



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RBC/PLT ve RDW/ PLT ORANI'NIN PRİMER VE
SEKONDER POLİSİTEMİ TANILI HASTALARIN
AYIRIMINDA KLİNİK ROLÜ VAR MIDIR?**

**Arş. Gör. Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**RBC/PLT ve RDW/ PLT ORANI'NIN PRİMER VE SEKONDER
POLİSİTEMİ TANILI HASTALARIN AYIRIMINDA KLİNİK
ROLÜ VAR MIDIR?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU

Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Ahmet DOĞRUOĞLU

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : RBC/PLT ve RDW/ PLT Oranı'nın Primer Ve Sekonder Polisitemi Tanılı Hastaların Ayırımında Klinik Rolü Var Mıdır?

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 20.05.2025

Tez Kabul Tarihi : 20.05.2025

Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri

Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hematoloji Bilim Dalı

Üye

Dr.Öğr.Üyesi Ramazan COŞAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri

Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem Baykara hocama;

Tezimin hazırlanmasında, başlangıcından bitişine kadar her aşamasında yol gösterici önerilerinden, desteklerinden ve her konuda değerli fikirlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Duran hocama;

Asistanlığım süresince eğitim ve öğretimime katkı sağlayan büyük emekleri olan değerli hocalarımdan tümüne; başından beri bana moral ve motivasyon veren asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, hayatım boyunca bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer eşim Merve Doğruoğlu'na, oğlum Mert Uras Doğruoğlu'na, anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin, bana katkıda bulunan herkesin emeklerinin bir yansıması olduğunu belirtmek isterim. Herkese en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU
Afyonkarahisar, Mayıs 2025

RBC/PLT ve RDW/ PLT ORANI'NIN PRİMER VE SEKONDER POLİSİTEMİ TANILI HASTALARIN AYIRIMINDA KLİNİK ROLÜ VAR MIDIR?

Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Mayıs, 2025

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, genetik testlerin yalnızca belirli merkezlerde yapılabilmesi, yüksek maliyetleri ve uzun süren sonuçlanma süreçleri ile kemik iliği biyopsisinin invaziv doğası göz önüne alındığında, hemogram verilerine dayalı, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve pratik bir yöntemle, Polisitemia vera (PV) ile sekonder polisitemi ayırımında yardımcı olabilecek RBC/PLT ve RDW/PLT oranlarının klinik değerini araştırmaktır. Elde edilecek verilerin, hastaların PV açısından ileri tetkik gereksinimlerinin belirlenmesinde klinisyene rehberlik etmesi ve tanısal süreçleri kolaylaştırması beklenmektedir.

Gereç-Yöntem: PV tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 kriterlerine göre konulmuştur. Bu kriterleri karşılamayan polisitemi olguları, sekonder polisitemi olarak kabul edilmiştir. Polisitemia vera 51 hasta, sekonder polisitemi 51 hasta olmak üzere 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Sekonder polisitemi hasta grubundaki hastaların, PV hasta sayısına eşit olacak şekilde polisitemik hastalar arasından rastgele seçilmesi planlandı. Bu çalışmada geriye dönük incelenen hastalarda PV ve sekonder polisitemi ayırımı yapılırken RDW/PLT ve RBC/PLT oranı klinik anlamı değeri değerlendirildi.

Bulgular: RDW/PLT oranının PV ve sekonder polisitemi ayırımında öngörücü bir değer taşımadığı belirlenmiştir (EAA=0,484; %95 GA: 0,368–0,600; p=0,781). Öte yandan, RBC/PLT oranı sekonder polisitemi hastalarında PV grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,004). ROC eğrisi analizine göre, 0,018'lik RBC/PLT oranının %88 duyarlılık ve %51 özgüllük ile sekonder polisitemiyi PV'den ayırt edebileceği tespit edilmiştir (EAA=0,666; %95 GA: 0,557–0,775; p=0,004).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada polisitemili hasta gruplarında hemogram tetkikinde incelenen kan değerlerinin arasındaki ilişkilerin, PV ve sekonder polisitemi ayırıcı tanısında klinik rolünü ortaya koymak amacıyla yaptığımız bu çalışmamızda; sekonder polisitemi hastalarında RBC/PLT oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PV grubuna göre daha yüksek bulundu. Buna karşılık, RDW/PLT oranı, bu iki hasta grubunun ayırıcı tanısında kullanılabilecek anlamlı bir parametre olarak belirlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, sekonder polisitemi, RBC/PLT ve RDW/PLT oranı, retikülosit dağılım genişliği, hemoglobin, hematokrit

**"IS THERE A CLINICAL ROLE OF RBC/PLT AND RDW/PLT RATIOS IN
DIFFERENTIATING PATIENTS DIAGNOSED WITH PRIMARY AND
SECONDARY POLYCYTHEMIA?"**

Dr. Ahmet DOĞRUOĞLU

**Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department
of Internal Medicine Thesis**

May, 2025

Advisor: Dr.Öğr.Üyesi Mustafa DURAN

ABSTRACT

Objective : The objective of this study is to assess the clinical utility of the RBC/PLT and RDW/PLT ratio derived from routine complete blood count data as readily accessible, low-cost, and practical markers for distinguishing PV from secondary polycythemia, given the limited availability, high cost, and prolonged turnaround time of genetic tests, as well as the invasive nature of bone marrow biopsy. The resulting data are anticipated to guide clinicians in identifying patients who require further evaluation for PV and to streamline the diagnostic workflow.

Material–Methods: The diagnosis of PV was established according to the 2016 WHO criteria. Cases of polycythemia that did not meet these criteria were classified as secondary polycythemia. A total of 102 patients were included in the study, comprising 51 patients with PV and 51 with secondary polycythemia. Patients in the secondary polycythemia group were randomly selected from among polycythemic individuals to match the number of patients in the PV group. In this retrospective study, the clinical significance of the RDW/PLT and RBC/PLT ratios was evaluated in differentiating between PV and secondary polycythemia.

Results: The RDW/PLT ratio was found to have no predictive value in distinguishing between PV and secondary polycythemia (AUC = 0.484; 95% CI: 0.368–0.600; $p = 0.781$). On the other hand, the RBC/PLT ratio was significantly higher in patients with secondary polycythemia compared to those with PV ($p = 0.004$). According to ROC) curve analysis, an RBC/PLT ratio of 0.018 was identified as a potential threshold for differentiating secondary polycythemia from PV, with a sensitivity of 88% and a specificity of 51% (AUC = 0.666; 95% CI: 0.557–0.775; $p = 0.004$).

Conclusion: In our study, which aimed to investigate the clinical relevance of relationships between complete blood count parameters in the differential diagnosis of PV and secondary polycythemia, the RBC/PLT ratio was found to be significantly higher in patients with secondary polycythemia compared to those with PV. In contrast, the RDW/PLT ratio was not identified as a statistically significant parameter for distinguishing between these two patient groups.

Keywords: Polycythemia vera, secondary polycythemia, RDW/PLT ratio, RBC/PLT ratio, reticulocyte distribution width, hemoglobin, hematocrit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİSİTEMİA VERA	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2 Janus Kinaz 2.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular.....	4
2.1.4.1 Semptomlar	4
2.1.4.2 Klinik Bulgular	5
2.1.5. Laboratuar Bulguları.....	7
2.1.5.1 Tam Kan Sayımı	7
2.1.5.2. Serum Eritropoetin Düzeyi	8
2.1.5.3. JAK2 Mutasyonları.....	8
2.1.5.4. Periferik Yayma	8
2.1.5.5. Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsi Örneklemeleri	9
2.1.6. Tanı.....	9
2.1.6.1 Tanı Kriterleri	10
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.7.1. Esansiyel Trombositemi.....	12
2.1.7.2 Eritropoetin Reseptör Mutasyonu	12
2.1.8. Tedavi	12

2.1.8.1. PV Tanılı Hastalarda Tedavi.....	12
2.1.8.2. Sekonder Polisitemili Hastalarda Tedavi.....	17
2.1.9. Prognoz.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ETİK KURUL ONAYI	19
3.2. ÇALIŞMA GRUBU VE ÇALIŞMA PLANI.....	19
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR	33



KISALTMALAR

AML	: Akut miyeloid lösemi
ASA	: Asetil salisilik asit
BFU-E	: Eritroid patlaması oluşturan birim
CFU-E	: Eritroid koloni oluşturan birim
CBC	: Tam kan sayımı
CMP	: Myeloid progenitor hücre
ECLAPs	: European Collaboration on Low Dose Aspirin Study
EPO	: Eritropoietin
ET	: Esansiyel trombositemi
FEO	: Feokromasitoma
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
Hb	: Hemoglobin
HCS	: Hematopoetik kök hücre
HCT	: Hematokrit
HU	: Hidroksiüre
IFN	: Interferon
ICC	: Uluslararası Konsensus Sınıflaması
JAK2	: Janus kinaz 2
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KMPH	: Kronik miyeloproliferatif hastalık
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu

PLT	: Platelet
PMF	: Primer miyelofibrozis
PV	: Polisitemia vera
RBC	: Eritrosit
RDW	: Retikülosit dağılım genişliği
SH	: Src homoloji
TPO	: Trombopoietin
VHL	: Von Hippel Lindae
vWF	: Von Willebrand faktör
WBC	: Beyaz küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Polisitemia vera tanı kriterleri.....	10
Tablo 2. Sekonder polisitemi nedenleri.....	11
Tablo 3. Tedavi yanıt tipleri.....	17
Tablo 4. Tüm çalışma grubunda hastalarda incelenen parametrelerin median, minimum ve maximum değerleri.....	21
Tablo 5. PV ve sekonder polisitemi hasta gruplarındaki hastaların demografik özellikleri.	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Cinsiyetin PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı	22
Şekil 2. Splenomegalinin PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı	23
Şekil 3. Sigaranın PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı	23
Şekil 4. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RDW/PLT medyan değerleri ..	25
Şekil 5. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranının medyan değerleri	25
Şekil 6. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranının ROC analizi	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polisitemi periferik kanda hemoglobin ve/veya hematokritin artışını ifade etmektedir. Mutlak eritrositoz 2016 yılında WHO tarafından revize edilen Polisitemia vera (PV) tanı kriterlerine göre kadınlarda hemoglobin (Hb) >16.0 g/dL, erkeklerde Hb >16.5 g/dL veya kadınlarda hematokrit (Hct) > %48, erkeklerde Hct > %49 olması ya da eritrosit kütesinin erişkin yaş grubu ve cinsiyet için beklenen ortalama Hb değerine göre %25 ve üzerinde artış göstermesi olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Polisitemiler kabaca primer (polisitemia vera), sekonder, idiyopatik ve göreceli polisitemi olmak üzere 4 ana başlık altında sınıflandırılabilir (3).

PV, başta olgunlaşmış eritrositler olmak üzere, pluripotent kök hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, megakaryosit ve granülosit serilerini de değişen oranlarda etkileyen klonal bir kemik iliği hastalığıdır. Sekonder polisitemiler ise, eritrosit serisinin diğer hematopoetik hücre hatlarında artış olmaksızın, hipoksiye bağlı olarak fizyolojik uyarılar aracılığıyla artmasıyla tanımlanır.

Her iki tablo da Hb ve Hct düzeylerinde artışla seyreder. Bu nedenle ayırıcı tanı, ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve genetik incelemeleri içeren bütüncül bir değerlendirme gerektirir. Sekonder polisitemi tanısı, hipoksiye neden olabilecek çok sayıda etiyolojik faktörün bulunması nedeniyle, genellikle multidisipliner bir yaklaşım (göğüs hastalıkları, kardiyoji vb.) gerektirirken, PV tanısı sekonder nedenlerin dışlanması ve genetik mutasyonların (özellikle JAK2 V617F) gösterilmesi ile konur.

Eritrositler, dokuların oksijenlenmesinde temel rol oynayan hücrelerdir. Bu hücrelerin, primer ya da sekonder olsun, olağandışı şekilde artması çeşitli klinik sonuçlara yol açabilir. Hematokritteki hafif artışlar bile kanın viskozitesinde belirgin yükselmeye, dolayısıyla kan akımında yavaşlamaya ve oksijen taşınmasında yetersizliklere neden olabilir.

Myeloproliferatif neoplazmlarda görülen organ hasarlarının etyopatogenezinde iskemik süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrovasküler dolaşım bozuklukları (eritromelalji, kardiyak, oküler, serebral geçici iskemik ataklar) ve artmış tromboz eğilimi bu süreci başlatmakta ve ilerletmektedir. Trombositozun

eşlik ettiği PV hastalarında, Hb ve Hct düzeylerinin yükselmesiyle artan kan viskozitesi, trombosit aracılı mikrovasküler hasarın şiddetlenmesine neden olur.

PV hastalarında arteriyel ve venöz tromboembolik olayların gelişimi oldukça yaygındır. Bu hastaların yaklaşık %30–50’sinde vasküler komplikasyonlar izlenmekte ve bu durumlar hastalığa bağlı ölümlerin %35–45’inden sorumlu tutulmaktadır. Mikrovasküler disfonksiyon ve iskemik süreçler genellikle tanı öncesi dönemde başlamaktadır. Ancak bu patolojik süreçlerin gelişimini öngörecektir güvenilir bir laboratuvar parametresi günümüzde hâlâ mevcut değildir (4).

PV olgularında %95 oranında Janus Kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonu saptanabilmektedir. Ancak bu moleküler testler, yüksek maliyetli olmalarının yanı sıra, sonuçlanma süresi uzun tetkiklerdir. Öte yandan, kemik iliği biyopsisi ise invaziv, ağrılı ve teknik olarak zorlu bir işlem olup, aynı zamanda yüksek maliyetli olması ve raporlanmasının zaman alması nedeniyle klinik pratikte sınırlılıklara sahiptir. Bu çalışmanın amacı, genetik testlerin yalnızca belirli merkezlerde yapılabilmesi, yüksek maliyetleri ve uzun süren sonuçlanma süreçleri ile kemik iliği biyopsisinin invaziv doğası göz önüne alındığında; hemogram verilerine dayalı, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve pratik bir yöntemle, PV ile sekonder polisitemi ayırımında yardımcı olabilecek RBC/PLT ve RDW/PLT oranlarının klinik değerini araştırmaktır. Elde edilecek verilerin, hastaların PV açısından ileri tetkik gereksinimlerinin belirlenmesinde klinisyene rehberlik etmesi ve tanısal süreçleri kolaylaştırması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİSİTEMİA VERA

2.1.1. Tanım

PV, JAK2 mutasyonu ile ilişkili, klonal eritrositozla karakterize bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Hastalık, eritrositozun yanı sıra lökositoz, trombositoz, splenomegali, pruritus, konstitüsyonel semptomlar, mikrovasküler dolaşım bozuklukları ve artmış tromboz riski ile seyredebilir. Zamanla post-PV miyelofibrozis ya da akut miyeloid lösemi (AML) gibi daha ileri evrelere dönüşüm gösterebilir (5).

2.1.2 Janus Kinaz 2

JAK2, reseptör olmayan sitoplazmik bir tirozin kinazdır. Hücre proliferasyonu ve apoptozisin düzenlenmesinde görev alır. JAK2, tip II sitokin reseptör ailesi (ör. interferon reseptörleri), GM-CSF reseptör ailesi (GM-CSFR, IL-3R, IL-5R), tek zincirli eritropoetin reseptörü, büyüme hormonu reseptörü, trombopoetin reseptörü ve prolaktin reseptörü gibi çeşitli reseptörlerle etkileşerek sinyal iletim yollarında rol oynar.

JAK2 geninde meydana gelen bazı somatik mutasyonlar, bu sinyal iletim yollarında bozulmalara yol açarak büyüme faktörlerine karşı artmış hücresel duyarlılık oluşturur. Bu durum, özellikle myeloid hücre serisine ait matür hücrelerin periferik kanda artışı ile sonuçlanır ve miyeloproliferatif tablolara zemin hazırlar.

JAK2'yi diğer JAK ailesi üyelerinden ayıran temel özellik, yedi farklı JAK homoloji bölgesi (JH1–JH7) içermesi ve Src homoloji (SH) alanlarına sahip olmamasıdır. Başlangıçta, JH2 bölgesi psödokinaz olarak kabul edilmekteydi; yani kinaz aktivitesine sahip olmadığı düşünülüyordu. Ancak daha sonra bu bölgenin, kinaz aktivitesini negatif düzenleyen bir katalitik alan olduğu gösterilmiştir. JH2 bölgesinde oluşan mutasyonlar, bu negatif düzenleyici işlevin bozulmasına ve JAK2 kinaz aktivitesinin kontrolsüz şekilde artmasına neden olmaktadır (6, 7). İkinci olarak önerilen bir modellemede ise sırasıyla 617.ve 618. konumdaki valin ve sistein aminoasitlerinin JAK2 inaktif konformasyonunda önemli rol aldıkları (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hastalığın etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte insidansı Amerika ve Avrupa’da 5-17/milyondur. PV yahudi toplumunda daha sık görülürken japonlarda ise daha az karşılaşılmaktadır (9). PV sıklıkla 60 yaş üzerinde gözlenirken 40 yaş altında oldukça nadirdir. Erkeklerde ve kadınlarda insidansı benzer olsa da, erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (9).

2.1.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular

2.1.4.1 Semptomlar

Baş dönmesi, baş ağrısı, kulakta çınlama, bayılma atakları, halsizlik, efor dispnesi, hissizlik (akral bölgelerde) gibi semptomlar hastalık spesik olmayıp, total kan hacminin artışıyla beraber kan viskozitesinin artması ve buna bağlı hemodinamik değişimlerle ilişkilidir.

Eritromelalji: Eritromelalji, Yunanca kökenli bir terim olup; erythros (kırmızı), melos (ekstremit) ve algos (ağrı) kelimelerinden türetilmiştir. Kelime anlamı itibarıyla, el ve ayak gibi uç bölgelerde ortaya çıkan ağrılı kızarıklık ile karakterizedir. Ataklar birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilir. Genellikle ısı artışı eşlik eder ve ekstremitenin yükseltilmesi veya soğuk uygulama ile belirtilerde rahatlama sağlanabilir. Eritromelalji, etyolojisine göre primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Esansiyel trombositemi (ET) ve PV hastalarında görülen eritromelalji, sekonder form olarak değerlendirilir.

Klinik olarak eritromelalji, çoğunlukla trombosit sayısının $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olduğu durumlarda ortaya çıkar. Düşük doz aspirin tedavisine genellikle hızlı ve belirgin yanıt vermesi, patogenezinde trombositlerdeki araşidonik asit metabolizmasında bozulma olabileceğini düşündürmektedir (10, 11).

Kaşıntı (Pruritis): Hastaların önemli bir kısmı kaşıntı şikayetlerinin özellikle ılık suyla temas sonrası ortaya çıktığını ve en sık olarak kolların iç yüzü, bacakların ön yüzü, göğüs ve sırt bölgesinde görüldüğünü bildirmiştir.

Söz konusu çalışmada, aquajenik kaşıntının, hastalara PV tanısı konmasından ortalama üç yıl önce başladığı ifade edilmiştir. Bu bulgu, kaşıntının hastalığın erken dönem bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir (12). Kaşıntının etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, bu semptomda mast hücre degranülasyonu sonucu salınan histamin, prostaglandinler, interlökinler ve benzeri mediatörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (10, 13). Bazı hastalarda düşük doz aspirin

tedavisinin kaşıntı semptomlarını azaltması, bu durumun prostaglandin aracılı bir mekanizmayla ilişkili olabileceğini desteklemektedir (14).

Görme Problemleri: Trombositozun eşlik ettiği PV hastaları ve ET’de, amorozis fugax (oküler geçici körlük), oftalmik migren, skotomlar (kısmi görme kaybı) görülmektedir (15). PV tanısı alan 374 hastalı bir çalışmada hastalardan 53 kişinin ilk başvuru şekli görme bozukluğu olup, geçici oküler bozukluk saptanan 21 hasta ile hasta olmayan 30 kişi ile yapılan floresan anjiyo çalışmasında, hasta grubunda retinal ve koroidal kan akımında ciddi bir yavaşlama gösterilmiştir (16).

Gastrointestinal Şikayetler: Erken doyma, hazımsızlık, peptik ülserasyonlar, yapılan endoskopilerde saptanan antral-duodonal erozyonlar, mast hücrelerinden serbestleşen histamin ve artan kan viskozitesi ile açıklanmıştır. 2002 yılında yayınlanan PV tanılı hastalarla endoskopik olarak yapılan bir çalışmada, diğer endoskopik bulgulara ek olarak Helikobakter pylori insidansının kontrol grubuna göre daha yüksekti (17).

Tromboz ve Kanamalar: Tromboz ve kanamalar PV tanılı hastalarda, morbidite ve mortaliteyi en çok artıran başvuru şeklidir (18). Pıhtılaşmaya eğilimin patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamışsa da muhtemel nedenler; artmış kan viskozitesi, lökosit ve trombositlerdeki anormal durumlar olarak tahmin edilmektedir (19). Klinik bulguları belirgin olmayan ve henüz tanı almış hastalarda, Budd-Chiari sendromu, mezenterik venöz tromboz veya splenik venöz tromboz gibi hayatı tehdit eden majör trombozlar gelişebilir. Bu trombozlar, sekonder olarak hipersplenizm ve portal hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu durumlar, toplam kan kitlesindeki azalmaya neden olarak, hastaların tanı sürecinin gecikmesine yol açabilir (20-25). Trombositemili PV hastalarında kanama diatezleri, edinsel von Willebrand sendromu (vWF işlev bozukluğu veya edinilmiş eksikliği) ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda trombositlerde bulunan proteazların, proteolizisi artırıp vWF multimerlerinin eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir. Trombosit sayısı belirgin olarak artan hastalarda ise vWF’e bağlanmada artış ve bunun sonucunda vWF yıkılımında merkezi rolü olan ADAMTS13 enziminin duyarlılığının artması etiyolojide bir diğer mekanizma olarak değerlendirilmiştir (26, 27).

2.1.4.2 Klinik Bulgular

Venöz tromboz, ekstremitelerde, pelvik, mezenterik, hepatik veya portal venlerde derin ven trombozu şeklinde görülebilir. Arteriyel trombozlar ise

ekstremiteler, serebral, koroner veya oftalmik arterlerde ortaya çıkabilir. Ayrıca, ilk trimesterde görülen kendiliğinden düşük de önemli bir bulgudur.

Kanama; mukoza kanaması, epistaksis, gastrointestinal veya ürogenital kanamalar, derin hematomlar, hemartroz ve diğer morarmalar şeklinde kendini gösterebilir.

Kardiyovasküler risk faktörleri arasında ise hipertansiyon, diabetes mellitus, aktif tütün kullanımı ve hiperlipidemi yer almaktadır.

Tanı esnasında hastaların %70'inde splenomegali, %30'unda ise hepatomegali saptanabilmektedir. Progresif splenomegali karında şişlik, erken doyma, kilo kaybı, splanknik kan akımında artışa yol açarak portal hipertansiyon ve varis oluşumuna neden olabilir.

Lökositoz PV'lı hastaların %60'ında görülürken genellikle ılımlı bir yükseklik saptanır. Belirgin bir artış olmadığı sürece tedavi gerektirmez. Genellikle splenomegali ve ekstramedüller hematopoez ile ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyon da PV'li hastalarda kronik lökostaz ve pulmoner ekstramedüller hematopoeze neden olan tedavi ile kontrol altına alınamayan artmış Hb yükünün neden olduğu nadir ve tam aydınlatılamamış bir komplikasyondur. Lökositozun tromboz gelişimi açısından da ek risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Asemptomatik trombositoz tedavi gerektirmez. Hastaların yaklaşık yarısında trombositoz saptanır ve trombosit sayısı $500 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den fazladır. Trombositoz oküler migren, dijital iskemi, eritromelaljiye neden olabilir. Trombosit sayısı $1500 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den fazla olduğunda ise trombositlerin bağlanması ve proteolize neden olarak yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand multimerlerinin konsantrasyonunun azalmasına ve ristosetin kofaktör etkinliğinde azalmaya yol açarak edinilmiş Tip 2A Von Willebrand hastalığına yol açarak kanama ile komplike olabilir (28-30).

Tromboz ve hemorajik olaylar PV'nin en sık karşılaşılan ve en korkulan komplikasyonlarıdır. PV'li hastaların %49'unda tromboz başlangıçta mevcutken hastalığın seyri sırasında yeni gelişen tromboz insidansı da %40'ı bulmaktadır. Tanı almadan yıllar önce hastalarda vasküler olay insidansının yüksek olduğu vurgulanmaktadır. PV'de ölümlerin %40'ı trombotik olaylar sonucu gerçekleşmektedir. Arteriyel trombozlar venöz trombozlardan daha sık görülürken en sık karşılaşılan trombotik komplikasyonlar miyokard infarktüsü, transient iskemik atak ve inmedir. İntraabdominal venöz trombozun en sık nedeni PV iken yapılan çalışmalarda venöz trombozun en sık prezentasyon şeklinin periferik venöz tromboz

olduğu gösterilmiştir. Kanama insidansı trombozdan daha düşük ve %20 olarak tespit edilmiştir. Kanamalı hastaların %10'undan azında mortalite gelişirken, kanamalar daha çok gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi kanaması olarak karşımıza çıkmaktadır (31, 32).

PV'li hastalarda özellikle yüz bölgesinde ciltteki kapillerlerin genişlemesine bağlı plethore görülür. Daha çok yüz bölgesi, kulak ve ensede görülürken gövde cildinde renk değişikliği belirgin değildir. Ekstremitelerin uç kısmında proksimale göre renk değişikliği daha belirgin olmakla beraber siyanotik olabilir. Bu klinik özellikler PV'ye özgül olmayıp sekonder polisitemili hastalarda da görülebilir (32).

Artmış hücre yükü sonucu hiperürisemi ve hiperürisemiye sekonder gut ve nefrolitiazis ortaya çıkabilir. Post PV miyelofibrozis PV seyri sırasında geç karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Miyelofibrozis gelişimi açısından bilinen bir risk faktörü bulunmamaktadır. Hastaların 15 yıllık takiplerinde miyelofibrozise gidiş ihtimalinin %6 olduğu saptanmış ve insidansın 5.1/1000 kişi/yıl olduğu saptanmış (33).

Lösemik transformasyona gidiş de PV'de ana mortalite sebeplerinden biridir ve 10 yıllık takip sonrası AML gelişme insidansı %5 ile %15 arasındadır. Hastalığın seyri süresince gelişme riski giderek artmaktadır. Hastalarda splenomegali varlığı, belirgin lökositoz, bazı karyotip anomalilerinin varlığı, miyelofibrotik özellikler AML'ye gidişe yatkınlık oluşturur. Tedavide kullanılan bazı ajanlardan olan radyoaktif fosfor ve klorambusilin bu sürece katkısı olduğu bulunmuştur (33).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları olarak düşük düzey EPO, JAK2 gen mutasyonu, yüksek serum LDH gözlelenebilmektedir (32).

Hastaların yaklaşık %96'sında JAK2 gen mutasyonu, %81'inde düşük düzeyde EPO görülürken tanı anında median Hb değeri 18,4 gr/dl, Hct %55, wbc $10,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $466 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur (34).

2.1.5.1 Tam Kan Sayımı

Kırmızı kan hücrelerinin kitle artışının sayımı için izotop yöntemler kullanılsa da, tetkike ulaşılmadaki güçlükler ve maliyet yüksek olması nedeniyle, klinisyenler eritrosit (RBC) artış ölçüsü olarak Hb konsantrasyonu kullanmaktadır. Hb erkeklerde $>16,5 \text{ g/dL}$ (Hct $>\%49$), kadınlarda $> 16,0 \text{ g/dL}$ (Hct $>\%48$) artışının görülmesi RBC'nin artmış olduğunu göstermektedir.

2.1.5.2. Serum Eritropoetin Düzeyi

İlk değerlendirme (öykü, fizik muayene ve serum biyokimyası) hemoglobin/hematokrit yüksekliğinin yalnızca intravasküler hacim azalmasına bağlı olduğunu gösteriyorsa, yani relatif polisitemi söz konusuysa, ileri incelemeye gerek yoktur. Ancak bunun dışındaki tüm polisitemi olgularında serum EPO düzeyinin ölçülmesi önerilir. Serum EPO düzeyinin değerlendirilmesi, primer (düşük ya da baskılanmış EPO ile karakterize) ve sekonder (artmış EPO ile ilişkili) polisitemi nedenlerinin ayrımında kritik öneme sahiptir. Serum EPO düzeyinde artış saptanması, ya hipoksiye karşı fizyolojik bir yanıtın göstergesi ya da otonom EPO üretiminin (örneğin EPO salgılayan tümörler) bir sonucudur. EPO düzeyleri altta yatan nedene bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, artışın derecesi tek başına etiyolojik ayırım için yeterli değildir. Bununla birlikte, en yüksek EPO düzeyleri genellikle sağdan sola şantla seyreden konjenital kalp hastalıklarında ya da böbrek nakli sonrasında görülmektedir (35).

Polisitemisi olan hastada serum EPO düzeyinin düşük veya hiç olmaması, PV veya diğer MPN tanısı için nispeten spesifiktir. İstisnalar arasında "kan dopingi" (atletik performansı artırmak için otolog transfüzyon), EPO reseptöründe aktive edici bir mutasyona bağlı nadir görülen konjenital polisitemi vakaları ve böbrek nakli sonrası eritrositozlu nadir hastalar yer alır (35-39).

2.1.5.3. JAK2 Mutasyonları

2007'de, PV'lı JAK2 V617F-negatif hastalarda ekson 12'de ek JAK2 mutasyonları tanımlandı (40). PV'de JAK2 mutasyon sıklıkları JAK2 V617F (ekson 14) için %97 ve JAK2 ekson 12 dahil diğer JAK2 mutasyonları için %3 olarak tahmin edilmektedir. JAK2 ekson 12 mutasyonu pozitif hastalar genellikle baskın eritroid miyelopoez, subnormal serum eritropoietin düzeyi ve tanı anında daha genç yaş ile ortaya çıkarlar, ancak prognoz açısından JAK2 V617F'li benzerlerine benzerdirler (41-43). PV'de, daha yüksek bir JAK2 V617F mutant alel yükü, kaşıntı, fibrotik transformasyon ve venöz tromboz ile ilişkilendirilmiştir (44, 45).

2.1.5.4. Periferik Yayma

Periferik kandaki bulgular, tanı anında hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Prepolisitemik ve belirgin polisitemik evrelerde, periferik kanda genellikle normokrom, normositik kırmızı kan hücreleri fazlalığı bulunur. Eşlik eden demir eksikliği varsa hipokromik, mikrositik kırmızı kan hücreleri mevcut olabilir.

Trombositoz yaygındır ve vakaların yaklaşık %15'i esansiyel trombositemi (ET) taklit edebilir (32).

Lökositoz, ateş veya enfeksiyon bulguları olmaksızın da görülebilir. Ancak, PV olgularında lökositoz esas olarak nötrofil artışına bağlıdır, lenfosit veya monosit sayılarında belirgin bir artış izlenmez. Bu nedenle, total lökosit sayısı tek başına hastalık aktivitesini güvenilir şekilde yansıtmayabilir. Periferik yaymada zaman zaman olgunlaşmamış hücreler gözlenebilse de, blast hücrelerinin varlığı PV için tipik değildir. Öte yandan, hastalığın post-polisitemik miyelofibroz evresine ilerlemesiyle birlikte periferik yaymada gözyaşı damlası şeklinde eritrositler (dakriyositler), belirgin poikilositoz ve dolaşımda çekirdekli eritrositlerin eşlik ettiği lökoeritroblastik bir görünüm ortaya çıkabilir .

2.1.5.5. Kemik İliği Aspirasyon ve Biyopsi Örneklemeleri

Kemik iliği incelemesindeki bulgular, hastalık sınırda ila hafif eritrositozlu prodromal prepolisitemi fazından artmış kırmızı hücre kütlesi olan belirgin polisitemi fazına ve sitopeniler, etkisiz eritropoez, fibroz, ekstramedüller hematopoez ve hipersplenizmi "tükenmiş" veya postpolisitemi miyelofibroza doğru evrimleştikçe değişir. Her ne kadar Polycythemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) tanı için majör veya minör kriterler olarak spesifik kemik iliği bulgularını dahil etmemiş olsa da, ilk PVSG çalışmasında 281 tedavi öncesi kemik iliği biyopsisi elde edildi ve aşağıdaki gözlemler kaydedildi: En sık görülen anormallik, %94'ünde demirin boyanabilmesiydi. Hücresellik %36 ile %100 arasında değişiyordu. Megakaryositlerin sayısı ve retikülin miktarı değişkendi, ancak her ikisi de genel olarak artmıştı (46).

Kemik iliği biyopsi bulguları, DSÖ tanı kriterlerinde önemli bir kriterdir. PV tanısı için DSÖ kriterlerini karşılayan 526 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 74'ünde (%14) ilk kemik iliği muayenesinde minör (derece 1) retikülin fibrozu görüldü ve sadece ikisinde daha yüksek dereceli fibroz görüldü (47).

2.1.6. Tanı

Tanı sekonder polisitemi nedenlerinin ekarte edilmesi, JAK2V617F mutasyonu pozitifliğinin ve/veya EPO düşüklüğünün saptanması ve kemik iliğinde karakteristik bulguların gösterilmesi ile konur (3).

2.1.6.1 Tanı Kriterleri

Polisitemia vera tanı kriterleri aşağıdaki tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Polisitemia vera tanı kriterleri

MAJÖR KRİTERLER
1. Hb erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile üç serinin miyeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2V617F veya ekzon 12 mutasyonu varlığı
MINÖR KRİTER
1. Serum eritropoetin düzeyinin normalin altında olması

Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 majör kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.

PV tanısı DSÖ tarafından 2016 yılında revize edilen majör ve minör tanı kriterlerine göre konulmaktadır. 2008 yılı tanı kriterlerine göre erkeklerde Hb 18,5 gr/dl üzerinde iken 2016 revizyonunda erkeklerde bu kriter Hb >16,5 gr/dl ve Hct >%49 olacak şekilde düzenlenmiştir. Kadınlarda ise, 2008 kriterlerinde Hb değeri 16,5 gr/dl üzerinde iken, 2016 revizyonunda bu kriter Hb >16,0 veya Hct >%48 olacak şekilde değiştirilmiştir. Kemik iliği biyopsisinde, yaşa göre hipersellülarite, pleomorfik ve olgun megakaryositler ile üç seride artışın gösterilmesi hastalık açısından anlamlı kabul edilmiştir. Kemik iliği biyopsisi 2008’de minör kriterler içerisinde yer alırken 2016 revizyonunda 2. major kriter olarak güncellenmiştir. 3. major kriter olan JAK2 mutasyonu, periferik kan tetkiklerinde %97’ye varan hassasiyet ile ölçülebilmekte ve PV’yi eritrositozun diğer nedenlerinden ayırt etmede neredeyse %100 spesifiteye sahiptir. JAK2 negatif saptanan ancak klinik şüphesi kuvvetli olan hastaların ekzon12 mutasyonu açısından da tetkik edilmesi önerilmektedir. 2008’de 3 minör kriterden biri olarak kabul edilen serum EPO değerinin normal aralığın altında olması, 2016 revizyonunda tek minör kriter olarak güncellenmiştir. Güncellenen bilgiler ışığında 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile birlikte minör kriterin varlığı hastalığın tanısı için gereklidir (34, 48, 49). İn vitro endojen eritroid koloni artışının gösterilmesi klinik uygulamalardaki zorluk ve klinik pratikte tercih edilmemesi nedeniyle 2016 revizyonunda tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (48). Revize edilen bu tanı kriterlerinin klinik pratikte uygulanabilirliğine ilişkin deneyimler ve klinik sonuçlar neticesinde daha fazla

revizyona ihtiyaç duyulduğu birçok klinisyen tarafından benimsenmiştir. Bu bağlamda 2022 yılında Uluslararası Konsensus Sınıflaması (International Consensus Classification = ICC) yayınlanarak DSÖ kriterlerinde revizyon ile yeni bir sınıflama gündeme getirilmiştir. ICC'ye göre DSÖ kriterleri ile benzer olarak 3 major kriter veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığında PV tanısı konulmaktadır. Burada 2. major kriter olan kemik iliği biyopsisi değerlendirmesi üzerine farklı bir yorum getirilerek, erkeklerde Hb >18,5 gr/dl veya Hct >%55,5, kadınlarda Hb >16,5 gr/dl veya Hct >%49,5 olarak saptandığında tanı amaçlı kemik iliği biyopsisinin yapılmasına gerek olmadığı ifade edilmiştir (32, 50, 51).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Polisitemisi olan bir hasta başvurduğunda mutlaka tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. Geçici olarak plazma volümünü azaltan durumlarda Hb değeri yüksek çıkabilir (yalancı polisitemi). Hb konsantrasyonundaki yükseklik devam ediyorsa hipoksemi açısından arteriyel oksijen satürasyonu (SaO2) bakılmalıdır. SaO2 %92'nin altında ise kardiyak veya pulmoner nedenlerin araştırılması gerekir (52). PV ayırıcı tanısını yaparken epo reseptör mutasyonları ,ET ve sekonder polisitemi nedenlerinin gözden geçirilmesi gereklidir (53). Aşağıda sekonder polisitemi nedenleri aşağıdaki tablo 2'de sıralanmıştır (54).

Tablo 2. Sekonder polisitemi nedenleri

Sekonder Polisitemi Nedenleri
Hipoksi Sigara, KOAH, OSAS, obezite hipoventilasyon sendromu, yüksek rakımda yaşamak, sağdan sola şanlı kardiyak hastalar, CO intoksikasyonu, solunum merkezi disfonksiyonu
Böbrek Hastalıkları Renal kist, hidronefroz, renal arter stenozu, renal transplantasyon, fokal glomerülo nefrit
Tümörler Renal hücreli kanser, hepatosellüler kanser, serebral hemanjiyoblastom, adrenal tümörler, uterin leiomyom, menenjiyom, feokromasitoma
İlaçlar Androjen preparatları, diüretik, eritropoetin
Diğer Bartter sendromu, Aşırı alkol tüketimi, Çuvaş polisitemisi, Primer ailesel ve konjenital polisitemi

2.1.7.1. Esansiyel Trombositemi

ET'li bazı hastalarda subnormal serum Epo düzeyi de gösterebileceği ve bu tür hastaların klinik seyirleri boyunca PV geliştirmeye daha yatkın oldukları, daha yüksek Hb düzeyleri ifade ettikleri ve JAK2 mutasyonuna uğrama olasılıklarının daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (55). Kan hacmi ölçümleri mevcut olmadığında veya gerçekleştirilmediğinde, dalak boyutundaki artışa bağlı olarak kırmızı kan hücresi kütlelerinde ve plazma hacminde eş zamanlı artış olan bazı hastalarda Hb ve Hct yükselmeyebilir (56). Bu tür hastalar, PV tanısı için majör ve minör kriterleri karşılıyorsa "maskeli" PV olarak adlandırılmıştır (57-59). Maskeli PV'li hastaları ET'li hastalardan ayırt etmek zor olabilir.

2.1.7.2 Eritropoetin Reseptör Mutasyonu

PV'nin temel bulgularını taklit edebilen nadir bir bozukluk (yani düşük serum EPO ile artmış RBC), EPO reseptöründe aktive edici bir mutasyondur (39, 60, 61). Bu bozukluğa sahip hastalarda ayrıca endojen eritroid koloni oluşumu da olabilir (62). Ancak, bu hastalardaki koloni büyümesi gerçek PV'den ayırt edilebilir çünkü koloniler EPO bağımsızlığından ziyade in vitro EPO aşırı duyarlılığı gösterir (39, 60, 61). Pozitif bir aile öyküsü, hastalığın erken yaşta başlaması ve PV ile ilişkili klinik bulguların olmaması, bu ailevi bozukluğu PV'den ayırmak için yeterli bilgi sağlamalıdır.

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. PV Tanılı Hastalarda Tedavi

PV'de tedavi amacı semptomların kontrol altına alınması, hastalık nüksü, tromboz, lösemik ve myelofibrotik transformasyona engel olmak, geciktirmektir (31). Mevcut tedavi yöntemleri PV için mutlak tedavi edici olmasa da semptomları azaltıp, yaşam süresine katkıda bulunabilirler (63). Hiçbir ilacın MF veya akut miyeloid lösemi/myelodisplastik sendrom'a hematolojik dönüşüm riskini azalttığı gösterilmemekle birlikte, mevcut tedavi yaklaşımları genellikle bu riski artırdığı bilinen ajanlardan kaçınmak üzerine oluşturulmuştur. Tedavi yönetiminde öncelikle risk sınıflaması yapılarak tespit edilen risk sınıfına göre tedavi yöntemleri izlenir. Risk belirlenmesinde göz önünde bulundurulacak iki kriter önlenebilir bir mortalite nedeni olan tromboz ve yaşıdır. Tromboz öyküsü olmayan ≤ 60 hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılır, diğerleri yüksek riskli olarak kabul edilir. Tedavi kararlarını

etkileyebilecek ek özellikler yetersiz semptom kontrolü, kardiyovasküler risk faktörleri, lökositoz, arteriyel/venöz tromboz, gebeliktir (64).

Düşük Riskli Hastada Tedavi Yönetimi: PV'de düşük riskli hasta grubu tromboz öyküsü olmayan $n < 60$ yaş hasta olarak tanımlanmıştır. Bu grupta $Hct < 45$ olacak şekilde flebotomi ve kontrendikasyon yok ise düşük doz asetil salisilik asit (ASA) tedavide kullanılır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, yönetimi (kan basıncı kontrolü, kilo kaybı, fiziksel aktivite) ve sigarayı bırakma danışmanlığı da bu grupta uygulanması gereken destek tedavi yöntemlerindendir. Yaşam kalitesini arttıran semptomlara yönelik tedavi de uygulanmalıdır (65). Düşük riskli PV'li hastaların çoğu sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duymaz, çünkü mutlak risk azaltma oranı potansiyel advers olaylara maruz kalmayı haklı çıkarmaz. Fakat kontrolsüz PV nedeni ile ilişkili semptomların varlığı, progresif lökositoz veya trombositoz, ilerleyici ve semptomatik hale gelen splenomegali, flebotomiye tolerans bozukluğu varsa sitoredüktif tedavi bu aşamada düşünülebilir (64).

Terapötik flebotomi, PV hastalarında eritrosit kitle yükünü azaltmayı hedefleyen primer tedavi seçeneğidir. Hastalarda flebotomi planı yapılırken Hb düzeyi kullanılmamalıdır. Bazı uzmanlar hematokrit hedeflerinin erkeklerde yüzde < 45 , kadınlarda yüzde < 42 olduğunu öne sürüyor olsalar da PV'li tüm hastalarda hematokritin yüzde < 45 oranında tutulması önerilir. Standart bir birim flebotomi (500mL), normal büyüklükteki bir yetişkinde hematokriti %3 azaltmalıdır. Hastalar flebotomiden sonraki 24 saat içinde hidrasyonlarını sürdürmeye ve güçlü egzersizden kaçınmaya teşvik edilmelidir. Erkekler haftada 1,5 ila 2 ünitenin uzaklaştırılmasını tolere edebilirken, bazı kadınlar, yaşlı yetişkinler ve düşük vücut kütlesi (< 50 kg) veya kardiyopulmoner hastalığı olanlar haftada sadece 0,5 ünitenin (7 mL/kg) çıkarılmasını tolere edebilir. Flebotomi uygulaması sonrası reaktif trombositoz ve demir eksikliği ile karşılaşılabilir fakat bu grup hastalarda demir replasmanı yapılması önerilmemektedir. PV'li 365 yetişkinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, hastaların bir kısmı yoğun tedaviye (hedef hematokrit; yüzde < 45) diğer bir kısmı ise daha az yoğun tedaviye (hedef hematokrit; yüzde 45 ila 50) alındı. Hematokrit kontrolü flebotomi, hidroksiüre veya her ikisi ile sağlandı. 31 aylık ortanca takiplerinden sonra, daha yoğun tedavi grubu ile karşılaştırıldığında kısa vadede kardiyovasküler nedenlerden veya majör trombotik olaylardan ölüm daha az yoğun tedavi grubunun %10'unda ve daha yoğun tedavi grubunda ise %3 oranında bildirilmiştir. MF, miyelodisplazi, lösemi dönüşümü veya kanamaya ilerlemede her

iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Yapılan başka bir retrospektif çalışma ile 15 yıldan uzun süredir takip edilen 332 hastanın dosyaları incelenmiş, hastaların Hct düzeyleri arttıkça vasküler 18 komplikasyonların görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Hct düzeyi %40 ila 44 arasında olan hastaların ise en az vasküler komplikasyonlarla karşılaştığı görülmüştür. Ayrıca düşük Hct (<45) seviyelerinin serebral kan akımında azalamaya neden olduğu gösterilmiştir. PV'li hastalarda flebotomi iyi bir seçenek olsa dahi trombositoz, splenomegali ve lökositoz gibi komplikasyonları yönetmekte yetersiz kalmaktadır (66).

Düşük doz aspirin, PV'li hastalarda trombotik komplikasyonların önlenmesi ve eritromelalji gibi mikrovasküler durumların giderilmesi amacı ile belirgin kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara 81-100 mg aspirin kullanımı önerilmektedir. PV'de otonomi kazanan tromboksan üretimini inhibe ederek trombosit agregasyon ve tromboksan sentezini azaltır. European Collaboration of Low dose Aspirin in PV (ECLAP) çalışması ile aspirinin terapötik etkileri gösterilmiştir. Mevcut çalışmada aspirin endikasyonu olan ve kontrendikasyonu bulunmayan 518 hastaya 100 mg/gün aspirin tedavisi başlanmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Aspirin tedavisinin nonfatal inme ve non-fatal miyokard infarktüsü riski ile kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür. Hastalarda tedavi kaynaklı majör kanama insidansında ise anlamlı artış tespit edilmemiştir. Bu çalışma ile aspirin kullanımının hastalık süresine, Hb ve trombosit sayısına, sitoredüktif tedavi alıp almamalarından bağımsız şekilde plaseboya oranla anlamlı oranda efektif olduğu gösterilmiştir (31). Aspirin tedavisinin endike olduğu ancak hastalar tarafından tolere edilemediği yada kontrendike olduğu durumlarda klopidoğrel veya tiklopidin kullanılabilir. Ancak bu tedavilerin PV'li hastalar üzerindeki etkinliği ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ruggeri ve arkadaşları tarafından yapılan gastrik ülser, gastrit, aspirin alerjisi nedeni ile aspirin kullanamayıp günde iki kez 250 mg tiklopidin kullanan miyeloproliferatif hastalık tanılı 84 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada bu hastalarda aspirin kullananlara göre tromboz riskinde hafif bir artış tespit edilmiş ve kanama oranlarında da hafifçe bir artış görülmüştür. Ancak mevcut tabloda farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (31).

Yüksek Riskli Hastada Tedavi Yönetimi: PV'de yüksek riskli hasta grubu >60 yaş veya tromboz öyküsü olan hasta olarak tanımlanmıştır. Bu grupta Hct <45 olacak şekilde ihtiyaca göre flebotomi, kontrendikasyon yok ise düşük doz ASA

kullanımı, hidroksiüre (HU) ile sitoredüktif tedavi (interferon alfa veya busulfan) uygulanır. Ayrıca kardiyovasküler riskin belirlenmesi, yönetimi (kan basıncı kontrolü, kilo kaybı, fiziksel aktivite) ve sigarayı bırakma danışmanlığı da bu grupta uygulanması gereken destek tedavi yöntemlerindendir (64).

Hidroksiüre, ribonükleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini önleyen bir antimetabolittir. Sitoredüktif tedavi gerekliliği olan hastalarda birinci sırada tercih edilen ajandır. Hidroksiüre kemik iliğindeki üç seriyi de inhibe ederek etki eder. Etkisi kısa süreli olduğu için güvenle kullanılabilen bir ajandır. Eğer kemik iliği fazla baskılanır ve sitopeniler oluşursa hidroksiüre kesilebilir, etki süresi kısa olduğu için de ilaç kesildikten sonraki birkaç gün veya hafta içerisinde sitopeniler düzelir (67). Tedavi başlangıcında sıklıkla ilk hafta günde 30 mg/kg/gün dozunda başlanıp sonrasında 15 mg/kg/gün şeklinde tedaviye devam edilir. Hedef trombosit sayısının $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında olması ve nötropeni ile anemi olmamasıdır. En düşük doz ile tam kan sayımında bu sınırlarda tutmak hedeflenir (64). Reprodüktif dönemdeki kadın hastaların hidroksiüre kullanımından kaçınmaları önerilir. GİS rahatsızlıkları, mukokütanöz ve bacak ülserleri, sitopeniler, periferik nöropati, cilt hiperpigmentasyonu gibi yan etkiler gözlemlenebilir. En korkulan yan etkilerinden biri ise lösemik transformasyon açısından risk taşımasıdır (68, 69). PV ve esansiyel tromboz nedeni ile sadece hidroksiüre kullanan hastalar üzerinde yapılan farklı çalışmalarda akut lösemi oranları arasında farklılıklar saptanmıştır. Tatarsky ve Sharon'un çalışmalarında %0 ila 6 oranında görülmüş, Kiladjian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %12 iken Weinfeld ve arkadaşlarının çalışmalarında ise oran %10,5 olarak tespit edilmiştir (70-72). Finazzi ve arkadaşlarıncı 1638 PV hastası prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiş ve HU tedavisi alan hastalarda akut lösemik transformasyonun çok artmadığı izlenmiştir fakat 2.5 yıl ve daha kısa süreli hastaların da çalışmaya dahil edilmesi tartışma yaratmıştır (73).

Busulfan, tedavide kullanılan alkilleyici ajandır. Yan etki profili (uzun süren sitopeni, kemik iliği supresyonu, ciltte pigmentasyon artışı ve pulmoner fibrozis) nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Diğer ajanlarla birlikteliğinde lökojenik özellikte olup tek ajan olarak kullanıldığında lökojenik olmadığı saptanmıştır (74). Başlangıç dozu 2-4 mg/gün olup trombosit sayısı $< 200 \times 10^3/\mu\text{L}$ veya lökosit sayısı $< 3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ün 20 olur ise doz düşürülür, trombosit sayısı $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve lökosit sayısı $< 3 \times 10^3/\mu\text{L}$ olur ise tedavi durdurulur (75).

İnterferon-alfa (IFN- α), etkisini hematopoetik progenitör hücre çoğalmasını inhibe ederek gösteren tedavi ajanıdır. PV ve ET'li hastalarda önceleri trombositozu kontrol altına aldığı görülmüş olmasına rağmen ilerleyen dönemlerde PV'de eritrositer seri hücrelerinin kontrolsüz büyümesini de kontrol altına aldığı tespit edilmiştir (69). Lengfelder ve ark.'nın 279 IFN- α alan PV hastasının katıldığı çalışmasında hastaların %77'sinde splenomegali gerilerken %81 hastada pruritis kontrol altına alınmıştır. Hastaların %82'sinde flebotomi sıklıklarının azaldığı saptanmıştır (76). Heis ve ark.'nın çalışmasında ise INF- α tedavisi ile hastalarda venöz tromboz insidansında azalma görülürken, arteriyel tromboz insidansında ise tedavi öncesine göre fark görülmemiştir (77). INF- α tedavisinin uzun soluklu olması, genellikle subkutan uygulanması, yan etki profilinin geniş olması ve sıklıkla yan etki görülmesi nedeni ile tolerasyonu düşük bir tedavidir ve tedavinin erken bırakılmasına neden olur. INF- α tedavisi tedavide iyi bir ajan olmasına rağmen aynı zamanda tolere edilmesi de güç bir ajandır. Bu nedenle <60 yaş, INF- α 'yı tolere edebilen ve gerekli olduğu düşünülen hastalarda kullanılmalıdır. INF- α hastada lösemik transformasyon riski oluşturmamaktadır (69).

Ruxolitinib, HU'ye dirençli veya tolere edemeyen hastalar ile PV sekonder miyelofibrozis gelişen hastalarda, sitoredüktif tedaviye yanıtızsız splenomegali, uzun süreli tedaviye cevap vermeyen pruritusta kullanılması önerilir (64).

Anagrelid, MPN'lerde trombositozun kontrol altına alınmasında kullanılan etkin bir tedavi ajanıdır, sıklıkla ET'de kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri diyare, sıvı retansiyonu, çarpıntı, baş ağrısı olup bu etkileri ilaç bıraktırmayı gerektirecek boyuta ulaşabilir. Pozitif inotropik etkisinden dolayı kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı bulunan hastalarda tedavide önerilmemektedir. Anagrelid megakaryositlere spesifik bir ajandır bu nedenle yalnızca trombosit üretiminin kontrol altına alınmasında etkindir. PV'de bu tedavi ile hastalık progresyonunun önüne geçilememektedir. Bu nedenle anagrelid, HU ve INF- α 'yı tolere edemeyen veya bu ajanlarla trombositozun kontrol altına alınamadığı hastalarda kullanılmalıdır (69).

Radyoaktif Fosfor, PV'yi kontrol altına almakta etkin bir tedavidir. Ancak P32 tedavisinden 5-10 yıl sonra akut lösemik transformasyon ve diğer hematolojik malignitelere transformasyon riskinin belirgin oranda arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle flebotomi ve diğer tedavileri tolere edememiş veya refrakter yaşlı hastalarda

(>75 yaşı), oral aralıklı radyoaktif fosfor tedavisi PV'yi kontrol altına almak için kullanılabilir. Genç hastalarda kullanımı önerilmemektedir (69).

Pipobraman, piperazin türevi bir tedavi ajanıdır. Uzun süreli kullanımda akut lösemik transformasyon ve solid kanser riskinde belirgin artışa neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle artık tedavide tercih edilmemektedir (69).

İmatinib, tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat, bir dönem PV'de denenmiş ve sınırlı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Şu anda PV'de kullanılması önerilmemekte olup sıklıkla kronik myeloid löseminin tedavisinde kullanılmaktadır (69).

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi: Tedavi yanıt değerlendirilmesi, düzenli aralıklarla hastanın şikayetleri ve kan sayımı tetkikleri ile yapılmalıdır. Hastanın takiplerinde hastalıkta progresyon veya herhangi bir değişiklik görülmediği sürece kemik iliği örneklemeleri ve moleküler test tekrarına gerek yoktur. Tedavi yanıtı tam yanıt ve kısmi yanıt olarak iki şekilde takip edilebilir. Tedavi yanıtı tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Tedavi yanıt tipleri.

Tam Yanıt
1. Son 3 ay içerisinde semptomların azalması ve klinik bulguların çözülmesi
2. Tam kan sayımlarının son 3 ay içerisinde normal aralıkta izlenmesi
3. Hastalık progresyonu ve tromboz olaylarının olmaması
4. Kemik iliği örneklemeindeki histolojik anomalilerin bulunmaması
Kısmi Yanıt
1. Histolojik kemik iliği kriterinin olmayıp diğer ilk 3 tam remisyon kriterini sağlaması

2.1.8.2. Sekonder Polisitemili Hastalarda Tedavi

Sekonder polisitemlerde tedavi altta yatan etiyolojiyi tedavi etmek ve katkı yapan faktörlerin kontrolünü sağlamak esastır. Bunun yanı sıra semptom kontrolü ve tromboz riskini azaltmak amaçlanmalıdır (78). Terapötik flebotomi PV'li hastalarla benzerdir. Arteriyel trombozlarda günde 2 kez düşük doz aspirin, venöz tromboembolizm öyküsü olan hastalarda ise sistemik antikoagülan önerilir. Sitoredüktif tedaviler kullanılmaz (79).

2.1.9. Prognoz

Polisitemia vera prognozu, tromboembolik olay insidansının artışı, beklenen yaşam ömrünün kısalması ve hematolojik komplikasyonlarla ilişkilidir. Tedavi almayan hastalarda ortalama beklenen sağkalımın 18 ay olduğu, tedavi edilenlerde ise 13 yıl olduğu tahmin edilmekte. Tedavi alan hastaların toplumla yaş ve cinsiyete göre yapılan kıyaslamalı çalışmalarda, sağkalımın normal popülasyona göre daha düşük izlenmiştir (80, 81). Özellikle yaşlı hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olan tromboembolik olaylar, terapötik flebotomilerle hematokritin hedef aralıkta tutulması ile azaltılabilir. PV'nın miyelofibrozis, AML/MDS transformasyonları, önemli mortalite nedenlerindendir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

“RBC/PLT ve RDW/ PLT Oranı’nın Primer ve Sekonder Polisitemi tanılı hastaların ayırımında klinik rolü var mıdır?” konulu çalışmamız için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 07.06.2024 tarihinde (Karar Sayı: 2024/189) onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU VE ÇALIŞMA PLANI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniğinde 01/01/2017-31/12/2023 tarihleri arasında polisitemi ile başvuran hastaların demografik verileri, komorbiditeleri JAK2 V617F ve JAK2 exon 12 mutasyonu, BCR-ABL mutasyonu, tam kan sayımı parametreleri, üre, kreatinin, alt, ast, batın usg sonucunda splenomegali durumu retrospektif olarak incelendi.

PV tanısı, WHO 2016 kriterlerine göre konulmuştur. Buna göre, hemoglobinin düzeyinin erkeklerde >16.5 g/dL, kadınlarda >16.0 g/dL olması veya hematokrit değerinin erkeklerde $>49\%$, kadınlarda $>48\%$ olması ya da eritrosit kütlelerinde artış, birinci majör kriteri oluşturur. İkinci majör kriter, yaşa göre hipersellüler, pleomorfik ve olgun megakaryositlerin görüldüğü, üç seriyi (eritroid, miyeloid ve megakaryositik) içeren miyeloproliferatif özellikteki kemik iliği biyopsisidir. Üçüncü majör kriter ise JAK2 V617F veya JAK2 exon 12 mutasyonunun varlığıdır. Minör kriter olarak, serum eritropoetin düzeyinin normalin altında olması değerlendirilir. PV tanısı için bu üç majör kriterin tamamının veya ilk iki majör kriter ile birlikte minör kriterin bulunması gereklidir. Bu kriterleri karşılamayan polisitemi olguları, sekonder eritrositoz olarak kabul edilmiştir.

Polisitemia vera 51 hasta, sekonder polisitemi 51 hasta olmak üzere 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Sekonder polisitemi hasta grubundaki hastaların, PV hasta sayısına eşit olacak şekilde polisitemik hastalar arasından rastgele seçildi. Bu çalışmada PV ve sekonder polisitemi ayırımı yapılırken RBC/PLT ve RDW/PLT oranı klinik anlamlılığı değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. 18-85 yaş arası erkek/kadın hastalar.
2. PV ve sekonder polisitemi tanısı konulmuş hastalar.

Dışlama Kriterleri:

1. Akut veya Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar.
2. Romatolojik ve/veya immün sistem hastalığı olan hastalar.
3. Antiinflamatuvar ve veya kemoterapötik ilaç kullanımı olması.
4. Polisitemi vera hastalarında kronik karaciğer-böbrek endokrin hastalığı olan hastalar.
5. İnfeksiyöz hastalığı olan hastalar.
6. Polisitemi vera hastalarında hemodiyaliz tedavisi gören böbrek yetmezliği olan hastalar.
7. Polisitemi vera hastalarında kalp yetmezliği olan hastalar.
8. Gebeler.
9. Polisitemi vera hastalarında eksojen hormon tedavisi ve steroid alan hastalar.
10. Demir eksikliği-B12 eksikliği-folat eksikliği olan hastalar.
11. Herediter sferositoz olan hastalar.
12. Polisitemi vera hastalarında aktif malignitesi olan hastalar.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel histogramlar ve analitik yöntemlerden Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler normal dağılmadığı için iki grup arasında karşılaştırma yapılırken Mann Whitney U testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. RBC/PLT ve RDW/PLT değerlerinin PV'yı sekonder polisitemiden ayırt etme güçleri ROC eğrileri ile araştırıldı. PV ve sekonder polisitemiyi ayırt edebileceği tespit edilen RBC/PLT değeri için en iyi cutoff değeri belirlenirken Youden indeksi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 27.0.1 paket programı ile yapıldı ve $p < 0,05$ olan değerler için istatistiksel açıdan anlamlı ifadesi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 102 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların %16,7'si (n=17) kadın, %83,3'ü (n=85) ise erkektir.

Çalışmadaki hastalarda incelenen parametrelerin median, minimum ve maximum değerleri tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Tüm çalışma grubunda hastalarda incelenen parametrelerin median, minimum ve maximum değerleri.

	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş (yıl)	55	18	82
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	6	3,6	9,4
RDW(%)	14	11,7	32
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	263,5	129	748
Hb (g/dL)	17,7	16,0	21,4
Hct (%)	53,3	49,5	61,7
Üre (mg/dL)	26	16	65
Kreatinin (mg/dL)	0,9	0,4	1,5
ALT (U/L)	17,5	7	94
AST (U/L)	21	9	77
RBC / PLT ($\times 10^3$)	0,022	0,009	0,053
RDW / PLT ($\times 10^{-4}$)	0,053	0,022	0,146

Çalışmaya katılan bireylerin medyan yaşı 55 (dağılım: 18–82) olarak saptanmıştır. Hastaların medyan RDW/PLT oranı $0,053 \times 10^{-4}$ (dağılım: 0,022–0,146), medyan RBC/PLT oranı ise $0,022 \times 10^3$ (dağılım: 0,009–0,053) olarak belirlenmiştir.

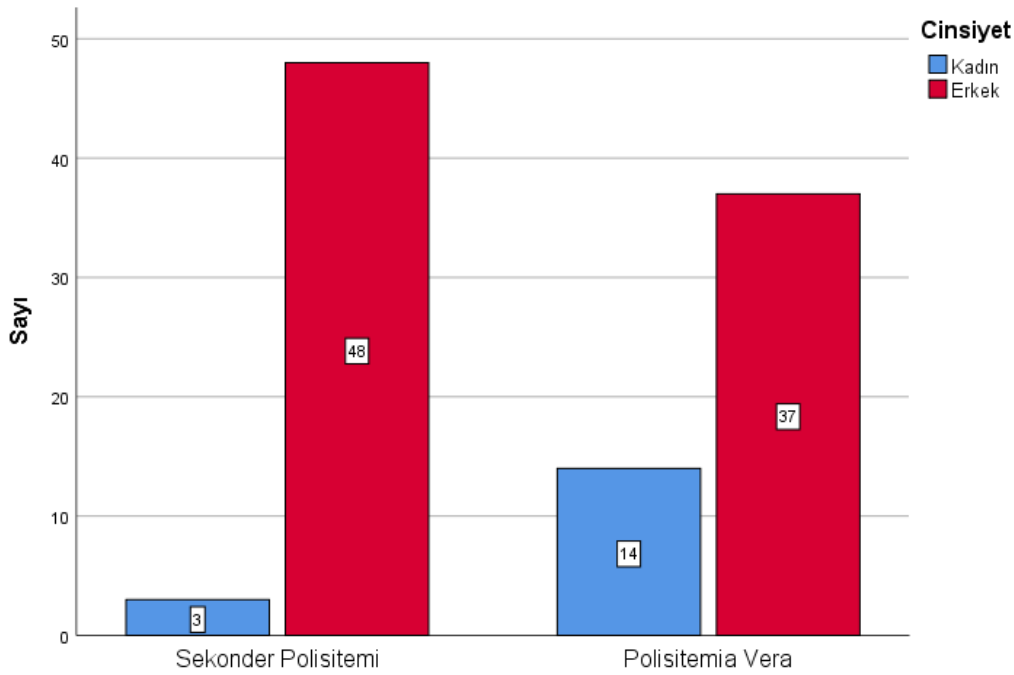
Hastaların %17,6'sında (n=18) splenomegali saptanmıştır. Hastaların %20,6'sı (n=21) aktif sigara kullanıcısıdır. Ayrıca, hastaların %4,9'unda (n=5) astım KOAH, OSAS veya obezite hipoventilasyon sendromu mevcuttur.

Çalışmadaki hastalar PV hasta grubu ve sekonder polisitemi hasta grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. PV hasta grubundaki 51 hastanın tümünde JAK2 V617F veya JAK2 exon 12 mutasyonu pozitif saptandı, BCR-ABL mutasyonu ise negatif olarak saptandı. Elde edilen JAK2 mutasyon veri sonuçlarında pozitif veya

negatif şeklinde incelenmişti, bu nedenle PV hastalarında JAK2 mutasyon yükü teze yansıtılamadı.

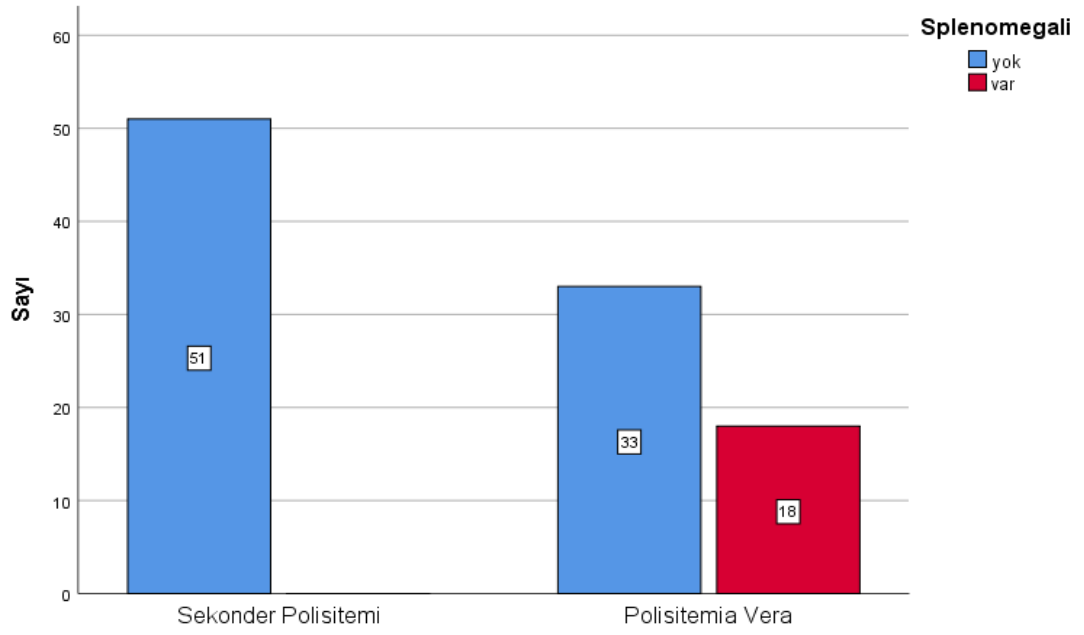
Sekonder polisitemi hasta grubundaki hastaların tamamında JAK2 V617F mutasyonu negatif olarak saptanmıştır. Hastaların %35,3'ü (n=18) sigara kullanırken, %5,9'u (n=3) astım, KOAH, OSAS veya obezite hipoventilasyon sendromu gibi solunumsal hastalıkları mevcuttu. Ayrıca, hastaların %3,9'u (n=2) renal transplantasyon geçirmiş, %27'si (n=14) diüretik tedavi almaktaydı, %7,8'i (n=4) SGLT-2 inhibitörü kullanmaktaydı ve %19,6'sında (n=10) dehidratasyon mevcuttu.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda, PV hasta grubunda erkek cinsiyet %72,5(n=37), kadın cinsiyet % 27,5(n=14) olarak saptandı. Sekonder polisitemi hasta grubunda erkek cinsiyet %94,1(n=48), kadın cinsiyet % 5,9(n=3) olarak saptandı. Her iki grupta erkek cinsiyet daha yüksek saptandı ancak; PV hasta grubunda kadın cinsiyet, sekonder polisitemi hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,003).



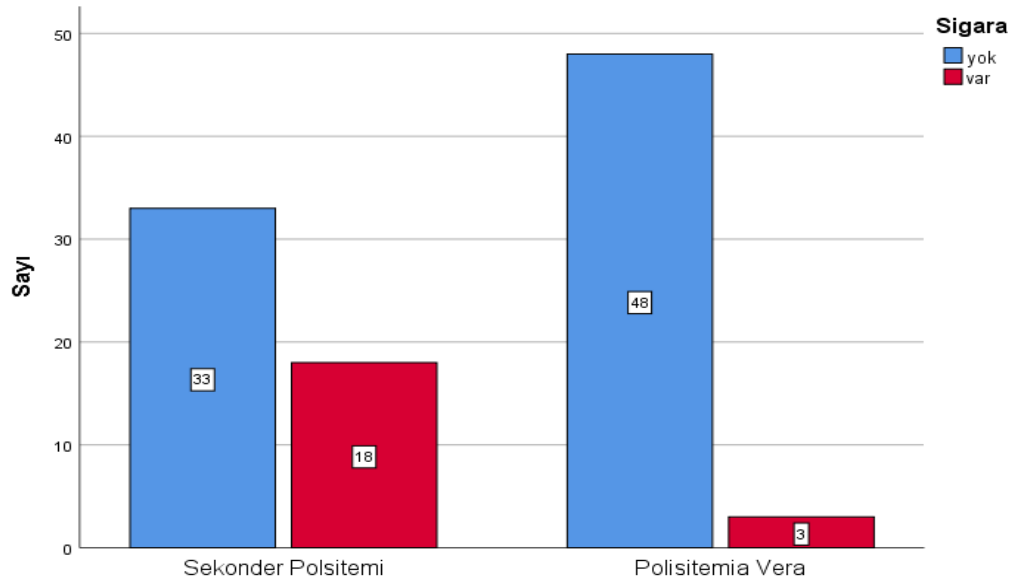
Şekil 1. Cinsiyetin PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı

Splenomegali PV hasta grubundaki %35,3(n=18) hastada mevcuttu, sekonder polisitemi hasta grubundaki hastalarda splenomegali saptanmadı.



Şekil 2. Splenomegalinin PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı

Sigara kullananlar PV hasta grubunda %5,9(n=3), sekonder polisitemi hasta grubunda %35,3'ünde (n=18) mevcuttu. Sigara kullanan hasta sayısı ise sekonder polisitemi hasta grubunda PV hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).



Şekil 3. Sigaranın PV ve sekonder polisitemi hasta grubundaki dağılımı

Astım, KOAH, OSAS obezite-hipoventilasyon sendromu sekonder polisitemi hasta grubunda %5,9(n=3), PV hasta grubunda %3,9(n=2) saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,647$). PV ve sekonder polisitemi hasta gruplarındaki hastaların demografik özellikleri aşağıda sunulmuştur.

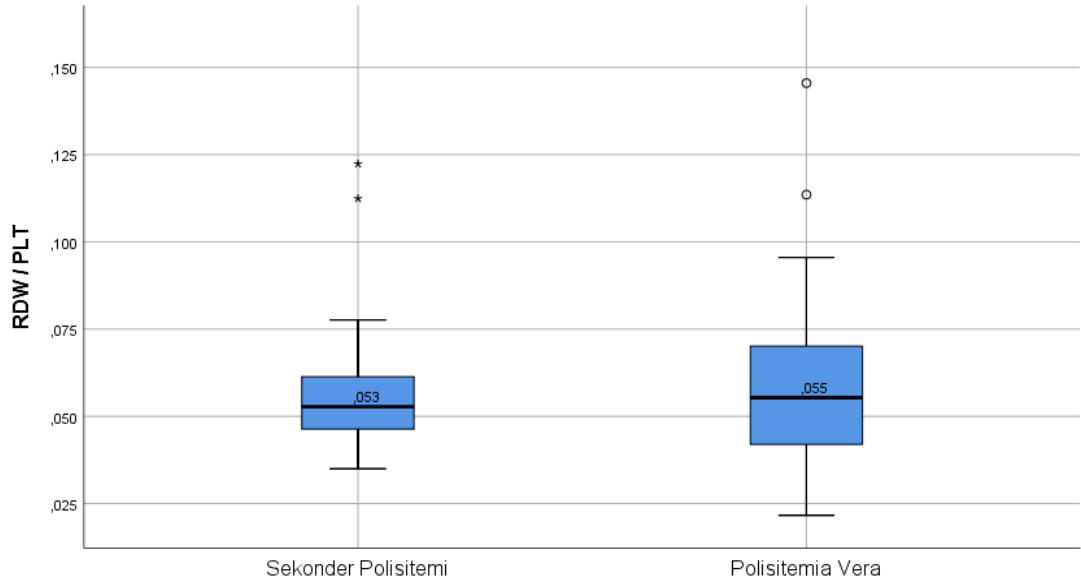
Tablo 5. PV ve sekonder polisitemi hasta gruplarındaki hastaların demografik özellikleri.

	Polisitemia vera	Sekonder Polisitemi	
Değişkenler	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	P
Yaş (yıl)	62 (18-82)	46 (20-74)	<0,001
RBC (10⁶/μL)	6,0 (3,6-9,4)	5,9 (5,3-7,4)	0,326
RDW(%)	15,3 (11,7-32,0)	13,2 (11,7-19,5)	<0,001
PLT (10³/μL)	269 (140-748)	247 (129-550)	0,032
RBC/PLT (x10³)	0,018 (0,009-0,053)	0,024 (0,012-0,050)	0,004
RDW / PLT (x10⁻⁴)	0,055 (0,022-0,146)	0,052 (0,035-0,122)	0,781
Hb (g/dL)	17,5 (13,8-21,4)	17,8 (16,5-19,8)	<0,001
Hct (%)	53,5 (39,5-67,7)	53,0 (49,4-59,5)	0,872
Üre (mg/dL)	25,0 (17-56)	28,0 (16-65)	0,799
Kreatinin (mg/dL)	0,90 (0,5-1,5)	0,90 (0,4-1,5)	0,783
ALT (U/L)	16 (7-94)	20 (7-71)	0,047
AST (U/L)	23 (9-77)	20 (11-48)	0,225
EPO	2,3 (1,0-11,0)	14,0 (2,8-159,0)	<0,001

p: Anlamlılık düzeyi (p<0,05 olarak anlamlı kabul edilmiştir). Mann Whitney (U) testi

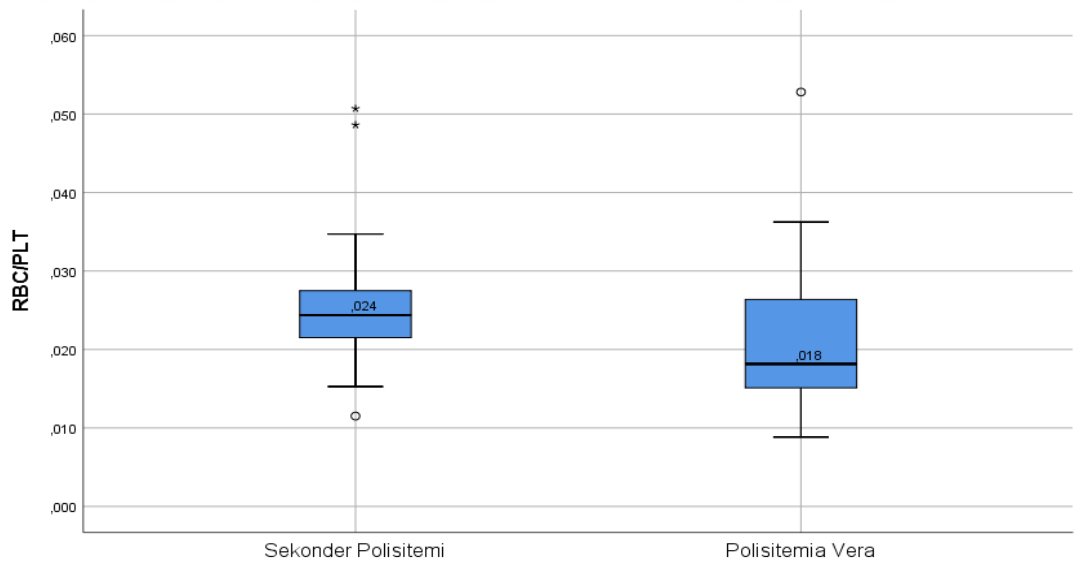
Çalışmamızda PV hasta grubunda medyan yaş, RDW ve PLT düzeyleri sekonder polisitemi hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p=0,032). Öte yandan, sekonder polisitemi hastalarında medyan Hb, ALT ve EPO düzeyleri PV grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p<0,001; p=0,047; p<0,001). Her iki grupta medyan RBC, Hct, üre, kreatinin ve AST düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,326; p=0,872; p=0,799; p=0,783; p=0,225).

RDW/PLT oranının PV ve sekonder polisitemi ayırımında öngörücü bir değer taşımadığı saptanmıştır (EAA=0,484; %95 GA: 0,368–0,600; p=0,781).

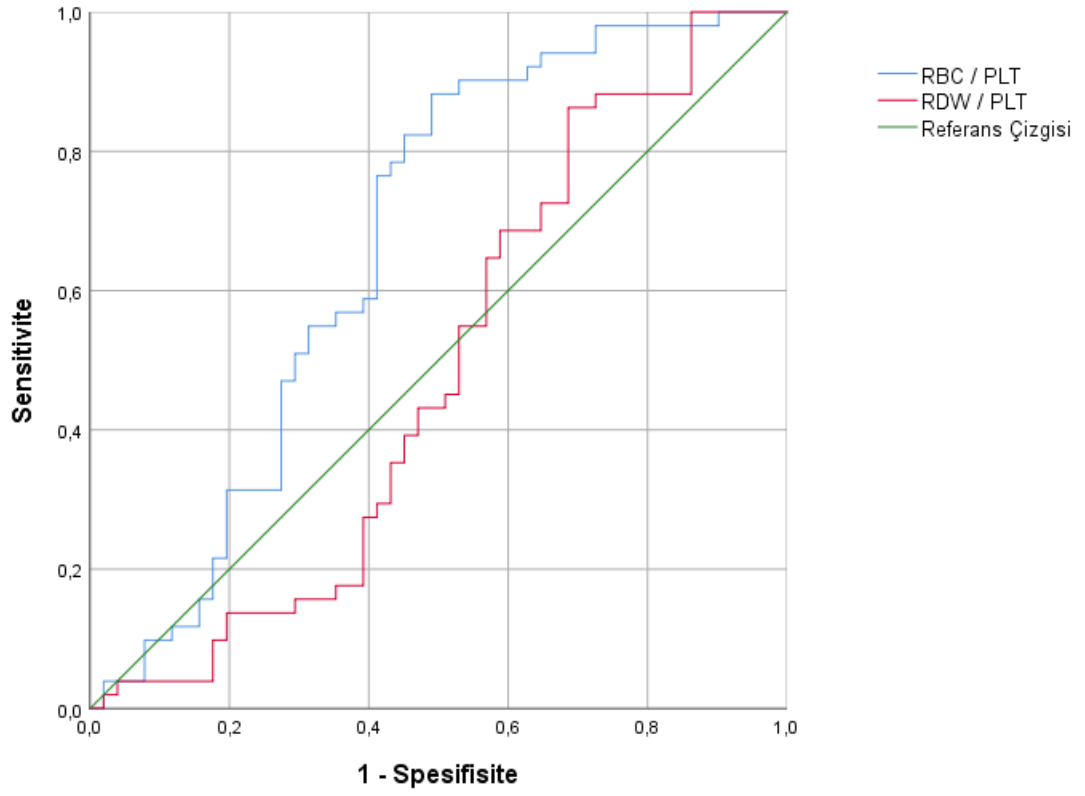


Şekil 4. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RDW/PLT medyan değerleri

RBC/PLT oranı, sekonder polisitemi hastalarında, PV hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). ROC eğrisi analizine göre, 0,018'lik RBC/PLT oranı, %88 duyarlılık ve %51 özgüllük ile sekonder polisitemiyi PV'den ayırt edebilme yeteneğine sahip olduğu belirlenmiştir (EAA=0,666, %95 GA=0,557–0,775, $p=0,004$).



Şekil 5. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranının medyan değerleri



Şekil 6. PV ve sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranının ROC analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada eritrositozun ayırıcı tanısında pratik ve erişilebilir hematolojik parametrelerden RBC/PLT ve RDW/PLT oranlarının kullanımı değerlendirilmiştir. Bulgularımız, RBC/PLT oranının, PV ile sekonder polisitemi arasındaki ayırımı yapmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark sunduğunu göstermektedir. Buna karşılık RDW/PLT oranı, iki grup arasında anlamlı fark göstermemiş ve ayırıcı tanıda yeterli öngörü gücüne sahip olmadığı saptanmıştır.

Eritrositoz, primer ve sekonder polisitemi gibi farklı etiyolojik kökenlere sahip hastalık gruplarının klinik seyri, prognozu ve tedavi yaklaşımları açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Özellikle PV gibi kronik myeloproliferatif hastalıklar, hayati komplikasyonlar ve ciddi hematolojik değişikliklere yol açabilir (51). Sekonder polisitemi, altta yatan nedenin düzeltilmesiyle genellikle tam bir iyileşme gösteren bir durumdur (79). Bu bağlamda, her iki hastalık grubunun erken tanısı, komplikasyonların önlenmesi ve tedavi sürecinin etkinliği açısından kritik bir öneme sahiptir. PV olgularında %95 oranında JAK2V617F mutasyonu saptanabilmektedir (82). Ancak bu moleküler testler, yüksek maliyetli olmalarının yanı sıra, sonuçlanma süresi uzun tetkiklerdir. Öte yandan, kemik iliği biyopsisi ise invaziv, ağırlı ve teknik olarak zorlu bir işlem olup, aynı zamanda yüksek maliyetli olması ve raporlanmasının zaman alması nedeniyle klinik pratikte sınırlılıklara sahiptir. Bu çalışmanın amacı, genetik testlerin yalnızca belirli merkezlerde yapılabilmesi, yüksek maliyetleri ve uzun süren sonuçlanma süreçleri ile kemik iliği biyopsisinin invaziv doğası göz önüne alındığında; hemogram verilerine dayalı, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve pratik bir yöntemle, PV ile sekonder polisitemi ayırımında yardımcı olabilecek RBC/PLT ve RDW/PLT oranlarının klinik değerini araştırmaktır. Elde edilecek verilerin, hastaların PV açısından ileri tetkik gereksinimlerinin belirlenmesinde klinisyene rehberlik etmesi ve tanısal süreçleri kolaylaştırması beklenmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda, sekonder polisitemi hasta grubunda erkek hastaların oranının yüksek olmasının, ülkemizde erkek bireyler arasında sigara kullanım oranının kadınlara kıyasla belirgin şekilde daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (83, 84). Buna ek olarak, kadın hastalarda görülen fizyolojik menstrüel kan kayıplarının hemoglobinin ve hematokrit düzeylerini düşürerek polisitemi tanısını klinik olarak maskeleyebileceği, dolayısıyla

bu durumun tanı konma sıklığında cinsiyetler arasında farklılık yaratabileceği öngörülmektedir. Bu bağlamda, çalışmamıza dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, erkek hastaların %83,3 gibi yüksek bir oranla temsil edilmesi ve kadın hastaların yalnızca %16,7'lik bir oranla yer alması, hem sigara kullanımındaki toplumsal cinsiyet farklarının hem de fizyolojik faktörlerin etkisini ortaya koymaktadır. Literatürde sekonder polisitemili olgular arasında sigara kullanım sıklığının daha yüksek olduğuna dair veriler bu bulgularımızı desteklemekte, ayrıca PV'nin kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görüldüğü bildirilse de bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık raporlandığına dair sonuçlara ulaşılmıştır (83). Bizim çalışmamızda ise her iki polisitemi hasta grubunda da erkek hastaların sayıca baskın olduğu gözlemlenmekle birlikte, kadın hastalar arasında PV tanısının sekonder polisitemiye göre daha sık konmuş olması, bu çok faktörlü etkileşimin önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, PV hasta grubunun medyan yaşının sekonder polisitemi hasta gruba göre daha ileri olması da dikkat çekicidir ve literatürde tanı anındaki ortalama yaşları sırasıyla 62,1 ve 64,6 iken, bizim çalışmamızda PV hastalarının medyan yaşı ile korele saptanmıştır (85-87). Sekonder polisitemili hastaların medyan yaşı 46 olarak bulunmuştur. Bu durum, PV'nin yaşla birlikte artan bir insidansa sahip olması ve polisitemi tanısı alan hastaların hematoloji polikliniğine geç başvurusu nedeniyle polisitemi vera tanısının gecikmesi ilişkili olabilirken, sekonder polisiteminin özellikle genç bireylerde sık görülen sigara kullanımı gibi çevresel faktörlere ve Hb ve Hct üst sınırının daha aşağı çekilmesi ile genç yaş hastalarda erken sekonder polisitemi tanısı konulmasına bağlı olarak daha erken yaşlarda ortaya çıkmasıyla da açıklanabilir (88).

Çalışmamızda, splenomegalinin yalnızca PV hastalarında görüldüğü, sekonder polisitemi olgularında ise saptanmadığı görülmüştür. Bu bulgu, literatürde yer alan bilgilerle de uyumludur ve PV hastalarında splenomegalinin sık rastlanan bir bulgu olduğunu desteklemektedir. Literatür taramasında PV hastalarında splenomegali görülme oranı %36 ile %55 arasında değişmekteyken, bizim çalışmamızda bu oran %35,3 olarak belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç, her ne kadar literatürde bildirilen oranların alt sınırında yer alsada da, PV hastalarında splenomegalinin anlamlı bir sıklıkta ortaya çıktığını bir kez daha ortaya koymakta ve sekonder polisitemiden ayırt edilmesinde yardımcı bir klinik bulgu olabileceğini düşündürmektedir (82, 89).

Tanı kriterlerinden olan serum EPO düzeyleri, PV hastalarında 3,2 IU, sekonder polisitemi hastalarında ise 17,4 IU olarak tespit edilmiştir ve beklenildiği üzere PV hasta grubunda düşük, sekonder polisitemide ise belirgin olarak yüksek saptanmıştır (90). Bu bulgu, PV'nin JAK2 mutasyonları ile ilişkili olması ve EPO'ya bağımlı olmayan eritrosit üretimini tetiklemesiyle açıklanabilir. Hb düzeyleri açısından, PV hasta grubunda ortalama 17,3 g/dL, sekonder polisitemi hasta grubunda ise 17,9 g/dL olarak saptanmış, her iki grup literatürle benzer düzeylerde bulunmuştur (32, 82, 89, 91).

RDW, eritrositlerin hacimsel varyasyonunu gösteren bir hematolojik parametre olup, özellikle farklı hematolojik hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek biyobelirteçlerden biridir. Çalışmamızda RDW düzeyleri incelendiğinde, PV hasta grubunda medyan RDW değeri %15,3 olarak saptanırken, sekonder polisitemi hasta grubunda bu değer %13,2 olarak ölçülmüştür. Elde edilen bu veriler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, PV'de görülen hematopoetik hücre proliferasyonunun displastik yapıya katkı sunması nedeniyle RDW düzeyinin daha yüksek olmasının beklenen bir sonuç olduğunu ve literatürde bildirilen verilerle de uyumlu olduğunu göstermektedir (92).

Çalışmamızda PV hasta grubundaki PLT düzeylerinin sekonder polisitemi hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum da literatürde daha önce bildirilen bulgularla paralellik göstermekte ve PV'nin bazı olgularda esansiyel trombositemi evrilme potansiyeli taşıyabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir (92). PV hasta grubunda hem RDW hem de PLT düzeylerinin yüksek olmasına rağmen, RDW/PLT oranının her iki grup arasında benzer düzeyde kalması da bu açıdan anlam kazanmaktadır. Sonuç olarak, RDW/PLT oranı PV ile sekonder polisitemi arasında ayırt edici bir özellik göstermemiştir ($p=0,781$). Bu bulgular, RDW/PLT oranının polisitemia vera ile sekonder polisitemi arasında ayırım yapmak için güvenilir bir biyobelirteç olmadığını, dolayısıyla klinik pratikte bu amaçla kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Hemogram parametrelerinden RDW, PLT, Hb, RBC/PLT ve EPO gibi parametrelerdeki farklar, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RBC bizim çalışmamızda her iki grupta benzer bulunmuş olup, Türkiyede Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PV hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (92). RBC/PLT oranı, sekonder polisitemi hasta grubunda,

PV'ya göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). ROC analizi, 0,018'lik bir RBC/PLT oranının %88 sensitivite ve %51 spesifisite ile sekonder polisitemiyi ayırt edebileceğini ortaya koymuştur. RBC/PLT oranındaki artış, sekonder polisiteminin altta yatan nedenlerine bağlı olarak eritropoezin artmasına rağmen trombosit üretiminin aynı oranda etkilenmemesiyle ilişkili olabilir. PV'de ise, klonal hematopoetik proliferasyon sonucu hem eritrosit hem de trombosit değerlerinde artış izlenmekte, bu durum RBC/PLT oranının PV hastalarında görece daha düşük kalmasına yol açmaktadır. Özellikle, sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranının daha yüksek olması, bu parametrenin tanısal süreçte destekleyici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, özgüllüğün görece düşük olması, bu parametrenin tek başına yeterli olmadığını, başka laboratuvar veya klinik göstergelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, PV ve sekonder polisitemi arasındaki ayrımı anlamak amacıyla yapılan önemli bir araştırma sunmasına rağmen, bazı önemli eksikliklere ve sınırlamalara sahiptir. Öncelikle, çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı yalnızca 102 olup, bu sayı polisitemi hastalıklarının daha geniş bir spektrumunu temsil etmek için yetersiz olabilir. Daha büyük bir hasta grubuyla yapılan çalışmalar, sonuçların daha güvenilir ve genellenebilir olmasına olanak tanıyacaktır. Ayrıca, çalışma yalnızca bir merkezde gerçekleştirildiği için, farklı klinik ortamlarda ve merkezlerde yapılan araştırmalarla karşılaştırıldığında, bulguların evrensel geçerliliği sınırlı kalabilir. Çalışma retrospektif bir tasarıma dayanmaktadır, bu da bazı potansiyel yanlılıkları ve eksiklikleri beraberinde getirebilir. Özellikle JAK2 V617F mutasyonu, PV tanısının doğrulanmasında kritik bir parametre olarak kabul edilir. Bu mutasyon yükünün araştırmaya dahil edilmemiş olması korelasyon yapmamızı kısıtlamıştır. Ayrıca, sadece bazı laboratuvar parametreleri (RBC/PLT, RDW/PLT oranları) üzerinden yapılan değerlendirmeler, tanının tam doğruluğu için yeterli olmayabilir. Çalışmaya ek prognostik değeri ve ayırıcı tanıda önemi olan testlerin eklenmesi sensitivite ve spesifiteyi artırabilir. Çalışmanın bir diğer sınırlaması, endokrin faktörlerin etkilerinin göz ardı edilmesidir. Erkeklerde daha yaygın görülen polisitemia vera'nın altında yatan hormonal farklılıklar, bu çalışmada detaylı bir şekilde ele alınmamıştır. Aynı şekilde, hormonlar ve testosteron gibi faktörler de bu hastalıkların gelişiminde etkili olabilmektedir, ancak bu unsurlar çalışmada incelenmemiştir. Çalışmamızda kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı olanlar

rdw artışına sebep olduğu için PV hasta grubuna dahil edilmedi. Sekonder polisitemi nedeni olsa bile ekzojen hormon ve steroid alanlarda trombositoz gözleendiği için çalışmaya dahil edilmedi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, polisitemili hasta gruplarında hemogram parametreleri (Hb, Hct, RBC, RDW, RBC/PLT oranı vb.) aynı anda değerlendirilerek, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli bir tetkik olan hemogram üzerinden elde edilen verilerin, PV ile sekonder polisitemi ayrımında klinik değerini araştırmayı amaçladık. Elde edilen bulgular doğrultusunda, sekonder polisitemi hasta grubunda RBC/PLT oranı, PV hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Buna karşın, RDW/PLT oranı, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediğinden ayırıcı tanıda kullanılabilir bir parametre olarak değerlendirilememiştir.

Bu veriler, tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen RBC/PLT oranını sadece tanı değil, aynı zamanda sınıflandırma süreçlerinde de değerli olabileceğini göstermektedir. Bu tür kolay uygulanabilir belirteçlerin kullanımı, ileri düzey tanı yöntemleri olan JAK2 mutasyon analizi, eritropoietin düzey ölçümü ve kemik iliği biyopsisi gibi maliyetli ve invaziv testlerin gerekliliğini azaltarak, tanı sürecini kısaltarak daha rasyonel ve ekonomik hâle getirebilir.

Mevcut literatürde RBC/PLT ve RDW/PLT oranlarının polisitemi alt tiplerinin ayırıcı tanısında kullanımını değerlendiren tek çalışmadır. Bu nedenle, elde edilen bulguların genellenebilirliğinin artırılabilmesi adına, çok merkezli, daha geniş örneklem gruplarıyla gerçekleştirilecek prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, cutoff değerlerinin standardizasyonu ve farklı klinik senaryolarda doğrulanması, bu parametrelerin tanısal geçerliliğini ve güvenilirliğini artıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15.
2. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ*. 2013;347:f6667.
3. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(6):447-59.
4. Jones E, Dillon B, Swan D, Thachil J. Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2022;199(3):313-21.
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2023;98(9):1465-87.
6. Saharinen P, Silvennoinen O. The pseudokinase domain is required for suppression of basal activity of Jak2 and Jak3 tyrosine kinases and for cytokine-inducible activation of signal transduction. *J Biol Chem*. 2002;277(49):47954-63.
7. Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol*. 2000;20(10):3387-95.
8. Lindauer K, Loerting T, Liedl KR, Kroemer RT. Prediction of the structure of human Janus kinase 2 (JAK2) comprising the two carboxy-terminal domains reveals a mechanism for autoregulation. *Protein Eng*. 2001;14(1):27-37.
9. Xie X, Jin F, Song MH, Suh JP, Hwang HG, Kim YG, et al. Fine mapping of a yield-enhancing QTL cluster associated with transgressive variation in an *Oryza sativa* x *O. rufipogon* cross. *Theor Appl Genet*. 2008;116(5):613-22.
10. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):441-54.
11. van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol*. 1997;97(1):179-84.
12. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol*. 2013;88(8):665-9.
13. Jackson N, Burt D, Crocker J, Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol*. 1987;116(1):21-9.
14. Fjellner B, Hagermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol*. 1979;59(6):505-12.
15. Michiels JJ, van Genderen PJ, Jansen PH, Koudstaal PJ. Atypical transient ischemic attacks in thrombocythemia of various myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996;22 Suppl 1:65-70.

16. Yang HS, Joe SG, Kim JG, Park SH, Ko HS. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythaemia vera patients with transient ocular blindness: a preliminary study with fluorescein angiography. *Br J Haematol.* 2013;161(5):745-7.
17. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol.* 2002;117(1):198-202.
18. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2013;162(6):730-47.
19. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia.* 2008;22(11):2020-8.
20. Acharya J, Westwood NB, Sawyer BM, Messinezy M, Burroughs AK, Mehta AB, et al. Identification of latent myeloproliferative disease in patients with Budd-Chiari syndrome using X-chromosome inactivation patterns and in vitro erythroid colony formation. *Eur J Haematol.* 1995;55(5):315-21.
21. Boissinot M, Lippert E, Girodon F, Dobo I, Fouassier M, Masliah C, et al. Latent myeloproliferative disorder revealed by the JAK2-V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood.* 2006;108(9):3223-4.
22. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2005;129(4):553-60.
23. De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(5):411-8.
24. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology.* 2006;130(7):2031-8.
25. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology.* 2006;44(6):1528-34.
26. Lancellotti S, Dragani A, Ranalli P, Petrucci G, Basso M, Tartaglione R, et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1226-37.
27. Mital A, Prejzner W, Bieniaszewska M, Hellmann A. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(12):914-20.
28. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood.* 2009;114(4):759-63.
29. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(6):2446-52.

30. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol.* 2005;42(4):206-20.
31. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24.
32. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465-87.
33. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood.* 2008;111(7):3383-7.
34. Fox S, Griffin L, Robinson Harris D. Polycythemia Vera: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021;103(11):680-7.
35. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *American Journal of Kidney Diseases.* 1994;24(1):1-11.
36. Gregg XT, Prchal JT, editors. Erythropoietin receptor mutations and human disease. *Seminars in hematology*; 1997.
37. Kralovics R, Indrak K, Stopka T, Berman BW, Prchal JF, Prchal JT. Two new EPO receptor mutations: truncated EPO receptors are most frequently associated with primary familial and congenital polycythemias. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 1997;90(5):2057-61.
38. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney international.* 2003;63(4):1187-94.
39. Watowich SS. The erythropoietin receptor: molecular structure and hematopoietic signaling pathways. *Journal of Investigative Medicine.* 2011;59(7):1067-72.
40. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(5):459-68.
41. Tefferi A, Lavu S, Mudireddy M, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, et al. JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: Mayo-Careggi MPN Alliance study of 33 consecutive cases and comparison with JAK2V617F mutated disease. *American journal of hematology.* 2018;93(4):E93-E6.
42. Tondeur S, Paul F, Riou J, Mansier O, Ranta D, Le Clech L, et al. Long-term follow-up of JAK2 exon 12 polycythemia vera: a French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM) study. *Leukemia.* 2021;35(3):871-5.
43. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2011;117(10):2813-6.
44. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24(9):1574-9.

45. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, Rossi E, Mannelli F, Ramundo F, et al. JAK2 V617F variant allele frequency > 50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood cancer journal*. 2021;11(12):199.
46. Yönel I, Sargın F. Polisitemia Vera: Patogenez, Teşhis Ve Tedavide Güncel Bilgiler. *Journal Of Istanbul Faculty Of Medicine*. 2015;78(3):83-91.
47. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(10):2239-41.
48. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
49. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(1):133-43.
50. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
51. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(12):3339-51.
52. GÜNEŞ AK. Hematolojik Hastalıklarda Destek Tedaviler: Akademisyen Kitabevi; 2019.
53. Pearson T, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. *Pathologie Biologie*. 2001;49(2):170-7.
54. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):176-91.
55. Szuber N, Lavu S, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, et al. Serum erythropoietin levels in essential thrombocythemia: phenotypic and prognostic correlates. *Blood cancer journal*. 2018;8(12):118.
56. Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(7 Suppl 3):S36-47.
57. Shaw G, Berg R. Beyond hemoglobin: when and how to work up possible polycythemia vera. *Clinical medicine & research*. 2020;18(1):11-20.
58. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *American journal of hematology*. 2014;89(1):52-4.
59. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *American journal of hematology*. 2014;89(6):588-90.
60. Elliott S. Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *British journal of pharmacology*. 2008;154(3):529-41.
61. Bento C, McMullin MF, Percy M, Cario H. Primary familial and congenital polycythemia. 2016.

62. Shih, Lee, See, Wang, Kuo. In vitro culture growth of erythroid progenitors and serum erythropoietin assay in the differential diagnosis of polycythaemia. *European journal of clinical investigation*. 1998;28(7):569-76.
63. JL. S. How I treat polycythemia vera. *Blood* [Internet]. 2019;134(4):341–52.
64. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(1):3.
65. Davi G, Aversa M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A, Notarbartolo A, et al. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation*. 1992;85(5):1792-8.
66. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-90.
67. King SB. The nitric oxide producing reactions of hydroxyurea. *Curr Med Chem*. 2003;10(6):437-52.
68. 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.
69. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the JAK2 V617F era. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(5):334-42.
70. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol*. 1994;52(3):134-9.
71. Tatarsky I, Sharon R. Management of polycythemia vera with hydroxyurea. *Semin Hematol*. 1997;34(1):24-8.
72. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(4 Pt 2):417-21.
73. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-70.
74. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
75. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86(3):292-301.
76. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2000;79(3):103-9.
77. Heis N, Rintelen C, Gisslinger B, Knobl P, Lechner K, Gisslinger H. The effect of interferon alpha on myeloproliferation and vascular complications in polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 1999;62(1):27-31.

78. Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, Sokol L, Prchal JF, Prchal JT. Congenital polycythemia in Chuvashia. *Blood*. 1997;89(6):2148-54.
79. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(8):2166-81.
80. Chievitz E, Thiede T. Complications and causes of death in polycythaemia vera. *Acta Med Scand*. 1962;172:513-23.
81. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
82. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi A, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
83. Tsai T-H, Yu LH-L, Yu M-S, Huang S-H, Lin AJ-H, Lee K-D, et al. Real-world patient characteristics and treatment patterns of polycythemia vera in Taiwan between 2016 and 2017: a nationwide cross-sectional study. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2023;14:20406207231179331.
84. Doğanay S, Sözmen K, Kalaça S, Ünal B. Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *Turkish Journal of Public Health*. 2012;10(2):93-115.
85. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2224-32.
86. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cillonì D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):22-33.
87. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *British journal of haematology*. 2007;138(3):354-8.
88. Nguyen E, Harnois M, Busque L, Sirhan S, Assouline S, Chamaki I, et al. Phenotypical differences and thrombosis rates in secondary erythrocytosis versus polycythemia vera. *Blood cancer journal*. 2021;11(4):75.
89. Lee M-W, Yeon S-H, Ryu H, Song I-C, Lee H-J, Yun H-J, et al. Volumetric splenomegaly in patients with polycythemia vera. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(11).
90. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green A, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *British journal of haematology*. 2005;130(2).
91. Shah Sz, Raza N, Irfan M. Frequency Of Raised Serum Lactate Dehydrogenase In Patients With Jak2 Positive Polycythemia Vera. *Journal Of Ayub Medical College Abbottabad*. 2021;33(3):447-50.
92. Öztürk Kh, Tepebaşlı My, Özbaş H, Koşar P. Polisitemia Vera Olgularında Jak2 V617f Mutasyon Sıklığı Ve Laboratuvar Bulguları İle İlişkisi. *Medical Journal Of Süleyman Demirel University*. 2021;28(4):573-7.