



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**POLİSİTEMİ VERA HASTALARINDA PULMONER ARTER
SERTLİĞİNİN VE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yücel KARACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şıho HİDAYET

MALATYA – 2021



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**POLİSİTEMİ VERA HASTALARINDA PULMONER ARTER
SERTLİĞİNİN VE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yücel KARACA

ORCID: 0000-0002-5184-5308

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şiho HİDAYET

MALATYA – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, her konuda tecrübelerinden yararlandığım ve kliniğimizin bir aile ortamı içerisinde olmasını sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesi sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Şiho HİDAYET'e, kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Julide Akaycan, Prof. Dr. Mehmet CANSEL, Prof. Dr. Necip ERMİŞ, Prof. Dr. Hakan TAŞOLAR, Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU ve Dr.Öğr.Üyesi. Zeynep ULUTAŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesindeki sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma, ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve holter çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen, bana vefalı bir eş ve biricik oğullarım Emir Arslan ve Doğu Uras'a iyi bir anne olan, hayat arkadaşım, sırdaşım, en değerlim Aylin Dolu KARACA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yücel KARACA

İÇİNDEKİLER.....	
TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Polisitemia Vera.....	7
2.1.1. Tanım	7
2.1.2. Tarihçe	7
2.1.3. Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması.....	8
2.1.4. Epidemiyoloji.....	9
2.1.5. Etiyoloji	9
2.1.6. Patogenez	9
2.1.7. Klinik ve fizik muayene bulguları	10
2.1.8. Tanı kriterleri	11
2.1.9. Ayırıcı tanı	13
2.1.10. Tedavi	15
2.1.11. Risk sınıflandırması	15
2.1.11.1. Düşük riskli polisitemi vera hastalarının yönetimi	15
2.1.11.1.1 Terapötik flebotomi.....	16
2.1.11.1.2 Düşük doz aspirin.....	16
2.1.11.2. Yüksek riskli polisitemi vera hastalarının yönetimi.....	16
2.1.11.2.1. Sitoredüktif ajanlar.....	17

2.1.11.2.1.1. Ajan seçimi.....	17
2.1.11.2.1.2. Hidroksiüre	18
2.1.11.2.1.3. İnterferon (IFN) alfa	18
2.1.11.2.1.4. Busulfan.....	19
2.1.11.2.1.5. Diğer ajanlar	19
2.1.12. Prognoz	19
2.2. Sağ Ventrikül	20
2.3. Pulmoner Hipertansiyon	23
2.3.1. Miyeloproliferatif neoplazmlar ve pulmoner hipertansiyon	26
2.4. Ekokardiyografi	27
2.4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri	27
2.4.1.1. İki boyutlu görüntüleme	27
2.4.1.2. M-mod görüntüleme.....	28
2.4.1.3. Doppler görüntüleme	28
2.4.1.3.1. Continous wave - CW (Devamlı akım) doppler	29
2.4.1.3.2. Pulse wave - PW (Vuru akım, nabızlı) doppler	30
2.4.1.3.3. Renkli akım doppler görüntüleme.....	31
2.4.1.4. Doku doppler ekokardiyografi	32
2.4.1.5. Spektral doppler ekokardiyografi.....	33
2.4.1.6. Strain ekokardiyografi.....	33
2.4.1.7. Üç boyutlu ekokardiyografi	34
2.5. Pulmoner Arteriyel Sertliği.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Etik Kurul İzni	36
3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi	36
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri.....	36

3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri	37
3.5. Çalışmanın Yöntemi	37
3.6. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme	38
3.6.1. Sağ kalp boşluklarının değerlendirilmesi.....	39
3.6.1.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi	39
3.6.1.1.1. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, triküspid anüler plan sistolik hareketi ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi.....	39
3.6.1.1.2. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi	40
3.6.1.1.3. Triküspid S' dalgası	41
3.6.1.2. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi	41
3.6.1.2.1. İzovolümetrik akselerasyon zamanı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanı.....	41
3.6.2. Hemodinamik değerlendirme.....	42
3.6.2.1. Tahmini sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü.....	42
3.6.2.2. Pulmoner arter akselerasyon zamanı.....	43
3.6.2.3. Pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi.....	43
3.6.3. Sağ ventrikülün strain ekokardiyografi ile değerlendirilmesi.....	44
3.7. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR	47
4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirmesi.....	47
4.2. Ekokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi	49
4.2. PAS ile Hastalık Süresi ve Ekokardiyografi Bulgularının Korelasyonu	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
KAYNAKLAR	58
EKLER	74
Ek-1. Etik Kurul Kararı.....	74

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Dünya Sağlık Örgütü'nün miyeloproliferatif neoplazm sınıflandırması	8
Tablo 2 Dünya Sağlık Örgütü'nün Polisitemi Vera tanı kriterleri (2016)	12
Tablo 3 Polisitemi Vera ayırıcı tanıları.....	14
Tablo 4 Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması	24
Tablo 5 Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri/analizi	48
Tablo 6 Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi	50
Tablo 7 3B EKO ve Strain Ölçümleri ve karşılaştırması.....	52
Tablo 8 PAS ile hastalık süresi ve ekokardiyografi bulgularının korelasyon ve regresyon analiz sonuçları	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 M-mod yöntemi ile TAPSE ölçüm görüntüsü.....	28
Şekil 2 Şiddetli aort darlığı olan bir hastanın aort kapak CW doppler görüntüsü.....	29
Şekil 3 Pulmoner kapağın PW doppler görüntüsü	30
Şekil 4 Color doppler ile değerlendirilen mitral yetmezlik görüntüsü	31
Şekil 5 Doku doppler görüntüsü.....	32
Şekil 6 EchoPAC ile elde edilen Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, Triküspid Anüler Plan Sistolik Hareketi ve Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişim görüntüsü	39
Şekil 7 İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolümetrik relaksasyon zamanını (IVRZ) ve ejeksiyon zamanın (EZ) ölçülmesi / $SaVMPI=IVKZ+IVRZ/EZ$	40
Şekil 8 Doku doppler tekniği ile izovolumetrik akselerasyon zamanı (IVA) ölçümü / $IVA=IVV/AZ$	42
Şekil 9 PWdoppler tekniği ile pulmoner arter sertliği hesaplama / $PAS=MSS/PAkZ$	44
Şekil 10 EchoPAC ile elde edilen sağ ventrikülün strain ekokardiyografi görüntüsü	45
Şekil 11 PAS ile hastalık süresi arasındaki korelasyon grafiği	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2B EKO	İki boyutlu ekokardiyografi
3B EKO	Üç boyutlu ekokardiyografi
4B EKO	Dört boyutlu ekokardiyografi
A	Triküspit geç doluş dalgası
AZ	Akselerasyon zamanı
aVWS	Edinilmiş von Willebrand sendromu
BCSH	The British Committee for Standards in Haematology
BT	Bilgisayarlı tomografi
CW	Continous Wave (Devamlı Akım)
E	Triküspit erken doluş dalgası
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ELN	European Leukemia Net
EPO	Eritropoetin
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
EZ	ejeksiyon zamanı
Hb	Hemoglobin

HCT	Hematokrit
HU	Hidroksiüre
IFN	İnterferon
IVA	İzovolümetrik akselerasyon
IVKZ	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IVRZ	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
IVV	İzovolümetrik velosite
JAK2	Janus kinaz 2
SoA	Sol atriyum
SoV	Sol ventrikül
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
SaVDSH	Sağ ventrikül diyastol sonu hacim
SaVSSH	Sağ ventrikül sistol sonu hacim
MPN	Miyeloproliferatif neoplazmlar
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Maksimal sistolik sapma
oPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAkZ	Pulmoner arter akselerasyon zamanı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PAS	Pulmoner arteryel sertlik
PH	Pulmoner hipertansiyon
Ph	Philadelphia kromozom
PV	Polisitemia vera
PVÇG	Polisitemia Vera Çalışma Grubu
PW	Pulse Wave (Vuru Akım, Nabızlı)
SaA	Sağ atriyum
KKH	Kırmızı kan hücresi
SaV	Sağ ventrikül
SaV EF	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SaV FAD	Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi
SaV MPI	Sağ ventrikül miyokard performans indeksi
SaVDSC	Sağ ventrikül diyastol sonu çap
SaVSSÇ	Sağ ventrikül sistol sonu çap
SoVDSC	Sol ventrikül diyastol sonu çap
SoVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çap
SaVGS	Sağ ventrikül global strain
SaKK	Sağ kalp kateterizasyonu
SO2	Oksijen saturasyonu
sPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
KH	Kalp hızı

TAPSE	Triküspid anüler plan sistolik hareketi
TRV	triküspid regürjitasyon velosite
TY	triküspit yetmezliği
VKİ	Vücut kitle indeksi
VWF	von Willebrand faktörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Bu çalışmada polisitemi vera hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner arter sertliğini değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18-75 yaş arası çalışma dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 47 kişilik polisitemi vera hasta grubu ve 40 kişilik sağlıklı kontrol dahil edildi. Her iki grubun sosyo-demografik özellikleri incelendi. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları, tahmini sistolik pulmoner arter basıncı, pulmoner arter sertliği değerlendirildi. 3 boyutlu ekokardiyografi ile sağ ventrikül diyastolik ve sistolik hacimleri, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, triküspid anuler plan sistolik yer değiştirme ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi değerlendirildi. Strain ekokardiyografi ile sağ ventriküler global strain değerlendirildi. Ayrıca tüm bu parametrelerin pulmoner arter sertliği ile ilişkisi araştırıldı.

Polisitemi vera ile takipli hastaların pulmoner arter sertliği değerleri kontrollerden daha yüksekti, ancak tahmini sistolik pulmoner arter basıncı değerleri gruplar arasında benzerdi. Sağ ventrikül sistolik fonksiyon belirteçlerinden sağ ventrikül miyokard performans indeksi polisitemi vera hastalarında kontrollerden daha yüksekti. Ayrıca strain ekokardiyografi ile değerlendirilen sağ ventriküler global strain ve 3 boyutlu ekokardiyografi ile elde edilen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, triküspid anuler plan sistolik yer değiştirme ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi polisitemi vera grubunda kontrol grubuna göre daha düşük izlendi.

Pulmoner arter sertliği ile hastalık süresi, tahmini sistolik pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül miyokard performans indeksi arasında pozitif korelasyon ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, triküspid anuler plan sistolik yer değiştirme ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi ve izovolümetrik akselerasyon zamanı ile arasında negatif korelasyon izlendi. Ayrıca hastalık süresi, tahmini sistolik pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül miyokard performans indeksi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sağ

ventriküler fraksiyonel alan değişimi pulmoner arter sertliğinin bağımsız prediktörleri arasında bulundu.

Polisitemi vera hastalarında subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu olabilir ve pulmoner arter sertliği değeri bu hasta grubunda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu erken tanısında kullanılabilir.



ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate right ventricular functions and pulmonary artery stiffness in polycythemia vera patients and compare them with healthy controls.

A group of 47 polycythemia vera patients and 40 healthy controls, aged 18-75 years, who met the inclusion and exclusion criteria of the study, were included in the study. Socio-demographic characteristics of both groups were examined. In conventional echocardiographic examination, right and left ventricular systolic and diastolic diameters, right ventricular myocardial performance index, right ventricular diastolic functions, estimated systolic pulmonary artery pressure, pulmonary artery stiffness were evaluated. Right ventricular diastolic and systolic volumes, right ventricular ejection fraction, tricuspid annular plane systolic displacement and right ventricular fractional area change were evaluated with 3D echocardiography. Right ventricular global strain was evaluated by strain echocardiography. In addition, the relationship of all these parameters with pulmonary artery stiffness was investigated.

Pulmonary artery stiffness values of patients followed up with polycythemia vera were higher than controls, but estimated systolic pulmonary artery pressure values were similar between groups. Right ventricular myocardial performance index, one of the right ventricular systolic function markers, was higher in polycythemia vera patients than in controls. In addition, right ventricular global strain evaluated by strain echocardiography and right ventricular ejection fraction, tricuspid annular plane systolic displacement and right ventricular fractional area change obtained by 3D echocardiography were lower in the polycythemia vera group than in the control group.

There was a positive correlation between pulmonary artery stiffness and disease duration, estimated systolic pulmonary artery pressure and right ventricular myocardial performance index, and a negative correlation between right ventricular ejection fraction, tricuspid annular plane systolic displacement and right ventricular fractional area change, and isovolumetric acceleration time. In addition, disease duration, estimated systolic pulmonary artery pressure, right ventricular myocardial performance index, right

ventricular ejection fraction, and right ventricular fractional area change were found to be independent predictors of pulmonary artery stiffness.

Patients with polycythemia vera may have subclinical right ventricular dysfunction and pulmonary artery stiffness value can be used in the early diagnosis of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in this patient group.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Polisitemi, eritrosit kitlesindeki artışı ifade etmektedir. Polisitemi vera (PV) ise eritroid seride artışla birlikte, genellikle lökositoz, trombositoz, splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve progressif bir miyeloproliferatif hastalıktır (1). Klinik başvuru esnasında hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hastaların yaklaşık 1/5'inde tanı anında veya öncesinde pulmoner emboli, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü gibi sıklıkla arteriyel ve derin ven trombozu, hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) gibi daha az oranda venöz tromboembolik komplikasyonlar ile birlikte pulmoner hipertansiyon gelişimi önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (2).

Pulmoner Hipertansiyon (PH), sağ kalp kateterizasyonu (SaKK) ile değerlendirilen istirahatteki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (3,4).

Kronik miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN), PH'nun bir nedeni olarak kabul edilmektedir ve bu konu ile ilgili literatürde daha çok vaka serileri şeklinde kısıtlı sayıda çalışmalar mevcut olup patofizyolojik süreç net olarak aydınlatılamamıştır (5). MPN hastalarında PH gelişimi hastaların yaşam süresini ve konforunu ciddi oranda etkileyen önemli bir komplikasyon olup, aktive trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin damar düz kas hiperplazisi yapması, pulmoner dolaşımda megakaryositlerin oluşturduğu tıkanıklıklara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (6).

Pulmoner arter sertliği (PAS), pulmoner vasküler yatağın yapısal özelliklerini ve işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş nispeten yeni bir noninvaziv ekokardiyografik indekstir. PAS ve sonrasında Sağ Ventrikül (SaV)'de artan yük, PH'nun en önemli özelliklerindendir (4). Artmış olan pulmoner dolaşımdaki yük yeterli perfüzyonun sağlanması için SaV'de adaptif yanıtı neden olur ve remodelingi indükler. SaV aşırı basınç yükü nedeniyle dilate olur ve azalmış kardiyak debi, septal düzleşme ve pulmoner arteriyel elastans ile uyumsuz SaV kontraktilitesi gibi ilerleyici ve dekompanse SaV yetmezliğinin iyi bilinen özelliklerini ortaya çıkarır (7,8). Tedavi edilmeyen PH, sağ kalp yetmezliğinden

kaynaklanan yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (9). Tanı ve tedavide gecikme olması fonksiyonel durumda ve genel yaşam kalitesinde ciddi oranda düşüşe sebep olabilir.

SaV'ün sistolik ve diyastolik performansının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi (EKO) ilk tanısal değerlendirmenin önemli bir parçasıdır (4). Özellikle *strain*-deformasyon analizi SaV'deki kasılma değişikliklerini değerlendirmek için kullanılabilir (10).

Ekokardiyografik görüntü kalitesindeki artışlara paralel olarak, son yıllarda 3 boyutlu ekokardiyografi (3B EKO) kullanıma girmiştir. İki boyutlu olarak elde edilen görüntülerin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna dayanan 3B EKO istenen düzlemden kalbe üç boyutlu bakılabilmesini sağlaması yanında, kalbin 2 boyutlu ekokardiyografi (2B EKO) ile elde edilemeyecek düzlemsel kesitlerinin alınmasına da olanak vermektedir (11).

Biz de çalışmamızda bu bilgiler ışığında hematoloji kliniğinde polisitemi vera tanısı ile takipli olup kardiyak veya pulmoner fonksiyonları etkileyebilecek ek hastalığı olmayan hastalarda pulmoner arteryel sertliği ve sağ ventrikül fonksiyonlarının transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polisitemia Vera

2.1.1. Tanım

PV, eritroid seri başta olmak üzere değişken derecelerde morfolojik olgunluğa sahip myeloid ve megakaryositer serinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize kronik, klonal ve progresif bir hastalıktır (12-14). Philadelphia kromozom negatif (Ph(-)), MPN'lardan biridir. PV, eritrositoz varlığı ile diğer MPN'lerden ayırt edilir ve tromboembolik olaylar, lösemik dönüşüm ve/veya miyelofibroz için artmış risk mevcuttur (1,15). Artmış eritrosit kitlesi tanı için yeterli olmamakta, kronik hipoksi, eritropoetin (EPO) salgılayan tümörler gibi sekonder birçok durumun dışlanması gerekmektedir. Eritrosit hücre öncüllerinin kontrolsüz çoğalmasından, büyük ölçüde Janus Kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonu sorumludur ve % 96 oranında pozitifliği saptanabilmektedir (16).

2.1.2. Tarihçe

Polisitemi veranın tarihsel gelişimi 3 dönemde incelenebilir. 1892 yılında Vaquez, daha sonra 1903 yılında Osler tarafından hastalığın tanımlandığı ve ilk teropatik flebotominin önerildiği birinci dönem, 1939 yılıyla başlayan eritrosit kitlesinin ölçümünün yapılabilirdiği, tanı ve ayırıcı tanıların geliştiği, ayrıca PV tedavisinde radyoaktif fosforun kullanıldığı ikinci dönem ve 1967-1997 yılları arasında PV tanı kriterlerinin genişletildiği, teropatik flebotomi farkındalığının arttığı, sitoredüktif tedavinin uzun dönem etkilerinin görüldüğü ve hidroksiürenin bulunduğu üçüncü dönemdir. 2005 yılında PV patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavilerin önünün açılmasına sebep olan JAK2 mutasyonunun saptanmasıyla tarihsel olarak dördüncü dönem başlamıştır (17).

2.1.3. Miyeloproliferatif neoplazilerin sınıflandırılması

Miyeloproliferatif hastalık kavramından ilk kez 1951'de William Dameshek tarafından bahsedilmiştir. Polisitemi vera, kronik miyeloid lösemi ve esansiyel trombositoz arasındaki fenotipik benzerlikleri tanımlayıp bu üç hastalığı miyeloproliferatif hastalıklar olarak gruplandırdı (18).

2016 yılında ise güncel MPN sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır (19) (tablo 1).

Tablo 1 Dünya Sağlık Örgütü'nün miyeloproliferatif neoplazm sınıflandırması

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLAR	
•	Kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL1 + (pozitif)
•	Kronik nötrofilik lösemi
•	Polisitemia vera
•	Primer miyelofibrozis(PMF)
	PMF, prefibrotik/erken evre
	PMF, aşıkır fibrotik evre
•	Esansiyel trombositemi
•	Kronik eozinofilik lösemi •
•	MPN, sınıflanmamış

PMF: Primer miyelofibrozis, MPN: Miyeloproliferatif neoplazm

2.1.4. Epidemiyoloji

PV hastaları sıklıkla hayatın 6. ve 7.dekatlarında tanı almakla birlikte, bazen çocuklarda ve adölesanlarda olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilir (17,20-22).

İnsidansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek (erkeklerde yılda 2.8/100000, kadınlarda 1.3/100000) ve 70-79 yaş arası erkekler için en yüksek düzeydedir (yılda 24/100.000) (23).

2.1.5. Etiyoloji

PV hastalığının etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir (24). Bazı ailelerde genetik yatkınlık olduğu, bazı hastalarda iyonize radyasyon ve mesleki olarak toksinlere maruz kalma rapor edilmiştir (25).

2.1.6. Patogenezi

Dameshek, 1950 yılında bilinmeyen faktörlerce kemik iliğinin aşırı uyarılması, baskılayıcı faktörlerin eksikliği veya olmaması fikrini öne atmıştır (26). İlk kez 2005 yılında kromozom 9p24 üzerinde yer alan JAK2 genindeki mutasyonun (JAK2V617F mutasyonu) tanımlanmasıyla, Dameshek' in hipotezi doğrulanmış oldu.

JAK2V617F mutasyonu sonucu JAK2'deki otoinhibitor olan psödokinaz parçası etkilenir ve sitokinlerden bağımsız olarak JAK-STAT yolağı anormal uyarılır. Sonuç olarak EPO etkisinden bağımsız çoğalabilen eritrosit kolonileri meydana gelir (27-29). JAK2V617F mutasyonu polisitemi vera hastalarının %96' sında vardır ve hastaların %2-3 kadarında da 2007 yılında saptanan Ekzon-12 üzerinde bulunan başka bir JAK-2 mutasyonu gözlenmektedir (29-31).

2.1.7. Klinik ve fizik muayene bulguları

Hastaların %40 kadarı herhangi bir yakınma veya bulgu göstermeksizin başka bir nedenle bakılan tam kan sayımında kaydedilen yüksek hemoglobin veya hematokrit düzeyi ile rastlantısal şekilde PV tanısı alırlar. Klinik bulgular ise hastalığa bağlı olarak total kan hacminin artmasına ve buna bağlı olarak gelişen hiperviskoziteden kaynaklanan hemodinamik değişiklikler sonucu (32), splenomegaliyle ilişkili olarak veya hemoraji, tromboz gibi komplikasyonlar ile ortaya çıkar (29,31).

PV’da görülen belirti ve bulgular, eritrosit toplam kitlesindeki artış ile ilişkilendirilmektedir (32). Baş ağrısı, nefes darlığı, görme bozukluğu, gece terlemesi, kilo kaybı, kulak çınlaması, bayılma atakları, parmak uçlarında uyuşma ve hissizlik, efor dispnesi, halsizlik ve karakteristik olarak sıcak banyo sonrasında başlayan ve Akuajenik Pruritis olarak adlandırılan kaşıntı PV’de görülen başlıca yakınmalardır (33,34).

Splenomegali hastaların yaklaşık %65’inde görülmektedir ve splenomegali olması ilerlemiş hastalık göstergesidir. Karında şişkinlik, erken doyma ve kilo kaybı gibi sekonder semptomlara neden olmaktadır. Bazı hastalarda splenomegali ye hepatomegali de eşlik edebilir (35). Ayrıca abdominal organlara bası sonucu portal hipertansiyon ve varis formasyonu gelişebilmektedir(21,26,36).

Tromboz ve kanama PV’nin en ciddi seyreden komplikasyonları olup bazı hastalara venöz veya arteriyel tromboz sonrasında PV tanısı konulabilir. Tromboz kanamaya göre daha fazla görülmektedir(37).

Tromboz; arteriyel, venöz ve mikrovasküler sistemlerinde gelişebilir. Sıklıkla serebral, kardiyak ve mezenterik arterler etkilenir. Arteriyel trombozlar sıklıklarına göre serebrovasküler olaylar (geçici iskemik atak ve inme), miyokard infarktüsü ve periferik arteriyel oklüzyon şeklinde sıralanabilir. Venöz sistemde alt ekstremitte derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm en sık görülen trombotik olaylar olmakla birlikte, hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) özellikle genç kadınlarda sık görülür ve hepatik ven trombozu gelişen hastalarda özellikle PV açısından incelenmelidir (38). Eritromelalji mikrovasküler sisteminin trombotik sendromu olarak tanımlanır. Ekstremitte distallerinde

eritem, konjesyon ve yanma hissi gibi semptomlara yol açabilir (39). Ayrıca diğer mikrovasküler sistemde tromboza bağlı olarak baş ağrısı, ışığa hassasiyet, atipik göğüs ağrısı ve kaşıntı gibi semptomlar da görülebilir.

Kanama daha çok cilt ve mukozalarda olup ekimoz, dişeti kanamaları, burun kanamaları, menoraji gibi semptomlara sebep olur. Gastrointestinal sistem kanamaları daha az görülmekle birlikte mortal seyredebilir. Çok nadiren de eklem içi, kas içi ya da retroperitoneal kanama görülebilmektedir (40).

2.1.8. Tanı kriterleri

Miyeloproliferatif hastalıkların klinik bulguları oldukça değişken olduğu gibi birbirleriyle de birçok benzerlik göstermektedir. Bu nedenle bu hastalıkların tanısının ve ayırıcı tanısının doğru yapılabilmesi için tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak 1903 yılında Osler tarafından belirlenmiş, zaman içerisinde Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG), The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ve DSÖ grupları tarafından tekrardan düzenlenmiştir. En güncel ve hala kullanılmakta olan tanı kriterleri 2016'da yayınlanmış olup DSÖ grubuna aittir (tablo 2).

DSÖ tanı algoritmasına göre hemoglobin veya hematokrit değerlerine (Erkeklerde; $Hb > 16,5$ g/dL veya $HCT > \%49$, Kadınlarda; $Hb > 16,0$ g/dL veya $HCT > \% 48$) ile birlikte lökositoz, trombositoz, splenomegalinin bir veya birkaçının birlikteliği PV tanısını açıkça düşündürür, ancak eşlik eden diğer durumlar yokluğunda eritrositozun ayırıcı tanısı yapılmalıdır (34). Normal arteriyel oksijen saturasyonu olan kişilerde kırmızı hücre kütlesi ve plazma volüm değerlendirmesi konusunda yetersiz kalındığında; JAK2 mutasyon analizi yararlı olabilir (34). Normal serum EPO düzeyleri PV varlığını dışlamaz, fakat yüksek seviyeler sekonder nedenler için yol göstericidir (34).

Tablo 2 Dünya Sağlık Örgütü'nün Polisitemi Vera tanı kriterleri (2016)

Major Kriterler
1. Hemoglobin > 16,5 g/dl (erkeklerde) Hemoglobin
Hemoglobin > 16,0 g/dl (kadınlarda)
veya
Hematokrit > %49 (erkeklerde)
Hematokrit > %48 (kadınlarda)
veya
Artmış kırmızı kan hücre (KKH) kütlesi (Ortalama normal öngörülen değerin üzerinden % 25'ten fazla.)
2. Kemik iliği biopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik (pleomorfik, olgun megakaryositler) proliferasyon ile 3 seride hipersellülarite (panmyelozis) görülmesi
3. JAK2 V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
Minör Kriter
1. Normalin altında serum EPO düzeyi
<i>PV teşhisi, 3 ana kriterin ya da ilk 2 ana kriterin ve minör kriterin karşılanmasını gerektirir.</i>

DSÖ tanı kriterlerine göre PV tanısı, 3 majör kriterin veya minör kriter ile birlikte ilk 2 majör kriterin varlığını gerektirir. Bu tanısal kriterler, sadece sekonder polistemiye dışlamak için uygun tanısal değerlendirmeye tabi tutulan hastalara uygulanmalıdır. Üçüncü major kriter ve minör kriter varlığı mevcut ise, kalıcı mutlak eritrositozlu olgularda (erkeklerde hemoglobin > 18.5 g/dl veya hematokrit > %55,5; kadınlarda hemoglobin > 16.5 g/dl veya hematokrit > %49.5) ikinci major kriter gerekli olmayabilir. Bu durum, bazı

hastalarda tanı amaçlı kemik iliği değerlendirmesinin yapılmasına izin vermese de tanı anında kemik iliğinde myelofibrozisin saptanmasının prognostik değeri vardır.

Periferik kan yaymasında genelde eritrosit morfolojisi normal olup, trombositoz sıktır ancak demir eksikliği eşlik ediyorsa eritrosit yapısı hipokromik ve mikrositer olabilir (41). Yine de bulgular hastalığın evresine göre değişmektedir. Örneğin postpolisitemik miyeloid metaplazi evresinde ise belirgin anizositoz, poikilositoz ve gözyaşı damlası şeklinde eritrositler gözlenir (41).

Kemik iliği biyopsisinde eritroid serinin baskın olduğu granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile birlikte hiperselülerite mevcuttur (42).

2.1.9. Ayırıcı tanı

PV'nın diğer eritrositoz yapan nedenlerden ve sekonder PV'dan(Tablo 3) ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. PV hastalarında EPO düzeyi düşüktür ve oldukça spesifiktir. Sekonder eritrositoz yapan nedenlerde ise EPO düzeyi yüksek veya normal seviyelerdedir, bu nedenle ayırıcı tanıda EPO düzeyi dikkat edilmesi gereken bir parametredir. Ayrıca hastalar da oksijen saturasyonuna (SO₂) da bakılmalıdır. SO₂'nu %92'nin altında olanlar hipoksik eritrositoz yapan nedenler açısından kardiyak veya pulmoner nedenler araştırılmalıdır. Hastalar da sigara ve yüksek yerlerde yaşama öyküsü olup olmadığı araştırılmalıdır. Bunun yanında uyku-apne sendromu açısından, olası akciğer patolojileri açısından araştırılmalıdır. Böbrek ve karaciğer hastalıklarına bağlı olarak ve çok nadir olarak da paratiroid adenomu ve karsinomuda sekonder eritrositoz meydana gelebileceğinden gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Tablo 3 Polisitemi Vera ayırıcı tanıları

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

2.1.10. Tedavi

PV tedavisinde amaç semptomları kontrol altında tutmak, tromboz, nüks, hematolojik transformasyonu önlemektir ve yaşam süresini uzatmaktır (43,44). Tromboz PV’de morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olduğu için bu hasta grubunda öncelikli hedef tromboz riskini en aza indirmek ve tedavi planını bu doğrultuda yapmaktır (29,45). Tedavi modalitesini etkileyen diğer durumlar; semptom kontrolü, kardiyovasküler risk faktörleri, lökositoz, gebeliktir (14).

PV tedavisinde risk sınıflandırması yapılır ve tedavi yönetimi sınıflandırmaya göre uygulanır(46).

2.1.11. Risk sınıflandırması

Tromboz öyküsü olmayan 60 yaş altı hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılır; diğerleri yüksek riskli olarak kabul edilir.

2.1.11.1. Düşük riskli polisitemi vera hastalarının yönetimi

60 yaş ve altı, tromboz öyküsü olmayan hastalar düşük riskli PV hastası olarak kabul edilir. Bu alt grubun yönetimi aşağıdakileri içerir:

- Hematokriti yüzde 45'in altında tutmak için flebotomi,
- Kullanımı için bir kontrendikasyon yoksa düşük doz aspirin,
- Aspirine refrakter semptomların tedavisi,
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin (örn. kan basıncı kontrolü, kilo kaybı, fiziksel aktivite) değerlendirilmesi ve yönetimi ve sigarayı bırakma danışmanlığı

Bu genel tedavi ilkeleri, düşük riskli PV'li çoğu hasta için geçerlidir.

Kontrolsüz PV ile ilişkili semptom varlığı, ilerleyici ve semptomatik splenomegali, lökosit veya trombosit sayısında progresif artış, flebotomiye intolerasyon olan düşük riskli hasta grupları dışında sitoredüktif tedaviye gerek yoktur (14).

2.1.11.1.1 Terapötik flebotomi

Terapötik flebotominin temel amacı, PV'de KKH kütlesini (yani hematokrit kontrolü) kontrol altında tutmaktır. Standart bir ünite flebotomi (500 mL), normal vücut-kitle indeksine sahip bir yetişkinde hematokriti yüzde 3 oranında azaltmalıdır. Erkekler haftada 1,5-2 ünite flebotomiye tolere edebilirken, bazı kadınlar, yaşlı yetişkinler ve düşük vücut- kitle indeksine sahip veya kardiyopulmoner hastalığı olanlar haftada sadece 0,5 ünite flebotomiye tolere edebilir. Flebotomi mutlak demir eksikliği durumu oluşturarak polisitemiyi kontrol ettiğinden demir takviyesi yapılmamalıdır.

2.1.11.1.2 Düşük doz aspirin

Spesifik bir kontrendikasyonu olmayan tüm PV hastalarına düşük doz aspirin verilmelidir (29,47). PV'de trombozu önlemek ve mikrovasküler semptomları hafifletmek için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

PV'de düşük doz aspirin kullanımına ilişkin önemli bir istisna, trombositleri > 1 milyon/mikroL olan ve edinilmiş von Willebrand sendromu (aVWS) için doğrudan von Willebrand faktörü (VWF) aktivitesi ölçülerek test edilmesi gereken hastalardır. Edinsel von Willebrand hastalığı olan hastalarda aspirin kullanılmamalıdır.

2.1.11.2. Yüksek riskli polisitemi vera hastalarının yönetimi

60 yaş üstü ve/veya tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli PV hastası olarak değerlendirilir.

Bu alt grubun yönetimi aşağıdakileri içerir:

- Hematokriti yüzde 45'in altında tutmak için flebotomi
- Kullanımı için bir kontrendikasyon yoksa düşük doz aspirin ile tedavi.
- Hidroksiüre (HU) ile sitoredüktif tedavi; interferon veya busulfan (seçilmiş hastalar için kabul edilebilir alternatiflerdir),
- PV ile ilişkili semptomların tedavisi,
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi (örn. kan basıncı kontrolü, kilo kaybı, fiziksel aktivite) ve sigarayı bırakma danışmanlığı

Bu genel tedavi ilkeleri, yüksek riskli PV'li çoğu hasta için geçerlidir.

2.1.11.2.1. Sitoredüktif ajanlar

Sitoredüktif ajanlar, flebotomi ve düşük doz aspirin tedavisi ile birlikte yüksek risk özelliklerine sahip (yani >60 yaş ve/veya tromboz öyküsü) hastaların rutin yönetiminin bir parçasıdır.

2.1.11.2.1.1. Ajan seçimi

PV'de başlangıç sitoredüktif tedavi seçimine rehberlik edecek sınırlı karşılaştırmalı etkinlik verileri olduğundan, seçim kolaylık, maliyet ve toksisite profilinin yanı sıra hastanın yaşı, potansiyel doğurganlık ve diğer faktörlerden etkilenir. PV'li hastaların çoğu için HU'yu tercih edilmekle birlikte genç hastalarda (<40 yaş) ve doğurganlık çağındaki hastalarda Hu'nin kabul edilebilir alternatifi olan interferon (IFN) alfa veya busulfan başlangıç tedavisi tercih edilmektedir (32).

2.1.11.2.1.2. Hidroksiüre

HU etkinliği, uygulama kolaylığı, düşük maliyeti, uzun vadeli güvenlik verileri ve uygun toksisite profili nedeniyle PV'nin başlangıç tedavisi için tercih edilen sitoredüktif ajandır. HU, DNA sentezini önleyen bir ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. PV'de trombosit sayısını düşürmede ve trombotik riski azaltmada etkilidir. HU'nun önerilen başlangıç dozu 15 mg/kg/gün'dür. HU'nun etki süresi 3-5 gün geçmesi gerektiğinden, doz ayarlamaları haftada bir defadan daha sık yapılmamalıdır. Doz, trombosit sayısı 100.000 ila 400.000/mikroL arasında olacak ve nötropeni ve anemiye sınırlandıracak şekilde ayarlanmalıdır. Doz, hastanın gerçek vücut ağırlığına dayanmalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda doz titrasyonu yapmak gerekirken, karaciğer yetmezliği durumunda gerekmez.

HU ile ilişkili advers olaylar arasında sitopeniler, mukokutanöz ülserler, diyare, periferik nöropati, cilt kanseri, potansiyel teratojenite ve nadir görülen ciddi pulmoner toksisite vakaları yer alır [31]. Etki mekanizması nedeniyle makrositoz/megaloblastik eritrositoz beklenir.

Tedavi başarısızlığı, ciddi sitopenilere veya PV ile ilişkili semptomların yetersiz kontrolüne neden olmadan sitoredüktif tedavinin hematokriti yüzde 45'in altında tutamaması (devam eden flebotomi gereksinmesi olsun veya olmasın) olarak tanımlanır.

2.1.11.2.1.3. İnterferon (IFN) alfa

IFN- α , hematolojik öncül hücrelerin çoğalmasını engelleyerek etki eden; anti-anjiyojenik, anti-proliferatif, proapoptotik, immünomodülatör ve farklılaştırıcı özelliklere sahip sitokindir.

IFN alfa, seçilmiş hastalarda PV'nin başlangıç sitoredüktif tedavisi için HU'ya kabul edilebilir bir alternatiftir. PV'li daha genç hastalarda (örn. <40 yaş) ve hamile kalabilecek hastalarda, HU yerine IFN alfa ile başlangıç tedavisini tercih edilmelidir, bu tercihin nedenleri arasında IFN ile sitogenetik remisyon elde etme olasılığı ve HU'nun teratojenitesi sayılabilir(31).

IFN, PV'li hastaların yaklaşık yüzde 80'inde eritrositozun kontrolünü, dalak boyutunu küçültmeyi ve inatçı kaşıntıdan kurtulmayı sağlar (38). Randomize olmayan uzun süreli çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IFN'nin tek başına flebotomi veya flebotomi artı HU'ya göre splenomegali, trombositoz, kaşıntı ve trombohemorajik komplikasyonların daha iyi kontrolünü sağlayabileceğini düşündürmektedir (49,50).

IFN daha pahalıdır ve genellikle HU'dan daha az iyi tolere edilir. Hastaların yaklaşık yüzde 35'i ateş, halsizlik, bulantı ve kusma gibi yan etkiler nedeniyle IFN alfa tedavisini bırakmıştır(51-54).

2.1.11.2.1.4. Busulfan

Busulfan, PV için kabul edilebilir bir ikinci basamak ajan olan bir alkilleyici ajandır, ancak etkinliği ve toksisitesi ile ilgili veriler sınırlıdır (31). PV tedavisinde on yıllardır kullanılmaktadır, ancak uzun süreli sitopeniler, kemik iliği aplazisi, cilt pigmentasyonu, pulmoner fibrozis ve/veya lösemi ile olan ilişkileri nedeniyle gözden düşmüştür (55-58).

2.1.11.2.1.5. Diğer ajanlar

Birinci basamak tedaviye yeterince yanıt vermeyen PV'li hastalar için düşünülebilecek diğer ajanlar arasında ruxolitinib, anagrelid, pipobroman ve radyoaktif fosfor (32P) bulunur. Hiçbiri PV için birinci basamak tedavi olarak uygun değildir, ancak bazıları European Leukemia Net (ELN) tarafından seçenekler arasında yer almaktadır (31).

2.1.12. Prognoz

PV hastalarının büyük bölümü hastalığın ilk döneminde asemptomatiktir ve ilk tanı anında izole polisitemi, trombositoz veya splenomegali saptanır. Eğer bu dönemde hasta tedavisiz kalırlarsa eritrosit ve trombosit üretimindeki artışa bağlı olarak semptomatik hale gelirler.

PV’de prognoz genel sağkalımın azalması, tromboembolik olayların insidansında artış ve çeşitli hematolojik komplikasyonlarla ilişkilidir. Tefferi ve ark’nın yaptığı 1,500 üstü hasta ile yapılan bir çalışmada prognozu etkileyen risk faktörleri ileri yaş, lökositoz, venöz tromboz ve anormal karyotip varlığı ile ilişkili bulunmuştur (59).

Optimal tedaviyi almayan semptomatik PV’ li hastaların sağkalımının 18 ay olduğu ve tedavi edilen hastalarda sağkalımın en az 13 yıl olduğu tahmin edilmektedir (60,61). Bu uzun sağkalım süresi miyeloid metaplazi, miyelofibrozis ve akut lösemi gibi hematolojik transformasyonların gelişmesine neden olabilir (52). 1638 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kardiyovasküler mortalite oranı %45, lösemik dönüşüm oranı ise %13 saptanmıştır(16).

PVSG’nun çalışmasına göre, çalışmanın ilk dört yılında hastalarda gelişen trombozun özellikle flebotomi tedavisi alan ve hematokrit kontrolü yeterince sağlanamayanlarda geliştiği görülmüştür. Uzun dönem sonuçlara bakıldığında ise önemli sayıda ölümün mielosupresif ajanlarla tedaviye bağlı gelişen hematolojik ve nonhematolojik maligniteler sonucu olduğu görülmüştür (63-64).

2.2. Sağ Ventrikül

1616’da, Sir William Harvey, sağ ventrikül (SaV) fonksiyonunun önemini, ufuk açıcı incelemesi De Motu Cordis’te tanımlayan ilk kişiydi: “Dolayısıyla sağ karıncığın akciğerleri beslemek için değil, kanı akciğerlere iletmek için yapıldığı söylenebilir.” (65-66). Takip eden uzun yıllar boyunca, kardiyolojide vurgu sol ventrikül (SoV) fizyolojisine verildi ve SaV çalışmasını gölgede bıraktı.

20. yüzyılın ilk yarısında, SaV fonksiyonları ile ilgili çalışmalar, insan dolaşımının SaV kontraktıl işlevi olmadan da yeterince işlev görebileceği hipotezini benimseyen ve ventriküler etkileşimin karmaşık yapısını hesaba katmayan küçük bir araştırmacı grubu tarafından yapılan açık bir perikardiyal köpek modeline dayanıyordu (67).

1950'lerin başlarından 1970'lere kadar, kalp cerrahları sağ kalp hipoplazisi cerrahi prosedürleri değerlendirirken sağ kalp fonksiyonun önemini fark ettiler. O zamandan beri SaV fonksiyonunun önemi kabul edilmiştir.

Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi; kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, pulmoner emboli, primer pulmoner hipertansiyon, SaV miyokard enfarktüsü, konjenital kalp hastalıkları ve kardiyopulmoner transplantasyon gibi durumlarda önemlidir.

SaV, bir yanda sistemik venöz dönüşe ve diğer yanda pulmoner dolaşıma bağlı ince duvarlı hilal şeklinde bir yapıdır. Normal kalpte, SaV en önde yer alan kalp odacığdır ve sternumun hemen arkasında yer alır. Triküspit kapağın halkası ve pulmoner kapak tarafından sınırlandırılır. SoV hacminden %10 ila %15 daha büyük hacime sahip olmasına rağmen daha ince bir serbest duvara (yetişkinlerde 3 ila 5 mm) sahiptir. Kütle olarak üçte bir ila altıda bir oranında daha küçüktür (68,69). SaV'ü görüntülerken, ön, yan ve alt duvarların yanı sıra bazal, orta ve apikal segmentlere ayrılabilir (70).

SaV 3 bileşenle tanımlanabilir: (1) triküspit kapak, korda tendinea ve 3 veya daha fazla papiller kasdan oluşan giriş; (2) trabeküllü apikal miyokard; ve (3) düz miyokardiyal çıkış bölgesine karşılık gelen infundibulum veya konus (71-72).

SaV 'ün birincil işlevi, sistemik venöz dönüşü almak ve onu pulmoner arterlere pompalamaktır. Normal şartlar altında, SaV, SoV ile seri olarak bağlanır ve bu nedenle, ortalama olarak aynı etkin strok hacmini pompalamak zorundadır.

SaV kasılması, giriş ve trabeküllü miyokardın kasılması ile başlar ve infundibulumun kasılması ile sona eren ardışık hareketleri (yaklaşık 25 ila 50 ms arayla) içerir (72). SaV, 3 ayrı mekanizma ile kasılır: (1) körük etkisi yaratan serbest duvarın içe doğru hareketi; (2) uzun eksen kısıltan ve triküspit halkayı apekse doğru çeken uzunlamasına liflerin kasılması; ve (3) SoV kontraksiyonuna sekonder bağlanma noktalarında serbest duvarda traksiyon (73). SaV 'ün longitudinal kısalması radyalden daha fazladır(74).

SoV'ün aksine, büküm ve rotasyon hareketleri SaV kontraksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunmaz. yırca, SaV 'ün daha yüksek yüzey-hacim oranı nedeniyle, aynı atım hacmini çıkarmak için daha küçük bir içe doğru hareket gereklidir (73).

Normal koşullar altında, SaV, düşük empedanslı, oldukça genişleyebilir bir pulmoner vasküler sistem ile bağlıdır. Sistemik dolaşım ile karşılaştırıldığında, pulmoner dolaşım çok daha düşük bir vasküler direnç, daha fazla pulmoner arter esneyebilirliğine ve daha düşük periferik nabız dalgası yansıma katsayısına sahiptir (75). Normal koşullar altında, sağ taraftaki basınçlar, karşılaştırılabilir sol taraftaki basınçlardan önemli ölçüde daha düşüktür (76). SaV sistolik basıncı, düşük pulmoner arter diyastolik basıncını hızla aştığı için SaV izovolümik kasılma süresi daha kısadır.

En sık olarak PH'ye sekonder olan SaV basıncı aşırı yüklenmesi, SaV hipertrofisine, ağırlıklı olarak interventriküler septumun sistol sonu ve erken diyastolik düzleşmesine ve nihayetinde ilerleyici SaV dilatasyonu ve disfonksiyonuna yol açar. SaV sistolik fonksiyonundaki anormallikler genellikle istirahatte mevcuttur, ancak egzersiz ek olarak azalmış rezervin yanı sıra sınırda veya latent ventriküloarteriyel ayrılma ve bekleyen sağ kalp yetmezliğini ortaya çıkarabilir (77,78). PH ilerledikçe, SaV boyuna kısalmaya daha az ve enine duvar hareketine daha fazla bağımlı hale gelir (79,80). Miyokardiyal deformasyon ve EF, global fonksiyon korunmuş görünse bile apekte azalır (81). SaV boyutları ve fonksiyon bilgisi PH'da önemlidir. Sağ ventrikül basıncı aşırı yüklenmesi, hem kardiyomiyosit hipertrofisi hem de fibrozisin artan sertliğe katkıda bulunduğu azalmış kompliyans ve gevşeme ile birlikte SaV diyastolik disfonksiyonu ile de ilişkilidir (82).

Hacim aşırı yüklenmiş RV'nin ayırt edici özellikleri, SaV dilatasyonu ve hipertrofisi, korunmuş kalınlığa rağmen artan serbest duvar kütlesi ve ağırlıklı olarak diyastolik sola doğru septal kaymadır. Hacim yüklenmesi, basınç yüklenmesinden çok daha iyi tolere edilir. Hacim aşırı yüklenmesi kavramsal olarak ön yükte baskın bir artışı temsil etse de, SaV dilatasyonu artan duvar gerilimine ve ard yükte kaçınılmaz bir eş zamanlı artışa yol açar.

2.3. Pulmoner Hipertansiyon

PH, en sık sol kalp yetmezliği olmak üzere, akciğer hastalıkları, yapısal kalp hastalıkları, pulmoner tromboemboli, kronik enfeksiyonlar ve hematojik bozukluklar gibi bir dizi hastalığa sekonder gelişen, bazen de kendisi primer bir hastalık olan, potansiyel olarak hayati risk yaratan klinik bir durumdur (4). En son 2019 yılında yapılan 6. Dünya PH sempozyumunda PH, SaKK ile değerlendirilen istirahat oPAB >20 mmHg ve pulmoner vasküler direnç ≥ 3 Wood birimi olması olarak tanımlanmıştır (83). Prekapiller PH, prekapiller PH'nin diğer nedenlerinin yokluğunda pulmoner arter wedge basıncı ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç > 3 Wood birimi ile karakterizedir. Bunun yanında, noninvaziv bir tetkik olan ekokardiyografi de PH taramasında kullanılır. EKO'de tahmini sistolik pulmoner arter sistolik basıncının (sPAB) ≥ 35 mmHg'nin üzerinde olması pulmoner hipertansiyon araştırılmasını gerektirir (84).

2018 yılında Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda pulmoner hipertansiyon etiyolojilerine göre 5 farklı kategoride sınıflandırılmıştır (83) (Tablo 4).

Tablo 4 Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
1.1 İdiopatik PAH
1.2 Kalıtsal PAH
1.3 İlaç ve toksinle indüklenmiş PAH
1.4 İlişkili PAH:
1.4.1 Bağ doku hastalığı
1.4.2 HIV enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyazis
1.5 Uzun dönem kalsiyum kanal blokerlere cevap veren PAH
1.6 Açıklar venöz /kapiller tutulum özelliği gösteren PAH (Pulmoner mveno oklüzif hastalık, Pulmoner kapiller hemanjiyomatoz)
1.7 Yeni doğanın persistan PH sendromu
2. Sol kalp hastalığına bağlı PH
2.1 Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF)' li kalp yetmezliğine bağlı PH
2.2 Azalmış SoVEF'li kalp yetmezliğine bağlı PH
2.3 Valvüler kalp hastalığı
2.4 Post kapiller PH'den olan doğuştan/kazanılmış kardiyovasküler durumlar
3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı PH
3.1 Obstrüktif akciğer hastalığı

3.2 Restriktif akciğer hastalığı
3.3 Karışık restriktif/obstrüktif paternli diğer akciğer hastalıkları
3.4 Hipoksinin olmadığı akciğer hastalıkları
3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arter tıkanıklığına bağlı
4.1 Kronik tromboembolik PH
4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları
5. Açık olmayan ve/veya çoklu faktörlü mekanizması olan PH
5.1 Hematolojik bozukluklar
5.2 Sistemik ve Metabolik Bozukluklar
5.3 Diğer
5.4 Kompleks konjenital kalp hastalıkları

PH her yaştan, ırktan ve cinsiyetten bireyleri etkiler. Bununla birlikte, geniş sınıflandırma ve çoklu etiyolojiler nedeniyle, PH prevalansı ve PAH dahil olmak üzere farklı formları hakkında doğru tahminler elde etmek zor olmuştur. Bununla birlikte, idiyopatik PAH ve kalıtsal PAH genel popülasyonda nadirdir ve bir milyon yetişkin başına 5 ila 15 vaka olduğu tahmin edilmektedir (85-87). PH hastaları erken evrelerde asemptomatik olabilir ve daha sonra hastalarda eforla nefes darlığı, nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop veya sağ kalp yetmezliğine bağlı semptomlar gelişebilir (4).

2.3.1. Miyeloproliferatif neoplazmlar ve pulmoner hipertansiyon

PH'nun MPN ile ilişkili olduğu çeşitli vaka raporları ve retrospektif çalışmalarda bildirilmiştir (88-94). Bu raporlara göre, PH, MPN'li hastaların %5 ila %48'ini etkiler; burada büyük değişkenlik, oldukça küçük hasta gruplarının geriye dönük raporlanmasından kaynaklanmaktadır. 2001 yılında Dingli ve ark. (95) hem MPN hem de PH'si olan beklenen 100000 kişilik popülasyonda 0,53 hastanın aksine 26 hastayı tanımlayan ve bu nadir hastalıkların beklenenden daha yüksek bir birliktelik gösterdiğini gösteren kayıt tabanlı bir çalışma yayınladı. PH tanısından sonra ortalama 18 aylık sağ kalım gözlenen bu hastalarda mortalite yüksekti ve hastaların büyük çoğunluğunda ölüm nedeni kardiyopulmoner idi (95).

Bu gözlemlere dayanarak, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavisine yönelik 2015 kılavuzları, MPN'yi belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH'nin spesifik bir nedeni olarak kabul etmiştir (4).

Ph (-) MPN'li hastalarda PH patofizyolojisinin; akciğer miyeloid metaplazisi, dolaşımdaki megakaryositler tarafından pulmoner damarların tıkanması, yüksek düzeyde trombosit kaynaklı büyüme faktöründen kaynaklanan arter düz kas hiperplazisi, artmış anjiyogenez ve anormal dolaşımdaki endotelial hücre-endotelial progenitör hücre oranı gibi çok faktörlü olduğu düşünülmektedir (91).

PH ile yapılan çalışmaların büyük kısmında, her bir hastalıktan ziyade tüm miyeloproliferatif neoplazmalara odaklanmıştır. Hasta sayısı az olan birçok çalışmada PH prevalansı esansiyel trombositemide %44, polisitemi verada %22, primer miyelofibroza %37 ve kronik miyeloid lösemide %25 olarak değerlendirilmiştir (96). PV hastalarında PH prevalansını belirlemek amacıyla yatan hasta veritabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada ise PV olan 38.395 hasta ve PV olmayan 39.395.521 hastanın verilerinden PV'nın yaklaşık 3 kat daha yüksek PAH riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (97).

2.4. Ekokardiyografi

EKO yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kalbin ve kalp içinde akım halindeki kanın görüntülenmesi ve incelenmesi yöntemidir. İçinde bulunan piezo-elektrik kristallerinin elektrik akımı ile uyarılarak ses dalgaları oluşturduğu bir prob ile görüntüler elde edilir. Prob ses dalgalarını dokulara iletilir ve geri dönen/yansıyan dalgaları toplar. Elde edilen dalgalar belirli bir işlemten geçirilerek karakteristik ekran görüntülerine dönüştürülür. Erişkin kardiyak görüntülemelerde 4-7 MHz aralığındaki ultrason dalgaları kullanılır. Daha yüksek frekanslı ultrason dalgalarında çözünürlük artar, ancak doku penetrasyonunu azalır (98).

EKO, en sık kullanılan kardiyak görüntüleme yöntemlerindendir. Tespit edilmesi zor perikardiyal efüzyon, erken ventrikül disfonksiyonu, erken kardiyomiyopati ve sessiz kapak hastalığı gibi birçok durum EKO ile hızlı bir şekilde teşhis edilebilir (98).

2.4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri

EKO, transtorasik veya transözofageal olarak yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir. 2D, M-mode ve Doppler görüntüleme temel ekokardiyografi modaliteleri olmakla birlikte farklı Doppler görüntüleme yöntemleri ve 3B EKO ile daha hassas ölçümler yapılabilmektedir (99-101).

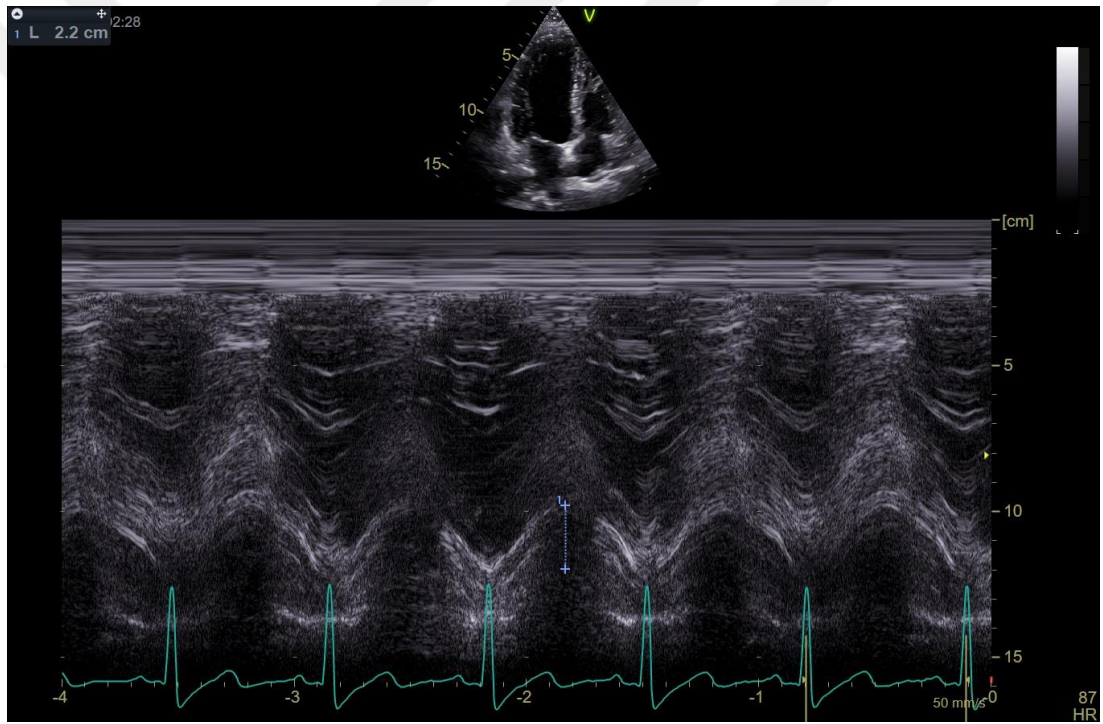
2.4.1.1. İki boyutlu görüntüleme

EKO görüntülemenin temelini iki boyutlu görüntüleme oluşturur. Gerçek zamanlı, kalbin belirli bir kesitinin yapısı ve hareketi hakkında bilgi sağlar. Parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal pencereleri en sık kullanılan inceleme yöntemleridir (98,102). Apikal ve parasternal değerlendirmeler hasta sol lateral dekübit pozisyona getirilerek yapılırken subkostal ve suprasternal değerlendirmeler ise hasta supin pozisyondayken yapılır.

2.4.1.2. M-mod görüntüleme

Kardiyak yapıların hareketleri hakkında daha hassas ölçümler vermesi nedeni ile 2B ekokardiyografiyi tamamlamaktadır. 2B ekokardiyografik görüntüde incelemek istenen yapının üstüne kursör getirilerek görüntü elde edilir (Şekil 1). Kalp odacıklarının çapların ölçümü ve özellikle belirli kardiyak yapıların hareket anormalliklerini incelemek için kullanılır. SaV değerlendirilmesinde çok kullanışlı değildir (103).

Şekil 1 M-mod yöntemi ile TAPSE ölçüm görüntüsü



2.4.1.3. Doppler görüntüleme

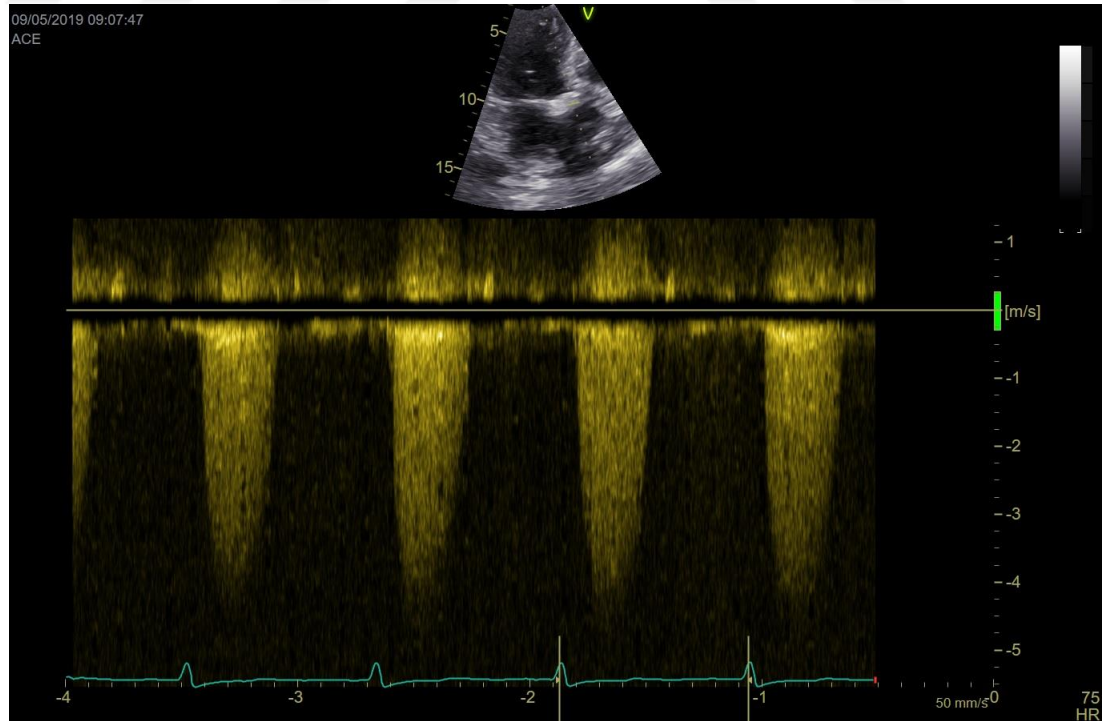
Doppler etkisi, dalga özelliği gösteren herhangi bir fiziksel cismin, frekans ve dalga boyunun hareketinin (uzaklaşan veya yakınlaşan) bir gözlemci tarafından farklı zaman veya konumlarda farklı şekillerde algılanması olayıdır (98,104). Doppler EKO, kalp ve büyük damarların içinden geçen kan akımının yönü ve hızı ölçülebilmektedir. Kardiyak görüntülemelerde üç farklı Doppler yöntemi kullanılmaktadır.

2.4.1.3.1. Continuous wave - CW (Devamlı akım) doppler

CW Doppler, biri sürekli iletim için ve ikincisi ultrason sinyallerinin sürekli alımı için olan iki özel ultrason kristali kullanır. Bu, çok yüksek frekanslı Doppler kaymalarının veya hızlarının ölçülmesine izin verir. CW Doppler hassastır, ultrason sinyalinin tüm uzunluğu boyunca hız ölçümü yapar. Ancak spesifik bir derinlik belirlenemez ve hız ölçümleri lokalize edilemez.

CW Doppler tipik olarak pulmoner hipertansiyon ve aort darlığında olduğu gibi daha yüksek hızları ölçmek için kullanılır (98, 105) (Şekil 2).

Şekil 2 Şiddetli aort darlığı olan bir hastanın aort kapak CW doppler görüntüsü

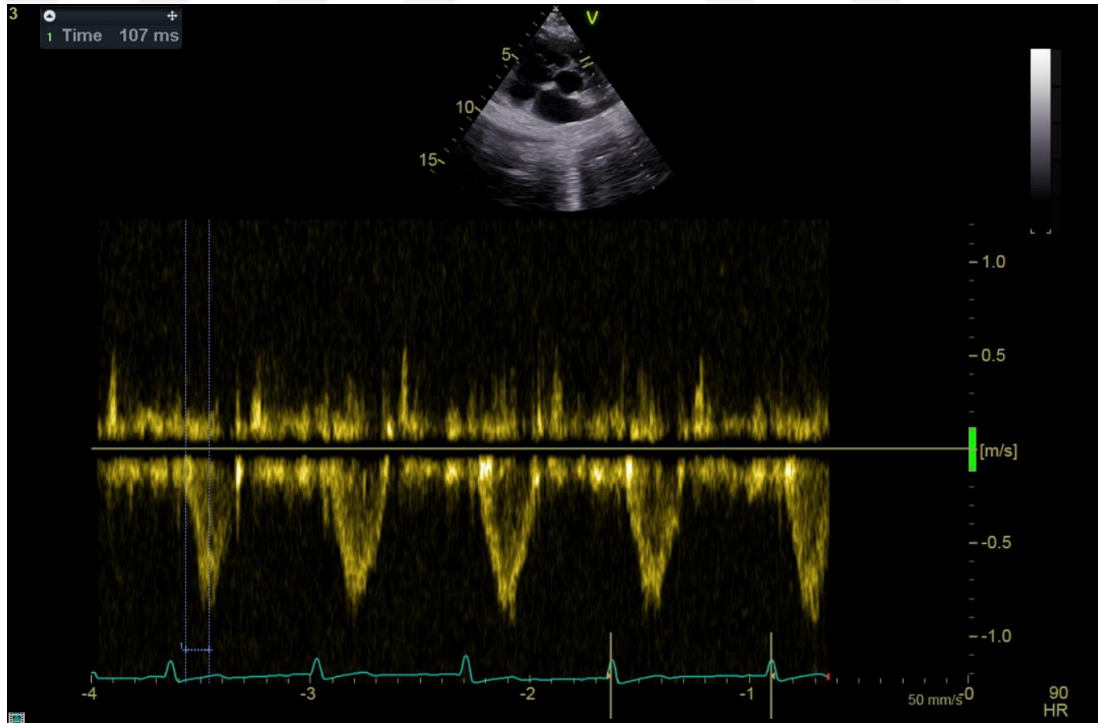


2.4.1.3.2. Pulse wave - PW (Vuru akım, nabızlı) doppler

PW Doppler de, doppler sinyalleri gönderildikten sonra, yeni bir sinyal göndermek için, yansıyan sinyallerin transdusere ulaşmasını beklenir. Ultrason ışınının tüm uzunluğu boyunca sinyali kaydeden CW Doppler'in aksine, PW Doppler, belirli bir bölgede yerel kan akış hızlarının örneklenmesine izin verir.

Bu modalite özellikle mitral veya triküspit inflow, pulmoner venöz akış, sol atriyal apendiks akış, sol ventrikül çıkış veya SaV çıkış kan akışlarıyla ilişkili nispeten düşük hız akışlarını değerlendirmek için kullanışlıdır (Şekil 3).

Şekil 3 Pulmoner kapağın PW doppler görüntüsü

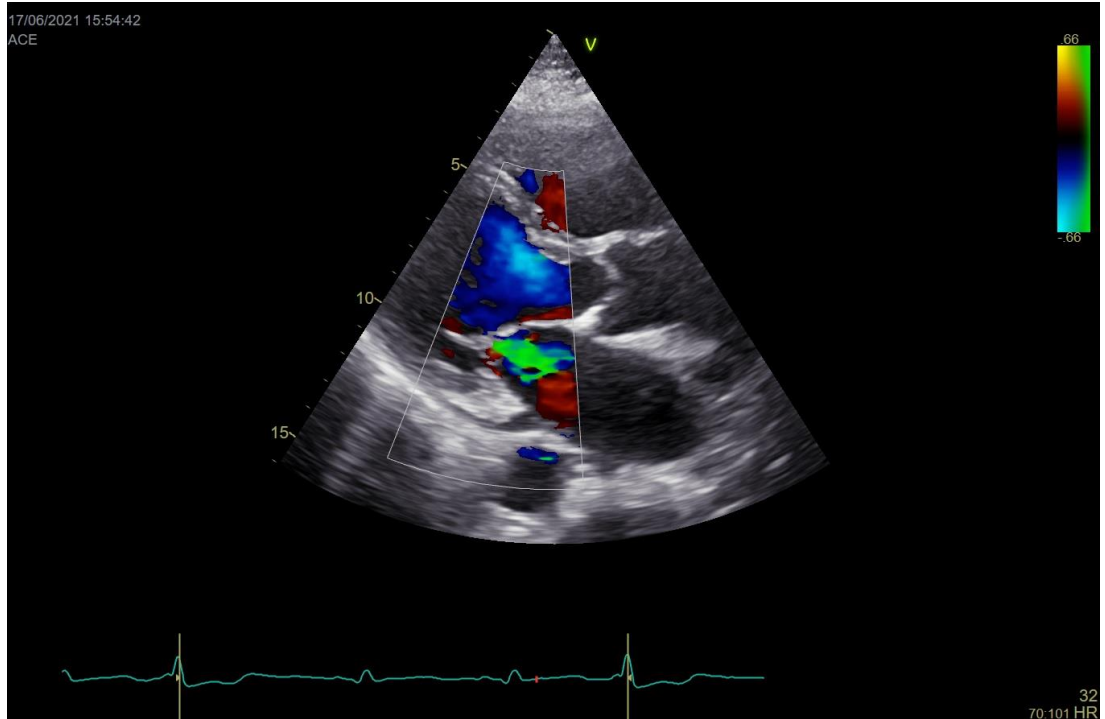


2.4.1.3.3. Renkli akım doppler görüntüleme

Renkli akım doppler görüntüleme, PW Doppler ekokardiyografi ilkelerine dayanmaktadır. Renkli akım doppler görüntüleme de, görüntünün bir bölümünü belirli kurallar çerçevesinde renklendirmek için kan akış hızının ve yönünün ölçümleri kullanılır.

Renkli akım doppler görüntüleme ile hızlar bir renk ölçeği kullanılarak görüntülenir; dönüştürücüye doğru akış tipik olarak turuncu/kırmızı olarak görüntülenir ve dönüştürücüden uzaklaşan akış mavi olarak görüntülenir. Türbülanslı akış, çeşitli hız ve yönlerde kan akışı ile karakterize edilir. Jetler içindeki hızların varyansı genellikle çok renkli bir mozaik görüntü olarak renk kodludur ve regürjitan akış için hassas taramayı mümkün kılar (102-105) (Şekil 4).

Şekil 4 Color doppler ile değerlendirilen mitral yetmezlik görüntüsü



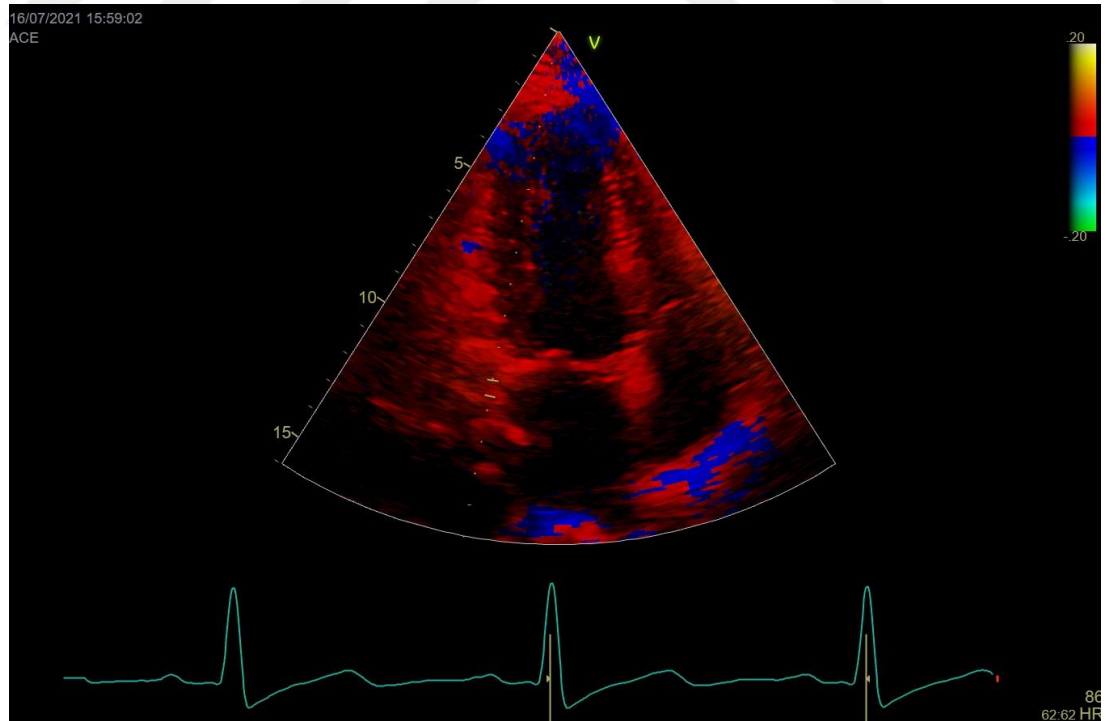
2.4.1.4. Doku doppler ekokardiyografi

Doku Doppler EKO, ilk olarak 1989 yılında Isaaz ve ark. tarafından SoV posterior duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (106).

Doku Doppler EKO, miyokardiyal kontraksiyon hızını kaydetmek için kullanılan bir PW Doppler şeklidir. Konvansiyonel Doppler görüntülemelerin aksine miyokard hareketiyle oluşan düşük hızlı ve yüksek amplitüdlü sinyallerin saptanmasına olanak sağlar (Şekil 5).

SoV diyastolik fonksiyonunun değerlendirmesinde, doku Doppler EKO kardiyak debiden bağımsız olarak SoV relaksasyonunun ölçülmesine olanak verdiği için kullanışlıdır.

Şekil 5 Doku doppler görüntüsü



2.4.1.5. Spektral doppler ekokardiyografi

Spektral Doppler EKO, kan akışı yönü, hızları ve türetilmiş basınç gradyanları dahil olmak üzere kardiyovasküler hemodinamiğin nicel olarak belirlenmesine imkan verir. Spektral Doppler ekokardiyografide, dolaşımdaki eritrositlere iletilen ve yansıyan dalga boylarındaki değişiklikler hızlara çevrilir. Hem CW hem de PW Doppler görüntülemeyi kullanılır (107). Kalp kapakçıklarının spektral Doppler incelemesi, geçiş hızının, valvüler gradyanların ve kapak alanlarının hesaplanmasına ve varsa darlığın derecelendirilmesinde spektral doppler EKO'dan faydalanılır(108).

2.4.1.6. Strain ekokardiyografi

Miyokardiyal strain, miyokardiyal doku deformasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bir miyokard segmentinde yüzde olarak orijinal uzunluğuna oranla meydana gelen değişimi ölçer. Global ve segmental miyokard mekaniği hakkında değerli bilgiler sağlar. Pozitif strain, diyastol sırasındaki miyokardiyal uzamayı gösterir. Negatif strain ise, sistol sırasında miyokardiyal kısalmayı gösterir (109). Doku deformasyon hızı strain rate olarak tanımlanır (110).

Renkli doku Doppler EKO ile yüksek kare hızları ve yüksek zamansal çözünürlük kullanılarak Doppler hız verilerinden strain ve strain rate hesaplanabilir (111).

Doppler EKO ile doppler hız verilerinden strain ve strain rate hesaplanabilir. Ancak doppler görüntülemenin açıya bağımlılığı göz önüne alındığında, bu yaklaşımla sadece longitudinal strain ölçülebilir. Bununla birlikte, son zamanlarda geliştirilen speckle-tracking (benek takibi) ekokardiyografi, açıdan bağımsız ve miyokardiyal deformasyonun daha kapsamlı değerlendirmesine izin veren bir tekniktir (111,112). Akut koroner olayların takibinde, SoVEF'nin belirlenmesi, subklinik miyokard disfonksiyonunun saptanması, SaV fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi birçok yerde kullanılabilir (111).

2.4.1.7. Üç boyutlu ekokardiyografi

2B ekokardiyografik görüntülerin birçok düzlemde birleştirilmesiyle oluşturulan gelişmiş bir tekniktir. 3B EKO ile 2B EKO'deki sık karşılaşılan geometrik yapı, endokardiyal değerlendirme gibi uzun süredir var olan sınırlılıkları kaldırmıştır. SoV hacmi ve kütlesi, kompleks bir yapıya sahip olan SaV değerlendirilmesinde 3B EKO değerli bilgiler sağlamaktadır (113).

2.5. Pulmoner Arteriyel Sertliği

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. Aortik sertlik sol ventrikül disfonksiyonu gelişiminde ciddi bir prediktör olduğu, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışını öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğu, artan yaşla ilişkili olduğu literatürlerde gösterilmiştir (114,115).

PH erken evrelerinde pulmoner arterde vazokonstriksiyon geliştiğine ve aşırı vazokonstriksiyonun endotel disfonksiyonuna yol açtığına inanılmaktadır (116). PAS, pulmoner vasküler yatağın yapısal özelliklerini ve işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş nispeten yeni bir indekstir. Yapılan çalışmalar, pulmoner arter esneyebilirliği ile PAB arasında korelasyon olduğunu ve elastisite parametrelerinin veya PAS'ın yüksek PAB'ın belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (117,118). Artan PAS değerlerinin SaV ard yükünü artırarak SaV disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Sağ kalbi etkileyen çeşitli hastalıklarda bu indeks normal sağlıklı popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (118-121). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir ve periferik arterlerden daha çok santral arterlerde meydana gelir (122,123).

PAS değerlendirmesinde altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonu ile yapılan invaziv ölçümlerdir. İnvaziv yöntemlerin klinik uygulamalarının zorluğu nedeniyle ekokardiyografi, Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ekokardiyografi, kullanım

kolaylığı, düşük maliyeti, radyasyon ve kontrast madde maruziyetine gerek olmaması nedeniyle klinik kullanımda daha avantajlı görünmektedir (124,125).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/08/2021 tarihli 2021/1401 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışma süresince Helsinki Bildirisi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu.

3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız prospektif, vaka kontrollü ve tanımlayıcı bir çalışma şeklinde planlandı. Çalışmaya, daha önceden hematoloji kliniği tarafından PV tanısı konulmuş ve tedavi altında olan 14/01/2021 ile 14/04/2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran, detaylı anamnez değerlendirme ve fizik muayene sonrasında çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan kişiler alındı. Hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 47 polisitemia vera hastası ve 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri

Hastalar:

- 18-75 yaş arası olmak
- Polisitemia vera tanısı almış olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul edip gönüllü onam formunu imzalamak
- Sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalık, medikasyon veya sigara öyküsünün olmaması

Kontroller:

- 18-75 yaş arası olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul edip gönüllü onam formunu imzalamak
- Sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalık, medikasyon veya sigara öyküsünün olmaması

3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- Ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalık, medikasyon veya sigara öyküsünün olması
- Koroner arter hastalığı öyküsü olması
- Kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu < %50) öyküsü olması
- Kalp kapak hastalığı öyküsü olması
- Atrial fibrilasyon olması
- Renal ve hepatik yetmezlik öyküsü olması
- Elektrokardiyografi (EKG)'de QRS süresi>120 ms olması

3.5. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 45 polisitemia vera hastası ve 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların anamnezi, fizik muayenesi, özgeçmiş, soy geçmiş bilgileri kaydedildi. Hasta grubunun almakta olduğu medikal tedaviler kaydedildi. Çalışmaya katılan hasta grubu ve kontrol amacıyla alınan sağlıklı gönüllülerden tam kan, rutin biyokimya, D-Dimer tetkikleri istendi ve sonuçları kaydedildi. D-Dimer test sonucu pozitif olan hastalar pulmoner emboli ekartasyonu çalışma protokolünde olmadığı için dışlandı.

Tüm katılımcıların standart transtorasik EKO ölçümlerinde 2B, M-mode, PW Doppler, CW Doppler, doku Doppler, strain ekokardiyografi yöntemleri kullanıldı. Ayrıca 4D prob ile elde edilen SaV görüntüleri üzerinden EchoPAC 6.3.6 yazılımıyla 4D Auto RVQ fonksiyonu ile işlenerek SaV fraksiyonel alan değişimi (SaV FAD 3D) ve SaV ejeksiyon fraksiyonu (SaV EF 3D) verileri elde edildi.

3.6. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm katılımcılara işlem öncesinde yeterli dinlenme süresi tanıldıktan sonra sol lateral dekübit ve sırt üstü pozisyonda Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu kılavuzunda yer alan tavsiyeler esas alınarak ‘Vivid E95, General Electric (Seri No:AU61302)’ EKO cihazıyla 1,4 – 4,6 MHz prob kullanılarak parasternal, apikal ve subkostal pencerelerde uygun frame hızında görüntüler ekspiryum sonunda ve üç ardışık atım boyunca M-mode, 2B, renkli akım, PW Doppler, CW Doppler ve doku Doppler yöntemleri ile kaydedildi. Bu kayıtlardan daha sonra off-line olarak “EchoPAC” yazılımı kullanılarak ölçümler gerçekleştirildi.

Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede standart 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile SoV sistol sonu çapı (SoVSSÇ), SoV diyastol sonu çapı (SoVDSÇ), SoV ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF, Simpson yöntemi ile apikal dört boşluk ve iki boşluk pencereden), diyastolik fonksiyon parametreleri (triküspit erken doluş ve geç doluş [E ve A dalgası]), kapak yetersizlik akımları, sağ atriyum (SaA) alanı ve SaV diyastol ve sistol sonu bazal çapı ölçüldü.

3.6.1. Sağ kalp boşluklarının değerlendirilmesi

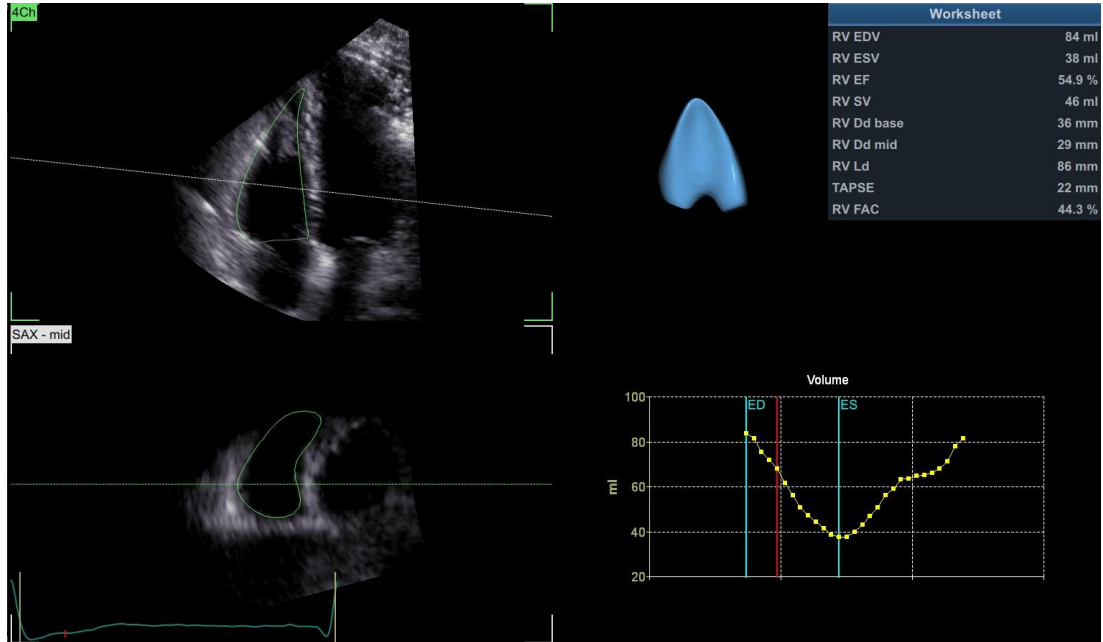
3.6.1.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde SaV ejeksiyon fraksiyonu (SaV EF) , SaV miyokard performans indeksi (SaV MPI), SaV triküspid anüler plan sistolik hareketi (TAPSE), SaV fraksiyonel alan değişimi (SaV FAD) ve doku Doppler ile değerlendirilen triküspid S' dalgası kullanıldı.

3.6.1.1.1. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, triküspid anüler plan sistolik hareketi ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

SaV EF, TAPSE ve SaV FAC değerleri 4D prob ile elde edilen SaV görüntüleri üzerinden EchoPAC 6.3.6 yazılımıyla 4D Auto RVQ fonksiyonu ile işlenerek elde edildi (Şekil 6).

Şekil 6 EchoPAC ile elde edilen Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, Triküspid Anüler Plan Sistolik Hareketi ve Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişim görüntüsü

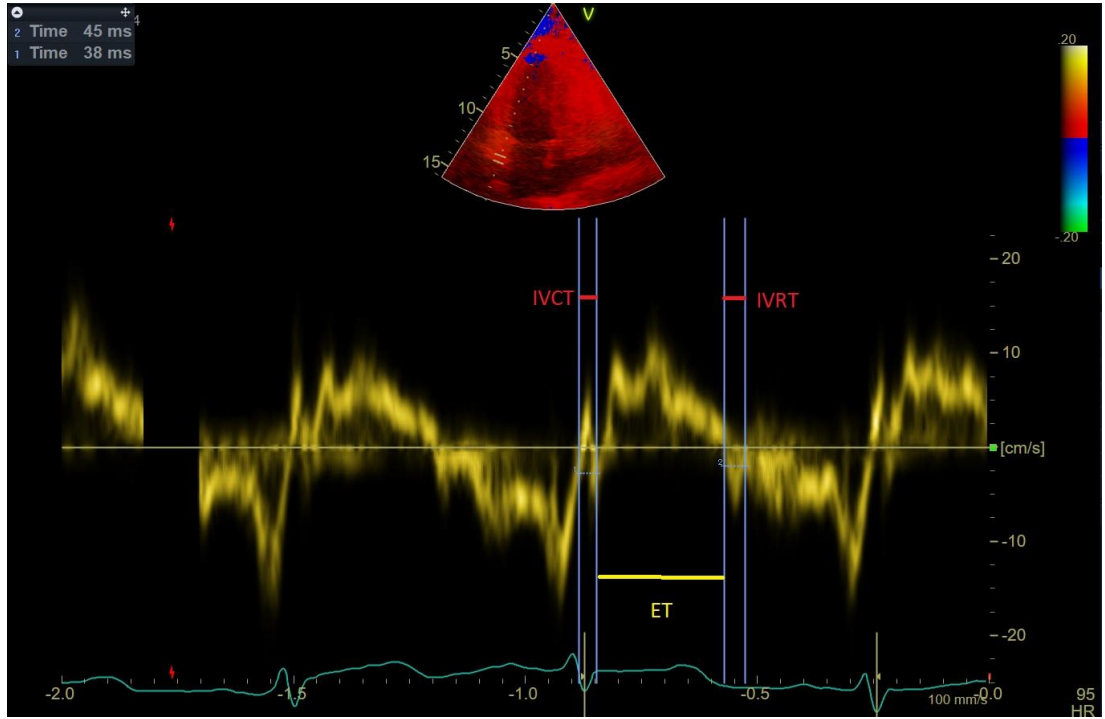


3.6.1.1.2. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

Tei indeksi olarak da isimlendirilen SaV MPI, SaV sistolik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmiş diğer bir parametredir. SaV MPI önyük, ardyük ve kalp hızından bağımsızdır. PW doku Doppler ile SaV serbest duvar bazalinden ölçülen SaV MPI, izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ-- A' dalgasının sonu ile EZ'nin başlangıcı arasındaki süre) ve izovolümetrik relaksasyon zamanının (IVRZ--EZ'nin sonu ve E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre) toplamının ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesiyle hesaplanmaktadır (126).

Çalışmamızda da SaV MPI = IVKZ + IVRZ / EZ formülüyle hesaplandı (Şekil 7).

Şekil 7 İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolümetrik relaksasyon zamanını (IVRZ) ve ejeksiyon zamanın (EZ) ölçülmesi / SaVMPI=IVKZ+IVRZ/EZ



3.6.1.1.3. Triküspid S' dalgası

SaV serbest duvar bazalinden PW doku Doppler yöntemi ile sistolik hız ölçümü yapılarak S', E' ve A' değerleri elde edildi. S' dalgası sistolik velositeyi temsil ettiği için SaV'ün longitudinal fonksiyonunu hakkında bilgi sağlamaktadır (127).

3.6.1.2. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde PW Doppler ve doku Doppler yöntemleri kullanıldı. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde Triküspid E dalga hızı, A dalga hızı, E/A oranı, E', A', E/E' oranı, IVKZ, IVRZ ve izovolümetrik akselerasyon (IVA) değerleri kullanıldı.

3.6.1.2.1. İzovolümetrik akselerasyon zamanı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve izovolümetrik relaksasyon zamanı

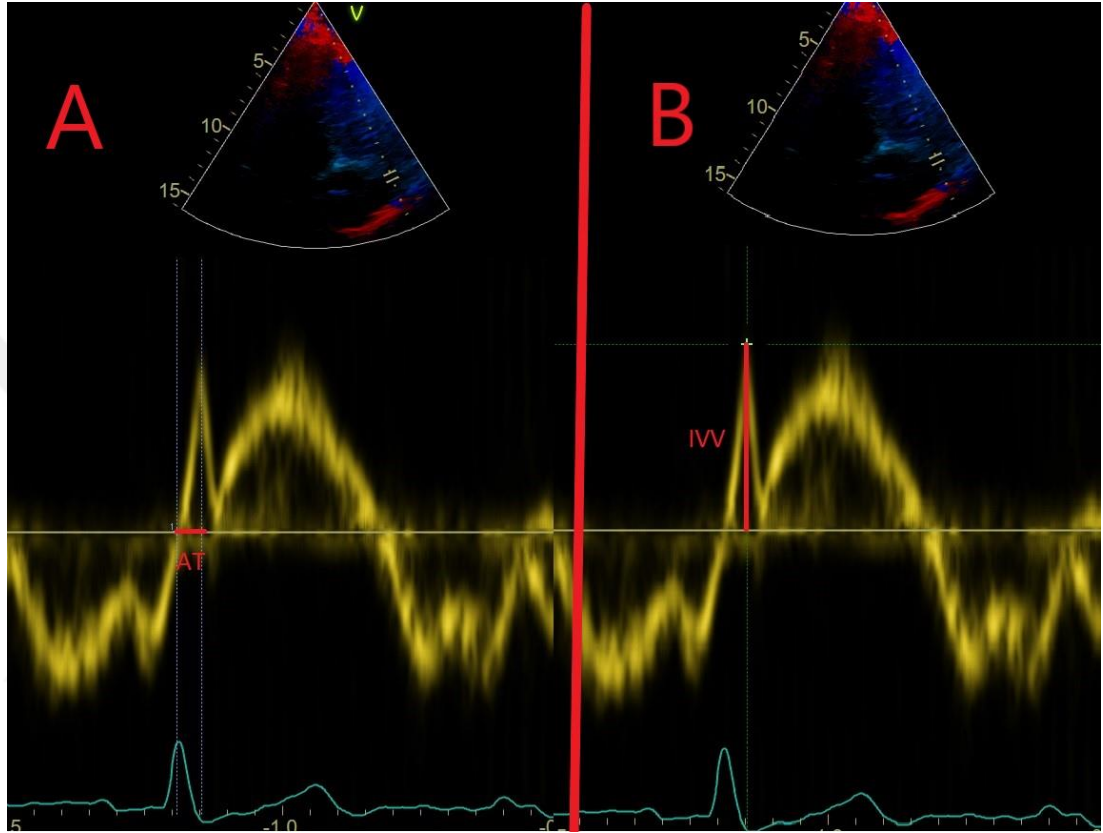
PW Doku Doppler ile belirlenen triküspid kapak anular IVA'nın SağV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olduğu görülmüştür. IVA'nın kısalması SaV disfonksiyonunun erken belirteçleri arasında olduğu görülmüştür (128,129).

Çalışmamızda IVA, R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve PW doku Doppler trasesinde, S' dalgasının hemen önünde yer alan dalganın maksimum hızının (İVV) peak velositeye ulaşmaya kadar geçen zaman aralığına (AZ) bölünmesiyle hesaplandı (Şekil 8):

$$IVA = IVV/AZ$$

Şekil 8 Doku doppler tekniği ile izovolumetrik akselerasyon zamanı (IVA) ölçümü /

$$IVA=IVV/AZ$$



SaV için aynı zamanda EZ'nin sonu ve E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre IVKZ ve A' dalgasının sonu ile EZ'nin başlangıcı arasındaki süre IVRZ ölçüldü (Şekil 7).

3.6.2. Hemodinamik değerlendirme

3.6.2.1. Tahmini sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü

Ekokardiyografi ile sPAB ölçümünde en sık kullanılan yöntem triküspit yetmezliği (TY) akım hızı üzerinden CW doppler ile triküspid regürjitasyon velosite (TRV)

kullanılarak Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P = 4 \times TRV^2$) ile vena cava inferior çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan sağ atriyum basıncı toplanarak tahmini sistolik pulmoner arter basıncının (sPAB) hesaplanmasıdır.

$$sPAB = 4 \times TRV^2 + \text{tahmini sağ atriyum basıncı}$$

3.6.2.2. Pulmoner arter akselerasyon zamanı

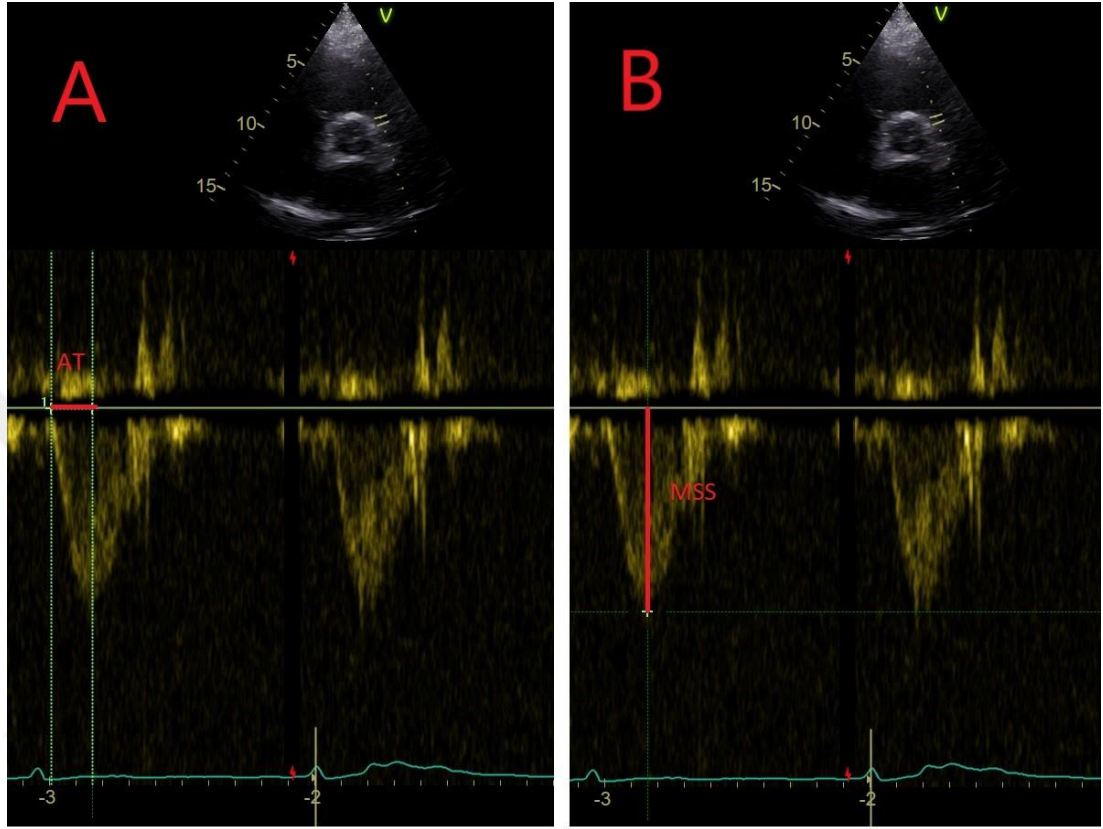
PAkZ; pulmoner kapaktan alınan SaV ejeksiyon süresinin başlangıç noktası ile pik hıza ulaştığı nokta arasındaki süre şeklinde hesaplandı (Şekil 9). Sağlıklı bireylerde akselerasyon zamanının 100ms üzerinde olması beklenmektedir. Düşük ölçülen süreler pulmoner arter hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir (130).

3.6.2.3. Pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi

PAS, doppler ekokardiyografi veya MRG kullanılarak non-invaziv değerlendirme ile kolayca elde edilebilir bir parametredir. EKO ile PAS hesaplanmasında, parasternal kısa eksen pencerede, pulmoner kapak anulusunun bir cm distalinde olacak şekilde 100 mm/sn hızında Doppler frekans shifti, PAKZ, maksimal akım hızı, hız zaman integrali kaydedildi. PA içine odaklanan PW doppler trasesinden elde edilen maksimal sistolik sapma (MSS) sıklığının PAKZ'na oranı ile PAS hesaplanır (Şekil 9) (118). Ölçümlerde kardiyak ve respiratuvar süreçlerin etkisini önlemek için her parametre için yedi ardışık Doppler akım trasesi kullanıldı.

$$PAS \text{ (kHz/sn)} = MSS / PAKZ$$

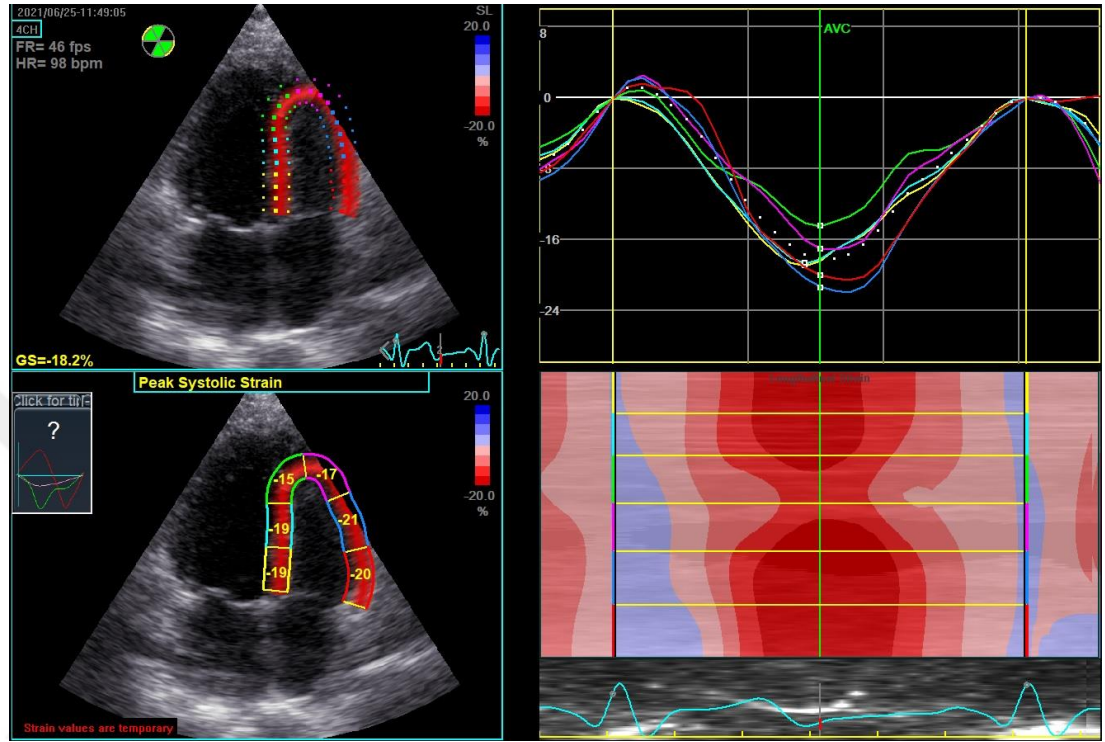
Şekil 9 PWdoppler tekniği ile pulmoner arter sertliği hesaplama / $PAS = MSS/PAkZ$



3.6.3. Sağ ventrikülün strain ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

SaV'ün heterojen yapısı nedeniyle çeşitli patolojilerde bölgesel deformasyonların gösterilmesi gerekmektedir ve bu amaçla günümüzde “strain ekokardiyografi” kullanılmaktadır. SaV diyastol sonu apikal dört boşluk görüntüde endokardiyal sınırlar triküspid annulusun lateral ve septal noktaları ve SaV apeksi ayrı ayrı seçilerek işaretlendi. Otomatik bir yazılım (EchoPAC 6.3.6) tarafından endokard sınırı çizildi. SaV serbest duvarı ve ventriküler septumun her ikisi de üç ayrı segmente ayrılarak (bazal, mid ve apikal) SaV global longitudinal strain (SaVGS) ölçümü EchoPAC 6.3.6 kullanılarak yapıldı (Şekil 10).

Şekil 10 EchoPAC ile elde edilen sağ ventrikülün strain ekokardiyografi görüntüsü



3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS versiyon 26.0 (Chicago, ABD) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılan değişkenlerde “Pearson testi”, normal dağılmayanlarda “Spearman testi” tercih edildi. PAS şiddetinin bağımsız öngörücülerini belirlemek için kademeli çok değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulandı. Hastalık süresi ile PAS

arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak test edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirmesi

PV grubunun yaş ortalaması 50.5 ± 15.3 yıl, kontrol grubunun 47.6 ± 9.8 yıldır. PV grubunun %38.3'u kadın, %61.7'i erkek, kontrol grubunun %50'ü kadın, %50'si erkektir. Gruplar arasında yaş ($p=0.301$) ve cinsiyet ($p=0.288$) açısından anlamlı farklılık yoktur. PV grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla 169.1 ± 6.8 cm, 77.81 ± 12.9 kg ve 27.24 ± 4.5 kg/m², kontrol grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla 166.9 ± 10.1 cm, 74.30 ± 10 kg ve 26.77 ± 3.7 kg/m²'ydi. Yine gruplar arasında boy ($p=0.244$), kilo ($p=0.167$) ve VKİ ($p=0.602$) açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5 Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri/analizi

	POLİSİTEMİA VERA (N=47)	KONTROL (N=40)	P DEĞERİ
YAŞ (YIL)	50.5 ±15.3	47.6 ± 9.8	0.301
CİNSİYET			
ERKEK (N (%))	29 (% 61.7)	20 (% 50)	0.288
KADIN (N (%))	18 (% 38.3)	20 (% 50)	
BOY (cm)	169.1 ± 6.8	166.9 ± 10.1	0.244
KİLO (kg)	77.81 ± 12.9	74.30 ± 10	0.167
VKİ (kg/m2)	27.24 ± 4.5	26.77 ± 3.7	0.602
SKB (mmhg)	112 ± 8.3	110 ± 7.8	0.156
DKB (mmhg)	76 ± 6.5	75 ± 5.5	0.174
KH (atım/dk)	76,8 ± 12,4	77,95 ± 12,76	0.680
TOTAL KOL. (mg/dl)	183.5 ± 42.8	195.9 ± 40	0.166
LDL KOL. (mg/dl)	106.8 ± 37.2	119.9 ± 33.2	0.09
HDL KOL. (mg/dl)	44.8 ± 9	48.85 ± 13.7	0.106
TRİGLİSERİD (mg/dl)	148.17 ± 64	131.3 ± 53	0.187
HB (g/dl)	14.6 ± 2.2	14.1 ± 2	0.276
HCT (%)	46.5 ± 6.4	43.5 ± 4.3	0.012
PLT (10³/UL)	381.6 ± 167.7	280.4 ± 61.2	0.001
D-DİMER	0,29 ± 0.1	0,3 ± 0.12	0,807
HİDROKSİÜRE (N (%))	26 (% 55.3)		
İNTERFERON ALFA (N (%))	5 (% 10.6)		
ANTİAGREGAN (N (%))	42 (% 89.4)		
ANTİKOAGÜLAN (N (%))	6 (% 12.7)		

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, KOL: Kolesterol, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet

PV ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Gruplar arasında Hb ($p=0.276$), total kolesterol ($p=0.166$), LDL kolesterol ($p=0.09$), HDL kolesterol ($p=0.106$), trigliserid ($p=0.187$) ve D-dimer ($p=0,807$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak HCT ($p=0.012$) ve PLT ($p=0.001$) açısından hasta grubunda anlamlı derecede yükseklik mevcuttu.

PV grubunun ilaç kullanımlarını incelersek, grubun % 55.3'ünün hidroksiüre, % 10.6'sının interferon alfa, % 89.4'ünün antiagregan (Asetil salisilik asit) ve %12.7'sinin antikoagülan (Warfarin) kullandığı izlenmiştir.

4.2. Ekokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Gruplar arasında SoVDSC ($p=0.224$), SoVSSC ($p=0.241$), SaVDSC ($p=0.906$), SaVSSC ($p=0.559$) ve SoVEF ($p=0.371$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bunun yanında PV grubunda SaA alanı ($p=0.008$) kontrol grubuna göre anlamlı derece daha büyük izlendi.

Diyastolik fonksiyonları gösteren triküspid E dalga hızı ($p=0,001$), e' dalga hızı ($p=0,01$) ve triküspid E/A oranı ($p<0,001$) PV grubunda kontrollere kıyasla daha düşüktü. Bunun yanında triküspid A dalga hızı ($p=0.705$), triküspid a' dalga hızı ($p=0.217$) ve triküspid E/e' oranında ($p=0.554$) gruplar arasında anlamlı değişiklik yoktu. SaV IVRT ($p=0.118$) ve SaV EZ ($p=0.064$) değerlerinde her iki grupta anlamlı değişiklik yokken SaV IVKZ ($p=0.02$) PV grubunda daha uzun ölçülürken IVA ($p<0.001$) PV grubunda daha kısa ölçüldü.

Sistolik fonksiyonlardan triküspid S' dalga hızında ($p=0.107$) gruplar arasında fark izlenmedi. PV grubunda SaV MPI ($p=0.002$) istatistiksel olarak daha yüksek izlendi.

Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamda fark izlenmez iken Pulmoner velosite ($p=0.001$) kontrol grubuna göre PV grubunda anlamlı olarak daha yüksek İdi.

Pulmoner arter sertliği ($p<0.001$), PV grubunda kontrol sağlıklı bireylerin oluşturduğu gruba göre istastiksel olarak anlamlı derece de yüksek izlendi. Tablo-6 da ekokardiyografik lmler ve gruplar arası karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 6 Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi

	POLİSİTEMİA VERA (N=47)	KONTROL (N=40)	P DEĞERİ
SoVDSÇ (mm)	47.1 $\pm$ 3.6	46.2 $\pm$ 3.5	0.224
SoVSSÇ (mm)	30.9 $\pm$ 4.1	29.8 $\pm$ 4.4	0.241
SoVEF (4D) (%)	65,1 $\pm$ 3,1	65,7 $\pm$ 3	0.371
SaVDSÇ (mm)	33.4 $\pm$ 4.6	33.4 $\pm$ 3.4	0.906
SaVSSÇ (mm)	22.3 $\pm$ 4.1	21.8 $\pm$ 3.2	0.559
SaA ALANI (cm²)	15.1 $\pm$ 4.5	13 $\pm$ 2.3	0.008
TRİKÜSPİD E (m/sn)	0.48 $\pm$ 0.13	0.58 $\pm$ 0.12	0.001
TRİKÜSPİD A (m/sn)	0.54 $\pm$ 0.15	0.53 $\pm$ 0.12	0.705
TRİKÜSPİD E/A	0.92 $\pm$ 0.24	1.14 $\pm$ 0.30	<0.001
TRİKÜSPİD E' (m/sn)	0.12 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.03	0.01
TRİKÜSPİD A' (m/sn)	0.18 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.03	0.217
TRİKÜSPİD S' (m/sn)	0.16 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.02	0.107
TRİKÜSPİD E/E'	4.5 $\pm$ 2.5	4.2 $\pm$ 1.1	0.554
IVKZ (ms)	67.7 $\pm$ 14	60.6 $\pm$ 13.8	0.02
IVRZ (ms)	64.4 $\pm$ 14.6	60 $\pm$ 10.3	0.118
SaV EZ (ms)	261,1 $\pm$ 45,1	277,3 $\pm$ 33,3	0.064

SaV MPI	0,50 ± 0,13	0,44 ± 0,08	0.002
IVA (M/SN²)	0,37 ± 0.11	0,47 ± 0.11	<0.001
sPAB (mmhg)	25.81 ± 4.87	24,34 ± 3.35	0.112
PULMONER VEL. (m/sn)	0,99 ± 0,14	0,88 ± 0,14	0.001
MSS	2,6 ± 0,38	2,35 ± 0,36	0.001
PAkZ (ms)	107,3 ± 18	132,9 ± 21,3	<0.001
PAS (khz/sn)	2,52 ± 0,52	1,82 ± 0,42	<0.001

SoVDSC; sol ventrikül diyastol sonu çap, SoVSSC; sol ventrikül sistol sonu çap, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SaVDSC; sağ ventrikül diyastol sonu çap, SaVSSC; sağ ventrikül sistol sonu çap, SaA; sağ atriyum, IVRZ; izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVKZ; izovolümetrik kontraksiyon zamanı, SaV MPI; sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, IVA; izovolümetrik akselerasyon zamanı, sPAB; sistolik pulmoner arter basıncı, MSS; maksimal sistolik sapma, PAkZ; pulmoner akselerasyon zamanı, PAS; pulmoner arter sertliği

3B EKO ile yapılan SaV ölçümlerinden SaVDSH'de (p=0.25) her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemesine rağmen SaVSSH (p<0.001) PV grubunda anlamlı derece de yüksek, TAPSE (p<0.001), SaV FAD (p<0.001) ve SaV EF'nu (p<0.001) PV grubunda anlamlı derece de düşük izlenmiştir. 2B EKO ile yapılan SaVGS (p<0.001) değerindeki kısaltmada PV grubunda anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7 3B EKO ve Strain Ölçümleri ve karşılaştırması

	POLİSİTEMİA VERA (N=47)	KONTROL (N=40)	P DEĞERİ
SaVGS (2B) (%)	-17,3 ± 2,3	-19,4 ± 2,2	<0.001
SaVDSH (3B) (ml)	80,4 ± 18,9	75,9 ± 17,9	0.25
SaVSSH (3B) (ml)	40,1 ± 12,1	31,8 ± 7,7	<0.001
SaV FAD (3B) (%)	41,5 ± 6,1	52,9 ± 4,4	<0.001
TAPSE (3B) (mm)	18,2 ± 3,1	21,5 ± 2,9	<0.001
SaV EF (3B) (%)	51 ± 5,7	57,9 ± 4,5	<0.001

SaVGS: Sağ ventrikül global strain, SaVDSH: Sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SaVSSH: Sağ ventrikül sistol sonu hacim, SaV FAD: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareketi, SaV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

4.2. PAS ile Hastalık Süresi ve Ekokardiyografi Bulgularının Korelasyonu

Korelasyon ve lineer regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 8'de verilmiştir. PAS ile hastalık süresi ($r = 0.409$, $p=0.004$) (Şekil 11), sPAB ($r = 0.321$, $p =0.002$), SaV MPI ($r=0.340$, $p=0.001$) arasında pozitif bir ilişki gözlenirken SaV EF ($r = -0.317$, $p= 0.003$), TAPSE ($r = -0.330$, $p= 0.002$), SaV FAD ($r = -0.499$, $p<0.001$) ve IVA ($r= -0.290$, $p=0.006$) arasında negatif korelasyon vardı.

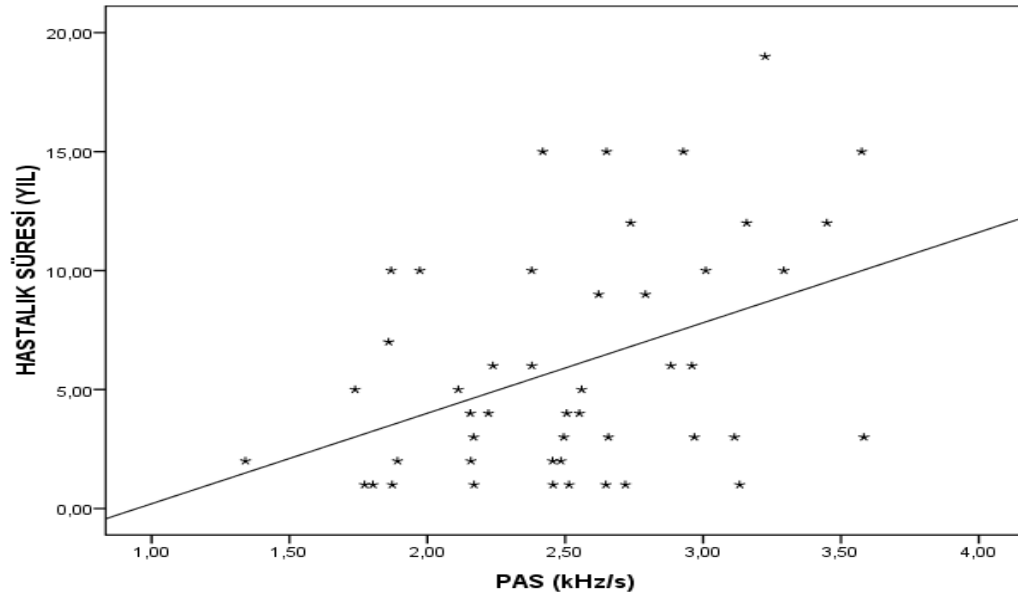
Çok değişkenli lineer regresyon analizinde hastalık süresi, sPAB, SaV MPI, SaV EF ve SaV FAD (sırasıyla $\beta= 0.039$; $p=0.003$; $\beta=0.043$, $p=0.002$; $\beta=1.241$, $p=0.016$; $\beta=0.033$, $p=0.013$; $\beta= -0.040$, $p=0.003$) PAS için bağımsız öngörücüler olarak bulundu.

Tablo 8 PAS ile hastalık süresi ve ekokardiyografi bulgularının korelasyon ve regresyon analiz sonuçları

	UNİVARIATE		MULTİVARIATE	
	r	P	β (%95CI)	P
Hastalık süresi	0.409	0.004	0.039(0.014-0.065)	0.003
sPAB (mmHg)	0.321	0.002	0.043(0.016-0.069)	0.002
SaV MPI	0.340	0.001	1.241(0.244-2.239)	0.016
SaV EF (3B)	-0.317	0.003	0.033(0.007-0.059)	0.013
TAPSE (3B)	-0.330	0.002		
SaV FAD (3B)	-0.499	<0.001	-0.040(-0.065- -0.015)	0.003
IVA	-0.290	0.006		

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SaV MPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi, SaV EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareketi, SaV FAD: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, IVA: İzovolumetrik akselerasyon zamanı

Şekil 11 PAS ile hastalık süresi arasındaki korelasyon grafiği



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

PV, eritroid seri başta olmak üzere değişken derecelerde morfolojik olgunluğa sahip myeloid ve megakaryositer serinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize kronik, klonal ve progresif bir hastalıktır. Artmış eritrosit kitlesi tanı için yeterli olmamakta, kronik hipoksi, EPO salgılayan tümörler gibi sekonder birçok durumun dışlanması gerekmektedir. PV hastalığının etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte büyük ölçüde % 96 oranında pozitifliği saptanan JAK2 V617F mutasyonu sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tromboz ve kanama PV'nin en ciddi seyreden komplikasyonlarıdır. Beş ana PH sınıfından hastalık mekanizmasının “belirsiz ve/veya çok faktörlü” olduğu PH etiyolojileri için ayrılmış bir grup olan grup 5 altında sınıflandırılır. Biz bu çalışmamızda literatürde daha önce çalışılmamış olan PV hasta grubunda konvansiyonel transtorasik EKO ile değerlendirilen PAS değerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasını, ve SaV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçladık. Myeloproliferatif hastalıklarda pulmoner hipertansiyonun sıklığının ve etyolojisinin değerlendirildiği çalışmalarda normal popülasyona göre bu hastalarda PH sıklığının daha fazla olduğu söylenmiştir (96). Biz de çalışmamız da literatür verilerini destekler nitelikte Spab değerini hasta grubunda daha yüksek saptadık. Myeloproliferatif hastalıklardan birisi olan miyelofibrozisli hastalarda artmış SaV SP ve sağ ventrikül kalınlığı dahil olmak üzere önemli sağ kalp değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (131). Polisitemia vera hastalarında sağ ventrikül fonksiyonları ve özellikle PAS değeri çalışılmamıştır. PAS, SaV fonksiyonlarının güçlü bir belirteçtir (118). PAS'ın SaV fonksiyonları, PH ve PH etiyolojisiyle ilgili hastalıklarda hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (124,132,133).

PAS değerlendirmesinde altın standart yöntem SaKK ile yapılan invaziv ölçümlerdir. İnvaziv yöntemlerin klinik uygulamalarının zorluğu nedeniyle EKO, BT ve MRG ile noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden EKO, kullanım kolaylığı, düşük maliyeti, radyasyon ve kontrast madde maruziyetine gerek olmaması nedeniyle klinik kullanımda daha avantajlı görünmektedir (134-137). Doppler EKO ile PAS, PA kan akımının maksimal hıza bölünmesiyle ölçülebilir. Bu yöntemle elde edilen PAS değerinin SaKK ile yapılan ölçümlerle korelasyon gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (118). SaV

fonksiyonlarını göstermesi nedeniyle spesifik hastalıkların takibinde PAS önemli olabilir. PAS astım hastalarında (138), konjenital kalp hastalıklarında (118), HIV enfekte hastalarda (139), SLE hastalarında (131), Behçet hastalarında (140), KOAH hastalarında (141), OSAS hastalarında (124), ve kalp yetersizliğinde (134) değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmalar, PAS'ın SaV fonksiyonlarının güçlü bir belirteci olduğunu ve PH gelişiminin prediktörü olduğunu, klinisyenlere rehberlik edecek bir parametre olduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda PAS'ın, PV grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve hastalık süresi, sPAB, SaV MPI ile arasında pozitif korelasyon, IVA, SaV EF (3B), TAPSE (3B) ve SaV FAD (3B) arasında negatif korelasyon olduğunu tespit ettik. Ayrıca PV grubunda yapılan multiple lineer regresyon analizinde sPAB, MPI, SaV EF (3B), SaV FAD ve hastalık süresinin PAS için birer bağımsız göstergeç olduğu tespit edilmiştir.

Polisitemia Vera hastalarında gelişebilecek PH PAS değerindeki artış ile erken dönemde tespit edilebilir. İnvazif bir yöntem olan sağ kalp kateterizasyonu sPAB ölçümlerinde altın standart kabul edilmektedir. Ancak transtorasik ekokardiyografi ile sPAB ölçümleri invazif olmayan bir şekilde yapılmaktadır. Greiner ve ark'nın (142) yapmış olduğu çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değerlerinin sağ kalp katerizasyonu ile ölçülen değerlerle iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 2B ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değeri gruplar arasında farklı olmamasına rağmen PAS değeri ile arasında hem anlamlı korelasyon hem de yapılan lineer regresyon analizinde PAS'ın diğer parametreler arasında en güçlü bağımsız prediktör olduğu belirlendi.

2B Transtorasik ekokardiyografi ile Spab ölçümü her zaman doğruyu yansıtmamaktadır. Ventriküler basınç artışının neden olduğu kompanse SaV'de TRV daha az izlenmekte ve sPAB olduğundan daha az hesaplanmaktadır. Benzer şekilde, şiddetli TY SaA ve ventriküler basınçların eşitlenmesine neden olabilir, bu da TY Doppler zarfının kısa kesilmesine ve sPAB'nin olduğundan daha az bulunmasına neden olabilmektedir (143). sPAB ölçümü için bu kısıtlılıklar dikkate alındığında PAS ölçümlerinin pulmoner hipertansiyonu öngörmede daha yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

SaV FAD, SaV sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. 2B EKO ile apikal dört boşluk pencereden ölçülen, SaV diyastol sonu alandan sistol sonu alanın çıkarılarak diyastol sonu alana bölünmesinin 100 ile çarpımı ile hesaplanmaktadır (144). Yeni çıkan EKO cihazlarıyla daha hassas ölçümler yapılarak 3B hesaplamalar yapılabilmektedir. Bizim çalışmamızda SaV FAD ölçümleri 4D prob ile elde edilen SaV görüntüleri üzerinden EchoPAC 6.3.6 yazılımıyla 4D Auto RVQ fonksiyonu ile işlenerek elde edildi. Almeida ve ark'nının (145) 2013 yılındaki çalışmasında aşikar pulmoner hipertansiyonu olanlarda SaV FAD değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ifade etmişlerdir. Vitarelli ve ark'nın (146) 2015 yılında yaptığı çalışmada pulmoner hipertansiyon hastalarında SaV FAD değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SaV FAD (3B) değerlerimiz PV grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca SaV FAD (3B) ile PAS'ın arasında negatif korelasyon olduğu ve SaV FAD (3B)'ın PAS'ın bağımsız bir göstergesi olduğu görülmüştür. PAS ile negatif yönde bir korelasyon izlenmesi ön planda pulmoner hipertansiyonda izlenen subklinik SağV sistolik disfonksiyonu gösterebilir. Yine bu sonuçları destekleyecek şekilde PV grubunda SaVEEF, TAPSE, SaV global strain sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü.

Sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının global olarak değerlendirilmesi için sağ ventrikül miyokard performans indeksi (MPI veya Tei indeksi) kullanılır. Sağ ventrikül yetmezliği, primer pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküle bağlı konjenital kalp hastalıklarında SaV MPI'sinin anlamlı olarak arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (147). SaV MPI önyük, ardyük ve kalp hızından bağımsızdır. PW doku Doppler ile SaV serbest duvar bazalinden ölçülen SaV MPI, IVKZ ve IVRZ'nin EZ'ye bölünmesiyle hesaplanmaktadır. MPI'nın çeşitli hastalıklarda erken dönem SaV disfonksiyonunu göstermedeki klinik önemi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (148,149). SaV disfonksiyonunu göstermenin yanı sıra Görgülü ve ark. (121) atriyal septal defektli hastalarda PAS'ın SaV MPI ile ilişkili olduğunu, Duman ve ark. (132) SLE hastalarında artan PAS'ın SaV MPI ile pozitif korelasyonunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da

PV hastalarında SaV MPI ile PAS'ın arasında pozitif korelasyon olduğu ve SaV MPI'nin PAS'ın bağımsız bir göstergesi olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada risk faktörüne maruziyet süresi ile kardiyak fonksiyonların bozulması arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Hidayet ve ark. (150) 2019 yılında Behçet hastaları ile yaptıkları çalışmada hastalık süresi ile Tp-e/QTc arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Bayramoğlu ve ark.'nın (151) 2018 de sağlıklı sigara içicilerde yaptığı çalışmada maruziyet süresi ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da PV grubunda hastalık süresi ile PAS arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Ayrıca hastalık süresinin PAS'ın bağımsız bir göstergesi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı: (1) Hasta sayısının yetersiz olması, (2) kesitsel olup pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından uzun süre takip edilmesinin sonuçları daha güvenilir kılabilceği, (3) Sağ kalp kateterizasyonu veya kardiyak MRG ile korelasyonun yapılmaması.

Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla ilk defa PV ile takipli hasta grubunda PAS değerleri incelenmiş, SaV fonksiyonlarının konvansiyonel ve strain ekokardiyografik bulgularıyla ilişkisi analiz edilmiş ve sağlık kontrol grupla mukayese edilmiştir. Sonuçlarımız PV hastalarında SaV sistolik ve diastolik fonksiyonların bozulduğunu, PAS'ın kontrol grubuna göre yükseldiğini göstermiştir. PAS'ın SaV sistolik ve diastolik parametreleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Transtorasik EKO ile noninvazif bir şekilde ölçülen PAS değerleri PH gelişimi açısından risk altındaki hastaları belirlemede yol gösterici olabilir. Fakat bu hasta grubunda geniş ölçekli, prospektif ve takip çalışmalarının yapılmasının gerekliliği bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 200, 2003.
2. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood 2000; 96:4261–4266.
3. Hoeper MM Bogaard HJ Condliffe R Frantz R Khanna D Kurzyna M Langleben D Manes A Satoh T Torres F Wilkins MR Badesch DB . Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl):D42–D50.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 2015; 46: 903-75.
5. Guilpain P, Montani D, Damaj G, Achouh L, Lefrère F, Le Pavec J, Marfaing-Koka A, Darteville P, Simonneau G, Humbert M, Hermine O. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. Respiration. 2008;76(3):295-302. doi: 10.1159/000112822. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18160817.
6. Vianello F, Battisti A, Cella G, et al. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. Sci World J. 2011;11:1131-1137.
7. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl):D22–33.
8. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2010;19(117):197–203.

9. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 4;69(13):1718-1734.
10. Schäfer M, Myers C, Brown RD, et al. Pulmonary Arterial Stiffness: Toward a New Paradigm in Pulmonary Arterial Hypertension Pathophysiology and Assessment. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(1):4.
11. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, EnriquezSarano M. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425-1430.
12. Arshad S, Iqbal T, Baig WS. Association Of Cerebrovascular Accident With Polycythemia Vera. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2019;31(3):476-7.
13. Buermans HP, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(10):1932-41.
14. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(1):3.
15. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:285-93.
16. Hillman R, Ault K, Leporrier M, Rinder H. Eritrositoz ve Polisitemi Vera. *Klinik Uygulamada Hematoloji*, 5. Baskı. *Lange Clinical Medicine*. 2010:163-174.
17. Brady L, Stein, Stephen T, Oh, Dmitriy Berenzon, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. *Journal Of Clinical Oncology*. 2015; 33(33): 3953-3960.
18. Ayalew Tefferi & D. Gary Gilliland. *Oncogenes in Myeloproliferative Disorders*, *Cell Cycle*. 2007; 6(5): 550-566.
19. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405.

20. A. Casini, P. Fontana and T. P. Lecompte. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: Risk assessment and risk-guided management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 1215–1227.
21. Srđan Verstovsek and Rami S Komrokji. Novel and emerging therapies for the treatment of polycythemia vera. *Expert Rev Hematol*. 2015; 8(1): 101-113.
22. Martin Griesshammer & Heinz Gisslinger & Ruben Mesa. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015; 94: 901–910.
23. Anía, B.J., et al., Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. *American journal of hematology*, 1994. 47(2): p. 89-93.
24. Mağın H, Akdoğan MF, Uyanık Ç et al. Polisitemia vera tanısında jak- 2 gen mutasyonunun önemi: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2010;6:35-8.
25. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 23:2224-2232,2005.
26. Jan Jacques Michiels. Physiopathology, Etiologic Factors, Diagnosis, and Course of Polycythemia Vera as Related to Therapy According to William Dameshek 1940-1950. *Turk J Hematol*. 2013; 30: 102-110.
27. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):50-8. doi: 10.1002/ajh.24221. Review.
28. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA ve ark. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2199-204. doi: 10.1182/blood-2008-03- 143602. Epub 2008 May 1.
29. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS ve ark. Polycythemia vera: an appraisal of the biology and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3953-60. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6474. Epub 2015 Aug 31. Review.

30. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607.
31. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3212-20. doi: 10.1182/blood-2014-07-551929. Epub 2014 Oct 2.
32. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):453-459. doi: 10.1016/j.blre.2016.06.001. Epub 2016 Jun 11. Review.
33. Prchal JT, Beutler EO. Primary and Secondary Polycythemias (Erythrocytosis). *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill. 2006:779-802.
34. J. Larry Jameson ASF, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. 2018(Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Neoplasms):1942.
35. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Seminars in hematology*. 2005;42(4):206-20. 3.
36. Lorenzo Falchi, Kate J. Newberry, and Srdan Verstovsek. New therapeutic approaches in PV. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(0): 27-33.
37. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine*. 2000;109(2):141-9. 22.
38. Sekhar, M., K. McVinnie, and A.K. Burroughs, Splanchic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *British journal of haematology*, 2013. 162(6): p. 730-747.
39. Tefferi, A., et al., Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 2013. 27(9): p. 1874.
40. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 2005;128(3):275- 90.
41. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, Castaman G, Scognamiglio F, Finazzi G, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*. 2008;111(2):666-71.

42. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
43. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84. 30.
44. The Nordic study group on myeloproliferative disorders (NMPD). Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. 2009. 9-11.
45. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203. Epub 2015 Aug 4.
46. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *The New England journal of medicine*. 2004;350(2):114-24.
47. Van Genderen, P.J., et al., Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *British journal of haematology*, 1997. 97(1): p. 179-184.
48. Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B, et al. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. *Am J Hematol* 1993; 43:316.
49. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer* 1998; 83:1205.
50. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer* 2006; 107:451.
51. Stein BL, Tiu RV. Biological rationale and clinical use of interferon in the classical BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *J Interferon Cytokine Res* 2013; 33:145.

52. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22:1990.
53. Taylor PC, Dolan G, Ng JP, et al. Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN-alpha) in polycythaemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. *Br J Haematol* 1996; 92:55.
54. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4:234.
55. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105:2664.
56. Landaw SA. Acute leukemia in polycythemia vera. *Semin Hematol* 1976; 13:33.
57. Wasserman LR. The treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 1976; 13:57.
58. Logue GL, Gutterman JU, McGinn TG, et al. Melphalan therapy of polycythemia vera. *Blood* 1970; 36:70.
59. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–1881.
60. Chievitz, E. and T. Thiede, Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Medica Scandinavica*, 1962. 172(5): p. 513-523.
61. Tefferi, A., et al., Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*, 2014: p. blood-2014- 05-579136.
62. Hoffman R, Baker KR, Prchal JT. The Polycythemias. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ *Hematology: Basic Principles and Practice* 4.Bask1. Elsevier Churchill Livingstone. 2004:1209-1291.

63. Landaw SA. Acute leukemia in polycythemia vera. In Wasserman R, Berk PO, Berlin NI(Eds). Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders. Philadelphia, WB Saunders. 1995;p 154.
64. Berk PD, Wasserman LR, Fruchman SM, Goldberg JD. Treatment of polycythemia vera: A summary of clinical trials conducted by the polycythemia vera study group. In Berk PD, Wasserman LR, Berlin NI(eds). Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders. Philadelphia, WB Saunders. 1995; p 166.
65. Harvey W. Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus. 1628.
66. Goldstein J. The right ventricle: what's right and what's wrong. Coron Artery Dis. 2005;16:1–3.
67. Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. Cardiol Clin. 1992;10:59–67.
68. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. Curr Probl Cardiol 1991;16:653–720.
69. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo- Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:29.
70. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008;117:1436–48.
71. Goor DA, Lillehei CW. Congenital malformations of the heart. In: Goor DA, Lillehei CW. Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations. 1st ed. New York, NY: Grune & Stratton; 1975:1–37.
72. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. Curr Probl Cardiol. 1991;16:653–720.
73. Jiang L. Right ventricle. In: Weyman AE, ed. Principle and Practice of Echocardiography. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1994:901–921.

74. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:501–516.
75. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16:653–720.
76. Dong Y, Sun J, Yang D, et al. Right ventricular septomarginal trabeculation hypertrophy is associated with disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1439–49.
77. Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016;133:2413–22.
78. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1050–7.
79. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140:27–33.
80. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:35.
81. Gomez-Arroyo J, Santos-Martinez LE, Aranda A, et al. Differences in right ventricular remodeling secondary to pressure overload in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:603–6. 72.
82. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013; 128:2016–25. 1–10. 41.
83. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019, 53(1): 1801913.

- 84.** Lushi B, Beckhoff F, Leistner D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis: Prognostic Impact After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(4):591- 601.
- 85.** McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D51.
- 86.** Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023.
- 87.** Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:790.
- 88.** Altintas A, Karahan Z, Pasa S, Cil T, Boyraz T, Iltumur K, et al. Pulmonary hypertension in patients with essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(10):1981 -7.
- 89.** Chebrek S, Aissi K, Frances Y, Mercier C, Farnault L, Sebahoun G, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative neoplasms (MPN). *Leuk Lymphoma*. 2013.
- 90.** Reisner SA, Rinkevich D, Markiewicz W, Tatarsky I, Brenner B. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med*. 1992;93(5):498 - 504.
- 91.** Cortelezzi A, Gritti G, Del Papa N, Pasquini MC, Calori R, Gianelli U, et al. Pulmonary arterial hypertension in primary myelofibrosis is common and associated with an altered angiogenic status. *Leukemia*. 2008;22(3):646 -9.
- 92.** Garypidou V, Vakalopoulou S, Dimitriadis D, Tziomalos K, Sfikas G, Perifanis V. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2004;89(2):245 -6.
- 93.** Gupta R, Perumandla S, Patsiornik Y, Niranjana S, Ohri A. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(11):1779 -82.

94. Kadikoylu G, Onbasili A, Tekten T, Barutca S, Bolaman Z. Functional and morphological cardiac changes in myeloproliferative disorders (clinical study). *Int J Cardiol.* 2004;97(2):213 -20.
95. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.* 2001;120(3):801 -8.
96. Venton G, Turcanu M, Colle J, Thuny F, Chebrek S, Farnault L, Mercier C, Ivanov V, Fanciullino R, Suchon P, Jarrot PA, Aissi K, Roche P, Cautela J, Arcani R, Costello R. Pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms: A large cohort of 183 patients. *Eur J Intern Med.* 2019 Oct;68:71-75. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.004. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421946.
97. Stempel JM, Gopalakrishnan A, Krishnamoorthy P, Lo KB, Mittal V, Moghbeli N, Varadi G, Rangaswami J. Pulmonary Arterial Hypertension in Hospitalized Patients With Polycythemia Vera (from the National Inpatient Database). *Am J Cardiol.* 2021 Mar 15;143:154-157. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.023. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33347839.
98. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained.* London: Remedica; 2004. Chapter 4, Understanding the echocardiogram. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2215/>.
99. Sharma A, Bertog S, Tholakanahalli V, Mbai M, Chandrashekhar YS. 4D Intracardiac Echocardiography-Guided LA Appendage Closure Under Conscious Sedation: Initial Experience and Procedural Technique. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Nov 18:S1936-878X(20)30903-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.09.025. Epub ahead of print. PMID: 33221230.
100. Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol* 2015 Jul;12(7):426-40.
101. Steeds RP. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 3(Spec Iss 3):237–45.
102. He S. Echocardiography. In: Zhang M. (eds) *Atlas of Human Body Ultrasound Scanning.* Singapore; Springer. 2018.

- 103.** Lindqvist P, Calcuttea A, Henein M Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 225– 34.
- 104.** Jawad IA, A Practical Guide to Echocardiography and Cardiac Doppler Ultrasound. 2nd ed. Boston; Brown and Company. 1996; 39-58.
- 105.** Oh JK, Sewart JB, Tajik AJ. The Echo Manual. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
- 106.** Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* 1989; 64: 66.
- 107.** Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task. Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2002;15, 167–84.
- 108.** Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc Echocardiogr.* 2009;22, 1–23.
- 109.** Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol* 2015 Jul;12(7):426-40.
- 110.** Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed. by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2001;24, 277–313.
- 111.** Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65(1):117–23.
- 112.** Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716–22.
- 113.** Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2007; 20, 213–33.

- 114.** Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
- 115.** Li JK. The arterial circulation: physical principles and clinical applications. Totowa, NJ: Humana Press. 2000.
- 116.** Ozkececi G, Ulasli SS, Akci O, Dural İE, Avsar A, Unlu M, Onrat E. Assessment of pulmonary arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 May;32(5):799-805. doi: 10.1007/s10554-016-0841-0. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26783146.
- 117.** Pasierski TJ, Starling RC, Binkley PF, Pearson AC (1993) Echocardiographic evaluation of pulmonary artery distensibility. *Chest* 103:1080–1083.
- 118.** Gorgulu S, Eren M, Yildirim A, Ozer O, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Nurkalem Z, Bagırtan B, Tezel T (2003) A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 3:92–97.
- 119.** Mahfouz RA: Impact of pulmonary artery stiffness on right ventricular function and tricuspid regurgitation after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty: the importance of early intervention. *Echocardiography* 2012;29:1157–1163.
- 120.** Celik M, Yuksel UC, Yalcinkaya E, et al: Elasticity properties of pulmonary artery in patients with bicuspid aortic valve. *Echocardiography* 2014;31:759–764.
- 121.** Gorgulu S, Eren M, Uslu N, et al: The determinants of right ventricular function in patients with atrial septal defect. *Int J Cardiol* 2006;111:127–130.
- 122.** Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 –175;1998.
- 123.** Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
- 124.** Altıparmak İH, Erkus ME, Polat M, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography*. 2016;33:362–371.

125. Weir-McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med*. 2015;109:1381–1390.
126. Adel W, William V, Josef M, Al-Mahallawy N. Tissue Doppler systolic annular velocity and myocardial performance index as predictors of right ventricular affection and culprit lesion location in acute inferior myocardial infarction. *Egypt Hear J* 2014;66(4):327-33.
127. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young* 2015;25(8):1473- 81.
128. Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91 (9):3490-3.
129. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, Lima-Filho EC, Nogueira E. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8.
130. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):268–76.
131. Roach EC, Park MM, Tang WH, Thomas JD, Asosingh K, Kalaycio M, Erzurum SC, Farha S. Impaired right ventricular-pulmonary vascular function in myeloproliferative neoplasms. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar;34(3):390-4.
132. Duman D, Masathioğlu S, Demirtunç R, Karadağ B. Sistemik lupus eritematozusta pulmoner arter sertliğinde artma ve sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36(2): 82-9.
133. Weir- McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med* 2015;109:1381–90.
134. Yildirim E, Celik M, Yuksel UC, et al. Relationship between pulmonary artery stiffness and functional capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Korean Circ J*. 2017;47:929–938.

- 135.** De-Paula CR, Magalhães GS, Jentzsch NS, et al. Echocardiographic assessment of ventricular function in young patients with asthma. *Arq Bras Cardiol* 2018;110:231–239.
- 136.** Bateman ED, Hurd S, Barnes P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–178.
- 137.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2016;17:1321–1360.
- 138.** Baysal SS, Has M. Evaluation of pulmonary artery stiffness in newly diagnosed adult patients with asthma. *Echocardiography.* 2019 May;36(5):870-876. doi: 10.1111/echo.14309. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883908.
- 139.** Cerik IB, Meric M, Gulel O, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial stiffness in human immunodeficiency virus-infected patients. *Echocardiography* 2019;36(6):1123- 31.
- 140.** Yaşar S. Behçet hastalarında pulmoner arter sertliği ile sağ ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkinin transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. ET: 10/06/2020. URL:<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.
- 141.** Agoston-Coldea L, Lupu S, Mocan T. Pulmonary Artery Stiffness by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep* 2018;8(1):14447.
- 142.** Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e001103.
- 143.** Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;12:45- 51.

144. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. Quantitative evaluation of fetal right and left ventricular fractional area change using speckle-tracking technology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Feb;53(2):219-228. doi: 10.1002/uog.19048. PMID: 29536575.

145. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes L, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* 2014;33(3):155- 63.

146. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001584.

147. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008 Mar 18;117(11):1436-48.

148. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2000 Sep 15;86(6):654-8. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01047-x. PMID: 10980218.

149. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Sep;11(9):849-56. doi: 10.1016/s0894-7317(98)70004-5. PMID: 9758376.

150. Hidayet Ş, Demir V, Turan Y, Gürel G, Taşolar MH. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with Behçet's disease. *Anatol J Cardiol.* 2019 Aug;22(2):85-90. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.70019. PMID: 31375650; PMCID: PMC6735444.

151. Bayramoğlu A, Taşolar H, Bektaş O, Kaya A, Günaydın ZY. Association between fragmented QRS complexes and left ventricular dysfunction in healthy smokers.

Echocardiography. 2019 Feb;36(2):292-296. doi: 10.1111/echo.14223. Epub 2018 Dec 18.
PMID: 30561037.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
10.08.2021	16	2021/1401	
Çalışma Adı:	Polisitemi Vera Hastalarında Pulmoner Arter Sertliğinin ve Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Transtorasik Ekokardiyoğrafi ile Değerlendirilmesi		
Araştırmacılar:	Doç. Dr. Şiho HİDAYET (Yürütücü) Doç. Dr. İlhami BERBER (Yardımcı Araştırmacı) Arş. Gör. Yücel KARACA (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup- olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde; <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI

BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU
(Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	PROTOKOL NO	BAŞVURU SAHİBİ
10.08.2021	16	2021/1401	Doç. Dr. Şiho HİDAYET

GÜNDEM: Doç. Dr. Şiho HİDAYET'in 09.08.2021 tarihli yazısı.

KARAR: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Şiho HİDAYET'in 09.08.2021 tarihli başvurusu incelendi ve 2021/1401 protokol nosuyla onay alan; "**Polisitemi Vera Hastalarında Pulmoner Arter Sertliğinin ve Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Transtorasik Ekokardiyoğrafi ile Değerlendirilmesi**" başlıklı çalışmasındaki başlık ve protokol değişikliği hususundaki talebinin; Üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olduğuna; oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN	Prof. Dr. Osman CELBİŞ	
---------------	------------------------	--

ÜYELER

Prof. Dr. Kadir ERTEM Başkan Yardımcısı	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Üye	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Üye	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Üye	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Üye	KATILDI	Prof. Dr. Ahmet KOÇ Üye	KATILDI