaşıntı, erken doyma gibi semptomlarla ve tromboz veya kanama gibi komplikasyonlarla da tanı konulabilmektedir. Tanı 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PV Tanı Ölçütleri baz alınarak konulmaktadır (5,6).

Tedavi edilmemiş semptomatik PV hastalarında ortalama sağkalım süresi 18 ay iken, tedavi edilen hastalarda 13 yıldır. Buna rağmen tedavi altında olan PV’li hastaların yaşam süresi, aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona göre kısadır. PV’li hastalarda sağkalımı etkileyen faktörlerin analiz edildiği, Uluslararası Çalışma Grubu tarafından yönetilen 1545 PV’li hastanın katıldığı yedi merkezli çalışmada yaş, lökositoz, venöz tromboz öyküsü ve anormal karyotip sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. PV hastalarında azalmış sağkalım, artmış morbitide ve mortaliteden başlıca tromboembolik olaylar, MF ve AML/ MDS gibi diğer hematolojik neoplazmlara dönüşüm sorumludur (4,7–10). Bu sebeple PV tedavisinde tromboz riskini azaltmak, kanamaları önlemek, semptomları iyileştirmek, MF ve AML/ MDS dönüşümünü engellemek temel hedeflerdir (11,12).

Biz bu çalışmada bölgemizdeki 2010 ile 2020 yılları arasında PV tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, aldığı tedavileri, komplikasyonları ve sağkalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler

Kemik iliğinin otonom hiperproliferasyonu ile kanda olgun kan hücrelerinin sayısında artış olması kronik miyeloproliferatif neoplazi (MPN) olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak 1892’de Vasquez tarafından splenomegali ve eritrositozu olan bir hastada proliferasyon kusurundan bahsedilmiştir(13). 1951’de Dameshek tarafından birbiri ile ilişkili farklı hastalıklar olduğu düşünülüp miyeloproliferatif sendrom tanımı ortaya atılmıştır (14). Sonrasında patogenezin aydınlatılması amacıyla birçok çalışma yapılmış ve 2005 yılında Levine ve arkadaşları tarafından JAK2 (janus tirozin kinaz 2) mutasyonu tanımlanması ile önemli bir aydınlanma yaşanmıştır (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk olarak 2008 yılında kronik MPN’ler sınıflandırılmış olup, en son 2016 yılında sınıflama güncellenmiştir(15) (Tablo1).

Tablo 1. Miyeloproliferatif Neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflandırması

Miyeloproliferatif neoplazmalar
Kronik Miyeloid Lösemi, <i>BCR-ABL1</i> ⁺
Kronik Nötrofilik Lösemi
Polisitemia Vera
Primer Miyelofibrozis
Esansiyel Trombositemi
Kronik Eozinofilik Lösemi
Miyeloproliferatif neoplaziler, sınıflandırılmayan

2.2. Polisitemia Vera

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Polisitemia vera (PV), multipotent kemik iliği progenitörlerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, anormal eritroid hücre üretimine ve artmış kırmızı hücre kütleline yol açan, BCR-ABL negatif MPN’dir (16–18). İlk kez 1892 yılında Vaquez tarafından platore ve damar tıkanıklığı gibi PV bulguları bildirilmiş olup daha sonra 1903’te Osler tarafından tanımlanmıştır. 1910 yılında PV’ya lökositoz, trombositoz ve panmiyeloid hiperplastik kemik iliği bulgularının da eşlik edebileceği, 1930’lu yıllarda ise PV’nin miyelofibroze (MF) ve akut lösemiye dönüşebileceği bildirilmiştir (29).

1951 yılında William Dameshek tarafından kronik miyeloid lösemi (KML), PV, esansiyel trombositemi (ET) ve miyeloid metaplazili miyelofibrosis kronik miyeloproliferatif hastalıklar (MPH) adı altında toplanmıştır. 1967 ve 1981 yılları arasında Fialkow ve arkadaşları tarafından kronik miyeloproliferatif hastalıkların klonal kök hücre hastalığı olduğu gösterilmiştir (20). 2005 yılında ise James Chole tarafından kromozom 9p üzerinde lokalize JAK2V617F mutasyonunun tanımlanması ile PV patogenezinde, tanısında ve tedavisinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir (21).

2.2.2. Epidemiyoloji

PV insidansı asemptomatik tanı almayan hastalar nedeniyle kesin olarak saptanamamakla birlikte 0.002-2.8/100.000 olarak bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı 60 yaş olup her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir. 40 yaş altında insidans azalmaktadır. Her iki cinsiyette benzer oranda görülmekle birlikte bazı çalışmalar erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü saptamıştır (22,23).

2.2.3. Patogenez

PV edinilmiş somatik mutasyonlar veya germ hattı mutasyonları sonucunda progenitör hematopoetik kök hücrenin (HKH) kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır (33). İn vitro ortamda PV progenitör hücrelerin ekzojen eritropoetin (EPO) olmaksızın koloni oluşturduğu gözlemlenmiş ve EPO bağımsız eritroid kolonileri endojen eritroid koloniler olarak adlandırılmıştır (25,26).

EPO, trombopoietin (TPO) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve interlekin 3 (IL-3) gibi sitokinler HKH'lerin farklılaşmasında rol almakta olup hematopoetik büyüme faktör reseptörlerini kullanırlar. JAK2 bu reseptörler aracılığıyla sinyal iletiminde önemli bir role sahip olan tirozin kinaz ailesine ait bir moleküldür. Somatik bir nokta mutasyona bağlı olarak JAK2 geninin psödokinaz alanında, ekson14'te nükleotid 1849'da guaninin yerini timin nükleotidi almakta ve böylece 617 pozisyonundaki valin aminoasitinin fenilalanin ile değişmesine neden olmaktadır. Normalde psödokinaz alanı, kinaz alanının katalitik etkisi için bir inhibisyon oluşturmaktayken, meydana gelen JAK2V617F mutasyonu sonucu JAK2 otodüzenleyicinin etkisinden kurtulup fizyolojik sinyal olmaksızın (büyüme faktörlerinden ve sitokinlerden bağımsız) aktive olur (27). JAK2V617F mutasyonu PV'lerin %95'inde, ET ve primer miyelofibrozisli (PMF) hastaların %50-60'ında

trombositozla ilişkili halka sideroblastlı refrakter anemilerin (RARS-t) %60'ında, kronik miyelomonositik lösemilerin (KMML) %8'inde ve daha az oranda akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve KML'de de saptanılırken, lenfoid malignitelerde de izlenmektedir (28–30). PV ve PMF'li hastalarında çoğunda JAK2V617F mutasyonu homozigot olarak saptanmışken, ET'li hastalarda homozigot mutasyon nadirdir (31). 2007 yılında JAK2V617F mutasyonu negatif olan PV'li bireylerde JAK2'de ekson 12 düzeyinde bir mutasyon saptanılmasına rağmen, bu mutasyon ET ve PMF 'lerde saptanılmamıştır. JAK2 ekson 12 pozitif olan hastalarda genellikle eritroid seri artışı diğer serilere göre daha baskın olup, EPO düzeyi daha düşük bulunmuştur (32,33).

2.2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların %80'ni tanı anında asemptomatik olup, başka nedenlerle hastaneye başvuru sırasında veya rutin analiz için bakılan hemogramda yüksek hemoglobin (hb) ve/veya hemotokrit (hct) saptanması ile tesadüfen tanı almaktadır. Klinik semptomların çoğu eritrosit toplam kütleindeki artma ve kanın viskozitesindeki artışa bağlı olarak kan akımındaki yavaşlamanın sonucunda ortaya çıkmaktadır. PV'li hastalarda en sık görülen şikayetler nonspesifik olup azalan sıklık sırasına göre baş ağrısı, halsizlik, kaşıntı, baş dönmesi ve terleme olarak bildirilmiştir (34). Kaşıntı en rahatsız edici semptom olup genellikle sıcak su ile temastan kısa bir süre sonra başlamakta ve aquajenik kaşıntı olarak adlandırılmaktadır. Karıncalanma, yanma, batma, iğnelenme şeklinde tarif edilmekte olup, en çok göğüs, sırt, ekstremitelerin ekstansör yüzleri gibi cildin fizyolojik olarak daha sıcak bölgelerinde gözlenmektedir. Bu yüzden sıcaklığa bağlı mast hücre degranülasyonunun altta yatan etyolojik faktör olabileceği düşünülmektedir (35). Aquajenik kaşıntı ile başvuran tüm hastalarda PV varlığının ekarte edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. (36).

PV'li hastalarda trombositemiye özgü mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı eritromelalji, periferik iskemik değişiklikler, geçici serebral iskemik ataklar ve majör arteriyel ve venöz trombotik olaylar meydana gelmektedir (37,38)). Eritromelalji, genellikle ekstremit distallerinde eritem ile başlayıp siyanoz, iske mi ve nekroza kadar ilerleyebilen yanıcı vasıftaki ağrı ile karakterizedir. PV ve ET için patognomonik bulgu olan eritromelalji, dermal arterlerde oluşan trombüs ve yoğun inflamasyona bağlı meydana gelmekte ve trombosit sayıları genellikle

>400.000/mikroL olması ile ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden düşük doz aspirinle veya düşük doz miyelosüpresif ajanlarla inflamasyonun baskılanması ve trombosit sayısının düşürülmesi ile hızlı bir yanıt alınmaktadır (38,39).

PV'li hastalarda arteriyel trombozlar venöz trombozlara oranla daha sık görülmekte olup serebral, koroner ve periferik arterler tutulmaktadır. Derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), yüzeysel tromboflebitler PV'de en sık görülen venöz trombozlarken, daha az sıklıkta görülen splanknik ven trombozunun (SplVT) ve serebral ven trombozunun (SVT) sıklığı da normal popülasyona göre artış göstermektedir (40). SplVT sıklık sırasına göre; portal ven trombozu (PVT), mezenterik ven trombozu (MVT), splenik ven trombozu (SpVT), hepatik ven trombozu (HVT) (Budd Chiari sendromu [BCS]) şeklindedir. Karaciğer sirozu ve maligniteler (gastrointestinal, pankreas, hepatobiliyer vb.) SplVT'nin en sık nedeni iken, %40-60 oranında sonradan ortaya çıkan PV gibi MPN'lere de sık rastlanmaktadır (41,42). Bu yüzden SVT ile başvuran hastalar MPN'ler açısından mutlaka tetkik edilmelidir. PV'de kanama insidansı trombozdan daha düşük olup daha çok gastrointestinal sistem (GİS) ve santral sinir sistemi (SSS) kanaması olarak ortaya çıkmaktadır.

PV'li hastalarda mikrodolaşım bozukluklarına bağlı olarak oftalmik migren, geçici görme kaybı (amaurosis fugax), parıldayan skotomlar gibi görme bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (40). Ayrıca normal topluma oranla artmış sıklıkta epigastrik ağrı, peptik ülser, Helicobacter Pylori enfeksiyonu ve splenomegaliye bağlı karında şişkinlik, erken doyma gibi gastrointestinal semptomlar görülebilmektedir (43).

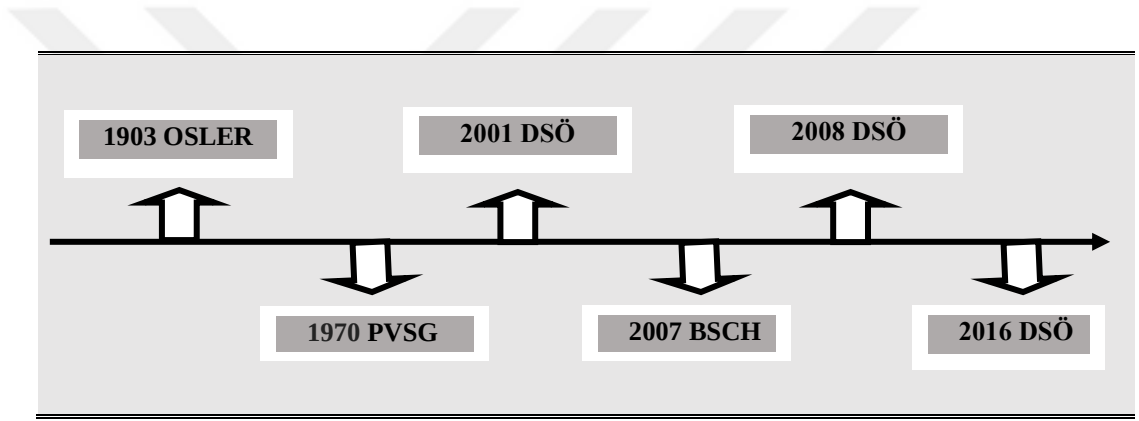
Tanı sırasında PV'li hastaların %70'inde splenomegali, yaklaşık yarısında hepatomegali saptanmaktadır. Fizik muayenede yüzde kırmızı-mor renk değişikliği (platore yüz görünümü), kaşıntıdan kaynaklanan eksskoriasyonlar, hipertansiyon (HT), artmış hücre yükü sonucu oluşan hiperürisemiye bağlı gut artriti ve tofusü bildirilmiştir.

Lökositöz hastaların yaklaşık %60'ında saptanılmakta olup, daha düşük sağkalım ve artmış tromboz riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Tanı anında hastaların yarısında trombositoz mevcuttur. 400.000/mikroL üzerinde değerlerde mikrovasküler tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir. %4

oranında >1 milyon/microL trombosit değerleri olabileceği ve bu değerlerde edinilmiş von Willebrand hastalığı (vWH) gelişebileceği ve özellikle aspirin kullanan hastalarda kanama açısından dikkat edilesi gerektiği bildirilmiştir.

2.2.5. Tanı Kriterleri

Platore ve damar tıkanıklığı gibi PV ile ilişkili semptomlar 1892 yılında Vaquez tarafından bildirilmiş olup ve 1903'te Osler tarafından ilk tanımlama yapılmıştır (44). 1903'ten itibaren tanıda yaşanan güçlükler, hastalık seyrinde yapılan yeni keşiflerle birlikte dinamik tanı süreci sonrasında en son 2016 DSÖ PV tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2).



Şekil 1. PV Tanı Kriterlerinin Tarihsel Süreci

Tablo 2. 2016 Dünya Sağlık Örgütü Polisitemia Vera Tanı Kriterleri

Majör Kriterler
1. Erkeklerde hb >16.5 g/dL, kadınlarda hb > 16 g/dL ya da erkeklerde hct > %49, kadınlarda hct > %48 ya da beklenen ortalama hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi
2. Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositik proliferasyonu içeren; her 3 seride yaşa göre hiperselülarite olması (panmiyelozis)
3. JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
Minör Kriterler
1. Subnormal serum EPO seviyesi
Tanı: 3 majör kriter veya ilk 2 majör kriter + minör kriter

2.2.6. Komplikasyonlar

PV'li hastalarda en sık karşılaşılan en önemli komplikasyon tromboembolik olaylardır. Trombozlar genellikle tanı anında (%13-60) ve preklinik evrede yaygın olup, takipte yaşla birlikte tromboz insidansında artış izlenmektedir (45). Artmış hct'ye bağlı hiperviskozitenin ve lökositozun tromboz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat tromboz ile ilişkili en önemli iki risk faktörü ileri yaş ve geçirilmiş tromboz öyküsüdür (45–47). Sigara kullanımı, HT, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM) gibi kardiyovasküler risk (KVR) faktörlerinin yeri ise tartışmalıdır (48). Arteriyel trombozlar, venöz trombozlara göre daha sık görülmekte olup, daha ileri yaşlarda ortaya çıkarken; venöz trombozlar daha genç hastalarda görülmektedir. Arteriyel trombozlar serebral, koroner, periferik arterlerde görülmekle birlikte en sık serebral trombozlar görülmektedir. İskemik inme tedavisiz kalan PV'li hastalarda bilinen en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. DVT, PE, yüzeysel tromboflebitler sık görülen venöz trombozlar olup splanknik ven trombozu ve SVT'da görülebilmektedir. SplVT ve SVT gibi alışlagelmişin dışında venöz tromboz saptanılan ve özellikle genç yaş olan hastalar MPN açısından tetkik edilmelidir (49).

Tromboembolik olaylara göre çok daha nadir görülen diğer bir komplikasyon ise kanamadır. Primer hemostaz bozukluğuna bağlı olarak kolay morarma, dış eti

kanaması, burun kanaması, menoraji şeklinde kanamalar izlenmektedir. Majör kanamalar (hastane yatışı ve transfüzyon ihtiyacı gelişen) nadir olmakla birlikte, aspirin ve diğer antitrombosit tedavilerin kullanımının hem minör hemde majör kanama sıklığını artırdığı bilinmektedir. PV’de kanamaların altta yatan nedeni bozulmuş trombosit fonksiyonu ve trombositopeniye bağlı gelişen vWH olarak gösterilmiştir (58,62).

Diğer önemli komplikasyonlar arasında PV seyrinde MF ve lösemik transformasyon yer almaktadır. MF transformasyonu hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülmektedir. 15 yıl hastalık geçmişi olanlarda MF gelişme riskinin %6 olduğu saptanmıştır (50). 10 yıllık hastalık süresi sonrasında AML/MDS transformasyon oranı ise yaklaşık olarak %5-15 olarak tespit edilmiştir. Alkileyici ajanlar, radyoaktif fosfor, pibobraman kullanımı ile akut lösemi transformasyon riskinde önemli derecede artış saptanmıştır. Tek başına hidroksiüre (HÜ) kullanımı ile akut lösemik transformasyon riskinde belirgin bir artış saptanmamakla birlikte, radyoaktif fosfor veya alkileyici ilaçlarla eş zamanlı kullanımında önemli risk artışı saptanmıştır (51–53). PV sonrası gelişen post-miyelofibrozis ve sekonder AML’nin prognozunun daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (54).

2.2.7. Prognoz

PV’li hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyona göre yaşam süresinin azaldığı ve tedavisiz semptomatik hastalarda 18 ay, tedavi altında olanlarda yaklaşık 13 yıl olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ileri yaş, tromboz, lökositoz ve anormal karyotip sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (55,56). JAK2V617F mutasyon varlığı ve allel yükü sağkalım ve lösemik transformasyon üzerine etkisi olmadığı belirtilmekle birlikte, artan allel yükünün kaşıntı ve fibrotik transformasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. JAK2 ekson 12 mutasyonu ile JAK2V617F mutasyonu prognostik olarak benzer olup, JAK2V617F mutasyonu ileri yaş, yüksek hb, düşük trombosit ve lökosit sayıları ile ilişkilendirilmişken, JAK2 ekson 12 mutasyonu ise tanı anında daha genç yaş, düşük EPO seviyesi ve baskın eritroid miyelopoez ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.8 Tedavi

PV'li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebi tromboembolik olaylar ve lösemik transformasyondur. Henüz bilinen küratif ve transformasyonu engelleyici bir ajan mevcut olmayıp, tedavinin ana hedefi sağkalım üzerine olumsuz etkileri olan tromboz, kanama ve hastalık ilişkili semptomların tedavisidir. Komplikasyon ve semptomların tedavisi tablo 3'te özetlenmiştir. Tromboz için risk temelli yaklaşım benimsenmekte olup; 60 yaş üzeri olan veya tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli, 60 yaş ve altında olan ve tromboz öyküsü olmayan hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır.

Antitrombotik tedavi olarak düşük doz aspirin kullanımının tüm PV'li hastalarda tromboz riskini azalttığı saptanmıştır (57). Ayrıca mikrodolaşım bozukluğuna bağlı parestezi, eritromelalji, oküler migren gibi PV semptomlarının hafiflemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Trombotik sayısı 1 milyon mikro/L'den fazla olan hastalarda edinsel vWH'ye bağlı kanama riski nedeniyle aspirin kullanımı önerilmemektedir (58).

PV'li hastalarda hct hedefi %45 altında olup flebotomi hct kontrolü için önemlidir. Bir ünite flebotomi ile yaklaşık 500 mL kan uzaklaştırılmakta olup, hct'de yaklaşık %3 oranında düşüş izlenmektedir. Flebotomi sonrasında bol hidrasyon yapılması ve yoğun egzersizden kaçınılması önerilir. Erkeklerde haftalık 1.5-2 üniteye kadar flebotomi yapılabilirken; 50 kg altında olanlarda, kadınlarda, kardiyopulmoner hastalığı olanlarda haftalık 0.5 ünitenin aşılması önerilir. Flebotomi ile gelişen demir eksikliği eritrositoza engel olduğundan rutin tedavi verilmesi önerilmemektedir (59).

Tablo 3. Polisitemi Vera Komplikasyonları ve Tedavisi

Eritrositoz	Flebotomi
Kaşıntı	Antihistaminikler Ruksolitinib Pegile İnterferon PUVA Işık Tedavisi Hidroksiüre
Oküler migren, geçici iskemik ataklar, eritromelalji	Aspirin Ruksolitinib Anagrelid Pegile İnterferon Hidroksiüre (Sadece iskemik atak)
Tromboz (arteriyel, venöz)	Antitrombosit veya antikoagülasyon
Trombositoz	Ruksolitinib Pegile İnterferon Anagrelid Hidroksiüre
Kanama (trombositoya bağlı)	Traneksamik Asit Epsilon aminokaproik asit Anagrelid Pegile İnterferon
Lökositoz	Ruksolitinib Pegile İnterferon Hidroksiüre
Hiperürisemi	Allopurinol
Splenomegali	Ruksolitinib Pegile İnterferon Hidroksiüre Splenik radyoterapi Splenektomi

2.2.8.1. Düşük Riskli Hastaları Yönetimi

Aspirin kullanımının risk bağımsız tüm PV’li hastalarda tromboz riskini azaltması ve PV’li hastalarda %45 altında hct hedefi olması nedeniyle aspirin ve flebotomi düşük riskli hastalarda önerilen tedavilerdir. Bu hasta grubunda birinci sıra tedavi olarak sitoredüktif ajanlar önerilmemektedir. Aspirin ve flebotomi ile kontrol altına alınamayan PV semptomlarının varlığında, flebotomiyi tolere edemeyenlerde, ilerleyici splenomegali, lökosit ve/veya trombosit sayılarında progresif artış olan

düşük riskli hasta grubunda sitoredüktif tedavi önerilmektedir. Aspirin kullanımı kanama riski nedeniyle, düşük riskli olup trombosit sayısı yüksek olan hastalarda önerilmemektedir.

2.2.8.2. Yüksek Riskli Hastaların Yönetimi

Yüksek riskli hastalarda trombozun önlenmesi ve hct kontrolü açısından düşük risk grubunda olduğu gibi aspirin ve flebotomi tedavisi önerilmekle birlikte birinci basamak tedavi sitoredüktif ajanlardır. Sitoredüktif tedaviler arasında öncelikli olarak HÜ önerildiği gibi bazı kaynaklar tarafından interferon alfa (İFN- α) da birinci basamak sitoredüktif tedavi olarak önerilmektedir (60). HÜ ile ilgili özellikler tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Hidroksiüre Klinik Özellikleri

Karakteristik	Hidroksiüre
İlaç Sınıfı	Antimetabolit
Etki Mekanizması	Ribonükleotid redüktazı inhibe ederek DNA onarımını bozar HbF üretimini artırır
Farmakoloji	Yarı ömür 4 saat; %40 böbrekler yoluyla atılır %60 metabolize edilir
Başlangıç dozu	PV için rutin tedavisi için oral olarak günde 15-20 mg/kg
Hastaların >%10'unda gözlenen yan etkiler	Nötropeni, anemi Oral ülserler Hafif gastrointestinal rahatsızlık Hiperpigmentasyon, döküntü, tırnak değişiklikleri
Hastaların ≤ %10'unda gözlenen yan etkiler	Ayak bileği ülserleri Ağız ve deride liken planus benzeri lezyonlar Bulantı, ishal
Nadir yan etkiler	Ateş Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri
Kontrendikasyonlar	Şiddetli kemik iliği baskılanması, gebelik, gebe kalmaya teşebbüs, emzirme

Yüksek riskli hastalarda birinci sıra tedavide, HÜ alternatifi olan İFN özellikle teratojenitesinin az olması ve sitogenetik remisyon sağlaması nedeniyle gebelerde ve 40 yaş altı hastalarda kullanılabilmektedir. Ayrıca HÜ direnci ve intoleransı olanlarda, inatçı semptomların varlığında ikinci sıra tedavi olarak önerilmektedir. İFN ile yapılan çalışmalarda hct ve dirençli semptom kontrolünde, dalak boyutunun küçülmesinde etkin olduğu gösterilmiştir. İFN tedavisinin olumsuz yönleri sitopeni, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, diyare gibi yan etkileridir (61,62). Birinci sıra tedaviye yanıt alınamayan hastalarda busulfan, ruxsolutinib, anagrelid gibi alternatif ajanlar mevcuttur. Tablo 5’te tedavi yanıtı özetlenmiştir (60).

Tablo 5. European Leukemianet Klinikohematolojik Yanıtın Tanımlanması

Yanıt Derecesi	Yanıtın Tanımlanması
Tam Yanıt	1. Flebotomisiz hematokrit $< \%45$ 2. Trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9 /L$ 3. Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9 /L$ 4. Görüntülemeye normal dalak boyutu 5. Hastalıkla ilgili semptom yok Tam yanıt için 5 kriterin sağlanması gereklidir.
Kısmi Yanıt	Tam yanıt kriterlerini karşılamayan hastalarda; 1. Flebotomisiz hematokrit $< \%45$’i veya 2. Diğer kriterlerin ≥ 3’ünde yanıt
Cevap yok	Kısmi yanıtı karşılamayan herhangi bir yanıt
Hastalıkla ilgili semptomlar arasında mikrovasküler rahatsızlıklar, kaşıntı ve baş ağrısı bulunur.	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji kliniğine başvuran ve takip edilen PV tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 13.01.2022 tarihinde 24237859 protokol numarası ile onay alındı.

PV ICD kodu tanımlanan 1021 hasta hastane elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. 1021 hastanın 112'si yanlış ICD tanımlanması nedeniyle, 744'ü eksik veriler nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup geriye kalan 165 PV'li hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1-18 yaş ve üzeri olanlar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1-18 yaş altında olanlar

2-Polisitemisi olup tanı için eksik verileri bulunan hastalar

3-Sekonder veya konjenital polisitemi tanısı alan hastalar

Dahil edilen hastaların demografik özellikleri (tanı yaşı, cinsiyeti), semptomları, laboratuvar bulguları, splenomegali varlığı, protrombotik özellikteki altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri, komplikasyonları, aldıkları tedaviler incelendi. Tablo 6'da çalışmaya dahil edilen hastalarda retrospektif taranan parametreler özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Retrospektif Taranan Parametreler

İncelenen Parametreler	
Demografik Özellikler	Yaş, cinsiyet
Semptomlar	Halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, bulanık görme, kaşıntı, terleme, kilo kaybı, erken doyma, dispeptik yakınmalar, kanama, arteriyel tromboz, venöz tromboz, dispne, karın ağrısı, parestezi
Laboratuvar Parametreleri	-Tanı anındaki hemogram değerleri, alaninaminotransferaz, aspartataminotransferaz, laktat dehidrogenaz, total ve direkt bilirubin, albümin, ürik asit, kreatinin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı -Eritropoetin -JAK2 mutasyonu -Ekzon 12 mutasyonu -Splenomegali varlığı
Kormorbiditeler ve alışkanlıklar	-Diabetes Mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı -Sigara ve alkol kullanımı
Komplikasyonlar	-Tromboembolik olay -Kanama -Fibrotik transformasyon -Lösemik transformasyon
Tedavi	-Antiagregan/antikoagülan -Flebotomi -Hidroksiüre -Busulfan -İnterferon -Ruksolitinib

Çalışmamızda öncelikle olguların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları ve aldığı tedaviler tanımlandı. Komplikasyon gelişip gelişmemesine göre

hastalar kategorize edildi ve komplikasyon ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildi. Komplikasyonlar tromboz (arteryal, venöz), transformasyon (lösemik, fibrotik), kanama olarak sınıflandırıldı.

Cinsiyet, komorbidite, risk evresi, splenomegali, komplikasyon varlığı, tromboz varlığı, fibrotik transformasyon varlığı gibi parametrelerin sağkalım üzerine etkileri incelendi ve hastaların ortalama sağkalım süreleri hesaplandı.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U ve Kruskal-wallis testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Grupların ortalama sağkalım süreleri Log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların ortalama sağkalım süreleri ve sağkalım hızları Kaplan-Meier Sağkalım Analizi kullanılarak hesaplandı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2010 - Aralık 2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji kliniğine başvuran ve takip edilen 165 PV hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. 165 hastanın 121'i erkek (%73.3), 44'ü kadındı (%26.7) ve erkeklerin sayısının kadınlara oranı 2.75 olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

	n	%
Kadın	44	26.7
Erkek	121	73.3
Toplam	165	100

Ortalama tanı yaşı 58.2 ± 12.6 olup; minimum tanı yaşı 19, maksimum tanı yaşı 83 olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 58.4 ± 11.8 iken, kadınlarda 57.4 ± 14.5 idi ($p=0.990$) (Tablo 8). Tanı anında hastaların 71'i (%43) 60 yaş üzerindeydi.

Tablo 8. Hastaların Ortalama Tanı Yaşı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Ortalama	Standart Sapma ($\pm$)
Kadın	57.4	14.5
Erkek	58.4	11.8
Toplam	58.2	12.6

Başvuru sırasında hastaların %57.4'ünde PV ilişkili semptomlar mevcuttu. Cinsiyete göre tanı anında semptom varlığına bakıldığında; erkeklerin %55.6'sı, kadınların %63'ü semptomatik olarak değerlendirildi (Tablo 9). Cinsiyet ile başvuru semptom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.653$).

Tablo 9. Hastaların Tanı Anında Semptom Varlığı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Tanı Anında Semptomatik (%)
Kadın	63
Erkek	55.6
Toplam	57.4

Tanı anında semptomatik olan hastaların semptom dağılımına bakıldığında; 1. sırada baş ağrısı (%19), 2. sırada kulak çınlaması (%17.6) ve 3. sırada kaşıntı (%16.7) şikayetleri yer aldı. Diğer semptomlar azalan sıklık sırasına göre halsizlik (%14.8), venöz tromboz (%12), arteriyel tromboz (%10.2), baş dönmesi (%6.5) bulanık görme (%5.6), terleme (%3), dispeptik yakınma (%2), karın ağrısı (%2), kilo kaybı (%2) ve %0.9 oranında erken doyma, kanama-morarma, dispne şeklindeydi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Tanı Anındaki Semptomlarının Dağılımı

Başvuru Semptomu	%
Baş Ağrısı	19
Kulak Çınlaması	17.6
Kaşıntı	16.7
Halsizlik	14.8
Venöz Tromboz	12
Arteriyel Tromboz	10.2
Baş Dönmesi	6.5
Bulanık Görme	5.6
Terleme	3
Dispeptik Yakınma	2
Karın Ağrısı	2
Kilo Kaybı	2
Erken Doyma	0.9

Çalışmaya dahil edilen hastaların %66.1'inde kronik hastalık mevcut olup, en sık eşlik eden komorbiditenin HT (%35.8) olduğu görüldü. Takibinde %25.6'sında koroner arter hastalığı (KAH), %16.8'inde DM, %4.2'sinde hiperlipidemi, %3.4'ünde

ise periferik arter hastalığı saptandı. Tanı anında sigara kullanımı %29.7 olarak tespit edilmesine rağmen , düzenli alkol kullanımı mevcut değildi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Tanı Anındaki Komorbid Hastalıkları ve Alışkanlıkları

	%
Toplam Kronik Hastalık Öyküsü	66.1
Hipertansiyon	35.8
Koroner arter hastalığı	25.6
Diyabet	16.8
Hiperlipidemi	4.2
Periferik arter hastalığı	3.4
Sigara Kullanımı	29.7
Alkol Kullanımı	-

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; ortalama hb değeri 17.4 ± 1.7 g/dL, ortalama hct değeri 53.2 ± 6.5 , ortalama korpüsküler volüm (MCV) değeri 82.3 ± 9.4 fL, ortalama eritrosit dağılım aralığı (RDW) değeri 17.7 ± 4.4 , ortalama beyaz küre değeri $11.3 \pm 4.4 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $471 \pm 227 \times 10^9/L$, ortalama trombosit volüm (MPV) değeri 8.8 ± 1.6 fL, ortalama laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 327 ± 122 U/L, ortalama ürik asit değeri 6.3 ± 1.8 mg/dL olarak saptandı (Tablo 12). Tanı anında hastaların % 47.3’ünde lökositoz, %53.3’ünde trombositoz mevcuttu.

Tablo 12. Hastaların Tanı Anındaki Ortalama Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar parametresi (ortalama $\pm$ SD)	Toplam
Hb (g/dL)	17.4 $\pm$ 1.7
Hct (%)	53.2 $\pm$ 6.5
MCV (fL)	82.3 $\pm$ 9.4
RDW (%)	17.7 $\pm$ 4.4
Trombosit ($\times 10^9/L$)	471 $\pm$ 227
MPV (fL)	8.8 $\pm$ 1.6
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	11.3 $\pm$ 4.4
LDH (U/L)	327 $\pm$ 122
Ürik asit (mg/dL)	6.3 $\pm$ 1.8

Hb: Hemoglobin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tanı anında 109 hastanın ultrasonografi ile dalak boyutları değerlendirildi. Hastaların 57'sinde (%52.3) splenomegali saptanırken, 52'sinde (%47.7) splenomegali izlenmedi. Splenomegalisi olanların ortalama dalak boyutu 164.8 (± 28.5) mm olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Tanı Anındaki Splenomegali Varlığı ve Dalak Boyutu

	Splenomegali
Var (n)	57 (%52.3)
Yok (n)	52 (%47.7)
Ortalama (mm)	164.8 (± 28.5)
Min-Max (mm)	84-260

Min-Max: Minimum –Maksimum

Hastalar risk evresine göre değerlendirildiğinde; 165 hastanın 97'sinin (%58.8) düşük riskli, 68'inin (%41.2) yüksek riskli olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Risk Kategorilerine Göre Dağılımı

Risk Skorlaması	n	%
Düşük Risk	97	58.8
Yüksek Risk	68	41.2

JAK2 mutasyon varlığına bakıldığında ise 165 hastadan sadece 4 (%2.4) hastanın JAK2 mutasyonuna ulaşılamadı. 152 (%92.1) hastanın JAK2 mutasyonu pozitif, 9 (%5.5) hastanın JAK2 mutasyonu negatif olarak değerlendirildi (Tablo 15). JAK2 mutasyonu negatif olan hastalardan 2'sinin ekzon 12'sine ulaşıldı ve ikisi de negatif olarak saptandı.

Tablo 15. Tanı Anında JAK2 Mutasyon Dağılımı

JAK2 mutasyonu	n (161)	%
Var	152	94.4
Yok	9	5.6

Hastalar uygulanan tedaviler açısından incelendiğinde ise 4 hastanın verilerine ulaşılamamış olup, geri kalan 161 hastadan 10'nunun tedavisiz izlendiği, 151 hastanın da tedavi aldığı görüldü. Hastaların %67.6'sına flebotomi yapıldığı, %82.4'ünün antiagregan, %70.9'unun HÜ, %1.2'sinin İFN ve %0.6'sının busulfan tedavileri aldığı görüldü. Ruksolitinib alan hasta yoktu. (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Tedavi Dağılımları

	n (161)	%
Tedavisiz izlem	10	6.1
Tedavi altında izlem	151	91.5
Flebotomi	75	67.6
Antiagregan	113	82.4
HÜ	117	70.9
İFN	2	1.2
Busulfan	1	0.6
Ruksolitinib	-	-

HÜ: Hidroksiüre, İFN: İnterferon

Toplamda 150 hastanın komplikasyon verilerine ulaşılabildi. 150 hastanın 26'sında (%17.3) komplikasyon saptandı. En sık saptanan komplikasyon 22 hastada (%14.7) mevcut olan arteriyel tromboz olup; arteriyel trombozlar arasında 16 hastada (%72.7) miyokard enfarktüsü (MI), 5 hastada (%22.7) inme, 1 hastada (%4.6) splenik infarkt yer aldı.

İkinci sırada yer alan komplikasyon 11 hastada (%7.3) mevcut olan venöz trombozdu. Venöz trombozların dağılımına bakıldığında ise 4 hastada (%36.4) DVT, 4 hastada (%36.4) PVT, 3 hastada (%27.3) HVT, 2 hastada (%18.2) SVT ve 1 hastada (%9.1) PE idi.

Üçüncü sırada yer alan komplikasyon 8 (%5.3) hastada görülen fibrotik transformasyon, 2 (%1.3) hastada MDS transformasyonu ve 2 (%1.3) hastada kanama idi. Lösemik transformasyon saptanan hasta gözlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalarda İzlenen Komplikasyonların Dağılımı

		n	%
Arteriyel Tromboz		22	14.7
	MI	16	72.7
	İnme	5	22.7
	Splenik infarkt	1	4.6
Venöz Tromboz		11	7.3
	DVT	4	36.4
	PVT	4	36.4
	HVT	3	27.3
	SpVT	2	18.2
	PE	1	9.1
Transformasyon	MF	8	5.3
	MDS	2	1.3
	AML	-	-
Kanama		2	1.3

MI: Miyokard infarktüsü, DVT: Derin ven trombozu, PVT: Portal ven trombozu, HVT: Hepatik ven trombozu, SpVT: Splenik ven trombozu, PE: Pulmoner emboli, MF: Miyelofibrozis, MDS: Miyelodisplastik sendrom, AML: Akut miyeloid lösemi

Hastaların Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Ortalama tanı yaşı erkeklerde 58.4 ± 11.8 iken, kadınlarda 57.4 ± 14.5 idi.

Cinsiyete göre kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde kadınların 30'unun, erkeklerin 91'inin olmak üzere toplam 121 hastanın kronik hastalık verilerine ulaşıldı. Kadınlarda 19 (%63.3) hastada kronik hastalık mevcutken, 11 (%36.7) hastada kronik hastalık saptanmadı. Erkeklerde ise; 61 (%67) hastada kronik hastalık mevcutken, 30 (%33) hastada kronik hastalık saptanmadı.

Kronik hastalıkların dağılımına bakıldığında; kadınların 30'unun, erkeklerin 90'ının HT, kadınların 27'sinin, erkeklerin 90'ının KAH, kadınların 30'unun, erkeklerin 89'unun DM ilişkili verilerine ulaşıldı. Kadınların 12'sinde (%40) HT, 6'sında (%20) DM, 3'ünde (%11.1) KAH mevcutken; erkeklerin 31'inde (%34.4) HT, 27'sinde (%30) KAH, 14'ünde (%15.7) DM mevcuttu. Cinsiyetler arasında yaş ve kronik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sigara kullanımı açısından bakıldığında; kadınların 14'ünün, erkeklerin 47'sinin verilerine ulaşıldı. Kadınların 1'inin (%7.1), erkeklerin ise 13'ünün (%27.7) sigara kullanımı mevcuttu. Cinsiyetler arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Splenomegali dağılımına bakıldığında; kadınların 30'unun, erkeklerin 79'unun splenomegali ilişkili verilerine ulaşıldı. Kadınların 13'ünde (%43.3), erkeklerin 44'ünde (%55.7) splenomegali mevcuttu. Cinsiyetler arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu.

JAK2 mutasyonu dağılımına bakıldığında; kadınların 44'ünün, erkeklerin 117'sinin verilerine ulaşıldı. Kadınların 43'ünde (%97.7), erkeklerin ise 109'unda (%93.2) pozitif saptandı. Cinsiyetler arasında JAK mutasyonu açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu.

Kanama gelişimine bakıldığında; kadınların 41'inin, erkeklerin 109'unun verilerine ulaşıldı. Kadınların 1'inde (%2.4), erkeklerin 1'inde (%0.9) kanama mevcuttu. Cinsiyetler arasında kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tromboz varlığına bakıldığında; kadınların 41'inin, erkeklerin 112'sinin tromboz verilerine ulaşıldı. Kadınların 13'ünde (%31.7), erkeklerin 25'inde (%22.3) tromboz mevcuttu.

Trombozların dağılımına bakıldığında; kadınların 27'sinin, erkeklerin 84'ünün arteriyel tromboz verilerine, kadınların 41'inin, erkeklerin 112'sinin venöz tromboz verilerine ulaşıldı. Kadınların 7'sinde (%25.9) arteriyel, 7'sinde (%17.1) venöz tromboz mevcutken, erkeklerin 19'unda (%22.6) arteriyel, 9'unda (%8) venöz tromboz mevcuttu. Cinsiyetler arasında tromboz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Transformasyon gelişimine bakıldığında; kadınların 42'sinin, erkeklerin 109'unun transformasyon ilişkili verilerine ulaşılabilirdi. Kadınların 2'sinde (%4.8), erkeklerin 6'sında (%5.5) MF transformasyonu, kadınların 1'inde (%2.4), erkeklerin 1'inde (%0.9) MDS transformasyon saptandı. Cinsiyetler arasında transformasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Cinsiyete göre hastaların karşılaştırılması tablo 18'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 18. Hasta Özelliklerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Parametreler		Toplam (n=165)	Kadın (n=44)	Erkek (n=121)	P
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		58.2 $\pm$ 12.6	57.4 $\pm$ 14.5	58.4 $\pm$ 11.8	0.990
Komorbidite n, (%)	Var	80 (66.1)	19 (63.3)	61 (67)	0.882
	Yok	41 (33.9)	11 (36.7)	30 (33)	
HT	Var	43 (35.8)	12 (40)	31 (34.4)	0.742
	Yok	77 (64.2)	18 (60)	59 (65.6)	
KAH	Var	30 (25.6)	3 (11.1)	27 (30)	0.085
	Yok	87 (74.4)	24 (88.9)	63 (70)	
DM	Var	20 (16.8)	6 (20)	14 (15.7)	0.796
	Yok	99 (83.2)	24(80)	75 (84.3)	
Sigara kullanımı n, (%)	Var	14 (23)	1 (7.1)	13 (27.7)	0.156
	Yok	47 (77)	13 (92.9)	34 (72.3)	
Splenomegali n, (%)	Var	57 (52.3)	13 (43.3)	44 (55.7)	0.347
	Yok	52 (47.7)	17 (56.7)	35 (44.3)	
JAK 2 mutasyonu n, (%)	Var	152 (94.4)	43 (97.7)	109 (93.2)	0.446
	Yok	9 (5.6)	1 (2.3)	8 (6.8)	
Kanama n, (%)	Var	2 (1.3)	1 (2.4)	1(0.9)	0.473
	Yok	148 (98.7)	40 (97.6)	108 (99.1)	
Toplam tromboz n, (%)	Var	38 (24.8)	13 (31.7)	25 (22.3)	0.328
	Yok	115(75.2)	28 (68.3)	87 (77.7)	
Arteriyel trombozn, (%)	Var	26 (23.4)	7 (25.9)	19 (22.6)	0.927
	Yok	85 (76.6)	20 (74.1)	65 (77.4)	
Venöz tromboz n, (%)	Var	16 (10.5)	7 (17.1)	9 (8)	0.135
	Yok	137 (89.5)	34 (82.9)	103 (92)	
Fibrotik transformasyon n, (%)	Var	8 (5.3)	2 (4.8)	6 (5.5)	1.000
	Yok	143 (94.7)	40 (95.2)	103 (94.5)	
Lösemik transformasyon n, (%)	Var	2 (1.3)	1 (2.4)	1 (0.9)	0.480
	Yok	149 (98.7)	41 (97.6)	108 (99.1)	

SD: Standart sapma, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, JAK2: Janus-tipi tirozinkinaz

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; ortalama ürik asit değeri (kadınlarda 5.6 ± 1.8 mg/dL, erkeklerde 6.7 ± 1.8 mg/dL ve $p=0.001$), ortalama LDH değeri (kadınlarda 371 ± 149 U/L, erkelerde 310 ± 106 U/L ve $p=0.040$), ortalama beyaz küre değeri (kadınlarda $12.5 \pm 4.9 \times 10^9/L$, erkeklerde $10.9 \pm 4.2 \times 10^9/L$ ve $p=0.027$), ortalama nötrofil değeri (kadınlarda $10.4 \pm 6.3 \times 10^9/L$, erkeklerde $7.7 \pm 3.8 \times 10^9/L$ $p=0.003$), ortalama RDW değeri (kadınlarda $\%19.1 \pm 3.6$, erkeklerde $\%17.2 \pm 4.5$ ve $p<0.001$) arasında anlamlı farklılık saptanırken, diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Laboratuvar Parametrelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Toplam (n=165)	Kadın (n=44)	Erkek (n=121)	p
Hb (g/dL)	17.4 $\pm$ 1.7	17.4 $\pm$ 1.8	17.4 $\pm$ 1.7	0.915
Hct (%)	53.2 $\pm$ 6.5	54 $\pm$ 5.2	53 $\pm$ 6.9	0.165
MCV (fL)	82.3 $\pm$ 9.4	80.3 $\pm$ 7.6	83.1 $\pm$ 9.9	0.059
RDW (%)	17.7 $\pm$ 4.4	19.1 $\pm$ 3.6	17.2 $\pm$ 4.5	<0.001*
Trombosit (x10⁹/L)	471 $\pm$ 227	527 $\pm$ 272	450 $\pm$ 205	0.163
MPV (fL)	8.8 $\pm$ 1.6	8.9 $\pm$ 1.3	8.7 $\pm$ 1.7	0.400
Beyaz küre (x10⁹/L)	11.3 $\pm$ 4.4	12.5 $\pm$ 4.9	10.9 $\pm$ 4.2	0.027*
Nötrofil (x10⁹/L)	8.4 $\pm$ 4.7	10.4 $\pm$ 6.3	7.7 $\pm$ 3.8	0.003*
Lenfosit (x10⁹/L)	2.6 $\pm$ 3.7	1.9 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 4.2	0.367
LDH (U/L)	327 $\pm$ 122	371 $\pm$ 149	310 $\pm$ 106	0.040*
Ürik asit (mg/dL)	6.3 $\pm$ 1.8	5.6 $\pm$ 1.8	6.7 $\pm$ 1.8	0.001*
Albumin (g/dL)	4.4 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.3	0.799

Hb: Hemogloblin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH. Laktat dehidrogenaz

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların JAK2 Mutasyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

JAK2 mutasyonu olanların ortalama tanı yaşı 59 ± 13 , JAK2 mutasyonu olmayanlarda ise 53 ± 9 olarak hesaplandı. Toplamda 44'ü kadın, 117'si erkek olmak üzere 161 hastanın JAK2 mutasyonu verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu pozitif olan 152 hastanın 43'ü (%28.3) kadın, 109'u (%71.7) erkekti. JAK2 mutasyonu negatif olan 9 hastanın ise; 1'i (%11.1) kadın, 8'i (%88.9) erkekti. JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından fark izlenmedi.

JAK2 mutasyon ve komorbidite açısından bakıldığında; JAK2 mutasyonu olan 114, JAK2 mutasyonu olmayan 6 hasta olmak üzere toplam 120 hastanın kronik hastalık ilişkili verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olanların 75'inde (%65.8) kronik hastalık mevcutken, JAK2 mutasyonu olmayanların 4'ünde (%66.7) kronik hastalık mevcuttu.

Kronik hastalıkların dağılımına bakıldığında JAK2 mutasyonu pozitif olan 113 hastanın, negatif olan 6 hastanın HT ilişkili, JAK 2 mutasyon pozitif olan 110 hastanın, negatif olan 6 hastanın KAH ilişkili, JAK2 mutasyon pozitif olan 112 hastanın, negatif

olan 6 hastanın DM ilişkili verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olanların 39'unda (%34.5) HT, 29'unda (%26.4) KAH, 19'unda (%17) DM saptanırken, JAK2 mutasyonu olmayanların 4'ünde (%66.7) HT, 1'inde (%16.7) KAH saptandı. JAK2 mutasyonu olmayanlarda DM izlenmedi.

Sigara kullanımı ve JAK2 mutasyon ilişkisine bakıldığında; JAK2 mutasyon pozitif olan 57, negatif olan 4 hasta olmak üzere toplam 61 hastanın verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olan hastaların 14'ünde (%24.6) sigara kullanımı mevcutken, JAK2 mutasyonu olmayanlarda sigara kullanan hasta yoktu. JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında kronik hastalık ve sigara kullanımı açısından fark izlenmedi.

Splenomegali dağılımına bakıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif olan 100 hastanın, negatif olan 6 hastanın olmak üzere toplam 106 hastanın splenomegali verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olan hastaların 53'ünde (%53), JAK2 mutasyonu olmayan hastaların 2'sinde (%33.3) splenomegali mevcuttu. JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında splenomegali açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Kanama gelişimine bakıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif olan 141 hastanın, negatif olan 6 hastanın olmak üzere toplam 147 hastanın kanama ilişkili verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olanların 2'sinde (%1.4) kanama mevcut iken, JAK2 mutasyonu olmayanlarda kanama tespit edilmedi.

Tromboz varlığına bakıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif olan 143 hastanın, negatif olan 6 hastanın olmak üzere toplam 149 hastanın tromboz verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olan hastaların 37'sinde (%25.9) tromboz mevcutken, JAK2 mutasyonu olmayan hastaların 1'inde (%16.7) tromboz mevcuttu. Tromboz dağılımına bakıldığında; JAK2 mutasyonu pozitif olan 105 hastanın, negatif olan 6 hastanın arteriyel tromboz verilerine, JAK2 mutasyonu pozitif olan 143 hastanın, negatif olan 6 hastanın venöz tromboz verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olanların 25'inde (%23.8) arteriyel, 16'sında (%11.2) venöz tromboz saptanırken, JAK2 mutasyonu olmayanların 1'inde (%16.7) arteriyel tromboz saptandı. JAK2 mutasyonu negatif olanlarda venöz tromboz saptanan hasta yoktu. JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında tromboz açısından fark izlenmedi.

Transformasyon gelişimine bakıldığında; JAK2 mutasyon pozitif olan 142 hastanın, negatif olan 6 hastanın MF /MDS transformasyon verilerine ulaşıldı. JAK2 mutasyonu olanların 7'sinde (%4.9) MF transformasyon saptanırken, JAK2 mutasyonu olmayanlarda MF transformasyon saptanmadı. JAK2 mutasyonu olan hastaların 2'sinde (%1.4) MDS transformasyon mevcutken, JAK2 mutasyonu olmayanlarda MDS transformasyon gözlenmedi. JAK2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında transformasyon açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların JAK2 Mutasyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametreler		Toplam (n=161)	JAK2 mutasyonu olmayan (n=9)	JAK2 mutasyonu olan (n=152)	p
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		58,7 $\pm$ 12	53 $\pm$ 9	59 $\pm$ 13	-
Cinsiyet					
Kadın		44 (27.3)	1 (11.1)	43 (28.3)	0.446
Erkek		117(72.7)	8 (88.9)	109(71.7)	
Komorbidite n, (%)	Var	79 (65.8)	4 (66.7)	75 (65.8)	1.000
	Yok	41 (34.2)	2 (33.3)	39 (34.2)	
HT	Var	43 (36.1)	4 (66.7)	39 (34.5)	0.742
	Yok	76 (63.9)	2 (33.3)	74 (65.5)	
KAH	Var	30 (25.9)	1 (16.7)	29 (26.4)	0.187
	Yok	86 (74.1)	5 (83.3)	81 (73.6)	
DM	Var	19(16.1)	-	19 (17)	0.588
	Yok	99 (83.9)	6 (100)	93 (83)	
Sigara kullanımı n, (%)	Var	14 (23)	-	14 (24.6)	0.565
	Yok	47 (77)	4 (100)	43 (75.4)	
Splenomegali n, (%)	Var	55 (52.3)	2 (33.3)	53 (53)	0.425
	Yok	51 (47.7)	4 (66.7)	47 (47)	
Kanama n, (%)	Var	2 (1.4)	-	2 (1.4)	1.000
	Yok	145 (98.6)	6 (100)	139 (98.6)	
Toplam tromboz n, (%)	Var	38 (25.5)	1(16.7)	37 (25.9)	1.000
	Yok	111(74.5)	5 (3.3)	106 (74.1)	
Arteryal	Var	26 (23.4)	1(16.7)	25 (23.8)	1.000
	Yok	85 (76.6)	5 (83.3)	80 (76.2)	
Venöz	Var	16 (10.7)	-	16 (11.2)	1.000
	Yok	133 (89.3)	6 (100)	127 (88.8)	
Fibrotik transformasyon n, (%)	Var	7 (4.7)	-	7 (4.9)	1.000
	Yok	141 (95.3)	6 (100)	135 (95.1)	
Lösemik ransformasyon n, (%)	Var	2(1.4)	-	2 (1.4)	1.000
	Yok	146 (98.6)	6 (100)	146 (98.6)	

SD: Standart sapma, HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, JAK2: Janus-tipi tirozinkinaz, *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; ortalama trombosit sayısı JAK2 mutasyonu olanlarda $478 \pm 226 \times 10^9/L$, JAK2 mutasyonu olmayanlarda $300 \pm 107 \times 10^9/L$ ve $p=0.011$, ortalama RDW değeri JAK2 mutasyonu olanlarda $\%17.8 \pm 4.3$, JAK2 mutasyonu olmayanlarda $\%14.6 \pm 1.8$ ve $p=0.006$, ortalama beyaz küre sayısı JAK2 mutasyonu olanlarda $11.4 \pm 4.4 \times 10^9/L$, JAK2 mutasyonu olmayanlarda $8.9 \pm 2.3 \times 10^9/L$ ve $p=0.050$, ortalama nötrofil sayısı JAK2 mutasyonu olanlarda $8.6 \pm 4.8 \times 10^9/L$, olmayanlarda $5.6 \pm 2.1 \times 10^9/L$ ve $p=0.012$ idi. JAK2 mutasyonu olanlarda, JAK2 mutasyonu olmayanlara göre ortalama trombosit sayısı, ortalama RDW değeri ve ortalama beyaz küre sayısı istatistiksel olarak daha yüksek izlendi. Ortalama MCV değeri ise JAK2 mutasyonu olanlarda 81.7 ± 9.1 , JAK2 mutasyonu olmayanlarda 92.7 ± 3.5 ve $p<0.001$ idi. JAK2 mutasyonu olanlarda, JAK2 mutasyonu olmayanlara göre ortalama MCV değeri istatistiksel olarak daha düşük izlendi (tablo 21).

Tablo 21. Laboratuvar Parametrelerinin JAK2 Mutasyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Toplam (n=161)	JAK2 mutasyonu olmayan (n=9)	JAK2 mutasyonu olan (n=152)	p
Hb (g/dL)	17.4 ± 1.7	18.1 ± 1.0	17.3 ± 1.7	0.150
Hct (%)	53.2 ± 6.5	53.3 ± 3.9	53.2 ± 6.6	0.947
MCV (fL)	82.3 ± 9.2	92.7 ± 3.5	81.7 ± 9.1	$<0.001^*$
RDW (%)	17.6 ± 4.3	14.6 ± 1.8	17.8 ± 4.3	0.006^*
Trombosit ($\times 10^9/L$)	468 ± 225	300 ± 107	478 ± 226	0.011^*
MPV (fL)	8.8 ± 1.6	8.4 ± 1.2	8.8 ± 1.6	0.604
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	11.3 ± 4.4	8.9 ± 2.3	11.4 ± 4.4	0.050^*
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	8.4 ± 4.7	5.6 ± 2.1	8.6 ± 4.8	0.012^*
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.6 ± 3.7	8.7 ± 12.9	2.2 ± 1.9	0.052
LDH (U/L)	327.1 ± 121.8	278.3 ± 83.7	330 ± 123.3	0.297
Ürik asit (mg/dL)	6.2 ± 1.8	5.7 ± 1.2	6.3 ± 1.8	0.385
Albumin (g/dL)	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.5	0.620

Hb: Hemoglobin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH: Laktat dehidrogenaz

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların Risk Evresine Göre Karşılaştırılması

Düşük riskli hastaların ortalama tanı yaşı 51.9 ± 9.6 iken, yüksek riskli hastaların 67 ± 10.8 'di. Düşük riskli olan 97 (%58.8) hastanın 22'si (%22.7) kadın, 75'i (%77.3) erkekti. Yüksek riskli 68 (%41.2) hastanın 22'si (%32.4) kadın, 46'sı (%67.6) erkekti. Risk evresine göre hastalar arasında cinsiyet açısından fark izlenmedi.

Kronik hastalık açısından bakıldığında; düşük riskli 67 hastanın, yüksek riskli 54 hastanın verilerine ulaşılabildi. Düşük riskli hastaların 35'inde (%52.2) kronik hastalık mevcutken, 32'sinde (%47.8) kronik hastalık saptanmadı. Yüksek riskli hastaların ise 45 (%83.3)'inde kronik hastalık mevcutken, 9'unda (%16.7) mevcut değildi. Yüksek riskli olan hastalarda düşük riskli hastalara göre daha yüksek oranda kronik hastalık mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Kronik hastalık dağılıma bakıldığında; düşük riskli 67 hastanın, yüksek riskli 53 hastanın HT ilişkili, düşük riskli 66 hastanın, yüksek riskli 51 hastanın KAH ilişkili, düşük riskli 66 hastanın, yüksek riskli 53 hastanın DM ilişkili verilerine ulaşıldı. Düşük riskli hastaların 21'inde (%31.3) HT, 11'inde (%16.7) KAH, 9'unda (%13.6) DM saptanırken, yüksek riskli hastaların 22'sinde (%41.5) HT, 19'unda (%37.3) KAH, 11'inde (%20.8) DM mevcuttu. Yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre daha yüksek KAH oranları mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.021$).

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; düşük riskli 31 hasta, yüksek riskli 30 hasta olmak üzere toplam 61 hastanın sigara verilerine ulaşılabildi. Düşük riskli hastaların 8'inde (%25.8), yüksek riskli hastaların ise 6'sında (%20) sigara kullanımı mevcuttu. Düşük ve yüksek risk arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastalar splenomegali açısından değerlendirildiğinde; düşük riskli 68 hasta, yüksek riskli 41 hasta olmak üzere 109 hastanın splenomegali verilerine ulaşıldı. Düşük riskli hastaların 33'ünde (%48.5), yüksek riskli hastaların 24'ünde (%58.5) splenomegali mevcuttu. Düşük ve yüksek risk arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Hastalar JAK2 mutasyonu açısından değerlendirildiğinde; düşük riskli 93 hasta, yüksek riskli 68 hasta olmak üzere toplam 161 hastanın JAK2 mutasyon

verilerine ulaşıldı. Düşük riskli hastaların 86'sında (%92.5), yüksek riskli hastaların 66'sında (%97.1) JAK2 mutasyonu mevcuttu. Düşük ve yüksek risk arasında JAK2 mutasyonu açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Kanama varlığına bakıldığında; düşük riskli olan 89 hasta, yüksek riskli olan 61 hasta olmak üzere toplamda 150 hastanın kanama ilişkili verilerine ulaşıldı. Yüksek riskli hastaların 2'sinde (%3.3) kanama mevcut olup, düşük riskli hastalar arasında kanama gelişen hasta yoktu.

Toplam tromboz varlığına göre değerlendirildiğinde düşük riskli 92 hasta, yüksek riskli 61 hasta olmak üzere toplam 153 hastanın verilerine ulaşılmış olup; düşük riskli hastaların 8'inde (%8.7) tromboz saptanırken, yüksek riskli hastaların 30'unda (%49.2) tromboz saptandı. Yüksek riskli hastalarda daha yüksek tromboz oranları mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Tromboz dağılımlarına bakıldığında; düşük riskli hastaların 63'ünün, yüksek riskli hastaların 48'inin olmak üzere toplam 111 hastanın arteriyel tromboz, düşük riskli hastaların 92'sinin, yüksek riskli hastaların 61'nin olmak üzere toplam 153 hastanın venöz tromboz verilerine ulaşıldı. Düşük riskli hastaların 6'sında (%9.5), yüksek riskli hastaların 20'sinde (%41.7) arteriyel tromboz mevcutken, düşük riskli hastaların 3'ünde (%3.3), yüksek riskli hastaların 13'ünde (%21.3) venöz tromboz mevcuttu. Hem arteriyel hem de venöz tromboz oranı yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (arteriyel tromboz için $p<0.001$, venöz tromboz için $p=0.001$).

Fibrotik ve lösemik transformasyon açısından bakıldığında düşük riskli 89 hasta, yüksek riskli 62 hasta olmak üzere toplam 151 hastanın verilerine ulaşıldı. Düşük riskli hastaların 6'sında (%6.7), yüksek riskli hastaların 2'sinde (%3.2) MF transformasyon saptandı. Lösemik transformasyon değerlendirildiğinde AML gelişen hasta yoktu. MDS transformasyona bakıldığında yüksek riskli hastaların 2'sinde (%3.2) MDS transformasyon saptanırken, düşük riskli hastalarda MDS transformasyon saptanan hasta yoktu. Hastaların risk evresine göre karşılaştırılması tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Hastaların Risk Evresine Göre Karşılaştırılması

Parametreler		Toplam (n=165)	Düşük risk (n=97)	Yüksek risk (n=68)	p
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		58.1 $\pm$ 12.5	51.9 $\pm$ 9.6	67 $\pm$ 10.8	-
Cinsiyet n, (%)					
Kadın		44 (26.7)	22 (22.7)	22 (32.4)	0.229
Erkek		121 (73.3)	75 (77.3)	46 (67.6)	
Komorbidite n, (%)	Var	80 (66.1)	35 (52.2)	45 (83.3)	0.001*
	Yok	41 (33.9)	32 (47.8)	9 (16.7)	
HT	Var	43 (35.8)	21 (31.3)	22 (41.5)	0.336
	Yok	77 (64.2)	46 (68.7)	31 (58.5)	
KAH	Var	30 (25.6)	11 (16.7)	19 (37.3)	0.021*
	Yok	87 (74.4)	55 (83.3)	32 (62.7)	
DM	Var	20 (16.8)	9 (13.6)	11 (20.8)	0.432
	Yok	99 (83.2)	57 (86.4)	42 (79.2)	
Sigara kullanımı n, (%)	Var	14 (23)	8 (25.8)	6 (20)	0.814
	Yok	47 (77)	23 (74.2)	24 (80)	
Splenomegali n, (%)	Var	57 (52.3)	33 (48.5)	24 (58.5)	0.415
	Yok	52 (47.7)	35 (51.5)	17 (41.5)	
JAK 2 mutasyonu n, (%)	Var	152 (94.4)	86 (92.5)	66 (97.1)	0.304
	Yok	9 (5.6)	7 (7.5)	2 (2.9)	
Kanama n, (%)	Var	2 (1.3)	-	2 (3.3)	0.164
	Yok	148 (98.7)	89 (100)	59 (96.7)	
Toplam tromboz n, (%)	Var	38 (24.8)	8 (8.7)	30 (49.2)	<0.001*
	Yok	115 (75.2)	84 (91.3)	31 (50.8)	
Arteryal	Var	26 (23.4)	6 (9.5)	20 (41.7)	<0.001*
	Yok	85 (76.6)	57 (90.5)	28 (58.3)	
Venöz	Var	16 (10.5)	3 (3.3)	13 (21.3)	0.001*
	Yok	137 (89.5)	89 (96.7)	48 (78.7)	
Fibrotik transformasyon n, (%)	Var	8 (5.3)	6 (6.7)	2 (3.2)	0.472
	Yok	143 (94.7)	83 (93.3)	60 (96.8)	
Lösemik transformasyon n, (%)	Var	2(1.3)	-	2 (3.2)	0.167
	Yok	149 (98.7)	89 (100)	60 (96.8)	

SD: Standart sapma, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, JAK2: Janus-tipi tirozinkinaz,

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anındaki laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama RDW düşük riskli hastalarda 17.1 ± 4.4 , yüksek riskli hastalarda 18.6 ± 4.2 ve $p= 0,004$, ortalama nötrofil sayısı düşük riskli hastalarda $7.9 \pm 4.8 \times 10^9/L$, yüksek riskli hastalarda $9.2 \pm 4.5 \times 10^9/L$ ve $p= 0.030$ olup, düşük riskli hastalara göre yüksek riskli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek RDW ve nötrofil değerleri mevcuttu.

Ortalama lenfosit sayısı düşük riskli hastalarda $3 \pm 4.7 \times 10^9/L$, yüksek riskli hastalarda $2 \pm 0.9 \times 10^9/L$ $p=0.042$, ortalama albümin değeri düşük riskli hastalarda 4.5 ± 0.3 g/dL, yüksek riskli hastalarda 4.3 ± 0.6 g/dL $p= <0,001$ olup, düşük riskli hastalara göre yüksek riskli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük lenfosit ve albümin değerleri izlendi. Laboratuvar parametreleri tablo 23'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 23. Risk Evresine Göre Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Toplam (n:165)	Düşük risk (n:97)	Yüksek risk (n:68)	p
Hb (g/dL)	17.4 $\pm$ 1.7	17.6 $\pm$ 1.5	17.1 $\pm$ 1.9	0.375
Hct (%)	53.2 $\pm$ 6.5	53.3 $\pm$ 4.6	53.1 $\pm$ 8.5	0.906
MCV (fL)	82.3 $\pm$ 9.4	82.8 $\pm$ 8.8	81.6 $\pm$ 10.1	0.405
RDW (%)	17.7 $\pm$ 4.4	17.1 $\pm$ 4.4	18.6 $\pm$ 4.2	0.004*
Trombosit ($\times 10^9/L$)	470.9 $\pm$ 227	453.2 $\pm$ 225.1	496.2 $\pm$ 228.9	0.187
MPV (fL)	8.8 $\pm$ 1.6	8.9 $\pm$ 1.8	8.7 $\pm$ 1.3	0.482
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	11.3 $\pm$ 4.4	10.8 $\pm$ 4.1	12.1 $\pm$ 4.8	0.075
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	8.4 $\pm$ 4.7	7.9 $\pm$ 4.8	9.2 $\pm$ 4.5	0.030*
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.6 $\pm$ 3.7	3 $\pm$ 4.7	2 $\pm$ 0.9	0.042*
LDH (U/L)	326.8 $\pm$ 122.2	319.9 $\pm$ 127.5	336.1 $\pm$ 115.2	0.193
Ürik asit (mg/dL)	6.3 $\pm$ 1.8	6 $\pm$ 1.7	6.7 $\pm$ 2	0.088
Albumin(g/dL)	4.4 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.6	<0.001*

Hb: Hemoglobin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH. Laktat dehidrogenaz

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Total Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması;

Arteriyal veya venöz trombozu olup olmadığı verisine ulaşılabilen 153 hastanın 38'inde (%24.8) tromboz öyküsü mevcutken, 115 (%75.2) hastada tromboz saptanmadı. Hastaların 6'sında (%15.8) sadece tanı anında, 16'sında (%42.1) sadece takipte, 16'sında (%42.1) ise hem tanı anında hem de takipte tromboz saptandı. Trombozu olan 38 hastanın 22'sinde (%57.9) sadece arteriyal, 12'sinde (%31.6) sadece venöz, 4'ünde (%10.5) hem arteriyal hem venöz tromboz mevcuttu (Tablo 24).

Tablo 24. Tromboz Dağılımı

	n	%
Toplam Tromboz	38	24.8
Sadece tanı anında tromboz	6	15.8
Sadece takipte tromboz	16	42.1
Tanı + Takipte tromboz	16	42.1
Arteriyel tromboz	22	57.9
Venöz tromboz	12	31.6
Arteriyel + Venöz tromboz	4	10.5

Trombozu olan hastaların ortalama tanı yaşı 62.1 ± 12.4 iken, trombozu olmayan hastaların ise ortalama tanı yaşı 56.2 ± 12.3 olarak hesaplandı.

Trombozu olan 38 hastanın 13'ü (%34.2) kadın, 25'i (65.8) erkekti. Tromboz saptanmayan 115 hastanın 28'i (%24.3) kadın, 87'si (%75.7) erkekti. Tromboz gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadı.

Trombozu olan 36 hasta, trombozu olmayan 85 hasta olmak üzere toplam 121 hastanın kronik hastalık verilerine ulaşıldı. Trombozu olan hastaların 31'inde (%86.1) kronik hastalık mevcutken, trombozu olmayan hastaların 49'unda (%57.6) kronik hastalık mevcuttu.

Kronik hastalık dağılımına bakıldığında; trombozu olan 36 hastanın, trombozu olmayan 84 hastanın HT ilişkili, trombozu olan 34 hastanın, trombozu olmayan 83 hastanın KAH ilişkili, trombozu olan 36 hastanın, trombozu olmayan 83 hastanın DM ilişkili verilerine ulaşıldı. Trombozu olan hastaların 16'sında (%44.4) HT, 14'ünde (%41.2) KAH, 9'unda (%25) DM, trombozu olmayan hastaların ise 27'sinde (%32.1) HT, 16'sında (%19.3) KAH, 11'inde (%13.3) DM mevcuttu. Kronik hastalık ve KAH varlığı ile tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (kronik hastalık için $p=0.005$, KAH için $p=0.026$).

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; trombozu olan 17 hasta, trombozu olmayan 44 hasta olmak üzere 61 hastanın tromboz verilerine ulaşıldı. Trombozu olan hastaların 6'sında (%35.3), trombozu olmayanların 8'inde (%18.2) sigara kullanımı mevcuttu. Trombozu olan ve olmayan hastalar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Splenomegali açısından değerlendirildiğinde; trombozu olan 29 hasta, trombozu olmayan 76 hasta olmak üzere toplam 105 hastanın splenomegali ilişkili verilerine ulaşıldı. Trombozu olan hastaların 17'sinde (%58.6), trombozu olmayan hastaların 37'sinde (%48.7) splenomegali izlendi. Trombozu olan ve olmayan hastalar arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

JAK2 muasyonu açısından değerlendirildiğinde; trombozu olan 38 hasta, trombozu olmayan 111 hasta olmak üzere toplam 149 hastanın JAK2 mutasyon verilerine ulaşıldı. Trombozu olan hastaların 37'sinde (%97.4), trombozu olmayan hastaların 106'sında (%95.5) JAK2 mutasyonu izlendi. Trombozu olan ve olmayan hastalar arasında JAK2 mutasyonu açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Risk evresine bakıldığında; trombozu olan 38 hasta, trombozu olmayan 115 hasta olmak üzere toplam 153 hastanın risk evresi değerlendirildi. Trombozu olan hastaların 30'u (%78.9'u) yüksek, 8'i (%21.1)'i düşük riskliydi. Trombozu olmayan hastaların ise 31'i (%27) yüksek, 84'ü (%73) düşük riskliydi. Yüksek risk ile tromboz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0,001$). Trombozu olan ve olmayan hastaların ayrıntılı verileri tablo 25'te mevcuttur.

Tablo 25. Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Parametreler		Toplam (n=153)	Tromboz olan (n=38)	Tromboz olmayan (n=115)	p
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		57.7 $\pm$ 12.6	62.1 $\pm$ 12.4	56.2 $\pm$ 12.3	-
Cinsiyet n, (%)					
Kadın		41 (26.8)	13 (34,2)	28 (24,3)	0.328
Erkek		112(73.2)	25 (65,8)	87 (75,7)	
Komorbidite n, (%)	Var	80 (66.1)	31 (86.1)	49 (57.6)	0.005*
	Yok	41(33.9)	5 (13.9)	36 (42.4)	
HT	Var	43 (35.8)	16 (44.4)	27 (32.1)	0.280
	Yok	77 (64.2)	20 (55.6)	57 (67.9)	
KAH	Var	30 (25.6)	14 (41.2)	16 (19.3)	0.026*
	Yok	87 (74.4)	20 (58.8)	67 (80.7)	
DM	Var	20 (16.8)	9 (25)	11 (13.3)	0.191
	Yok	99 (83.2)	27 (75)	72 (86.7)	
Sigara kullanımı n, (%)	Var	14 (23)	6 (35.3)	8 (18.2)	0.184
	Yok	47 (77)	11 (64.7)	36 (81.8)	
Splenomegali n, (%)	Var	54 (51.4)	17 (58.6)	37 (48.7)	0.489
	Yok	51 (48.6)	12 (41.4)	39 (51.3)	
JAK2 mutasyonu n, (%)	Var	143 (96)	37 (97.4)	106 (95.5)	1.000
	Yok	6 (4)	1 (2.6)	5 (4.5)	
Risk evresi n, (%)					
Düşük riskli		92 (60.1)	8 (21.1)	84 (73)	<0.001*
Yüksek riskli		61 (39.9)	30 (78.9)	31 (27)	

SD: Standart sapma, HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus,

JAK2: Janus-tipi tirozinkinaz 2

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anında laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama MPV değeri trombozu olanlarda 8.4 ± 1.2 fL, trombozu olmayanlarda 9 ± 1.7 fL ve $p=0.035$, ortalama lenfosit değeri trombozu olanlarda $1.8 \pm 0.6 \times 10^9/L$, trombozu olmayanlarda $2.7 \pm 3.6 \times 10^9/L$ ve $p=0.007$, ortalama albümin değeri trombozu olanlarda 4.3 ± 0.8 g/dL, trombozu olmayanlarda 4.4 ± 0.3 g/dL ve $p=0.002$ idi. Trombozu olanlarda olmayanlara göre daha düşük MPV, lenfosit ve albümin değerleri mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer laboratuvar parametrelerine bakıldığında tromboz olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Tromboz olan (n:38)	Tromboz olmayan (n:115)	p
Hb (g/dL)	17.1 $\pm$ 1.9	17.5 $\pm$ 1.6	0.498
Hct (%)	53.3 $\pm$ 7.9	53.4 $\pm$ 6.1	0.685
MCV (fL)	82.7 $\pm$ 8.4	81.9 $\pm$ 9.5	0.750
RDW (%)	18.5 $\pm$ 3.4	17.5 $\pm$ 4.5	0.063
Trombosit (x10⁹/L)	516 $\pm$ 245.3	454.8 $\pm$ 219	0.186
MPV (fL)	8.4 $\pm$ 1.2	9 $\pm$ 1.7	0.035 *
Beyaz küre (x10⁹/L)	11.8 $\pm$ 5.8	11.1 $\pm$ 3.9	0.914
Nötrofil (x10⁹/L)	9.1 $\pm$ 5.7	8.1 $\pm$ 4.4	0.657
Lenfosit (x10⁹/L)	1.8 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 3.6	0.007*
LDH (U/L)	361.7 $\pm$ 130.8	314.6 $\pm$ 115.4	0.054
Ürik asit (mg/dL)	5.7 $\pm$ 1.7	6.4 $\pm$ 1.9	0.064
Albumin(g/dL)	4.3 $\pm$ 0.8	4.4 $\pm$ 0.3	0.002 *

Hb: Hemoglobin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH. Laktat dehidrogenaz

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Takipte Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması;

Takiplerinde tromboz gelişen 32 hastanın ortalama tanı yaşı 60.8 $\pm$ 12.5 iken, tromboz gelişmeyen 151 hastanın ortalama tanı yaşı 59.9 $\pm$ 12.5 olarak saptandı.

Takiplerinde tromboz olup olmadığı verisine ulaşılabilen 151 hastanın 32'sinde (%21.2) tromboz saptanırken, 119'unda (%78.8) tromboz saptanmadı. Tromboz saptanan 32 hastanın 11'i (%34.4) kadın, 21'i (%65.6) erkekti. Takipte tromboz gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde; takipte tromboz gelişen 30 hasta, takipte tromboz gelişmeyen 89 hasta olmak üzere toplam 119 hastanın kronik hastalık verilerin ulaşıldı. Takipte tromboz gelişen hastaların 26'sında (%86.7) kronik hastalık mevcutken, takiplerinde tromboz gelişmeyen hastaların 52'sinde (%89)

kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalık dağılımına bakıldığında; takipte tromboz gelişen 30, tromboz gelişmeyen 88 hastanın HT ilişkili, takipte tromboz gelişen 28 hastanın, tromboz gelişmeyen 87 hastanın KAH ilişkili, takipte tromboz gelişen 30, tromboz gelişmeyen 87 hastanın DM ilişkili verilerine ulaşıldı. Takipte tromboz gelişen hastaların 14'ünde (%46.7) HT, 13'ünde (%46.4) KAH, 6'sında (%20) DM saptanırken, takipte tromboz gelişmeyen hastaların 29'unda (%33) HT, 17'sinde (%19.5) KAH, 13'ünde (%14.9) DM saptandı. Takipte trombozu gelişen hastalarda takipte trombozu gelişmeyenlere göre, kronik hastalık ve KAH'nin daha yüksek oranda olduğu izlendi ($p=0.010$).

Tanı anında tromboz varlığı açısından bakıldığında; takipte tromboz gelişen 27 hasta, takipte tromboz gelişmeyen 79 hasta olmak üzere toplamda 106 hastanın tanı anında tromboz varlığı ile ilgili verilerine ulaşıldı. Takipte tromboz gelişen 27 hastanın 16'sında (%59.3) tanı anında da tromboz mevcutken, takipte tromboz gelişmeyen 79 hastanın 6'sında (%7.6) tanı anında tromboz mevcuttu. Tanı anında tromboz varlığı takipte tromboz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörüydü ($p<0.001$).

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; takipte tromboz gelişen 15 hasta, takipte tromboz gelişmeyen 45 hasta olmak üzere toplamda 60 hastanın verilerine ulaşıldı. Takipte tromboz gelişen hastaların 5'inde (%33.3), gelişmeyenlerin ise 9'unda (%20) sigara kullanımı mevcuttu. Takiplerde tromboz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Splenomegali açısından değerlendirildiğinde; takipte trombozu gelişen 24 hasta, takipte tromboz gelişmeyen 80 hasta olmak üzere toplamda 104 hastanın verilerine ulaşıldı. Takipte trombozu olan hastaların 13'ünde (%54.2), takipte tromboz gelişmeyen hastaların 40'ında (%50) splenomegali izlendi. Trombozu olan ve olmayan hastalar arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

JAK2 muasyonu açısından değerlendirildiğinde; takipte trombozu gelişen 32 hasta, takipte trombozu gelişmeyen 115 hasta olmak üzere toplamda 147 hastanın verilerine ulaşıldı. Takipte trombozu olan hastaların 31'inde (%96.9), takipte trombozu olmayan hastaların 110'unda (%95.7)'sinde JAK2 mutasyonu izlendi.

Takipte trombozu olan ve olmayan hastalar arasında JAK2 mutasyonu açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Risk evresine göre dağılımları incelendiğinde, takipte tromboz gelişen 32 hasta, takipte tromboz gelişmeyen 119 hasta olmak üzere toplam 151 hastanın risk evrelemesi yapıldı. Takipte tromboz gelişenlerin 25'i (%78.1) yüksek riskli, 7'si (%21.9) düşük riskliken, trombozu olmayanların 36'sı (%30.3) yüksek riskli, 83'ü (%69.7) düşük riskli olarak saptandı. Takipte trombozu gelişen hastaların çoğunluğu yüksek riskli hastalar olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.010$). Takipte tromboz gelişen ve gelişmeyen grupların detaylı karşılaştırılması tablo 27'de gösterildi.

Tablo 27. Takipte Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

Parametreler		Toplam (n=151)	Takipte Tromboz gelişen (n=32)	Takipte Tromboz gelişmeyen (n=119)	p
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		57.2 $\pm$ 12.7	60.8 $\pm$ 12.5	59,9 $\pm$ 12.5	0.059
Cinsiyet n, (%)					
Kadın		41 (27.2)	11 (34.4)	30 (25.2)	0.417
Erkek		110 (72.8)	21 (65.6)	89 (74.8)	
Komorbidite n, (%)	Var	78 (65.5)	26 (86.7)	52 (58.4)	0.010*
	Yok	41 (34.5)	4 (13.3)	37 (41.6)	
HT	Var	43 (36.4)	14 (46.7)	29 (33)	0.259
	Yok	75 (63.6)	16 (53.3)	59 (67)	
KAH	Var	30 (26.1)	13 (46.4)	17 (19.5)	0.010*
	Yok	85 (73.9)	15 (53.6)	70 (80.5)	
DM	Var	19 (16.2)	6 (20)	13 (14.9)	0.569
	Yok	98 (83.8)	24 (80)	74 (85.1)	
Tanı anında tromboz n, (%)	Var	22 (20.8)	16 (59.3)	6 (7.6)	<0.001*
	Yok	84 (79.2)	11 (40.7)	73 (92.4)	
Sigara kullanımı n, (%)	Var	14 (23.3)	5 (33.3)	9 (20)	0.309
	Yok	46 (76.7)	10 (66.7)	36 (80)	
Splenomegali n,(%)	Var	53 (51)	13 (54.2)	40 (50)	0.900
	Yok	51 (49)	11 (45.8)	40 (50)	
JAK 2 mutasyonu n, (%)	Var	141 (95.9)	31 (96.9)	110 (95.7)	1.00
	Yok	6 (4.1)	1 (3.1)	5 (4.3)	
Risk evresi n, (%)					
Düşük riskli		90 (59.6)	7 (21.9)	83 (69.7)	<0.001*
Yüksek riskli		61 (40.4)	25 (78.1)	36 (30.3)	

SD: Standart sapma, HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus,

JAK2: Janus-tipi tirozinkinaz

2*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anındaki laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama RDW değeri takipte tromboz gelişen hastalarda 18.5 ± 3.3 , gelişmeyen hastalarda 17.2 ± 3.9 ve $p=0.033$, ortalama MPV değerleri takipte tromboz gelişen hastalarda 8.9 ± 1.3 fL, gelişmeyen hastalarda 8.3 ± 1.1 fL ve $p=0.022$, ortalama LDH değeri takipte tromboz gelişen hastalarda 377.8 ± 132.4 U/L, gelişmeyen hastalarda 312 ± 115.1 U/L ve $p=0.010$, ortalama lenfosit değeri takipte tromboz gelişen hastalarda $1.74 \pm 0.6 \times 10^9/L$, gelişmeyen hastalarda $2.7 \pm 3.5 \times 10^9/L$ ve $p=0.004$, ortalama albümin değeri tromboz gelişenlerde 4.3 ± 0.9 g/dL, gelişmeyenlerde 4.4 ± 0.3 g/dL ve $p=0.002$ idi. Takipte tromboz gelişenlerde daha yüksek RDW, MPV, LDH değerleri ve daha düşük lenfosit, albümin değerleri mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Her iki grup arasında diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Takipte Tromboz Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Takipte tromboz gelişen (n:32)	Takipte tromboz gelişmeyen (n:119)	p
Hb (g/dL)	17.2 ± 2	17.5 ± 1.7	0.670
Hct (%)	53.6 ± 8.6	53.3 ± 6.0	0.985
MCV (fL)	82.7 ± 8.9	82.2 ± 9.1	0.843
RDW (%)	18.5 ± 3.3	17.2 ± 3.9	0,033 *
Trombosit ($\times 10^9/L$)	527.8 ± 252.7	450.9 ± 215.6	0.126
MPV (fL)	8.9 ± 1.3	8.3 ± 1.1	0.022 *
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	12.3 ± 6.1	11 ± 3.8	0.658
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	9.7 ± 6	8 ± 4.3	0.269
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	1.74 ± 0.6	2.7 ± 3.5	0.004 *
LDH (U/L)	377.8 ± 132.4	312 ± 115.1	0.010 *
Ürik asit (mg/dL)	5.8 ± 1.7	6.3 ± 1.9	0.118
Albumin(g/dL)	4.3 ± 0.9	4.4 ± 0.3	0.002 *

Hb: Hemogloblin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH. Laktat dehidrogenaz

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Fibrotik transformasyon varlığına göre hastaların değerlendirilmesi;

Fibrotik transformasyon gelişen hastaların ortalama tanı yaşı 54.2 ± 9.9 iken, fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların ortalama tanı yaşı 57.9 ± 12.8 idi. Tanı anından MF gelişimine kadar geçen ortalama süre 80.1 (22.3-150.3) ay olarak hesaplandı. Fibrotik transformasyon gelişen 8 hastanın 6'sı (%75) erkek, 2'si (%25) kadındı. Gelişmeyenlerin ise 103'ü (%72) erkek, 40'ı (%28) kadındı. Cinsiyet ve fibrotik transformasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde; fibrotik transformasyon gelişen 6 hasta, fibrotik transformasyon gelişmeyen 113 hasta olmak üzere toplam 119 hastanın verilerine ulaşıldı. Fibrotik transformasyon gelişen hastaların 4'ünde (%66.7) kronik hastalık mevcutken, fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların 74'ünde (%65.5) kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalık dağılımına bakıldığında; fibrotik transformasyon olan 6, fibrotik transformasyon olmayan 112 hastanın HT ilişkili, fibrotik transformasyon olan 6, fibrotik transformasyon olmayan 109 hastanın KAH ilişkili, fibrotik transformasyon olan 6, fibrotik transformasyon olmayan 111 hastanın DM ilişkili verilerine ulaşıldı. Fibrotik transformasyon gelişen hastaların 2'sinde (%33.3) HT, 1'inde (%16.7) KAH, 2'sinde (%33.3) DM mevcutken; fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların 41'inde (%36.6) HT, 29'unda (%26.6) KAH, 17'sinde (%15.3) DM mevcuttu. Kronik hastalık varlığı ile fibrotik transformasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Splenomegali varlığı açısından karşılaştırıldığında; fibrotik transformasyon gelişen 7 hasta, fibrotik transformasyon gelişmeyen 98 hasta olmak üzere toplam 105 hastanın verilerine ulaşıldı. Fibrotik transformasyon gelişen hastaların 6'sında (%85.7), fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların ise 48'inde (%49) splenomegali saptandı. Splenomegali varlığı ile fibrotik transformasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

JAK2 mutasyonu açısından karşılaştırıldığında; fibrotik transformasyon gelişen 7 hastanın, fibrotik transformasyon gelişmeyen 141 hastanın JAK2 mutasyon verilerine ulaşıldı. Fibrotik transformasyon gelişen hastaların tamamında (%100), fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların ise 135'inde (%95.7) JAK2 mutasyonu

pozitif. JAK2 mutasyon varlığı ve fibrotik transformasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi durumu değerlendirildiğinde ise; fibrotik transformasyon gelişen 8 hastanın 1'i (%12.5) tedavisiz izlenirken, 7'si (%87.5) tedavi altındaydı. Fibrotik transformasyon gelişmeyen 143 hastanın 134'ü (%93.7) tedavi altında iken, 9'u (%6.3) tedavisiz takipteydi. Fibrotik transformasyon gelişen hastaların 6'sı (%75), fibrotik transformasyon gelişmeyen hastaların 104'ü (%72.7) HÜ tedavisi alırken, fibrotik transformasyon gelişen hastalar arasında busulfan ve IFN tedavisi alan hasta yoktu. Fibrotik transformasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Fibrotik Transformasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Değerlendirilmesi

Parametreler		Toplam (n=151)	Fibrotik transformasyon var (n=8)	Fibrotik Transformasyon yok (n=143)	p
Tanı yaşı (ortalama $\pm$ SD)		57.8 $\pm$ 12.7	54.2 $\pm$ 9.9	57.9 $\pm$ 12.8	0.327
Cinsiyet n, (%)					
Kadın		42 (27.8)	2 (25)	40(28)	1.000
Erkek		109(72.2)	6 (75)	103 (72)	
Komorbidite n, (%)					
Var		78 (34.5)	4 (66.7)	74 (65.5)	1.000
Yok		41 (65.5)	2 (33.3)	39 (34.5)	
HT					
Var		43 (36.4)	2 (33.3)	41 (36.6)	1.000
Yok		75 (63.6)	4 (66.7)	71 (63.4)	
KAH					
Var		30 (26.1)	1 (16.7)	29 (26.6)	1.000
Yok		85 (73.9)	5 (83.3)	80 (73.4)	
DM					
Var		19 (16.2)	2 (33.3)	17 (15.3)	0.251
Yok		98 (83.8)	4 (66.7)	94 (84.7)	
Splenomegali n, (%)					
Var		54 (51.4)	6 (85.7)	48 (49)	0.113
Yok		51 (48.6)	1 (14.3)	50 (51)	
JAK 2 mutasyon n, (%)					
Var		142 (95.9)	7 (100)	135 (95.7)	1.000
Yok		6 (4.1)	-	6 (4.3)	
Tedavisiz izlem		10 (6.6)	1 (12.5)	9 (6.3)	1.000
Tedavi altında		141 (93.4)	7 (87.5)	134 (93.7)	
HÜ		110 (72.8)	6 (75)	104 (72.7)	1.000
IFN		2 (1.3)	-	2 (1.4)	1.000
Busulfan		1 (0.7)	-	1 (0.7)	1.000

SD: Standart deviasyon, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HÜ: Hidroksiüre

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tanı anındaki laboratuvar parametrelerine bakıldığında; fibrotik transformasyon gelişen hastalarda ortalama hb değeri 16.5 ± 1.6 g/dL, ortalama hct değeri 50.9 ± 5.0 , ortalama MCV değeri 78.4 ± 7.7 fL, ortalama RDW değeri 18.1 ± 3.6 , ortalama trombosit değeri $450.8 \pm 238 \times 10^9/L$, ortalama MPV değeri 8.3 ± 0.7 fL, ortalama beyaz küre değeri $10.9 \pm 3.2 \times 10^9/L$, ortalama nötrofil değeri $8 \pm 2.70 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit değeri $2.1 \pm 0.6 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 362.1 ± 197.8 U/L, ortalama ürik asit değeri 5.4 ± 1.0 mg/dL, ortalama albümin 4.4 ± 0.3 g/dL iken, fibrotik transformasyon gelişmeyen hastalarda ise tanı anındaki ortalama hb değeri 17.4 ± 1.8 g/dL, ortalama Hct değeri 53.4 ± 6.7 , ortalama MCV değeri 82.6 ± 9.1 fL, ortalama RDW 17.5 ± 3.8 , ortalama trombosit değeri $468.3 \pm 226 \times 10^9/L$, ortalama MPV değeri 8.8 ± 1.3 fL, ortalama beyaz küre değeri $11.3 \pm 4.5 \times 10^9/L$, ortalama nötrofil değeri $8.4 \pm 4.9 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit $2.5 \pm 3.3 \times 10^9/L$, ortalama LDH değeri 323.5 ± 301 U/L, ortalama ürik asit değeri 6.2 ± 1.8 mg/dL, ortalama albümin değeri 4.4 ± 1.8 g/dL olarak saptandı(Tablo 30).

Tablo 30. Fibrotik Transformasyon Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

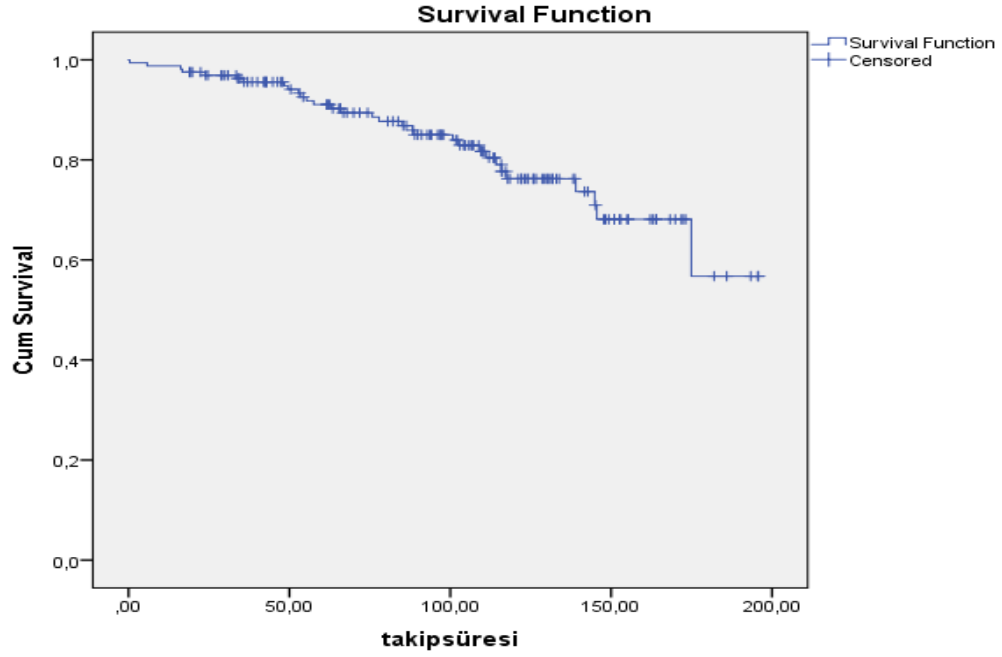
Laboratuvar Parametreleri (ortalama $\pm$ SD)	Fibrotik transformasyon var (n=8)	Fibrotik transformasyon yok (n=143)	p
Hb (g/dL)	16.6 ± 1.6	17.5 ± 1.8	0.134
Hct (%)	50.9 ± 5.0	53.4 ± 6.7	0.176
MCV (fL)	78.4 ± 7.7	82.6 ± 9.1	0.185
RDW (%)	18.1 ± 3.6	17.5 ± 3.8	0.663
Trombosit ($\times 10^9/L$)	450.9 ± 238	468.3 ± 226	0.787
MPV (fL)	8.3 ± 0.7	8.8 ± 1.3	0.318
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)	10.9 ± 3.2	11.3 ± 4.5	0.897
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	8 ± 2.7	8.4 ± 4.9	0.873
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2.1 ± 0.6	2.5 ± 3.3	0.973
LDH (U/L)	362.1 ± 197.8	323.5 ± 301	0.776
Ürik asit (mg/dL)	5.4 ± 1.0	6.2 ± 1.8	0.155
Albumin (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.4 ± 1.8	0.872

Hb: Hemogloblin, SD: Standart sapma, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LDH. Laktat dehidrogenaz,

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sağkalım değerlendirilmesi;

Hastaların ortalama sağkalım süresi 160.3 ± 5.5 ay olarak hesaplandı (Şekil 2). 3 yıllık sağkalım oranı %95.6, 5 yıllık sağkalım oranı %91'di (Tablo 31).

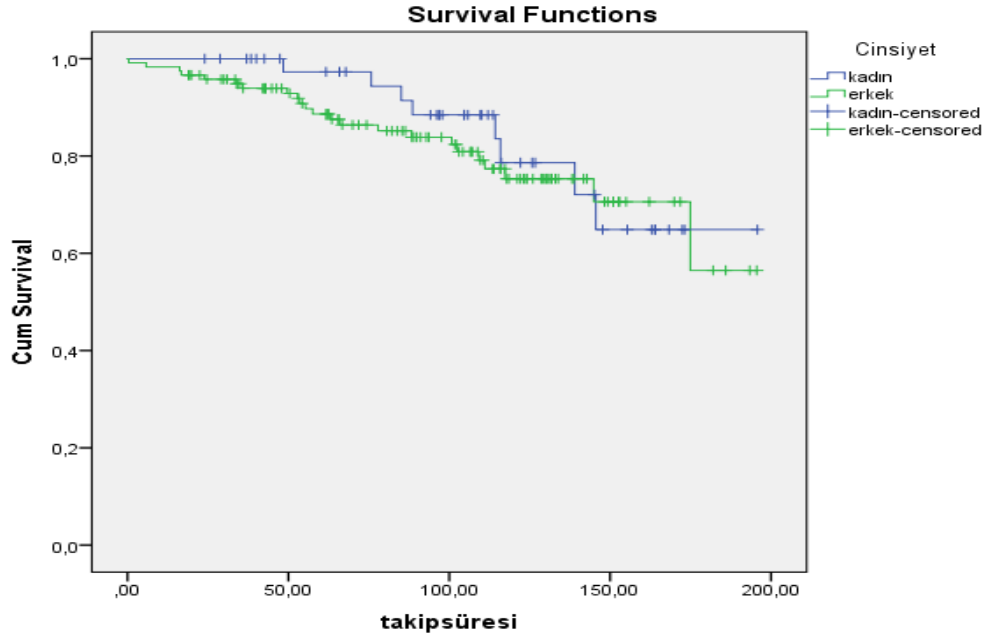


Şekil 2. PV hastalarının ortalama sağkalım süresi

Tablo 31. Hastalarda Sağkalım Oranları

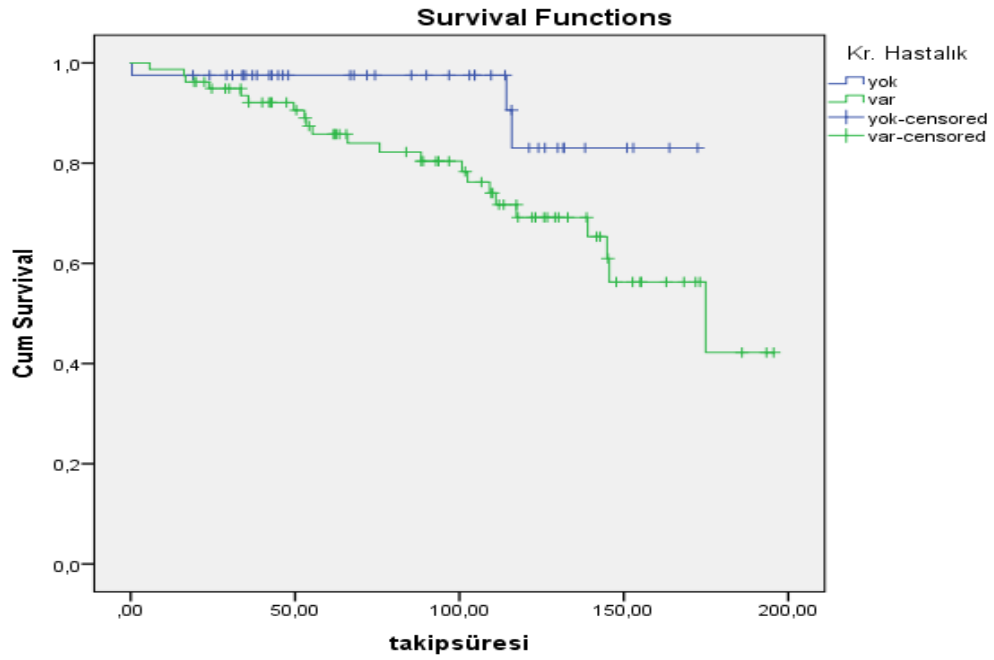
Süre	Sağkalım oranı
3 yıl	%95.6
5 yıl	%91

Cinsiyete göre sağkalım sürelerine bakıldığında; kadınlarda ortalama sağkalım süresi 166.5 ± 8.7 ay iken, erkeklerde 158.8 ± 6.6 ay olarak hesaplandı (Şekil 3). Cinsiyet ve sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



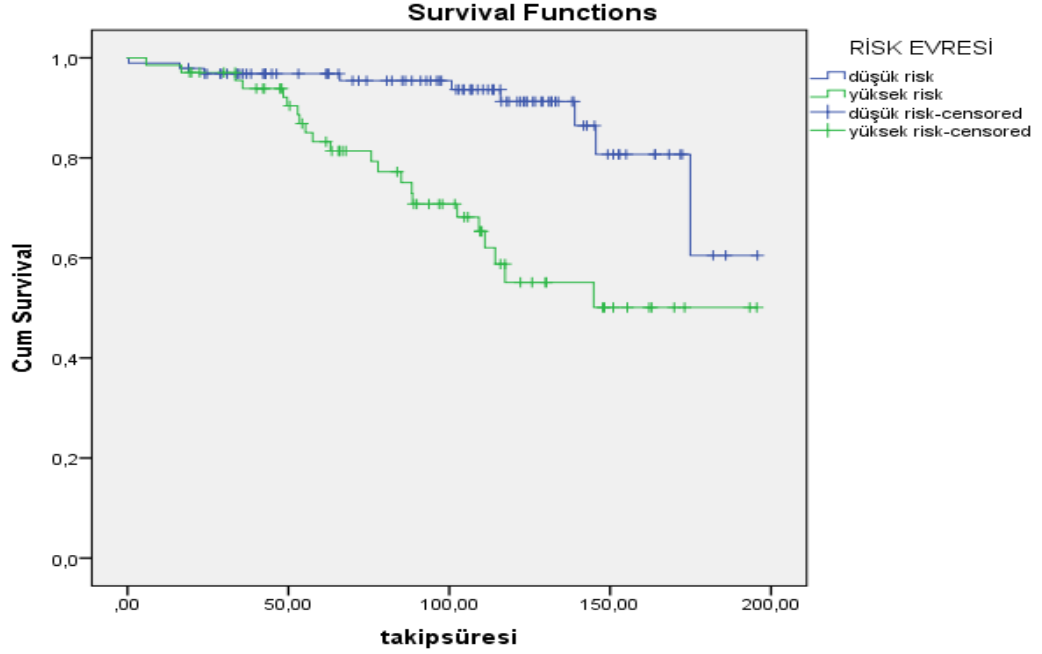
Şekil 3. Cinsiyete göre ortalama sağkalım süresi

Kronik hastalık varlığına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; kronik hastalığı olanların ortalama sağkalım süresi 147.1 ± 8.1 ay, kronik hastalığı olmayanların ise 159.9 ± 6.7 ay olarak hesaplandı (Şekil 4). Kronik hastalığı olanlarda, olmayanlara göre sağkalımın daha kısa olduğu izlendi ($p=0.049$).



Şekil 4. Kronik hastalık durumuna göre ortalama sağkalım süresi

Risk evrelerine göre sağkalım süreleri incelendiğinde; düşük riskli hastalarda ortalama yaşam süresi 174.7 ± 6.4 ay, yüksek riskli hastalarda ise ortalama yaşam süresi 139.7 ± 9 aydı (Şekil 5). Risk evresi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$).



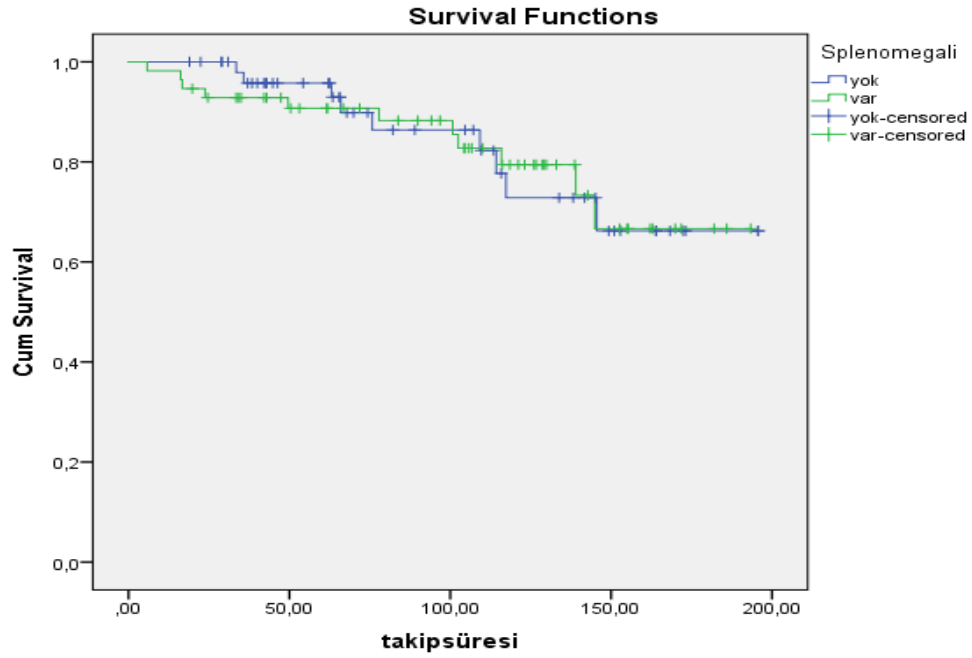
Şekil 5. Risk evresine göre ortalama sağkalım süreleri

JAK2 mutasyonu pozitif olanların ortalama sağkalım süresi 93.2 ± 47.3 ay iken, JAK2 negatif olanların ise; 111.2 ± 25.4 ay olarak saptandı (Şekil 6). JAK2 mutasyonu negatif olanlarda pozitif olanlara göre daha uzun sağkalım süreleri mevcut olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.151$).



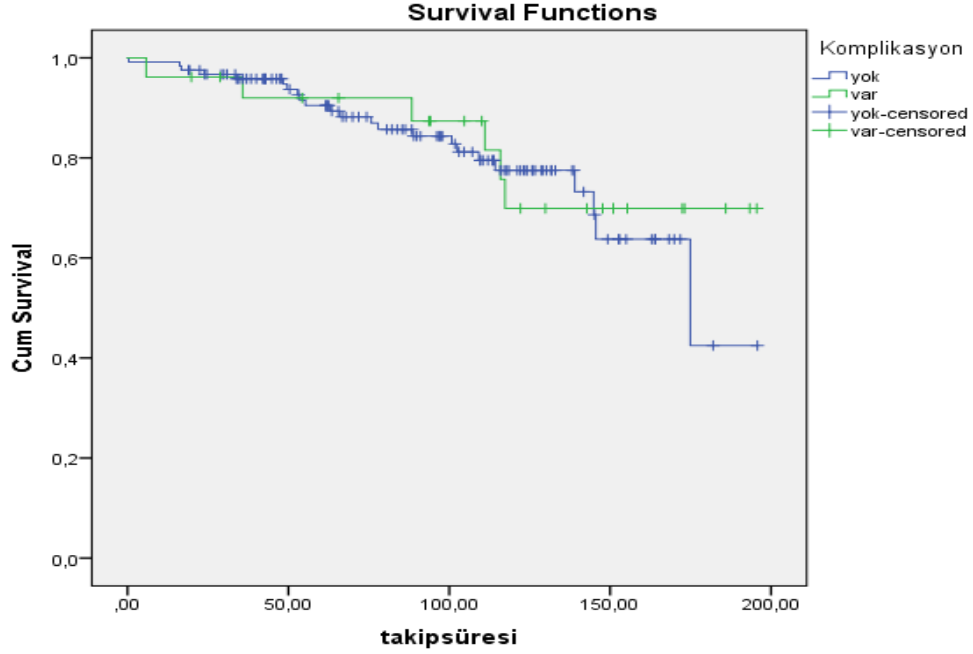
Şekil 6. JAK2 mutasyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri

Splenomegalisi olan hastaların ortalama sağkalım süresi 160.6 ± 8.6 ay iken, splenomegalisi olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 162.6 ± 9.4 aydı (Şekil 7). Splenomegali olan ve olmayanlar arasında ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



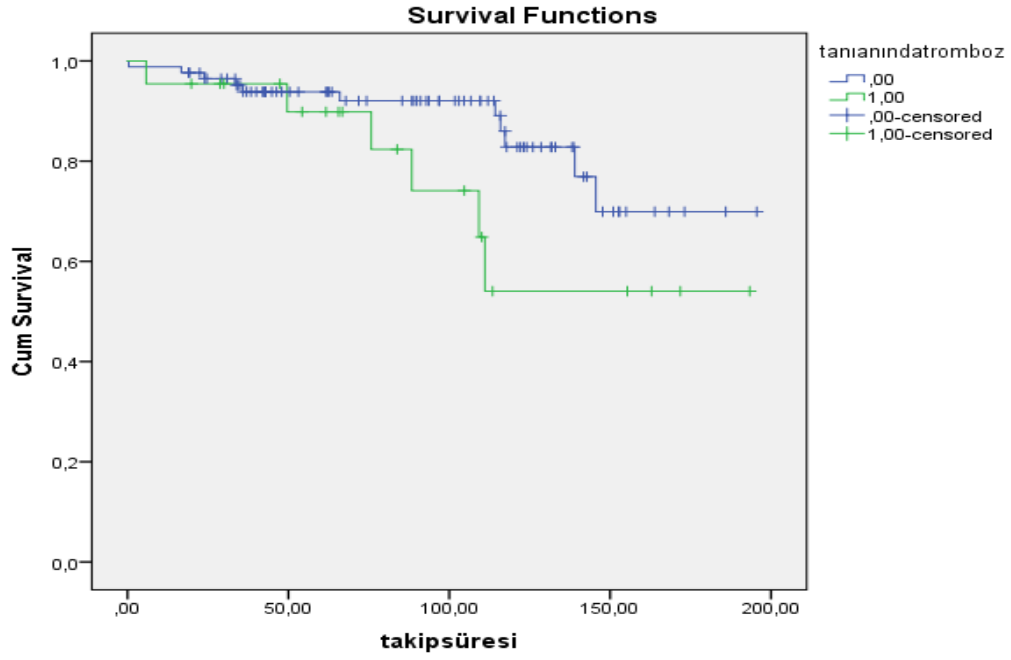
Şekil 7. Splenomegali varlığına göre ortalama sağkalım süreleri

Komplikasyon ve sağkalım ilişkisine bakıldığında; komplikasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 162.5 ± 11.8 ay, komplikasyonu olmayanların ise 155.5 ± 7.1 ay olarak saptandı (Şekil 8). Komplikasyon gelişimi ile sağkalım arasında anlamlı fark izlenmedi.



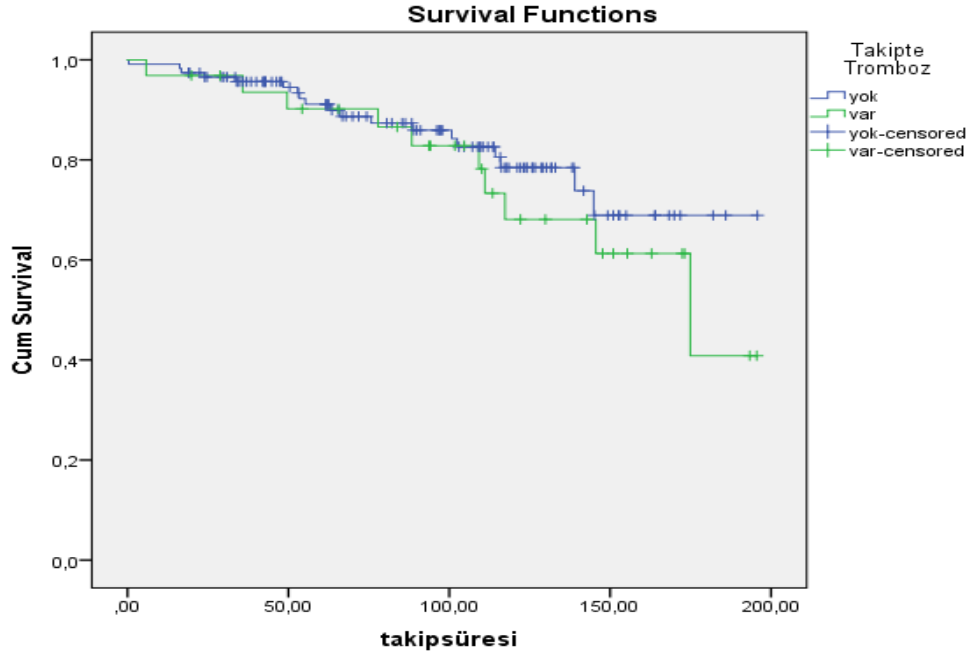
Şekil 8. Komplikasyon durumuna göre ortalama sağkalım süreleri

Tanı anında tromboz varlığının sağkalım üzerine etkilerine bakıldığında; tanı anında trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 142.6 ± 16 ay iken, tanı anında trombozu olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi ise 168.4 ± 7.3 aydı (Şekil 9). Tanı anında tromboz gelişimi ile sağkalım arasında anlamlı fark izlenmedi.



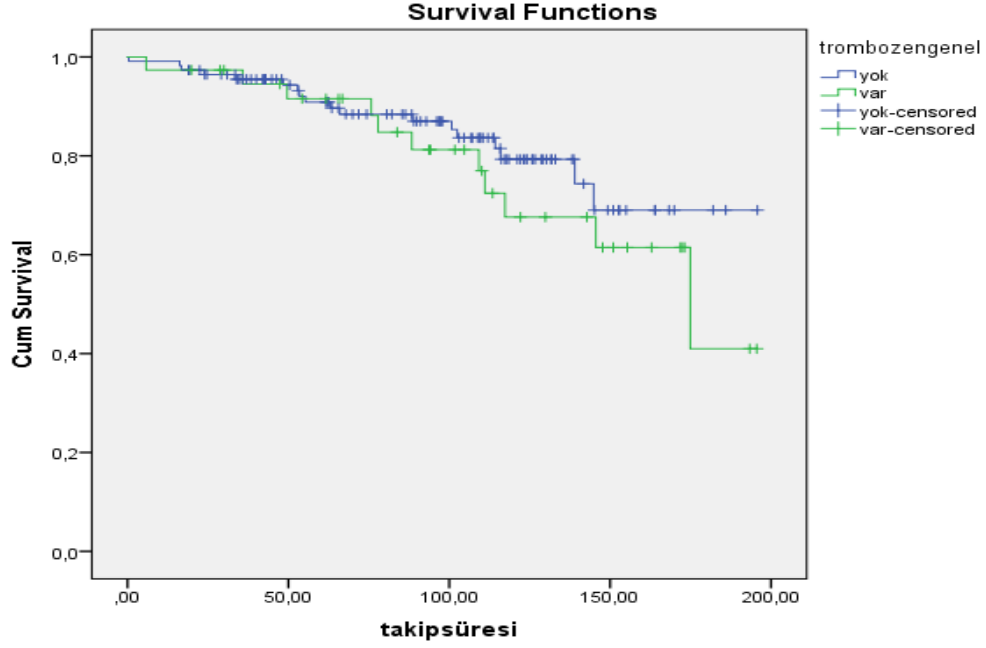
Şekil 9. Tanı anında tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri

Takiplerinde tromboz gelişen hastalara bakıldığında; tromboz gelişenlerde ortalama yaşam süresi 151.3 ± 11 ay iken, tromboz gelişmeyenlerde 163.6 ± 6.5 ay olarak saptandı (Şekil 10). Takipte tromboz gelişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



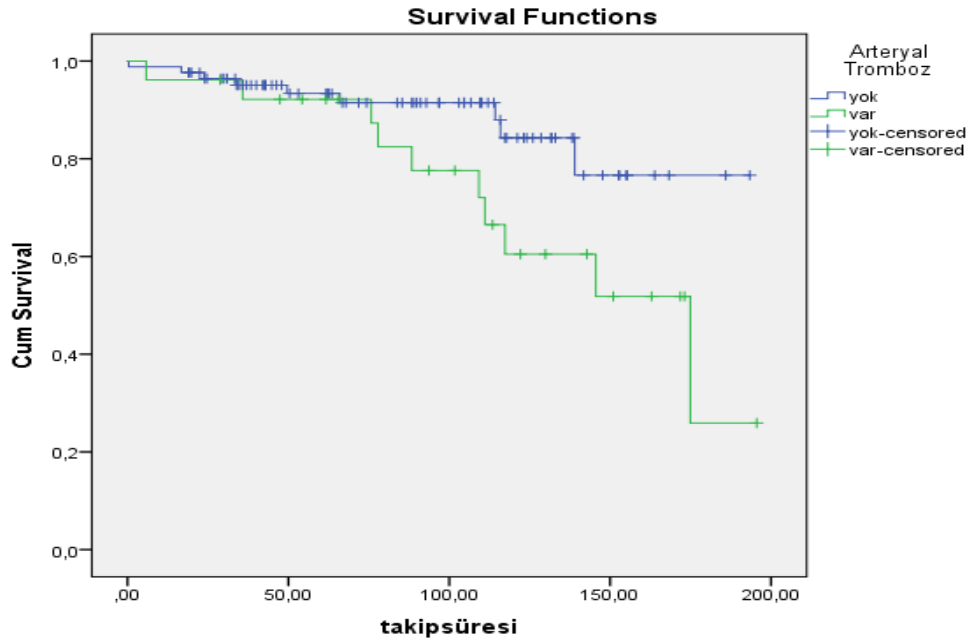
Şekil 10. Takipte tromboz gelişmesine göre ortalama sağkalım süreleri

Toplam tromboz ile sağkalım ilişkisine bakıldığında; trombozu olanların ortalama yaşam süresi 151.3 ± 10.5 ay iken, trombozu olmayanların ise 164.2 ± 6.7 aydı (Şekil 11). Toplam tromboz gelişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



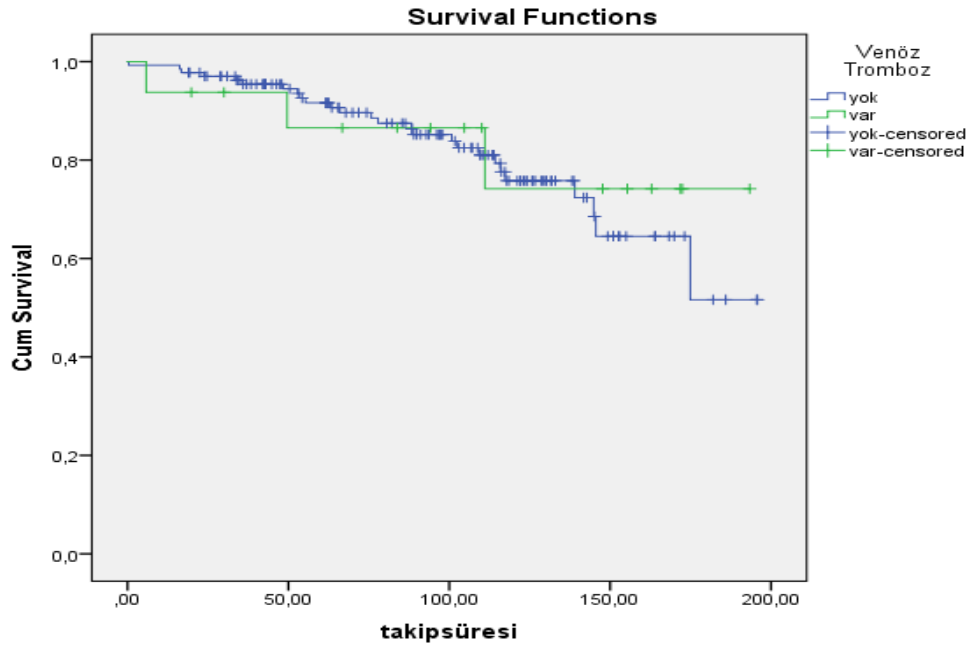
Şekil 11. Toplam tromboz gelişmesine göre ortalama sağkalım süreleri

Arteriyel tromboz ve sağkalım ilişkisine bakıldığında ise; arteriyel trombozu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 141.3 ± 12.3 ay iken, arteriyel trombozu olmayanların ise 170.2 ± 7.3 aydı (Şekil 12). Arteriyel trombozu olan hastaların olmayanlara göre ortalama sağkalım süreleri daha kısa olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.035$).



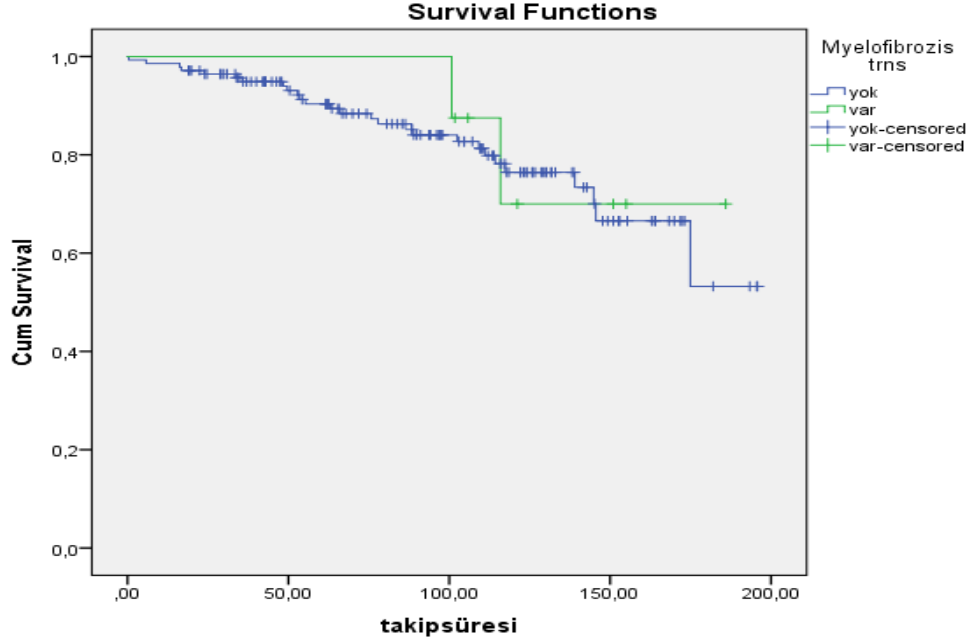
Şekil 12. Arteryal tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri

Venöz tromboz ve sağkalım ilişkisi incelendiğinde ise; venöz tromboz olan hastaların ortalama sağkalım süreleri $161,1 \pm 16.5$ ay, venöz tromboz olmayanların ise 158.1 ± 6.3 aydı (Şekil 13). Venöz tromboz varlığı ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 13. Venöz tromboz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri

Fibrotik transformasyon gelişenlerde ortalama yaşam süresi 163 ± 13.7 ay iken, fibrotik transformasyon gelişmeyenlerde 158.3 ± 6.1 ay olarak bulundu (Şekil 14). Fibrotik transformasyon ile sağkalım arasında anlamlı fark gözlenmedi.



Şekil 14. MF transformasyon durumuna göre ortalama sağkalım süreleri

Kanama gelişen sadece 2 hasta olduğu için sağkalım analizi yapılmadı. Gruplara göre ortalama sağkalım süreleri tablo 32’de özetlenmiştir.

Tablo 32. Sağkalım Analizi

Parametreler	Ortalama sağkalım süresi (ay $\pm$ SD)	P
Cinsiyet		
Kadın	166.5 $\pm$ 8.7	0.574
Erkek	158.8 $\pm$ 6.6	
Komorbidite		
Var	147.1 $\pm$ 8.1	0.049*
Yok	159.9 $\pm$ 6.7	
Risk evresi		
Düşük riskli	174.7 $\pm$ 6.4	<0.001*
Yüksek riskli	139.7 $\pm$ 9	
JAK2 mutasyonu		
Var	93.2 $\pm$ 47.3	0.151
Yok	111.2 $\pm$ 25.4	
Splenomegali		
Var	160.6 $\pm$ 8.6	0.942
Yok	162.6 $\pm$ 9.4	
Komplikasyon		
Var	162.5 $\pm$ 11.8	0.680
Yok	155.5 $\pm$ 7.1	
Tanıda tromboz		
Var	142.6 $\pm$ 16	0.080
Yok	168.4 $\pm$ 7.3	
Takipte tromboz		
Var	151.3 $\pm$ 11	0.394
Yok	163.6 $\pm$ 6.5	
Toplam tromboz		
Var	151.3 $\pm$ 10.5	0.345
Yok	164.2 $\pm$ 6.7	
Arteryal	141.3 $\pm$ 12.3	0.035*
Venoz	161.1 $\pm$ 16.5	
Fibrotik transformasyon		
Var	163 $\pm$ 13.7	0.769
Yok	158 $\pm$ 6.1	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

BCR-ABL negatif kronik MPH'ler arasında yer alan PV, genç yaşlarda da görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı 60'tır. 396 PV'li hasta ve 435 ET'li hasta ile yapılan bir çalışmada; PV'li hastaların tanı anında ortalama yaşı 59 olarak saptanmış olup hastaların %63'ü erkekti (23). Yine yedi merkezin katılımı ile yapılan uluslararası geniş çaplı bir çalışmada, 1545 PV'li hastanın verileri incelenmiş ve ortalama tanı yaşı 61 olarak saptanmıştı (55). Yapılan çalışmalarda PV insidansı açısından kadınlar ve erkekler arasında önemli bir farklılık saptanmasa da nispeten erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (23,63). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer veriler elde edilmiş olup, ortalama tanı yaşı 58.2 ± 12.6 ve tanı anında hastaların %43'ü 60 yaş üzerindedir. Ayrıca hastaların %73.3'ü erkek olup, erkeklerin kadınlara oranı 2.8 olarak bulundu.

PV'li hastalar genellikle asemptomatik olup nonspesifik de olsa tanı anında hastaların yaklaşık %30'unda semptom görülebilmektedirken, bizim çalışmamızda hastaların %57.4'ü semptomatik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasının semptomatik olması, ön planda bulunduğu bölge itibari ile ileri basamak bir sağlık merkezi olması nedeniyle özellikle hastaların merkezimize yönlendirilmiş olması ve merkezimize rutin tetkik ve analiz için başvuru oranının az olması ile ilişkilendirildi. Yukarıda belirtilen 1545 PV'li hasta ile yapılan çalışmada, en sık başvuru şikayeti %36 oranında kaşıntı ve takiben %28.5 oranında baş ağrısı, sersemlik ve parestezi gibi vasomotor semptomlar olarak saptanmıştı (55). Bizim çalışmamızda ise en sık saptanan semptom %19 oranında baş ağrısı, ikinci sırada %17.6 oranında kulak çınlaması ve üçüncü sırada ise %16.7 oranında pruritis olarak saptandı.

PV'li hastalarda tanı anında tromboz varlığı %13-60 oranında değişmekte olup arteriyel trombozların venöz trombozlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (45). Literatürde yapılan bazı çalışmalara bakıldığında; Gruppo Italiano per lo Studio della Policitemia Vera (GISP) tarafından 1213 PV hastasında gerçekleştirilen geniş bir retrospektif çalışmada, tanı anında hastaların %66'sında arteriyel, %33 venöz tromboz saptanmıştı(9). Yine Gangat ve arkadaşları tarafından 459 PV'li hastayı içeren diğer bir çalışmada ise %64 oranında arteriyel, %42 oranında ise venöz tromboz saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza bakıldığında ise tanı anında hastaların %20.9'unda tromboz mevcuttu. Tanı anında tromboz dağılım literatürle uyumlu olmamakla birlikte, tanı anında hastaların %12'sinde venöz tromboz, %10.2'sinde arteriyal tromboz mevcuttu.

Hastaların KVR faktörlerine bakıldığında, Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hastaların %49'unda HT, %19'unda sigara kullanımı, %15'inde hiperlipidemi, %9'unda DM saptanırken; GİSP tarafından yapılan çalışmada ise, hastaların %39.5'inde HT, %12.8'inde sigara kullanımı, %7.1'inde DM, %3.5'inde hiperlipidemi saptandı (9,48). Çalışmamızda ise hastaların %35.8'inde HT, %29.7'sinde sigara kullanımı, %16.8'inde DM, %4.2'sinde hiperlipidemi mevcuttu. Kronik hastalık açısından verilerimiz literatürle uyumlu olmakla birlikte, bizim çalışmamızda DM görülme oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. DM oranının daha yüksek olmasının giderek artan DM prevalansı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tefferi ve arkadaşları tarafından yapılan 1545 hastayı içeren yedi merkezli çalışmada hastaların laboratuvar özelliklerine bakıldığında, başvuru esnasındaki ortalama hb değeri 18.4 g/dl, ortalama hct değeri %55, ortalama beyaz küre sayısı 10.400 μ L, ortalama trombosit sayısı 466.000 μ L saptanmış olup, hastaların %48'inde lökositoz, %60'ında trombositoz mevcuttu (55). Bizim çalışmamızda ise ortalama hb değeri 17.4 g/dl, ortalama hct değeri %53.2, ortalama beyaz küre değeri 11.3 $\times 10^9$ /L, ortalama trombosit değeri 471 $\times 10^9$ /L olup, hastaların %47.3'ünde lökositoz ve %53.3'ünde trombositoz saptandı. Çalışmamızda ortalama hb ve hct değerlerimizin literatüre kıyasla daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu durumun 2016 yılında DSÖ tarafından PV tanı kriterlerinin revize edilip, hb ve hct sınırının aşağı çekilmesi ve daha erken dönemde tanı konulması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine Tefferi ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde daha yüksek hb ve hct değerleri mevcutken, kadınlarda daha yüksek trombosit değerleri mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise, kadın ve erkeklerde ortalama hb ve hct değerleri benzer olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadınlarda erkeklere göre ortalama trombosit değeri daha yüksek saptandı. Diğer parametrelere bakıldığında ise, erkeklerde daha yüksek ürik asit seviyeleri mevcut iken, ortalama LDH, RDW, beyaz küre ve nötrofil değerleri ise kadınlarda daha yüksek saptandı.

MPN'li hastalarda JAK2 mutasyonunun laboratuvar ve klinik üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, PV'li hastaların %81.4'ünde JAK2 mutasyonu saptanmış olup mutasyon pozitif olanlarda negatif olanlara göre ortalama tanı yaşı, ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasada ortalama beyaz küre sayısının daha yüksek ve ortalama trombosit sayısının ise daha düşük olduğu tespit edildi (64). Bizim çalışmamızda hastaların %94.4'ünde JAK2 mutasyon pozitif saptandı. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasada, JAK2 mutasyonu pozitif olanlarda ortalama tanı yaşı, ortalama beyaz küre ve trombosit sayısının daha yüksek, ortalama hb değerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızdaki bu veriler literatürden farklılık göstermekteydi. Literatürde yer alan başka bir çalışmada, PV'li hastaların %58.6'sında splenomegali tespit edildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PV'li hastaların %55'inde splenomegali mevcuttu (65).

Tromboz PV'de en önemli mortalite ve morbidite sebebi olması nedeniyle, PV risk sınıflamasında yer almaktadır. Tromboz için kanıtlanmış en önemli iki risk faktörü ileri yaş (>60 yıl) ve geçirilmiş tromboz öyküsüdür. Risk sınıflamasında yer almasa da KVR faktörlerinin de (HT, DM, sigara kullanımı hiperlipidemi gibi) tromboz riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (66). Bizim çalışmamızda da hastalar risk evresine göre analiz edildiğinde, tromboz gelişenlerin %78.9'u yüksek riskli, %21.1'i de düşük riskliydi ve risk evresi ile tromboz gelişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Ayrıca tromboz gelişen hastaların %86.1'inde kronik hastalık mevcut olup, %44.4'ünde HT, %41.2'sinde KAH ve %25'inde DM saptandı. Kronik hastalığa sahip olmak ve kronik hastalıklar arasından da KAH'nın olması tromboz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak değerlendirildi. Ayrıca tromboz gelişen hastaların %35.3 ünde sigara kullanımı mevcuttu.

Uluslararası MPN Çalışma Grubu tarafından yürütülen 1545 PV'li hastayı içeren çalışmada, takipte hastaların %19'unda tromboz gelişmiş olup; arteriyel tromboz oranı %12, venöz tromboz oranı %9 olarak saptandı. Arteriyel tromboz dağılımına bakıldığında; %7 oranında SVO, %2 oranında MI, %2 oranında periferik arter trombozu ve %1 oranında diğer/bilinmeyen arteriyel tromboz saptandı. Venöz tromboz dağılımı ise; %6 oranında DVT/pulmoner emboli, %2 oranında SpVT şeklindeydi (67). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde takipte hastaların %21.2'sinde tromboz

gelişmiş olup, %14.7'si arteriyel tromboz, %7.3'ü venöz tromboz gözlemlendi. Hastaların takibinde gelişen arteriyel ve venöz tromboz oranları literatür ile benzer olmasına rağmen, tromboz dağılımı açısından farklılıklar gözlemlendi. Arteriyel trombozlara bakıldığında %10.6'sında MI, %3.3'ünde SVO; venöz trombozlara bakıldığında ise %6'sında SplVT tromboz (%2.7 PVT, %2 HVT, %1.3 SpVT), %2.7'sinde DVT, %0.7'sinde ise PTE mevcuttu.

PV'de arteriyel ve venöz tromboz için risk faktörlerini araştıran 587 hastayı içeren çalışmada, önceden tromboz varlığı, lökositoz olması, ileri yaş, KVS risk varlığı tromboembolik olaylar için risk faktörüydü. KVS risk faktörlerinin bulunması, ileri yaş arteriyel trombozla ilişkilendirilirken, daha genç yaş (<60 yaş), kadın cinsiyet, majör kanama öyküsü, splenomegali varlığı ise venöz tromboz ile ilişkilendirildi (68). Çalışmamızda da takiplerinde tromboz gelişen hastaların tanı anında %59.3'ünde tromboz mevcut olup, tromboz öyküsünün sonraki tromboembolik olay gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı. Yine çalışmamızda takipte tromboembolik komplikasyon gelişen hastalarda ortalama beyaz küre ve ortalama trombosit sayıları yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Normal popülasyona göre PV'li hastalarda artmış MF transformasyon riski mevcuttur. Uzun hastalık süresi, ileri yaş, lökositoz, düşük hb düzeyi ve miyelosupresif ajan kullanımının MF transformasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren literatürde çalışmaları mevcuttur (23,48,50). 647 PV'li hastanın prospektif olarak incelendiği bir literatür çalışmasında, hastaların 68 (%10.5)'inde MF transformasyon gelişmiş olup, PV sonrası MF gelişimi için geçen ortalama süre 13 yıl olarak saptandı. Takiplerinde MF gelişen hastaların %96'sı miyelosupresif ajan almaktaydı. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında; beyaz küre sayısı $> 15 \times 10^9/L$ olması ve hb < 10 g/dL olması MF gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı. Yine MF gelişen hastalarda yüksek LDH seviyeleri mevcuttu. Ayrıca PV sonrası MF tanısı alan hastaların %78'inde JAK 2 mutasyonu mevcutken %98'inde splenomegali saptandı(50). Bizim çalışmamızda ise, takipte 8 (%5.3) hastada MF transformasyon gelişmiş olup, MF gelişimi için geçen süre ortalama 6.7 yıl olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda literatür çalışmasına göre MF saptanma oranının ve MF gelişimi için geçen ortalama sürenin yaklaşık yarısı kadar olmasının nedeni, bizim çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması ve 2010-2020 yılları arasında 10

yıllık bir sürecin baz alınması, diğer çalışmada ise hastaların 25 yıl boyunca prospektif olarak izlenmesi bu sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir. Laboratuvar parametreleri açısından bakıldığında ise, bizim çalışmamızda MF gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. MF gelişen hastaların tümünde JAK 2 pozitifliği, %71.4'ünde de splenomegali mevcuttu.

PV sonrası AML/MDS transformasyon riski normal topluma göre artmış olup, yaklaşık olarak %5-15 / 10 yıl şeklinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da ise 2 (%1.3) hastada MDS transformasyonu saptanırken, AML transformasyonu saptanan hasta izlenmedi.

PV'li hastalarda sağkalımı etkileyen en önemli faktörler tromboz, MF/AML transformasyonu, kanama gibi komplikasyonlardır. ECLAP çalışmasına bakıldığında kardiyovasküler olaylar mortalitenin %45'ini oluştururken, hematolojik transformasyon %13'inden sorumlu idi (48). 3023 MPN'li hastayı içeren Mayo Clinic çalışmasında, 665 kişide PV tanısı mevcut olup, ortalama sağkalım süresi 15 yıl olarak saptandı (69). Yine Mayo Clinic ve İtalya olmak üzere 2 merkezli yapılan bir çalışmada, 826 hastadan oluşan Mayo kohortunda 164 hastanın PV tanısı mevcut olup, ortalama sağkalım süresi 13.5 yıldır. Ayrıca 60 yaştan küçük hastalar için sağkalım 23.8 yıl olarak hesaplandı (70). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların ortalama sağkalım süresi 13.4 yıl (160.3 ± 5.5 ay) olarak hesaplandı. PV'de daha öncede belirttiğimiz üzerine mortalite ve morbidite üzerine etkili en önemli faktör tromboz olup, PV risk sınıflaması için trombozu arttıran faktörler baz alınmış ve risk temelli tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Tromboz içinde en önemli risk faktörleri ileri yaş ve geçirilmiş tromboz öyküsüdür. Çalışmamızda da hastaların risk evrelerine göre sağkalım süreleri incelendiğinde; düşük riskli hastalarda ortalama yaşam süresi 174.7 ± 6.4 ay iken, yüksek riskli hastalarda ise ortalama yaşam süresi 139.7 ± 9 saptandı ve risk evresi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Toplam tromboz ile sağkalım ilişkisine bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trombozu olanların ortalama yaşam süresi 151.3 ± 10.5 ay iken, trombozu olmayanların ise 164.2 ± 6.7 aydır. Ayrıca sağkalım üzerine olumsuz etkisi olan diğer bir komplikasyon MF/lösemik transformasyon olmasına rağmen çalışmamızda Fibrotik transformasyon gelişenlerde ortalama yaşam süresi 163 ± 13.7

ay iken, fibrotik transformasyon gelişmeyenlerde 158.3 ± 6.1 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda geriye dönük hasta bilgi kayıt sistemi taranarak veri elde edilmesi, eksik-ulaşılamayan verilerin mevcut olması nedeniyle hasta popülasyonu kısıtlanmış ve ancak 165 hastanın 2010-2020 yılları arasındaki verileri baz alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı ve izlem süresi çalışmamızın temel kısıtlılığını oluşturmakta olup daha doğru veri analizi yapılabilmesi için daha çok sayıda hasta popülasyonuna sahip, prospektif ve uzun süreli olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak PV'nin sağkalım süresi hematolojik malignitelere göre uzun olsa da normal topluma oranla daha düşüktür. Tromboembolik olaylar en önemli mortalite ve morbitide nedeni olup bu komplikasyonların önlenmesi temel tedavi hedefidir. Fakat gelişen dünyanın önemli bir pandemik sorunu olan HT, DM, hiperlipidemi, sigara, obezite gibi KVR faktörlerinin de PV'li hastalarda gözardı edilmemesi ve multidisipliner bir yaklaşım ile PV'li hastaların yönetilmesi gereklidir.

6. KAYNAKÇA

1. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis . New England Journal of Medicine. 2007 Feb 9;356(5):459–68. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa065202>
2. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2012 Mar;87(3):284–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331582/>
3. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014 Mar 6;123(10):1544. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944444/>
4. 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. Am J Med. 2004 Nov 15;117(10):755–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541325/>
5. 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 J. 2018 Feb 9;8(2):15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426921/>
6. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev. 2016 Nov 1;30(6):453–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27341755/>
7. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. Semin Hematol. 1986 Apr;23(2):132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704665/>
8. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. Acta Med Scand. 1962;172(5):513–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14020816/>
9. Barbui T, Finazzi G, de Gaetano G, Marchioli R, Tognoni G, Patrono C, et al. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Ann Intern Med. 1995 Nov 1;123(9):656–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574220/>

10. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2507–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037629/>
11. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007;
12. 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. 2013; Available from: www.nature.com/leu
13. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005 Apr 1;7(4):387–97.
14. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes | Blood | American Society of Hematology [Internet]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/6/4/372/42488/Editorial-Some-Speculations-on-the>
15. 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 May 19;127(20):2391–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders [Internet]. Vol. 352, *n engl j med*. 2005. Available from: www.nejm.org
17. 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*. 2005 Mar;365(9464):1054–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781101/>
18. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):840–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379742/>
19. Tefferi A. Polycythemia Vera: A Comprehensive Review and Clinical Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2003 Feb 1;78(2):174–94.
20. Tefferi A. Polycythemia Vera: A Comprehensive Review and Clinical Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2003 Feb 1;78(2):174–94.
21. Tefferi A. SPOTLIGHT REVIEW The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Available from: www.nature.com/leu

22. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr 2;32(3):171–3. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2006-939430>
23. 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. *Am J Med*. 2004 Nov 15;117(10):755–61.
24. Prchal JT. Polycythemia vera and other primary polycythemias. *Curr Opin Hematol*. 2005 Mar;12(2):112–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15725900/>
25. JF P, AA A. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1974 Jun 13;290(24):1382–1382. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4827655/>
26. Chen G, Prchal JT. Polycythemia vera and its molecular basis: An update. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006 Sep;19(3):387–97. Available from: <http://www.sciencedirect.com>
27. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood*. 2014 May 29;123(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740812/>
28. Ceesay MM, Lea NC, Ingram W, Westwood NB, Gäken J, Mohamedali A, et al. The JAK2 V617F mutation is rare in RARS but common in RARS-T. *Leukemia* 2006 20:11. 2006 Aug 24;20(11):2060–1. Available from: <https://www.nature.com/articles/2404373>
29. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJP, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3377. Available from: </pmc/articles/PMC1895066/>
30. Jones A v., Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):2162–8.
31. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2435–7.
32. Wang JY, Ai XF, Xu JQ, Li QH, Xu ZF, Qin TJ, et al. JAK2 exon 12 mutations in patients with Philadelphia (Ph) chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012;33(9):705–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23336221/>

33. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(5):459. Available from: [/pmc/articles/PMC2873834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581111/)
34. Meier B, Burton JH. Myeloproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Dec 1;31(6):1029–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078922/>
35. JACKSON N, BURT D, CROCKER J, BOUGHTON B. Skin mast cells in polycythaemia vera relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *British Journal of Dermatology*. 1987 Jan 1;116(1):21–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.1987.tb05787.x>
36. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010 Sep 1;40(9):828–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2010.02334.x>
37. Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfida A, di Gennaro L. Polycythemia vera. *Intern Emerg Med*. 2010 Mar 16;5(5):375–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-010-0369-6>
38. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997 Feb 8;23(5):441–54. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-996121>
39. van Genderen PJJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: A pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997 Feb 8;23(4):357–63. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-996109>
40. Landolfi R, di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008 22:11. 2008 Sep 18;22(11):2020–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu2008253>
41. Brière JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: Diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr 2;32(3):208–18. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2006-939432>
42. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2005 May;129(4):553–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15877740/>
43. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol*. 2002;117(1):198–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918555/>

44. Michiels JJ, Bernema Z, van Bockstaele D, de Raeve H, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathologie Biologie*. 2007 Mar;55(2):92–104.
45. Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006 Sep 1;19(3):617–33.
46. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):3021–3.
47. de Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia For the GIMEMA Chronic Myeloproliferative Neoplasms Working Party. Available from: www.interscience.
48. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710945/>
49. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia.
50. 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 Apr 1;111(7):3383–7.
51. 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 Apr 1;105(7):2664–70.
52. Nand S, Stock W, Godwin J, Fisher SG. Leukemogenic Risk of Hydroxyurea Therapy in Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Myeloid Metaplasia With Myelofibrosis. *Am J Hematol*. 52:996.
53. Najean Y, Rain JD. Treatment of Polycythemia Vera: Use of 32P Alone or in Combination With Maintenance Therapy Using Hydroxyurea in 461 Patients Greater Than 65 Years of Age. *Blood*. 1997 Apr 1;89(7):2319–27.
54. Lock G, Kendrick C. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*. 2006 Apr;60(1):3–6.
55. 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. 2013; Available from: www.nature.com/leu

56. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019 Apr 1;94(4):599–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824279/>
57. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathologie Biologie.* 2004 Jun;52(5):285–8.
58. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Jan 1;92(1):94–108. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24607>
59. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. 2007; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/109/12/5104/1478128/zh801207005104.pdf>
60. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761–70. Available from: www.jco.org
61. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. 2020;
62. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007 Jun 15;109(12):5104–11.
63. Publicover A, Medd P. Myeloproliferative neoplasms. *Clinical Medicine.* 2013 Apr 1;13(2):188. Available from: [/pmc/articles/PMC4952639/](http://pmc/articles/PMC4952639/)
64. James C, Ugo V, le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005 Apr 28;434(7037):1144–8.
65. Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S. JAK2-V617F mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders: Contribution, diagnosis and therapeutic prospects. *Pathologie Biologie.* 2011 Aug 1;59(4):e89–92.
66. Krecak I, Lucijanac M, Verstovsek S. Advances in Risk Stratification and Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2022. 2022 Aug 6;1:1–15. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-022-00670-8>
67. 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. 2013; Available from: www.nature.com/leu

68. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J.* 2017 Dec 1;7(12):662. Available from: [/pmc/articles/PMC5802551/](#)
69. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019 Apr 1;94(4):599–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824279/>
70. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014 Oct 10;124(16):2507. Available from: [/pmc/articles/PMC4199952/](#)

