TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİSİTEMİA VERA'DA SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN PROGNOSTİK VE KLİNİK ETKİLERİ

DR. TUĞÇE ÖZCAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİSİTEMİA VERA'DA SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN PROGNOSTİK VE KLİNİK ETKİLERİ

DR. TUĞÇE ÖZCAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ABDULLAH HACİHANİFİOĞLU

TARİH: 13.03.2025, KARAR NO: KÜ GOKAEK-2025/06/25

2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... İ
TEŞEKKÜR ..... İİ
KISALTMALAR ..... İİİ
TABLO DİZİNİ V
ŞEKİL DİZİNİ ..... Vİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER 3
2.2 POLİSİTEMİA VERA 3
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.2.2. Tarihçe 4
2.2.3. Patogenez 5
2.2.4. Klinik 7
2.2.5. Patoloji ve Laboratuvar Bulguları 8
2.2.6. Tanı 10
2.2.7. Ayırıcı Tanı 11
2.2.8. Risk Sınıflaması 13
2.2.9. Tedavi 14
2.2.10. Prognoz 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PLANI 18
3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 19
3.3. ETİK KURUL ONAYI 19
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 20
4. BULGULAR 21
4.1. GENEL HASTA ÖZELLİKLERİ 21
4.2. TANI SONRASI TROMBOZ GELİŞEN VE GELİŞMEYEN PV HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI 25
4.3. SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN MEDYAN DEĞERİNE GÖRE GRUPLANDIRILMIŞ HASTA ÖZELLİKLERİ 31
4.4. HAYATTA OLAN VE HAYATINI KAYBEDEN PV HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI 36
4.5. MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER 42
4.6. SAĞKALIM ANALİZLERİ 47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 54
6. ÖZET 61
7. ABSTRACT 63
8. KAYNAKLAR 64
9.EKLER 76

TEŞEKKÜR

Katkı ve emekleriyle tez sürecimi şekillendiren, sabrı, iş ahlakı ve bilgisiyle örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Abdullah Hacihanifioğlu'na,**

Bilgisi ve vizyonu ile tezime önemli katkılarda bulunmuş, daimi destekçim, sevgili eşim **Dr. Bekir Cem Özcan'a,**

Hayatımı güzelleştiren, yardımsever can dostum **Dr. Rahime Gözcü'ye,** her zaman yanımda olan, asistanlığımın en güzel kazanımları **Dr. Neslihan Çelebioğlu ve Dr. İlayda Baş'a,**

Asistanlığımın zorlu süreçlerinde yanımda olan ve yol gösteren **Dr. Mahmut Peynirci** ve nezdinde tüm eş kıdemlerim ile asistan arkadaşlarıma,

Ve en değerlilerim, sevgilimi anne ve babama tüm katkıları için sonsuz teşekkür ediyor, saygılarımı sunuyorum.

Dr. Tuğçe ÖZCAN

KISALTMALAR

AAA : Yaş, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı *(Age, Absolute Neutrophil Count, Absolute Lymphocyte Count)*

ARK : Arkadaşları

ASA : Asetilsalisilik asit

CRP : C-reaktif protein

CYTO-PV : PV'de sitoredüktif tedavi çalışması *(Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera)*

DM : Diyabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECLAP : PV'de düşük doz aspirin kullanımı üzerine Avrupa işbirliği çalışması *(European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera)*

EEC : Endojen eritroid koloni

ELN : Avrupa Lösemi Ağı *(European Leukemia Net)*

EPO : Eritropoetin

EPO-R : Eritropoetin reseptörü

ESR : Eritrosit sedimantasyon hızı

ET : Esansiyel trombositemi

HCT : Hematokrit

HGB : Hemoglobin

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

HU : Hidroksiüre

ICC : Uluslararası Konsensus Sınıflandırması *(International Consensus Classification)*

IFN-γ : İnterferon gama

IL-1β : İnterlökin-1 beta

IL-12 : İnterlökin-12

IL-17A : İnterlökin-17A

ISTH : Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği

	(International Society on Thrombosis and Hemostasis)
IWG-MRT	: Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu *(International Working Group-Myeloproliferative Research and Treatment)*
JAK	: Janus kinaz
KML	: Kronik miyeloid lösemi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LYM	: Lenfosit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MI	: Miyokard infarktüsü
MIPSS-PV	: Mutasyon Bazlı Uluslararası Prognostik Model - PV
MONO	: Monosit
MPN	: Miyeloproliferatif neoplaziler
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
NEU	: Nötrofil
Peg-IFN	: Pegile interferon
PLR	: Platelet/lenfosit oranı
PLT	: Trombosit
PMF	: Primer miyelofibroz
PV	: Polisitemia vera
PVSG	: Polisitemia Vera Çalışma Grubu
P32	: Radyofosfor
RBC	: Eritrosit sayısı
RCM	: Kırmızı kan hücresi kitlesi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SII	: Sistemik inflamatuar indeks
STAT	: Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü *(Signal Transducer and Activator of Transcription)*
TIA	: Geçici iskemik atak
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
WBC	: Lökosit

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Miyeloproliferatif Neoplazilerin DSÖ 2022 Sınıflaması 3
Tablo 2. 2022 DSÖ Polisitemia Vera Tanı Kriterleri 11
Tablo 3. Eritrositozun Sınıflandırılması 12
Tablo 4. ELN 2021 Hidroksiüre İntoleransı/Direnci Kriterleri 15
Tablo 5. PV Tanılı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 21
Tablo 6. PV Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları 23
Tablo 7. PV Hastalarında Tedavi ve Komplikasyonların Dağılımı 24
Tablo 8. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 26
Tablo 9. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 28
Tablo 10. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarında Moleküler, Histopatolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması 29
Tablo 11. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarında Tedavi Özellikleri, Risk Sınıflamaları ve Tromboz Öyküsünün Karşılaştırılması 30
Tablo 12. SII Değerine Göre PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin 32
Tablo 13. SII Değerine Göre PV Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması 32
Tablo 14. SII Değerine Göre PV Hastalarının Moleküler ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması 35
Tablo 15. SII Gruplarına Göre Tedavi, Risk Sınıflaması ve Klinik Sonuçlar 35
Tablo 16. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 37
Tablo 17. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 39
Tablo 18. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Moleküler, Patolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması 40
Tablo 19. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Moleküler, Patolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması 41
Tablo 20. PV Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 43
Tablo 21. NLR Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı 44
Tablo 22. CRP Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı 45
Tablo 23. SII Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı 46
Tablo 24. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi 48
Tablo 25. CRP Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi 49
Tablo 26. SII Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi 50
Tablo 27. NLR Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi 51
Tablo 28. CRP Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi 52
Tablo 29. SII Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi 53

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Eritropoetin reseptörünün aktivasyon ve inaktivasyonu 6
Şekil 2. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı 27
Şekil 3. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre MCV ve RBC Değerlerinin Dağılımı 29
Şekil 4. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre Anagrelid ve Ruksolitinib Kullanım Oranları 31
Şekil 5. SII <1900 ve ≥1900 Olan PV Hastalarında WBC, NEU, LYM, HGB, MCV, PLT, RDW, LDH, Ferritin Değerlerinin Karşılaştırılması 34
Şekil 6. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 38
Şekil 7. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Risk Sınıflamaları ve Tromboz Öyküsünün Karşılaştırılması 42
Şekil 8. NLR ve NLR ≥5 Cut-off Değerinin ROC Analizi 44
Şekil 9. CRP ve CRP ≥5 Cut-off Değerinin ROC Analizi 46
Şekil 10. SII ve SII ≥1050 Cut-off Değerinin ROC Analizi 47
Şekil 11. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi 48
Şekil 12. CRP Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi 49
Şekil 13. SII Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi 50
Şekil 14. NLR Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi 51
Şekil 15. CRP Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi 52
Şekil 16. SII Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi 53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polisitemia vera (PV), Philadelphia kromozomu negatif klasik miyeloproliferatif neoplazmler arasında yer alan, hematopoetik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır.[1] Olguların %95'inden fazlasında Janus kinaz 2 (JAK2) mutasyonu ile ilişkili olup, bu mutasyon sonucu JAK-STAT yolunda sürekli aktivasyon meydana gelir.[2] Artmış eritrosit kitlesi, hiperviskozite, sistemik inflamasyon ve tromboz eğilimi hastalığın klinik seyrini belirleyen başlıca faktörlerdir.[3] PV, asemptomatik seyredebileceği gibi baş ağrısı, pruritus, halsizlik gibi mikrovasküler semptomlardan arteriyel ya da venöz tromboz gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar geniş bir klinik yelpazede bulgu verebilir. Tromboembolik olaylar sık görülür ve mortalite ile morbiditenin en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca zaman içerisinde sekonder miyelofibroz ya da akut lösemiye dönüşüm gelişebilir.

Hastalığın yönetiminde temel amaç, trombotik olayları önlemek ve semptomları kontrol altına almaktır. Bu nedenle tüm PV hastalarına düşük doz aspirin ve gerek duyuldukça flebotomi uygulanırken, 60 yaş üzeri ya da daha önce tromboz geçirmiş bireylerde sitoredüktif tedavi önerilmektedir.[4] Ancak mevcut standart risk sınıflamalarına ve tedavi algoritmalarına rağmen önemli sayıda hastada tromboz gelişmeye devam etmekte ve bu durum yeni prognostik belirteçlere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Son yıllarda, kolay erişilebilir ve maliyeti düşük tam kan sayımı parametrelerinden türetilen bazı indekslerin PV'deki prognostik değeri giderek daha fazla araştırılmaktadır.

Nötrofil, trombosit ve lenfosit düzeylerini bir araya getiren Sistemik İnflamatuar İndeks (SII), ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları (ark.)[5] tarafından geliştirilmiş olup, hepatosellüler karsinomun prognozunu öngörmek amacıyla kullanılmıştır. Son dönemde miyeloproliferatif hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. SII'nin artmış miyeloproliferatif aktiviteyi ve immün disregülasyonu yansıtması, bu parametreyi PV'de hem trombotik komplikasyonlar hem de sağkalım açısından potansiyel bir biyobelirteç haline getirmiştir.[6] Ancak, SII'nin PV'deki prognostik rolü halen netlik kazanmamış olup, bu alanda yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, PV hastalarında SII düzeyleri ile demografik, klinik, laboratuvar ve moleküler özelliklerin ilişkisi değerlendirilmiş; ayrıca bu parametrenin tromboz riski ve sağkalım üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmıştır. Elde edilecek bulguların, yüksek riskli hastaların erken dönemde tanımlanmasına katkı sağlaması ve tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesine ışık tutması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyeloproliferatif Neoplaziler

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoetik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 sınıflamasına göre MPN'ler; sitomorfolojik özellikler, kemik iliği biyopsisi ile fibrozis derecelendirmesi, tam kan sayımı bulguları ve bazı moleküler belirteçlerin birlikte değerlendirilmesiyle tanımlanmaktadır.[7] Klasik MPN alt tipleri arasında yer alan kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 füzyon geni pozitifliği ile karakterize edilirken; polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF) BCR-ABL1 negatif hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. DSÖ sınıflandırması ayrıca kronik nötrofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi ve sınıflandırılamayan MPN alt tiplerini de içermektedir (Tablo 1).[8]

Tablo 1. Miyeloproliferatif Neoplazilerin DSÖ 2022 Sınıflaması

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER
Kronik Miyeloid Lösemi
Polisitemia Vera
Esansiyel Trombositemi
Primer Miyelofibroz
Kronik Nötrofilik Lösemi
Kronik Eozinofilik Lösemi
Juvenil Miyelomonositik Lösemi
Sınıflandırılamayan Miyeloproliferatif Neoplaziler

2.2 Polisitemia Vera

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

PV, hematopoetik sistemin normal morfolojiye sahip eritrosit, trombosit ve lökositleri ile bunlara ait progenitör hücrelerin herhangi bir uyarı olmadan çoğalmasıyla karakterize, hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır.[1] Hastalığın temel nedeni, JAK2

genindeki mutasyonlardır, özellikle JAK2V617F varyantı, PV'nin patogenezinde kritik bir rol oynar.[9]

Hastalığın tanı yaşı ortalama 60 yaş civarındadır. Kırk yaş altında insidansı giderek düşer ve hastaların yalnızca % 10'u 40 yaş altında tanı almaktadır.[10] PV, yaşa bağlı olarak 100.000 kişide 2,5–10 oranında görülmektedir.[11] Epidemiyolojik çalışmalar, PV'nin erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygın olduğunu göstermekte olup, tanı alan hastaların yaklaşık %57'sini erkekler oluşturmaktadır.[12]

2.2.2. Tarihçe

PV tarihçesi, 19. yüzyılın sonlarına dayanır ve ilk tanımlaması 1892'de Fransız hekimi Louis Henri Vaquez'e aittir. Vaquez, 40 yaşındaki bir erkek hastada kronik siyanoz, vertigo, dispne, çarpıntı, hepatosplenomegali ve belirgin eritrositoz ile seyreden PV'yi ilk kez tanımlayan kişi olmuş ve buna "maladie de Vaquez" adını vermiştir.[13] 1903'te William Osler, PV'yi daha ayrıntılı olarak tanımlayarak, eritrositoz ve splenomegali ile hiperviskozite semptomları gösteren bir hasta grubunu açıklamıştır ve bu, Vaquez'in ilk bulgularını pekiştirmiştir.[14] 1951 yılında William Dameshek, ortak özellikler göstermeleri nedeniyle PV'yi, ET ve PMF ile birlikte miyeloproliferatif hastalıklar olarak sınıflandırmıştır.[15] Dameshek'in MPN kavramı, 2005 yılında JAK2 fonksiyon kazanımı mutasyonunun (JAK2V617F) keşfiyle genetik olarak doğrulanmıştır. Bu mutasyon, PV vakalarının yaklaşık %95'inde görülmekte olup hastalığın moleküler temelini ortaya koymaktadır.[16]

1967 yılında, Louis Wasserman'ın rehberliğinde, bu hastalığın doğal seyrini incelemek ve klinik çalışmalar tasarlayıp yürütmek amacıyla Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) kurulmuştur.[13] PVSG, hastalığın tanı kriterlerini belirlemiş olup, ilerleyen yıllarda bu kriterlerde önemli değişiklikler olmuştur. Günümüzde, DSÖ tarafından belirlenen tanı kriterleri, JAK2 mutasyonu varlığını majör kriterler arasında kabul etmektedir.[17]

PV tedavisinde flebotomi, yüzyılı aşkın süredir temel taşlardan biri olmuştur. PVSG öncesi dönemde, tedavi seçenekleri büyük ölçüde etkisiz ve potansiyel olarak zararlıydı; terapötik flebotomi dışında, iskelet radyoterapisi (1917), asetilfenilhidrazin (1918), potasyum arsenit (1933), radyofosfor (P32) (1940), kurşun asetat (1942), azot mustard

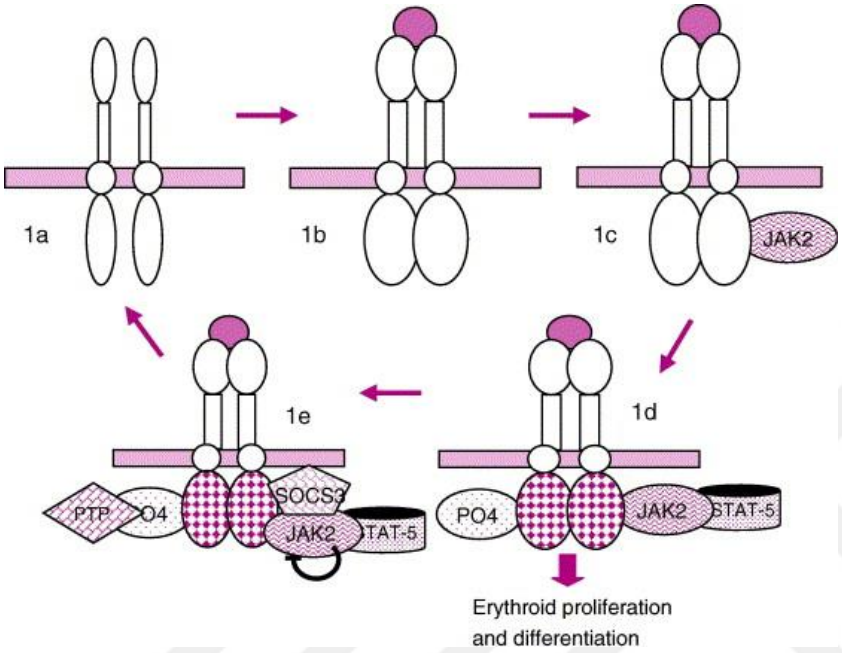
(1950), trietilen melamin (1952), pirimetamin (1954), busulfan (1958), 6-merkaptopurin (1962), pipobroman (1962), urasil mustard (1964), klorambusil (1965) ve dapson (1966) gibi ajanlar kullanılmıştır. Hidroksiüre (HU) ve melfalan ise 1970 yılında tedavi seçenekleri arasına eklenmiştir. PVSG çalışmaları**,** klorambusil ve P-32'nin lökemojenik olduğunu ve sağkalımı olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, HU'nun lökomojenite potansiyeli günümüzde halen tartışmalı bir konudur.[18]

2.2.3. Patogenez

JAK'lar, JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 olmak üzere dört izoformdan oluşan reseptör dışı tirozin kinazlardır. JAK'lar, sitokinler ve büyüme hormonu benzeri reseptörlerin dimerizasyonu sonrası otofosforilasyon yoluyla aktive olurlar. Ayrıca, G proteinine bağlı reseptörler, protein tirozin kinazlar ve hücre içi kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler aracılığıyla da aktif hale gelebilirler. JAK'ların en önemli hedeflerinden biri, Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) proteinleridir. Fosforilasyonun ardından STAT1–STAT6 izoformları dimerize olarak çekirdeğe geçer ve gen ekspresyonunu düzenler.[19] JAK/STAT sinyal yolu, metabolik süreçlerden bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve hematopoeze kadar birçok biyolojik fonksiyonun kontrolünde rol oynamaktadır.[20]

JAK2, özellikle eritropoetin (EPO) gibi büyüme faktörlerinin bağlandığı tip I homodimerik reseptörlerin sinyal iletiminde görev alır. Eritropoetinin reseptöre bağlanması, konformasyonel bir değişikliği tetikleyerek JAK2'nin aktivasyonuna yol açar. Aktive olan JAK2, hem kendisini hem de EPO reseptörünü fosforile ederek eritroid hücrelere özgü bir sinyal kaskatını başlatır. Bu süreç, eritroid hücrelerin apoptozunu engellerken, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu destekler.[21] JAK2V617F mutasyonu, JAK2 geninin 14. ekzonundaki 1849. nükleotidde guaninin timin ile yer değiştirmesi sonucu oluşan bir nokta mutasyondur. Bu değişim, JAK2 proteininin 617. kodonunda valin yerine fenilalanin yerleşmesine neden olur ve otoregülasyonun kaybıyla JAK2'nin sürekli aktif hale gelmesine yol açar. Sonuç olarak, eritropoetin reseptörü (EPO-R) gibi reseptörlerin homodimerizasyonu ile sitokinlere karşı aşırı duyarlılığa ya da sitokin bağımsız JAK-STAT sinyalleşmesine neden olur. Bu süreçte STAT5 transkripsiyon faktörü fosforile olarak çekirdeğe geçer ve proliferasyonu destekleyen genlerin

ekspresyonunu artırır. Böylece eritropoez ve diğer miyeloid hücre hatlarının aşırı çoğalması gerçekleşir.[22] JAK2V617F mutasyonu PV'de % 95, ET'de ve PMF'de % 50-60 oranında görülür.[2] JAK2V617F mutasyonu negatif PV ve idiopatik eritrositozlu bazı hastalarda JAK2 geninin ekzon 12 bölgesinde farklı mutasyonlar saptanmıştır.[23]



Şekil 1. Eritropoetin reseptörünün aktivasyon ve inaktivasyonu

PV'deki inflamatuar süreçte, JAK2V617F mutasyonuna sahip kök hücreler interlökin-1 beta (IL-1β) salgılayarak komşu mezenkimal kök hücrelerin apoptozunu tetikler ve kendilerine hayatta kalma avantajı sağlar.[24] IL-1β, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin-17A (IL-17A), interlökin-12 (IL-12) ve interferon gama (IFN-γ) gibi proinflamatuar sitokinler ise sistemik inflamasyonu artırarak hastaların genel semptomlarını şiddetlendirir.[25]

PV'de trombogenez karmaşıktır ve JAK2V617F alel yükü, hematolojik parametreler ve proinflamatuar sitokinleri içerir.[26] Özellikle JAK2'nin sürekli aktivasyonu, kolajen kaynaklı trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olur.[27] Ayrıca JAK2, endotelyal hücrelerde de eksprese edilir ve P-selektin ile von Willebrand faktör düzeylerinde artışa yol açarak trombotik riski artırabilir. Yüksek hematokrit düzeyi, arterlerde trombositleri damar duvarına yönlendirerek endotel hücreleriyle temaslarını artırırken; venöz sistemde ise kanın viskozitesindeki artış ve yavaş akım, endotelyal hasara neden olarak tromboz gelişimini tetikleyebilir.[3] Ek olarak, PV'deki inflamatuar mikrosistem içinde aktive olmuş

lökositlerin trombositlerle etkileşime girmesi, trombosit aktivasyonunu ve trombozu kolaylaştırabilir.[28]

2.2.4. Klinik

Tanı anında hastalar asemptomatik olabilir ya da mikrovasküler bozukluklara bağlı olarak baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, tinnitus, çarpıntı, göğüs ağrısı veya eritromelalji gibi semptomlar gösterebilir. Ayrıca kaşıntı, splenomegaliye bağlı erken doyma hissi ve karın ağrısı, tromboz veya kanama da klinik tabloya eşlik edebilir.[4]

Eritromelalji; distal ekstremitelerde eritem, ısı artışı ve ağrı ile karakterize, nörovasküler bir ağrı sendromudur. İntravasküler trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu gelişen arteriyel mikrosirkülasyon oklüzyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.[29] Akuajenik pruritus ise, ciltte görünür lezyonlar olmaksızın yoğun kaşıntı, batma, karıncalanma veya yanma hissi ile karakterizedir ve her sıcaklıktaki suyla temasla tetiklenebilir.[30] PV'deki pruritusun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, mast hücresi degranülasyonu; histamin, fibrinolitik faktörler, prostaglandinler veya interlökin-31 salınımı gibi mekanizmaların rol oynayabileceği öne sürülmüştür.[31]

PV'li hastaların yaklaşık üçte biri (%36) palpe edilebilir splenomegali ile, %14'ü konstitüsyonel semptomlarla ve %25'i tromboz (yüzde 15–16'sı arteriyel ve yüzde 8–13'ü venöz) veya majör kanama (%4) öyküsüyle başvurur.[10,32] PV'ye bağlı hiperviskozitenin oftalmik etkileri arasında oksipital kortekste geçici iskemik ataklar, geçici monoküler körlük, vazo-oklüziv hastalıklar ve retinal hemorajiler yer alır. Yetersiz serebral perfüzyon; halüsinasyonlar, amarozis, skotom ve hemianopsi gibi görsel semptomlara yol açabilir.[33] Fizik muayenede, konjunktival plethora ve kırmızımsı siyanoz görülebilir.[34] PV hastalarının büyük bir kısmı hipertansif olup, bu durum artmış eritrosit kitlesi ve viskozite nedeniyle kan akışkanlığının azalması ve periferik vasküler direncin artmasına bağlıdır.[35] Artan hücre yıkımı nedeniyle ürik asit seviyelerinde yükselme görülebilir, bu da gut gelişimine zemin hazırlayabilir.[36] PV'de daha nadir olmakla birlikte hepatomegali de görülebilir, özellikle hepatik venlerin tıkanmasıyla karakterize Budd-Chiari sendromu gibi komplikasyonlar da hepatomegaliye katkıda bulunabilir.[37,38] PV'de epigastrik rahatsızlık, peptik ülser ve gastroduodenal erozyonlar yüksek sıklıkta görülmektedir. PV hastalarında Helikobakter pylori enfeksiyonuna yatkınlığın artmış olması, hiperviskoziteye bağlı

mukozal kan akımında bozulma ya da artmış bazofil sayısına bağlı hiperhistaminemi, olası patogenetik mekanizmalar olarak düşünülmektedir.[39]

PV hastalarının yaklaşık %40'ında tromboz ve tromboembolik olaylar gözlenmekte olup, arteriyel ve venöz tromboz bu hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasındadır.[40] Serebrovasküler arteriyel tromboz ve miyokard enfarktüsü (MI) PV'li hastalarda en sık görülen arteriyel olaylar arasında yer alırken; derin ven trombozu, pulmoner emboli, splanknik ven trombozu en sık görülen venöz olaylar arasında saptanmıştır.[41,42] PV'de Sitoredüktif Tedavi Çalışması (CYTO-PV, 2013) ve Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplaziler Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT, 2014) tarafından yapılan analizlerde tanı sonrası yıllık tromboz insidansı sırasıyla %2.7 ve %2.6 olarak rapor edilmiştir.[43]

PV olgularının ilk 10 yılı içinde miyelofibroza dönüşüm, %10'dan daha az sıklıkla gözlenmektedir.[44] Bu evre, kemik iliğinde kolajen birikimi ile gelişen progresif fibrozis, pansitopeni ve ilerleyici splenomegali ile karakterizedir.[45] Kümülatif miyelofibrozis insidansı, hastalığın 15. yılında %5–14 arasında bildirilmektedir. Büyük çok merkezli PV hasta verilerine dayalı olarak, PV'de lösemik transformasyon oranlarının 10 yılda %2,3, 15 yılda %5,5 olduğu ve 20 yılda %10'un altında kaldığı tahmin edilmektedir.[44]

PV hastalarının yaklaşık %4'ünde majör kanama gözlenmektedir.[5] Tromboembolik komplikasyonları önlemek için kullanılan antiplatelet ve antikoagülan tedaviler, portal ven hipertansiyonuna bağlı varisler ve aşırı trombositoz nedeniyle gelişen edinsel von Willebrand sendromu da kanama riskini arttırmaktadır.[46]

2.2.5. Patoloji ve Laboratuvar Bulguları

PV'de periferik kan yaymasında genellikle normokromik, normositik eritrositler izlenir.[47] Ancak eşlik eden demir eksikliği durumunda hipokromik, mikrositer eritrositler görülebilir.[48] Lökositoz, çoğunlukla nötrofillerin baskın olduğu bir artış şeklindedir ve tabloya az sayıda metamiyelosit eşlik edebilir. Blast hücrelerinde artış beklenmez.[49] Ayrıca, trombosit sayısı genellikle artmıştır ve periferik yaymada trombosit kümelenmeleri veya dev trombositler saptanabilir. Post-polisitemik miyelofibroz gelişimi ile birlikte

dakrositler (gözyaşı damlası şeklinde eritrositler), poikilositoz ve lökoeritroblastoz gibi bulgular ortaya çıkabilir.[50]

Kemik iliği biyopsisi PV tanısında kritik bir yer tutar. PV'nin histopatolojik özelliği, eritroid prekürsörler, megakaryositler ve granülositlerde farklı derecelerde artış ile karakterize edilen panmiyeloz (tüm hücre serilerinde hiperplazi) şeklindedir. Megakaryositler belirgin pleomorfizm gösterir; bu hücreler, farklı boyutlarda olup gevşek kümeler halinde yerleşir ve genellikle olgunlaşma kusurları göstermez. Özellikle hiperlobüle çekirdeğe sahip dev megakaryositler, sitoplazma-çekirdek olgunlaşma anomalileri olmadan görülmesi nedeniyle PV için tanısal bir bulgu olarak kabul edilir. Nötrofil serisinde ise promiyelosit ve metamiyelosit artışı ile sola kayma dikkati çeker. Kemik iliğinde demir depoları genellikle azalmıştır.[51] Ayrıca, tanı anında PV hastalarının %20 ile %51'inde retikülin fibrozis (grade 1 ve üzeri) artışı bildirilmiştir.[52]

PV hastalarının yaklaşık %14–20'sinde tanı anında sitogenetik anormallikler saptanabilir. En sık karşılaşılan kromozomal değişiklikler arasında +8 (trizomi 8), +9 (trizomi 9), +1q (kromozom 1'in uzun kolunda trizomi) ve del(20q) (kromozom 20'nin uzun kolunda delesyon) yer alır. Hastalığın erken evrelerinde +8 ve +9 daha sık görülürken, ilerleyen evrelerde +1q ve del(20q) gibi anormalliklerin sıklığı artar. Özellikle kompleks karyotipler ile del(17p), TP53 kaybı ile ilişkili olup, agresif seyirli hastalık göstergesi olarak kabul edilir.[53]

PV hastalarının yaklaşık %95'inde, özellikle ekzon 14'te yer alan JAK2V617F mutasyonu gözlemlenir. Bu mutasyon, hastalığın tanısında önemli bir belirteçtir. JAK2V617F mutasyonunun yanı sıra, PV'li hastaların yaklaşık %3'ü JAK2 ekzon 12'de mutasyonlar gösterebilir. Ekzon 12 mutasyonu taşıyan hastaların kemik iliği, genellikle izole eritroid proliferasyon ve belirgin megakaryosit atipisine rağmen kümelenmenin olmaması gibi non-spesifik morfolojik özellikler sergiler.[54]

Serum eritropoetin düzeyi PV'de sıklıkla düşük bulunurken, normal serum eritropoetin düzeyi PV tanısını dışlamaz ve düşük serum eritropoetin düzeyi PV için özgül değildir.[55] Kırmızı kan hücresi kitlesi (RCM), PV ve diğer MPN'leri ayırt etmek için önemli bir parametredir.[56] RCM, genellikle kromyum-51 veya iyot-125 ile işaretlenmiş eritrositlerin

kullanıldığı radyonüklid teknikleriyle ölçülür, ancak bu yöntemler pahalıdır ve her zaman erişilebilir değildir; bu nedenle, hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Hct) seviyeleri sürekli yüksek olan hastalarda RCM ölçümü gereksiz olabilir.[57] Endojen eritroid koloni (EEC) oluşumu, birçok MPN'nin ortak özelliği olup, in vitro ortamda eritropoetin eklenmeden eritroid kolonilerin oluşumunu gösterir. EEC ölçümü PV tanısını güçlü şekilde desteklese de, teknik olarak zorlayıcı ve pahalıdır, ayrıca sadece çok sınırlı sayıda araştırma laboratuvarında mevcuttur.[55]

2.2.6. Tanı

DSÖ tarafından 2016 yılında güncellenen tanı kriterleri, PV tanısında 2008 sınıflamasına göre önemli değişiklikler getirmiştir. Bu değişikliklerin temel nedeni, retrospektif çalışmalarla fark edilen maskelenmiş PV olgularının tanınmasıdır. Bu durum, morfolojik ve genetik açıdan PV ile uyumlu olmakla birlikte, tanı için gerekli eşiğin altında kalan Hgb ve Hct değerlerine sahip hastaları tanımlar. Bu nedenle, tanı eşikleri erkekler için Hgb 16,5 g/dL ve Hct %49; kadınlar için ise Hgb 16 g/dL ve Hct %48 olarak yeniden belirlenmiştir. EPO düzeyleri korunmuş, kemik iliği biyopsisi ise minör kriter olmaktan çıkarılarak majör kriterler arasına alınmıştır; ayrıca, önceki sınıflamada yer alan EEC oluşumu testi çıkarılmıştır. Yapılan araştırmalar, tanı anındaki kemik iliği histopatolojisinin fibrotik progresyon riskini öngörebileceğini ve PV'nin sekonder polisitemi ile diğer MPN'lerden ayırt edilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak, yeni belirlenen düşük Hgb ve Hct eşiklerinin kullanımı, gereksiz tanı testlerinde artışa neden olabileceği endişesini de beraberinde getirmiştir.

PV için yeni tanı kriterleri, 2022 yılında DSÖ ve Uluslararası Konsensus Sınıflandırması (ICC) tarafından yayımlanmıştır (Tablo 2). Bu kriterler, 2016 DSÖ sınıflamasıyla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. En dikkat çekici değişikliklerden biri, 2022 DSÖ kriterlerinde RCM değerlendirmesinin tanı kriterlerinden çıkarılmış olmasıdır. Ayrıca ICC kriterlerine göre, JAK2 mutasyonu bulunan ve sürekli eritrositozu olan hastalarda (erkekler için Hgb >18,5 g/dL, Hct >%55,5; kadınlar için Hgb >16,5 g/dL, Hct >%49,5), tanı amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılması zorunlu değildir.[58]

Tablo 2. 2022 DSÖ Polisitemia Vera Tanı Kriterleri

Majör Kriterler
1. Erkeklerde Hgb >16.5 g/dL, kadınlarda Hgb > 16 g/dL ya da erkeklerde Hct > %49, kadınlarda Hct > %48 2. Kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hiperselülarite; belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositik proliferasyonla birlikte üç seride hücre artışı (panmiyeloz) 3. JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
Minör Kriterler
1. Subnormal serum EPO düzeyi
Tanı: 3 majör kriter veya ilk 2 majör kriter + minör kriter

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Eritrositoz, belirli bir popülasyon için belirlenmiş normal aralığın üzerinde Hgb konsantrasyonu ve/veya Hct seviyesinin artışı olarak tanımlanır ve altta yatan nedene bağlı olarak primer veya sekonder olarak kategorize edilir (Tablo 3).

Konjenital eritrositoz, genetik mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal bir durumdur ve primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer konjenital eritrositoz**,** nadir görülmekle birlikte EPO-R ve SH2B3 (LNK) mutasyonları gibi eritropoetin sinyal yolunu etkileyen genetik değişikliklerden kaynaklanır. Sekonder konjenital eritrositoz ise genellikle VHL, EGLN1 (PHD2), EGLN2 (PHD1) ve EPAS1 (HIF2A) mutasyonları gibi oksijen algılama mekanizmasını bozan genetik defektlerden kaynaklanır. Ayrıca, EPO geninde kazanılmış fonksiyon mutasyonları, methemoglobinemi, bisfosfogliserat mutaz eksikliği ve SLC30A10 mutasyonları da sekonder konjenital eritrositoza neden olabilir. Yeni çalışmalar, PIEZO1 mutasyonlarının idiopatik eritrositoz vakalarında görülebileceğini göstermiştir. Bu durumlar genellikle asemptomatik olup, tam kan sayımı sırasında tesadüfen tespit edilir ve özellikle genç erişkinlerde veya aile öyküsü olan hastalarda şüphelenilmelidir.

Edinsel primer eritrositozun klasik nedeni PV'dir. Edinsel sekonder eritrositozun en yaygın nedeni ise hipoksidir ve bu durum EPO ile eritrosit üretiminin artmasına yol açar.

Önemli sayıda vakada, geniş çaplı testlere rağmen eritrositoza neden olan mekanizma bulunamaz ve bu vakalar idiyopatik eritrositoz olarak adlandırılır.[58]

Tablo 3. Eritrositozun Sınıflandırılması

1. Primer eritrositoz		
Konjenital	**Edinsel**	
EPO-R mutasyonu SH2B3 (LNK) mutasyonu	Polisitemia vera	
2. Sekonder eritrositoz		
Konjenital	**Edinsel**	
VHL, EGLN1 (PHD2), EGLN2 (PHD1) ve EPAS1 (HIF2A) mutasyonları Adenozin trifosfat düzeylerinde kalıtsal artış Yüksek oksijen afinitesine sahip hemoglobinler Methemoglobinemi Bisfosfogliserat mutaz eksikliği SLC30A10 mutasyon PIEZO1 mutasyon	Santral hipoksi	Kronik akciğer hastalıkları Sağdan solda kardiyopulmoner şantlar Yüksek rakımda yaşamak Obstrüktif uyku apnesi Sigara
	Renal hipoksi	Renal arter stenozu Son dönem böbrek yetmezliği Hidronefroz Polikistik böbrek hastalığı
	EPO üreten tümörler	Serebellar hemanjioblastoma Renal hücreli

		karsinom Hepatoselüler karsinom Uterin leiomyom Feokromositoma Meninjioma
	İlaçlar	Eritropoez-stimüle edici ajanlar Androjen preparatları Testosteron Diüretikler Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri
	Diğer	Alkol kullanımı Renal transplant sonrası TEMPİ sendromu
3. İdiopatik eritrositoz		

2.2.8. Risk Sınıflaması

Tromboz, PV'nin başlıca morbidite ve mortalite nedenidir; bu nedenle en önemli prognostik faktör olarak kabul edilir.[59] Buna bağlı olarak, PV'de geleneksel risk sınıflandırması iki gruba ayrılmaktadır: 60 yaş üzeri veya tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli, her iki risk faktörüne de sahip olmayan hastalar ise düşük riskli olarak kabul edilmektedir.[60]

IWG-MRT çalışmasında**,** önceki arteriyel olaylar ve hipertansiyonun sonraki arteriyel tromboz için, önceki venöz olaylar ve 65 yaş üzeri olmanın ise venöz tromboz için prediktör olduğu gösterilmiştir.[61] Başka bir çalışmada, bu bulguları doğrulamakla birlikte hiperlipidemi ve diyabetin arteriyel olaylar için, lökositoz ve majör kanamanın ise venöz olaylar için risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur.[42] JAK2V617F mutasyonunun tromboz üzerindeki etkisini inceleyen iki çalışmadan biri, mutasyonun tromboz ile ilişkili olmadığını ancak fibrotik progresyon riskiyle bağlantılı olduğunu bulmuştur. Diğer çalışma ise, JAK2V617F alel yükü %75'in üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler olay ve sitoredüktif tedavi ihtiyacının arttığını göstermiştir. Güncel çalışmalar, PV'de venöz tromboz ile mutlak nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve JAK2V617F alel yükü arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir.[4]

2.2.9. Tedavi

PV'de başlıca tedavi hedefleri; tromboemboli riskinin azaltılması, klinik semptomların kontrolü ve miyelofibroz, lösemi gibi geç komplikasyonları önlenmesidir.[62] Tüm PV hastalarına, belirgin kontrendikasyonlar olmadıkça, hematokrit düzeyinin %45'in altına indirilmesi amacıyla düzenli aralıklarla flebotomi uygulanmalı ve günlük düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi verilmelidir.[63]

Düşük doz ASA kullanımının, majör kanama riskini artırmadan kardiyovasküler olay ve tromboz riskini azalttığı gösterilmiştir.[64] Trombosit sayısı 1000 x10^3/µL üzerinde olan hastalarda ASA kullanımı, edinilmiş von Willebrand sendromuna bağlı kanamaya yol açabilir. Böyle durumlarda ristosetin kofaktör aktivitesi bakılmalı ve aktivite %30'un altında ise ASA tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.[65,66] Sık flebotomi gereksinimi olan, flebotomiye bağlı semptomatik demir eksikliği gelişen, şiddetli kaşıntı, splenomegali ve mikrovasküler semptomları yeterince kontrol edilemeyen düşük riskli PV hastalarında da sitoredüktif ajanlar düşünülebilir.[67,68] Bu durumlarda tedavinin birincil hedefi trombozdan korunmak olmadığından, HU yerine pegile interferon (peg-IFN) tercih edilir ancak yan etkiler yakından izlenmelidir.

Yüksek riskli PV hastalarında, özellikle 60 yaş üstü bireylerde, ilk tercih edilen sitoredüktif tedavi HU olup, trombosit seviyesini kontrol altında tutacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır ancak Hct düzeyi iyi kontrol altında ise belirli bir trombosit

hedefi doğrultusunda yan etkiler pahasına HU dozunun artırılmasını önerilmemektedir.[4] Genç hastalar ve üreme çağındaki kadınlar için peg-IFN makul bir alternatif olarak değerlendirilmektedir, ancak HU'ya üstünlüğünü destekleyen kesin kanıtlar bulunmamakta ve peg-IFN'in daha sık yan etkilere neden olduğu bilinmektedir.[69] Peg-IFN kullanımını sınırlayan en önemli faktör, grip benzeri semptomlar, yorgunluk, depresyon, anksiyete gibi yaygın yan etkiler olup, hastaların %24-40'ında 1-2 yıl içinde tedavi bırakılmaktadır. Ayrıca, nötropeni (%20), otoimmün tiroit hastalıkları, hepatotoksisite ve retinopati gibi yan etkiler de görülebilir.

HU, PV tedavisinde etkili olsa da, miyelosüpresyon, gastrointestinal yan etkiler (gastrit, mukozit, hepatotoksisite, pankreatit) ve üreme sistemi üzerindeki toksisitesi nedeniyle bazı hastalarda tedavi kesintisine yol açabilir. Ayrıca, HU kullanımı deri ülserleri ve melanom dışı cilt kanseri riskini artırabilir. European Leukemia Net (ELN) 2021 kılavuzları, net ve standartlaştırılmış endikasyonlar sağlamayı amaçlayarak HU refrakterlik veya intolerans kriterlerini yeniden tanımlamıştır (Tablo 4).[70]

Tablo 4. ELN 2021 Hidroksiüre İntoleransı/Direnci Kriterleri

HU intoleransı (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
Grade 3-4 yan etki veya uzamış *grade* 2 non-hematolojik toksisite
En düşük terapötik dozda dahi gelişen hematolojik toksisite (Hgb <10 g/dL, trombosit <100 x10^3/µL, nötrofil <1 x10^3/µL)
Melanom dışı cilt kanserlerinin gelişimi
Vasküler olayların meydana gelmesi (klinik olarak anlamlı kanama veya tromboz)
HU direnci/yetersiz klinik yanıt (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
Toplam semptom skorunun ≥20 olması veya kaşıntı skorunun en az 6 ardışık ay boyunca 10 olması
Persistan trombositoz (trombosit sayısı >1000 x10^3/µL) ve/veya mikrovasküler semptomların varlığı
Semptomatik veya progresif splenomegali (dalak boyutunda, alt kostal kenarın alt sınırına göre 12 ay içerisinde ≥5 cm artış olması)

Progresif lökositoz (başlangıçta <10 x10³/μL olan hastalarda en az %100 artış olarak tanımlanır) ve/veya persistan lökositoz (≥15 x10³/μL'nin en az 3 ardışık ay boyunca devam etmesi)
Hct <%45 hedefini sağlamak amacıyla bir yıl içinde ≥6 defa flebotomi ihtiyacı

HU'ya refrakter veya intoleran PV hastalarında, 65 yaş altındaki bireyler için peg-IFN, daha ileri yaş grubu için ise busulfan tercih edilmektedir. Ancak, bu yaklaşımı destekleyen kesin kontrollü kanıtlar bulunmamaktadır. Busulfan, 2–4 mg/gün dozunda başlanır ve hematolojik toksisite geliştiğinde tedavi geçici olarak durdurulup, ardından düşük dozla devam edilir.[71]

Ruksolitinib (JAK1/2 inhibitörü), Hct kontrolü, dalak boyutlarında azalma ve semptomların hafifletilmesinde gösterdiği etkinlik nedeniyle, HU refrakter veya intoleran PV hastalarının ikinci veya daha ileri basamak tedavisi için onaylanmıştır. Ruksolitinib tedavisi sırasında melanom dışı cilt kanserleri ve enfeksiyonlar (özellikle herpes zoster) ortaya çıkabilmektedir.[72]

Anagrelid, yalnızca trombosit üretimini azaltmaktadır. Bu nedenle PV tedavisinde monoterapi olarak uygun değildir.[73] Anagrelid'in ile düşük doz ASA ile kombinasyonu kanama riskini artırabilir.[74]

Venöz trombozu olan PV hastalarında sitoredüktif tedaviye ek olarak sistemik antikoagülasyon önerilirken, bazı durumlarda arteriyel tromboz riskini azaltmak amacıyla düşük doz aspirin eklenebilir. Direkt oral antikoagülanların etkinliği ise hala araştırılmaktadır.[75]

2.2.10. Prognoz

PV'de sağkalımı belirleyen en önemli faktör yaştır. Mayo Klinik verilerine göre, 40 yaş altı hastalarda medyan sağkalım 37 yıl, 41-60 yaş grubunda 22 yıl ve 60 yaş üstünde 10 yıl olarak bulunmuştur.[76] Uluslararası 1545 PV hastasını içeren bir çalışmada, yaş bağımsız sağkalım risk faktörleri arasında lökositoz, venöz tromboz ve anormal karyotip olduğu

gösterilmiştir. Aynı çalışmada, lösemik dönüşüm riski 10 yılda %2,3, 15 yılda %5,5 olup, risk faktörleri arasında ileri yaş, anormal karyotip, lökositoz ve pipobroman veya P32, klorambusil ile tedavi öyküsü yer almaktadır; ancak HU veya busulfan ile tedavi risk faktörü olarak gösterilmemiştir.[10] Başka çalışmalarda JAK2V617F alel yükünün %50'nin üzeri olması, tanı anında kemik iliği fibrozunun varlığı ve persistan lökositoz fibrotik dönüşüm riskini artıran faktörler olarak tanımlanmıştır.[52]

Daha yeni çalışmalar, PV'de anormal karyotip, lökositoz ve JAK2 dışı mutasyonların (SRSF2, IDH2 gibi) sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermiştir.[76] Yeni nesil dizileme analizleri, PV hastalarının %50'sinden fazlasında JAK2 dışı mutasyonlar bulunduğunu ve bunlar arasında TET2 (%18), ASXL1 (%15) ve SH2B3 (%3**)** mutasyonlarının en yaygın olduğunu ortaya koymuştur.[77,78] Bu bulgular, Mutasyon Bazlı Uluslararası Prognostik Model-PV (MIPSS-PV) geliştirilmesine yol açmış ve hastalar yaş, lökositoz, tromboz öyküsü ve SRSF2 mutasyonuna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmıştır; yüksek risk grubunda medyan sağkalım yalnızca 3,2 yıl olarak hesaplanmıştır.[75]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Planı

Bu çalışma, retrospektif tasarımlı olup, 1 Ocak 2006 – 1 Şubat 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üzerindeki PV tanılı hastalar, Kocaeli Üniversitesi *Nucleus* sistemi, arşiv kayıtları ve poliklinik dosyaları üzerinden taranarak değerlendirilmiştir. Toplamda 191 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara ait tanı yaşı ve cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), hiperviskozite semptomları (pruritus, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozukluğu, tinnitus, halsizlik, eritromelalji), konstitüsyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), splenomegali varlığı ve tanı anı dalak boyutları, JAK2V617F mutasyon durumu ve uygulanan tedaviler incelenmiştir. Sigara kullanımı sorgulamasında hem aktif içiciler hem de daha önce sigara içmiş bireyler değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Laboratuvar parametreleri arasında lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MONO), eritrosit sayısı (RBC), trombosit (PLT), HGB, HCT, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), vitamin B12, ferritin ve eritropoetin (EPO) düzeyleri yer almaktadır. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamatuar indeks (SII) değerleri elde edilmiştir. SII, NEU x PLT / LYM formülü ile hesaplanmıştır.

Tanı amacıyla yapılan kemik iliği biyopsisinde hiperselülarite varlığı ve retikülin fibrozis derecesi, arteriyel ve venöz tromboz öyküsü, majör kanama öyküsü, miyelofibrozise progresyon ve lösemik dönüşüm bilgileri de değerlendirilmiştir. Majör kanama, *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) kriterlerine göre tanımlanmış olup; gastrointestinal, intraartiküler, serebrovasküler, retroperitoneal veya iç

organ kanamaları ile hastaneye yatış gerektiren, tıbbi müdahale yapılan ya da mortalite ile sonuçlanan kanamalar olarak kabul edilmiştir.

Risk sınıflandırması hem ELN hem de AAA (*Age, Absolute Neutrophil Count, Absolute Lymphocyte Count*) risk modellerine göre yapılmıştır. ELN sınıflamasında, 60 yaş üzeri olmak veya tromboz öyküsünün bulunması yüksek risk kriteri olarak değerlendirilmiş; bu özelliklerden hiçbirine sahip olmayan hastalar düşük risk grubuna dahil edilmiştir. AAA modeline göre 70 yaş üzeri hastalara 4 puan, 50–70 yaş arası hastalara 2 puan, NEU > 8 $x10^3/\mu L$ ve LYM < 1,7 $x10^3/\mu L$ olması durumunda 1'er puan verilmiştir. Toplam puanlara göre düşük risk (0–1 puan), orta-1 risk (3 puan), orta-2 risk (4 puan) ve yüksek risk (5–6 puan) grupları oluşturulmuştur.

Genel sağkalım süresi, tanı tarihi ile ölüm tarihi veya son takip tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. Hastalıksız sağkalım ise, tanı tarihinden itibaren tromboz gelişimine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:
1) 18 yaş ve üzeri PV'li hasta grubu
2) Tanı anındaki HGB, HCT, EPO düzeyi, JAK2 mutasyon analizi ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları göz önüne alınarak PV tanısı almış olmak
Dışlanma kriterleri:
1) Başka bir hastalığa bağlı veya konjenital polisitemi tanısı almış olmak
2) Tanı anında aktif enfeksiyon belirtileri olan, eş zamanlı malignite ve/veya otoimmün hastalığı bulunan, steroid ve/veya immünsüpresan ve/veya immünmodülatör ilaç kullanan hastalar

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 13.03.2025 tarih ve 2025/122 proje numarası ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Dağılımı normal olan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi; normal dağılmayan sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Fisher'ın kesin olasılık testi uygulanmıştır. Etki büyüklüğü ve eşik değer (*cut-off*) ROC analizi ile belirlenmiştir. Mortalite ile ilişkili değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Tüm analizler SPSS 28.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Hasta Özellikleri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2006 – 1 Şubat 2025 tarihleri arasında PV ile takip edilen 191 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 119'u (%62,3) erkek, 72'si (%37,7) kadındı; erkek/kadın oranı 1,6 olarak saptandı. Tanı anındaki ortalama yaş 56,1 ± 13,6 yıl, medyan yaş ise 58 yıl idi. ELN risk sınıflamasına göre hastaların %46,1'i (n=88) düşük risk, %53,9'u (n=103) yüksek risk grubundaydı. AAA risk modeline göre ise hastaların %29,3'ü (n=56) düşük risk, %47,1'i (n=90) orta-1 risk, %14,1'i (n=27) orta-2 risk ve %9,4'ü (n=18) yüksek risk grubundaydı. Medyan takip süresi 70 ay (0,2 – 232,1) olarak hesaplandı (Tablo 5).

Kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde, 89 hastanın (%46,6) sigara kullandığı, 102 hastada (%53,4) HT, 45'inde (%23,6) DM ve 34'ünde (%17,8) HL olduğu görüldü (Tablo 5).

Semptomatik hastalar arasında en sık görülen semptom pruritus (%34) idi. Bunu sırasıyla baş ağrısı (%26,7), tinnitus (%22), halsizlik (%14,7), baş dönmesi (%12), eritromelalji (%8,9), görme bozukluğu (%5,2) izledi. Konstitüsyonel semptomlar ise hastaların %6,3'ünde gözlendi (Tablo 5).

Hastaların dalak boyutları incelendiğinde, 111 hastada (%58,1) splenomegali tespit edildi. Bu hastalarda medyan dalak boyutu 151,5 mm (125–240) olarak ölçüldü (Tablo 5).

Tablo 5. PV Tanılı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Tanı Yaşı		19 - 88	58	56,1 ± 13,6
Cinsiyet	Erkek			119 62,3%
	Kadın			72 37,7%
Sigara Kullanımı	(-)			102 53,4%
	(+)			89 46,6%
Ek Hastalıklar				
HT				102 53,4%

DM			45	23,6%
HL			34	17,8%
Hiperviskozite Semptomları				
Pruritus			65	34%
Baş Ağrısı			51	26,7%
Tinnitus			42	22%
Halsizlik			28	14,7%
Baş Dönmesi			23	12%
Eritromelalji			17	8,9%
Görme Bozukluğu			10	5,2%
Konstitüsyonel Semptomlar	(-)		179	93,7%
	(+)		12	6,3%
Splenomegali	(-)		80	41,9%
	(+)		111	58,1%
Dalak Boyutu (mm)		125 - 240	151,5	158 ± 25
ELN	Düşük Risk		88	46,1%
	Yüksek Risk		103	53,9%
AAA	Düşük Risk		56	29,3%
	Orta-1 Risk		90	47,1%
	Orta-2 Risk		27	14,1%
	Yüksek Risk		18	9,4%
Takip Süresi (Ay)		0,2 - 232,1	70	82 ± 59,6

Tanı anındaki laboratuvar verilerine göre; medyan WBC düzeyi 10,8 x10³/µL (5–36,4), medyan NEU düzeyi 7,5 x10³/µL (3,3–32,6), medyan LYM düzeyi 2 x10³/µL (0,7–4,7), medyan MONO düzeyi 0,6 x10³/µL (0–5,4) idi. Medyan PLT sayısı 484 x10³/µL (129,8–1543,5), RDW %18,1 (11,7–55,9), HGB 17,7 g/dL (14,1–24,2), HCT %53,4 (43,4–68,3) ve MCV 81 fL (53–114) olarak belirlendi. RBC medyan 6,6 x10⁶/µL (4,6–11,3) idi. Medyan ürik asit düzeyi 6,1 mg/dL, LDH 257 U/L, CRP 2,4 mg/L, ESR 2 mm/h ve vitamin B12 düzeyi 313 ng/L idi. Ferritin medyan değeri 18,7 µg/L, EPO düzeyi ise 2,7 IU/L olarak tespit edildi. NLR medyan 3,7, PLR ise medyan 224 idi. SII için medyan değer 1884,4 olarak bulundu. Hastaların %72,8'inde SII >1050 idi (Tablo 6).

JAK2V617F mutasyonu 166 hastada (%86,9) pozitif olarak saptandı. Tanı aşamasında 68 hastaya (%35,6) kemik iliği biyopsisi yapılmış, bu biyopsilerde 19 hastada (%27,9) retikülin fibrozisi saptanmazken, 40 hastada (%58,8) Grade 1 ve 9 hastada (%13,2) Grade 2 düzeyinde retikülin fibrozisi tespit edilmiştir. Ayrıca 46 hastada (%67,6) hiperselülarite mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. PV Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
WBC (x10³/µL)		5 - 36,4	10,8	12,2 ± 4,9
NEU (x10³/µL)		3,3 - 32,6	7,5	8,8 ± 4,5
LYM (x10³/µL)		0,7 - 4,7	2	2,2 ± 0,8
MONO (x10³/µL)		0 - 5,4	0,6	0,7 ± 0,5
HGB (g/dL)		14,1 - 24,2	17,7	17,8 ± 1,5
HCT (%)		43,4 - 68,3	53,4	54 ± 4,5
PLT (x10³/µL)		129,8 - 1543,5	484	497,6 ± 227,9
RDW (%)		11,7 - 55,9	18,1	19,3 ± 6,3
RBC (x10⁶/µL)		4,6 - 11,3	6,6	6,7 ± 0,9
MCV (fL)		53 - 114	81	80,7 ± 10
NLR		1,4 - 24,8	3,7	4,6 ± 3,2
NLR	≤5			133 69,6%
	>5			58 30,4%
PLR		46,1 - 670,2	224	252 ± 132,9
Ürik Asit (mg/dL)		1,8 - 11,9	6,1	6,3 ± 1,8
LDH (U/L)		143 - 1690	257	295,9 ± 158,8
CRP (mg/L)		0,1 - 57,2	2,4	5,2 ± 8,1
CRP	≤5			114 59,7%
	>5			43 22,5%
	Bilgi Yok			34 17,8%
ESR (mm/h)		1 - 30	2	4,1 ± 4,2
Vitamin B12 (ng/L)		78 - 1500	313	415,6 ± 266,3
Ferritin (µg/L)		2,3 - 510,5	18,7	53,2 ± 80,8
EPO (IU/L)		0 - 61	2,7	5,1 ± 7,5
SII		318,6 - 12820,6	1884,4	2380,1 ± 2106,1
SII	≤1050			52 27,2%
	>1050			139 72,8%
JAK2V617F	(-)			25 13,1%
	(+)			166 86,9%
Kemik İliği Biyopsisi	(-)			123 64,4%
	(+)			68 35,6%
Retikülin Fibrozis	Yok			19 27,9%
	Grade I			40 58,8%
	Grade II			9 13,2%
Hiperselülarite	(-)			22 32,4%
	(+)			46 67,6%

Komplikasyonlar incelendiğinde, hastaların 12'sinde (%6,3) majör kanama görülmüştür. Tanı öncesinde 35 hasta (%18,3) tromboz geçirmiş olup, takip sürecinde ise 22 hastada (%11,5) tromboz gelişmiştir (Tablo 7).

Hastaların 43'ünde (%22,5) arteriyel, 16'sında (%8,3) venöz tromboz geliştiği saptandı. Arteriyel trombozların dağılımına bakıldığında; 22 hastada (%11,5) serebral infarkt, 14 hastada (%7,3) MI, 3 hastada (%1,6) periferik arteriyel tromboz, 3 hastada (%1,6) geçici iskemik atak (TIA) ve 3 hastada (%1,6) splenik infarkt tespit edilmiştir. Venöz trombozların dağılımına bakıldığında ise 7 hastada (%3,7) portal ven trombozu, 5 hastada (%2,6) derin ven trombozu, 3 hastada (%1,6) mezenterik ven trombozu, 2 hastada (%1,0) pulmoner emboli, 2 hastada (%1,0) yüzeyel ven trombozu, 1 hastada (%0,5) hepatik ven trombozu, 1 hastada (%0,5) splenik ven trombozu, 1 hastada (%0,5) serebral sinüs trombozu ve 1 hastada (%0,5) retinal ven trombozu saptanmıştır (Tablo 7).

Hastaların 19'unda (%9,9) miyelofibroza progresyon gelişmiş, 3 hastada (%1,6) lösemik dönüşüm gerçekleşmiştir (Tablo 7).

Takip süresince hastaların 166'sına (%86,9) flebotomi uygulandığı saptandı. Antiagregan tedavi alan hasta sayısı 180 (%94,2) idi. HU tedavisi alan hasta sayısı 115 (%60,2) olup, 35 hastaya (%18,3) HU verilmediği ve 41 hastada (%21,5) tedavi değişikliği yapıldığı belirlendi. Peg-IFN tedavisi hastaların %1'inde (n=2) devam etmekteyken, %3,1'inde (n=6) sonlandırılmıştı. Anagrelid tedavisi %3,1 hastada devam ederken, aynı oranda hastada kesilmişti. Ruksolitinib tedavisi %9,4 hastada (n=18) devam etmekteydi, %3,7'sinde (n=7) ise sonlandırılmıştı (Tablo 7).

Tablo 7. PV Hastalarında Tedavi ve Komplikasyonların Dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Flebotomi	(-)			25	13,1%
	(+)			166	86,9%
Antiagregan Tedavi	(-)			11	5,8%
	(+)			180	94,2%
Hidroksiüre	(-)			35	18,3%
	Tedavi Değişikliği			41	21,5%
	(+)			115	60,2%
Peg-IFN	(-)			183	95,8%
	Tedavi Değişikliği			6	3,1%

	(+)	2	1%
Anagrelid	(-)	179	93,7%
	Tedavi Değişikliği	6	3,1%
	(+)	6	3,1%
Ruksolitinib	(-)	166	86,9%
	Tedavi Değişikliği	7	3,7%
	(+)	18	9,4%
Arteriyel Tromboz			
Serebral İnfarkt		22	11,5%
MI		14	7,3%
Periferik Arteriyel Tromboz		3	1,6%
TIA		3	1,6%
Splenik İnfarkt		3	1,6%
Venöz Tromboz			
Portal Ven Trombozu		7	3,7%
Derin Ven Trombozu		5	2,6%
Mezenterik Ven Trombozu		3	1,6%
Pulmoner Emboli		2	1%
Yüzeyel Ven Tromboz		2	1%
Hepatik Ven Trombozu		1	0,5%
Splenik Ven Trombozu		1	0,5%
Serebral Sinüs Trombozu		1	0,5%
Retinal Ven Trombozu		1	0,5%
Tanı Öncesi Tromboz	(-)	156	81,7%
	(+)	35	18,3%
Tanı Sonrası Tromboz	(-)	169	88,5%
	(+)	22	11,5%
Majör Kanama	(-)	179	93,7%
	(+)	12	6,3%
Miyelofibrozis	(-)	172	90,1%
	(+)	19	9,9%
Lösemi	(-)	188	98,4%
	(+)	3	1,6%

4.2. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarının Karşılaştırılması

Çalışmamızda tanı sonrası tromboz gelişmeyen (n=169) ve gelişen (n=22) PV hastalarının klinik ve demografik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 8).

Tanı anındaki yaş ortalaması, tromboz gelişmeyen grupta 55,4 ± 13,5 yıl iken; tromboz gelişen grupta 61,3 ± 13,2 yıl olarak belirlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış, erkek hasta oranı tromboz gelişmeyen grupta %63,9, tromboz gelişen grupta ise %50 olarak bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 8).

Sigara kullanımı açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05). Ancak HT oranı, tromboz gelişen hastalarda (%77,3), tromboz gelişmeyen hastalara (%50,3) göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). DM ve HL oranları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8, Şekil 2).

Hiperviskozite semptomları (pruritus, eritromelalji, baş ağrısı, görme bozukluğu, baş dönmesi, tinnitus, halsizlik) ve konstitüsyonel semptomlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

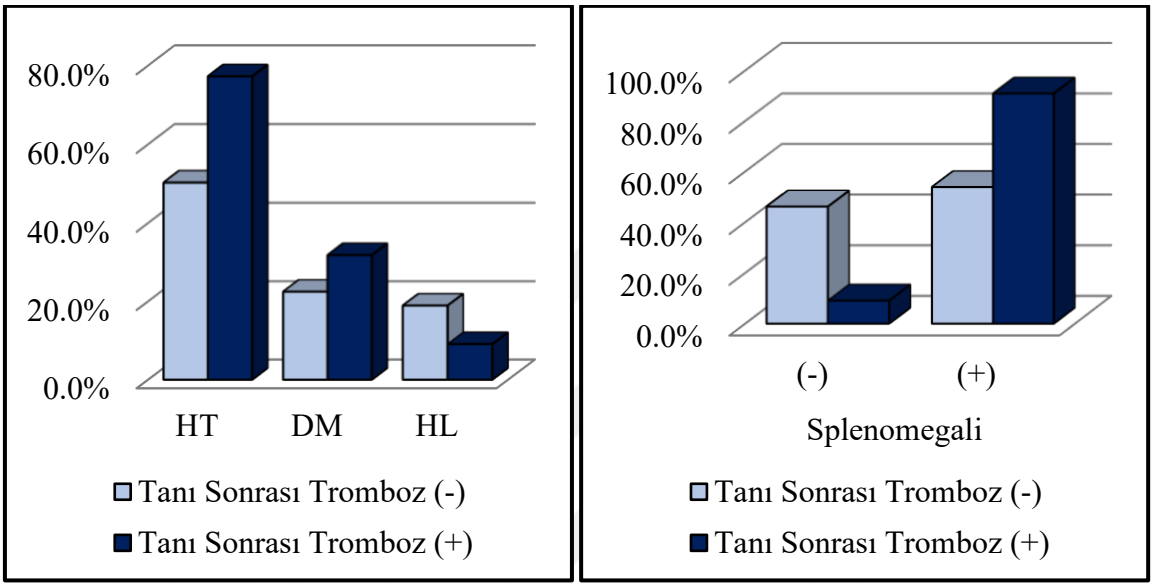
Tanı sonrası tromboz gelişen hastaların %90,9'unda (n=20), tromboz gelişmeyen hastaların ise %53,8'inde (n=91) splenomegali izlenmiştir. Tromboz gelişen grupta splenomegali oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 8, Şekil 2).

Tablo 8. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Tanı Sonrası Tromboz (-) (n=169)			Tanı Sonrası Tromboz (+) (n=22)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Tanı Yaşı		55,4 ± 13,5		57	61,3 ± 13,2		61,5	0,056	t
Cinsiyet	Erkek	108	63,9%		11	50%		0,206	X^2
	Kadın	61	36,1%		11	50%			
Sigara Kullanımı	(-)	90	53,3%		12	54,5%		0,909	X^2
	(+)	79	46,7%		10	45,5%			
Ek Hastalıklar									
HT		85	50,3%		17	77,3%		***0,017***	X^2
DM		38	22,5%		7	31,8%		0,332	X^2
HL		32	18,9%		2	9,1%		0,256	X^2
Hiperviskozite Semptomları									
Pruritus		56	33,1%		9	40,9%		0,469	X^2
Eritromelalji		16	9,5%		1	4,5%		0,698	X^2
Baş Ağrısı		44	26%		7	31,8%		0,564	X^2
Görme Bozukluğu		7	4,1%		3	13,6%		0,093	X^2

Baş Dönmesi		19	11,2%	4	18,2%	0,347	X^2
Tinnitus		38	22,5%	4	18,2%	0,647	X^2
Halsizlik		23	13,6%	5	22,7%	0,255	X^2
Konstitüsyonel Semptomlar	(-)	160	94,7%	19	86,4%	0,147	X^2
	(+)	9	5,3%	3	13,6%		
Splenomegali	(-)	78	46,2%	2	9,1%	***0,001***	X^2
	(+)	91	53,8%	20	90,9%		

[t] Bağımsız örneklem t test / [X²] Ki-kare test (Fischer test)



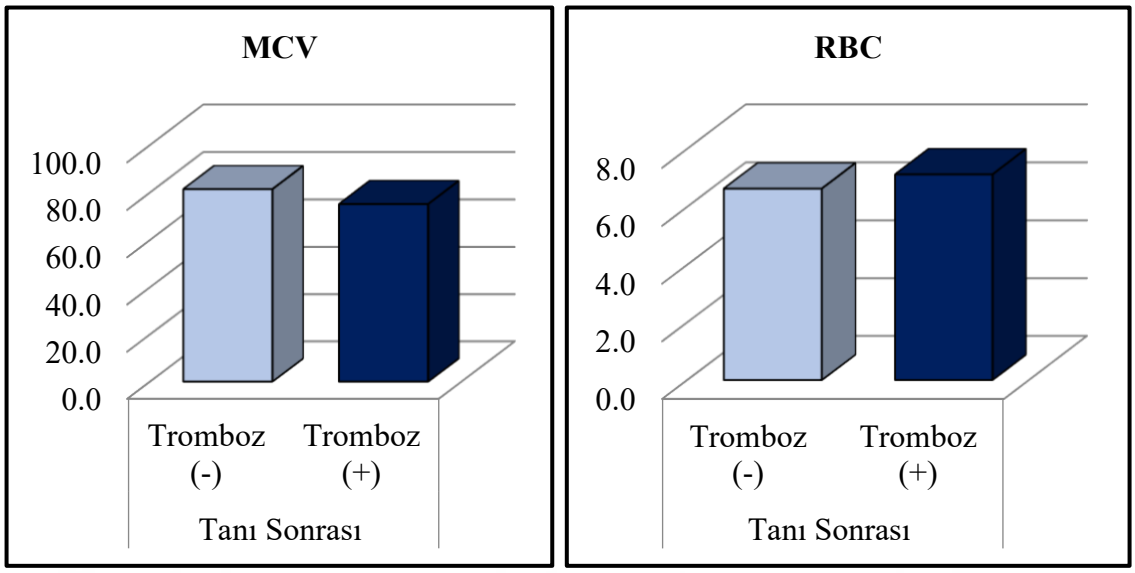
Şekil 2. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı

Dalak boyutu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). WBC, NEU, LYM, MONO, HGB, HCT, PLT, RDW, NLR, PLR, ürik asit, LDH, CRP, ESR, vitamin B12, ferritin, EPO ve SII değerleri açısından da anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9). Buna karşın, tromboz gelişen grupta RBC medyan değeri 6,8 $x10^6/\mu L$ olup, tromboz gelişmeyen gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca MCV değeri tromboz gelişen hastalarda 75,1 ± 8,7 fL iken, gelişmeyen grupta 81,4 ± 9,9 fL olarak belirlenmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 9, Şekil 3).

Tablo 9. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Tanı Sonrası Tromboz (-) (n=169)		Tanı Sonrası Tromboz (+) (n=22)		p	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Dalak Boyutu (mm)	158,7 ± 26,5	150,5	155,1 ± 16,4	158	0,957	m
WBC (x10³/µL)	12,1 ± 5	10,5	12,7 ± 3,7	13,3	0,213	m
NEU (x10³/µL)	8,7 ± 4,7	7,4	9,4 ± 3,4	10	0,152	m
LYM (x10³/µL)	2,2 ± 0,8	2	2,1 ± 0,7	2,1	0,997	m
MONO (x10³/µL)	0,7 ± 0,5	0,6	0,7 ± 0,2	0,6	0,949	m
HGB (g/dL)	17,8 ± 1,5	17,7	17,6 ± 1,3	17,7	0,501	m
HCT (%)	54 ± 4,6	53,3	54,4 ± 4	54	0,747	m
PLT (x10³/µL)	494,3 ± 234,1	469	522,6 ± 175,6	505,5	0,431	m
RDW (%)	19 ± 6	18,1	21 ± 8,6	19,2	0,194	m
RBC (x10⁶/µL)	6,6 ± 0,9	6,5	7,1 ± 0,8	6,8	***0,024***	m
MCV (fL)	81,4 ± 9,9	82,3	75,1 ± 8,7	76,9	***0,005***	t
NLR	4,6 ± 3,4	3,6	4,7 ± 2,1	4,5	0,187	m
PLR	250,6 ± 135,8	222,7	262,6 ± 111	254,3	0,488	m
Ürik Asit (mg/dL)	6,2 ± 1,9	6,1	6,6 ± 1,6	6	0,331	m
LDH (U/L)	286,2 ± 119,9	253	370,4 ± 326,3	296	0,341	m
CRP (mg/L)	5,3 ± 8,4	2,4	3,8 ± 5	2,6	0,518	m
ESR (mm/h)	4 ± 4	2	4,6 ± 5,4	2	0,617	m
Vitamin B12 (ng/L)	411,7 ± 271,9	306	452,3 ± 211,5	446	0,232	m
Ferritin (µg/L)	54,7 ± 82,3	18,8	40,1 ± 66,7	14,2	0,518	m
EPO (IU/L)	4,9 ± 6,9	2,8	6,4 ± 12	2,2	0,479	m
SII	2377,7 ± 2204,2	1849,9	2398,7 ± 1123,5	2448,4	0,175	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-Whitney u test



Şekil 3. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre MCV ve RBC Değerlerinin Dağılımı

JAK2V617F mutasyonu ve majör kanama oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, kemik iliği biyopsisinde retikülin fibrozisi, hiperselülarite varlığı ve lösemik dönüşüm oranları açısından da gruplar arasında fark izlenmemiştir. Ancak miyelofibroza progresyon oranı, tromboz gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarında Moleküler, Histopatolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

		Tanı Sonrası Tromboz (-) (n=169)		Tanı Sonrası Tromboz (+) (n=22)		p	
		n	%	n	%		
JAK2V617F	(-)	24	14,2%	1	4,5%	0,207	X^2
	(+)	145	85,8%	21	95,5%		
Kemik İliği Biyopsisi	(-)	109	64,5%	14	63,6%	0,937	X^2
	(+)	60	35,5%	8	36,4%		
Retikülin Fibrozis	Yok	17	28,3%	2	25%	0,844	X^2
	Grade I	35	58,3%	5	62,5%		
	Grade II	8	13,3%	1	12,5%		
Hiperselülarite	(-)	20	33,3%	2	25%	0,636	X^2
	(+)	40	66,7%	6	75%		
Miyelofibrozis	(-)	156	92,3%	16	72,7%	***0,004***	X^2
	(+)	13	7,7%	6	27,3%		

Lösemi	(-)	166	98,2%	22	100%	1,000	X^2
	(+)	3	1,8%	0	0%		
Majör Kanama	(-)	158	93,5%	21	95,5%	1,000	X^2
	(+)	11	6,5%	1	4,5%		

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

Flebotomi, antiagregan tedavi, HU ve peg-IFN kullanım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p> 0,05). Ancak anagrelid ve ruksolitinib kullanım oranları, tanı sonrası tromboz gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 11, Şekil 4).

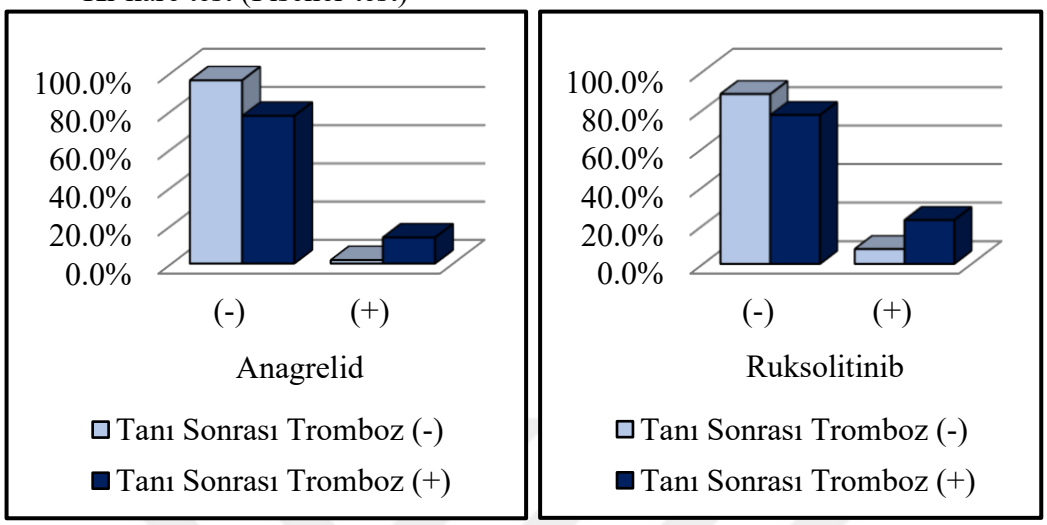
ELN risk sınıflamasına göre, tromboz gelişen hastaların tamamı yüksek risk grubunda yer alırken, tromboz gelişmeyen grubun %52,1'i düşük riskliydi (p<0,05). Öte yandan, AAA risk sınıflaması ve tanı öncesi tromboz varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Tanı Sonrası Tromboz Gelişen ve Gelişmeyen PV Hastalarında Tedavi Özellikleri, Risk Sınıflamaları ve Tromboz Öyküsünün Karşılaştırılması

		Tanı Sonrası Tromboz (-) (n=169)		Tanı Sonrası Tromboz (+) (n=22)		p	
		n	%	n	%		
Flebotomi	(-)	25	14,8%	0	0%	0,053	X^2
	(+)	144	85,2%	22	100%		
Antiagregan	(-)	10	5,9%	1	4,5%	1,000	X^2
	(+)	159	94,1%	21	95,5%		
Hidroksiüre	(-)	34	20,1%	1	4,5%	0,163	X^2
	(+)	103	60,9%	12	54,5%		
Peg-IFN	(-)	165	97,6%	18	81,8%	0,195	X^2
	(+)	1	0,6%	1	4,5%		
Anagrelid	(-)	162	95,9%	17	77,3%	***0,018***	X^2
	(+)	3	1,8%	3	13,6%		
Ruksolitinib	(-)	149	88,2%	17	77,3%	***0,029***	X^2
	(+)	13	7,7%	5	22,7%		
ELN	Düşük Risk	88	52,1%	0	0%	***0,000***	X^2
	Yüksek Risk	81	47,9%	22	100%		
AAA	Düşük Risk	52	30,8%	4	18,2%	0,102	X^2
	Orta-1 Risk	79	46,7%	11	50%		
	Orta-2 Risk	25	14,8%	2	9,1%		

	Yüksek Risk	13	7,7%	5	22,7%	
Tanı Öncesi Tromboz	(-)	137	81,1%	19	86,4%	0,546 X^2
	(+)	32	18,9%	3	13,6%	

X^2 Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 4. Tanı Sonrası Tromboz Durumuna Göre Anagrelid ve Ruksolitinib Kullanım Oranları

4.3. Sistemik İnflamatuar İndeksin Medyan Değerine Göre Gruplandırılmış Hasta Özellikleri

Hastalar, medyan SII değerine göre iki gruba ayrılmış olup, bu gruplar demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve sağkalım verileri açısından karşılaştırıldı.

Her iki grup arasında yaş ve tanı yaşı ortalamaları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, SII ≥1900 grubunda kadın hasta oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Sigara kullanımı ile HT, DM ve HL gibi kardiyovasküler risk faktörleri her iki grupta benzer dağılım göstermiş, anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Semptomatik değerlendirmede, SII ≥1900 grubunda pruritus sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer hiperviskozite semptomları (eritromelalji, baş ağrısı, görme bozukluğu, baş dönmesi, tinnitus, halsizlik) ve konstitüsyonel semptomlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Splenomegali, SII ≥1900 grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. SII Değerine Göre PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin

		SII <1900 (n:96)			SII ≥1900 (n:95)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medy		
Tanı Yaşı		56 ± 14,7		57	56,2 ± 12,3		58	0,911	t
Cinsiyet	Erkek	70	72,9%		49	51,6%		***0,002***	X^2
	Kadın	26	27,1%		46	48,4%			
Sigara Kullanımı	(-)	45	46,9%		57	60%		0,069	X^2
	(+)	51	53,1%		38	40%			
Ek Hastalıklar									
HT		48	50%		54	56,8%		0,343	X^2
DM		24	25%		21	22,1%		0,637	X^2
HL		22	22,9%		12	12,6%		0,063	X^2
Hiperviskozite									
Pruritus		41	42,7%		24	25,3%		***0,011***	X^2
Eritromelalji		5	5,2%		12	12,6%		0,072	X^2
Baş Ağrısı		22	22,9%		29	30,5%		0,235	X^2
Görme Bozukluğu		7	7,3%		3	3,2%		0,200	X^2
Baş Dönmesi		13	13,5%		10	10,5%		0,522	X^2
Tinnitus		26	27,1%		16	16,8%		0,088	X^2
Halsizlik		12	12,5%		16	16,8%		0,396	X^2
Konstitüsyonel Semptomlar	(-)	89	92,7%		90	94,7%		0,593	X^2
	(+)	7	7,3%		5	5,3%			
Splenomegali	(-)	51	53,1%		29	30,5%		***0,002***	X^2
	(+)	45	46,9%		66	69,5%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [X^2] Ki-kare test

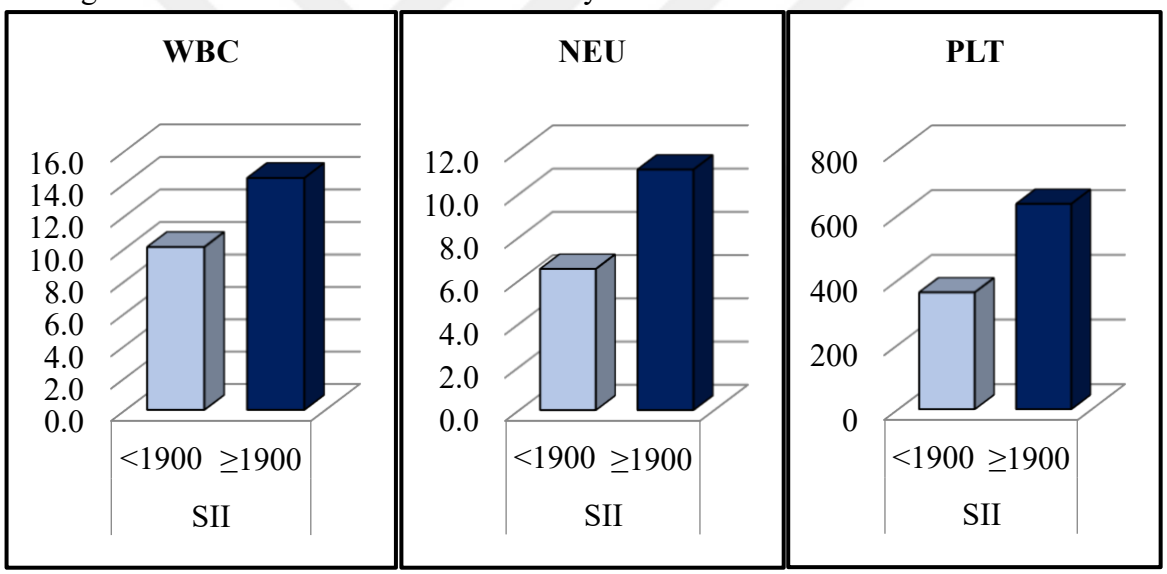
Dalak boyutu medyan değerleri benzer olup, istatistiksel fark izlenmemiştir (p>0,05). SII ≥1900 grubunda WBC, NEU, PLT, RDW ve LDH değerleri anlamlı olarak daha yüksek; LYM, HGB, MCV ve ferritin değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,05). MONO, HCT, RBC, ürik asit, CRP, ESR, vitamin B12 ve EPO değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13, Şekil 5).

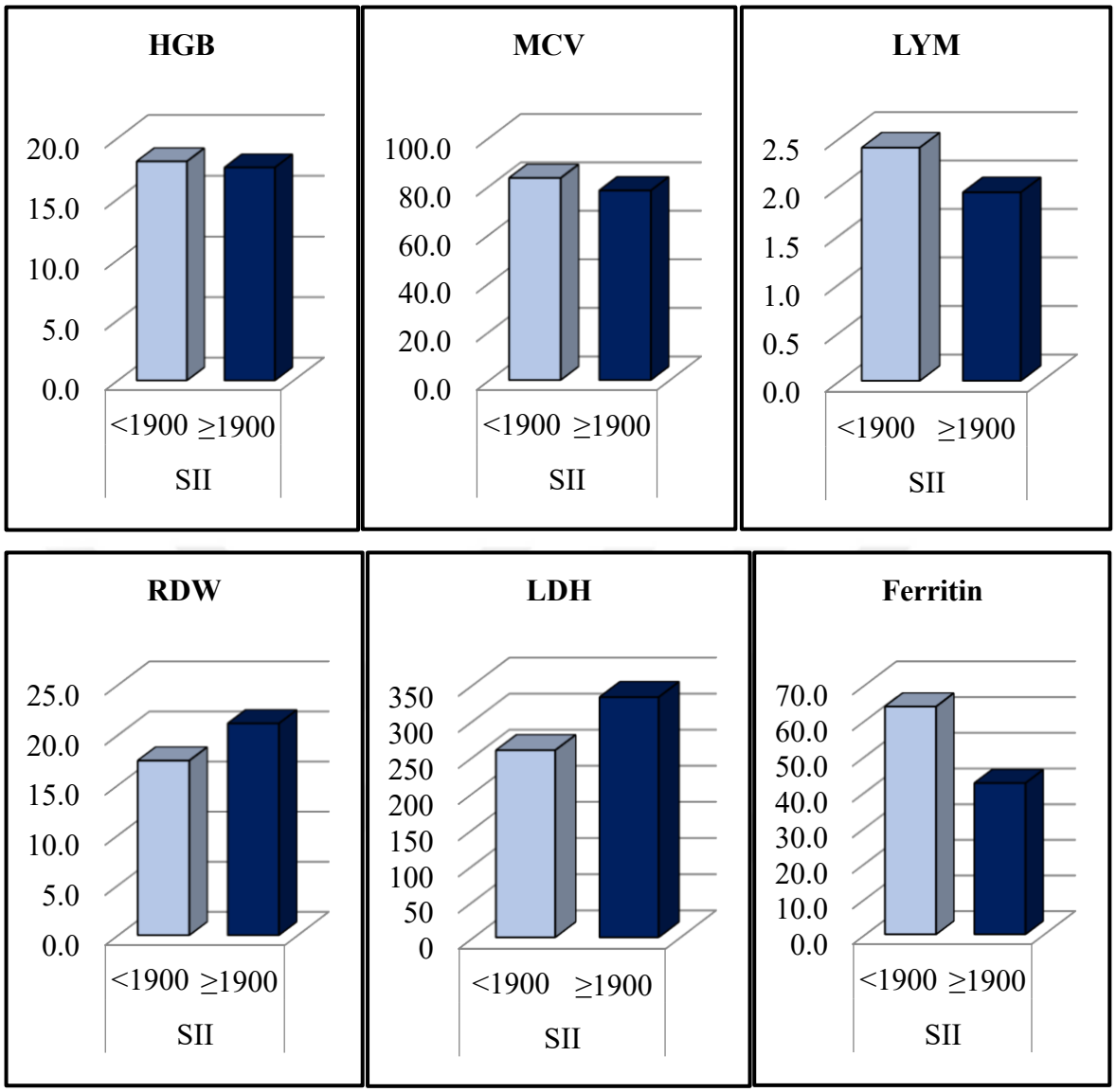
Tablo 13. SII Değerine Göre PV Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	SII <1900 (n:96)		SII ≥1900 (n:95)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Dalak Boyutu (mm)	153,6 ± 24,5	146	161,1 ± 25	160	0,053	m
WBC (x10³/µL)	10,1 ± 2,9	9,8	14,3 ± 5,5	13,7	***0,000***	m

NEU (x10³/µL)	6,5 ± 2,1	6,3	11,1 ± 5,1	10,6	***0,000***	m
LYM (x10³/µL)	2,4 ± 0,8	2,4	1,9 ± 0,6	1,9	***0,000***	m
MONO (x10³/µL)	0,7 ± 0,6	0,6	0,7 ± 0,3	0,6	0,940	m
HGB (g/dL)	18,1 ± 1,4	18	17,6 ± 1,5	17,3	***0,006***	m
HCT (%)	54,4 ± 4,4	54	53,6 ± 4,6	52,1	0,127	m
PLT (x10³/µL)	361,6 ± 155,3	333,7	635 ± 206,6	625	***0,000***	m
RDW (%)	17,4 ± 3,9	17,2	21,1 ± 7,7	19,6	***0,000***	m
RBC (x10⁶/µL)	6,6 ± 0,9	6,5	6,8 ± 0,9	6,7	0,096	m
MCV (fL)	83,2 ± 9,1	83,4	78,1 ± 10,2	78,1	***0,000***	t
Ürik Asit (mg/dL)	6,2 ± 1,6	5,9	6,3 ± 2,1	6,2	0,710	t
LDH (U/L)	258,7 ± 101,2	231	332,3 ± 193,4	285,5	***0,000***	m
CRP (mg/L)	4,5 ± 5,4	2,8	5,9 ± 10,3	2	0,279	m
ESR (mm/h)	3,5 ± 2,8	2	4,7 ± 5,1	3	0,077	m
Vitamin B12 (ng/L)	413,2 ± 268,2	291	418 ± 266,2	318,5	0,769	m
Ferritin (µg/L)	63,8 ± 94,5	26	42,4 ± 62,7	16	***0,028***	m
EPO (IU/L)	5,7 ± 8,3	3,1	4,3 ± 6,4	2,5	0,221	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test





Şekil 5. SII <1900 ve ≥1900 Olan PV Hastalarında WBC, NEU, LYM, HGB, MCV, PLT, RDW, LDH, Ferritin Değerlerinin Karşılaştırılması

SII ≥1900 grubunda JAK2V617F pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Kemik iliği biyopsisi yapılma oranı SII ≥1900 grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Retikülin fibrozis dereceleri ve miyelofibrozis ile lösemi gelişimi açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Hiperselülarite, SII ≥1900 grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. SII Değerine Göre PV Hastalarının Moleküler ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		SII <1900 (n:96)		SII ≥1900 (n:95)		p	
		n	%	n	%		
JAK2V617F	(-)	24	25%	1	1,1%	***0,000***	X²
	(+)	72	75%	94	98,9%		
Kemik İliği Biyopsisi	(-)	53	55,2%	70	73,7%	***0,008***	X²
	(+)	43	44,8%	25	26,3%		
Retikülin Fibrozis	Yok	14	32,6%	5	20%	0,266	X²
	Grade I	26	60,5%	14	56%		
	Grade II	3	7%	6	24%		
Hiperselülarite	(-)	20	46,5%	2	8%	***0,001***	X²
	(+)	23	53,5%	23	92%		
Miyelofibrozis	(-)	89	92,7%	83	87,4%	0,218	X²
	(+)	7	7,3%	12	12,6%		
Lösemi	(-)	94	97,9%	94	98,9%	1,000	X²
	(+)	2	2,1%	1	1,1%		

X² Ki-kare test (Fischer test)

Flebotomi, antiagregan, peg-IFN, anagrelid ve ruxolitinib kullanım oranları benzer bulunmuş, gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). Hidroksiüre kullanımı SII ≥1900 grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 15).

ELN ve AAA risk sınıflamasına göre hasta dağılımları benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Tanı öncesi ve tanı sonrası tromboz oranları da benzer olup, istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05). Majör kanama oranları her iki grupta benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. SII Gruplarına Göre Tedavi, Risk Sınıflaması ve Klinik Sonuçlar

		SII <1900 (n:96)		SII ≥1900 (n:95)		p	
		n	%	n	%		
Flebotomi	(-)	11	11,5%	14	14,7%	0,502	X²
	(+)	85	88,5%	81	85,3%		
Antiagregan	(-)	5	5,2%	6	6,3%	0,743	X²
	(+)	91	94,8%	89	93,7%		
Hidroksiüre	(-)	27	34,6%	8	11,1%	***0,001***	X²
	(+)	51	65,4%	64	88,9%		
Peg-IFN	(-)	94	98,9%	89	98,9%	1,000	X²
	(+)	1	1,1%	1	1,1%		

Anagrelid	(-)	92	98,9%	87	94,6%	0,094	X^2
	(+)	1	1,1%	5	5,4%		
Ruksolitinib	(-)	86	93,5%	80	87%	0,137	X^2
	(+)	6	6,5%	12	13%		
ELN	Düşük Risk	45	46,9%	43	45,3%	0,823	X^2
	Yüksek Risk	51	53,1%	52	54,7%		
AAA	Düşük Risk	32	33,3%	24	25,3%	0,501	X^2
	Orta-1 Risk	45	46,9%	45	47,4%		
	Orta-2 Risk	12	12,5%	15	15,8%		
	Yüksek Risk	7	7,3%	11	11,6%		
Tanı Öncesi Tromboz	(-)	75	78,1%	81	85,3%	0,202	X^2
	(+)	21	21,9%	14	14,7%		
Tanı Sonrası Tromboz	(-)	87	90,6%	82	86,3%	0,351	X^2
	(+)	9	9,4%	13	13,7%		
Major Kanama	(-)	91	94,8%	88	92,6%	0,538	X^2
	(+)	5	5,2%	7	7,4%		

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

4.4. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Karşılaştırılması

Hayatını kaybeden hastaların tanı yaşı, hayatta olan gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 16, Şekil 6). Ancak iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

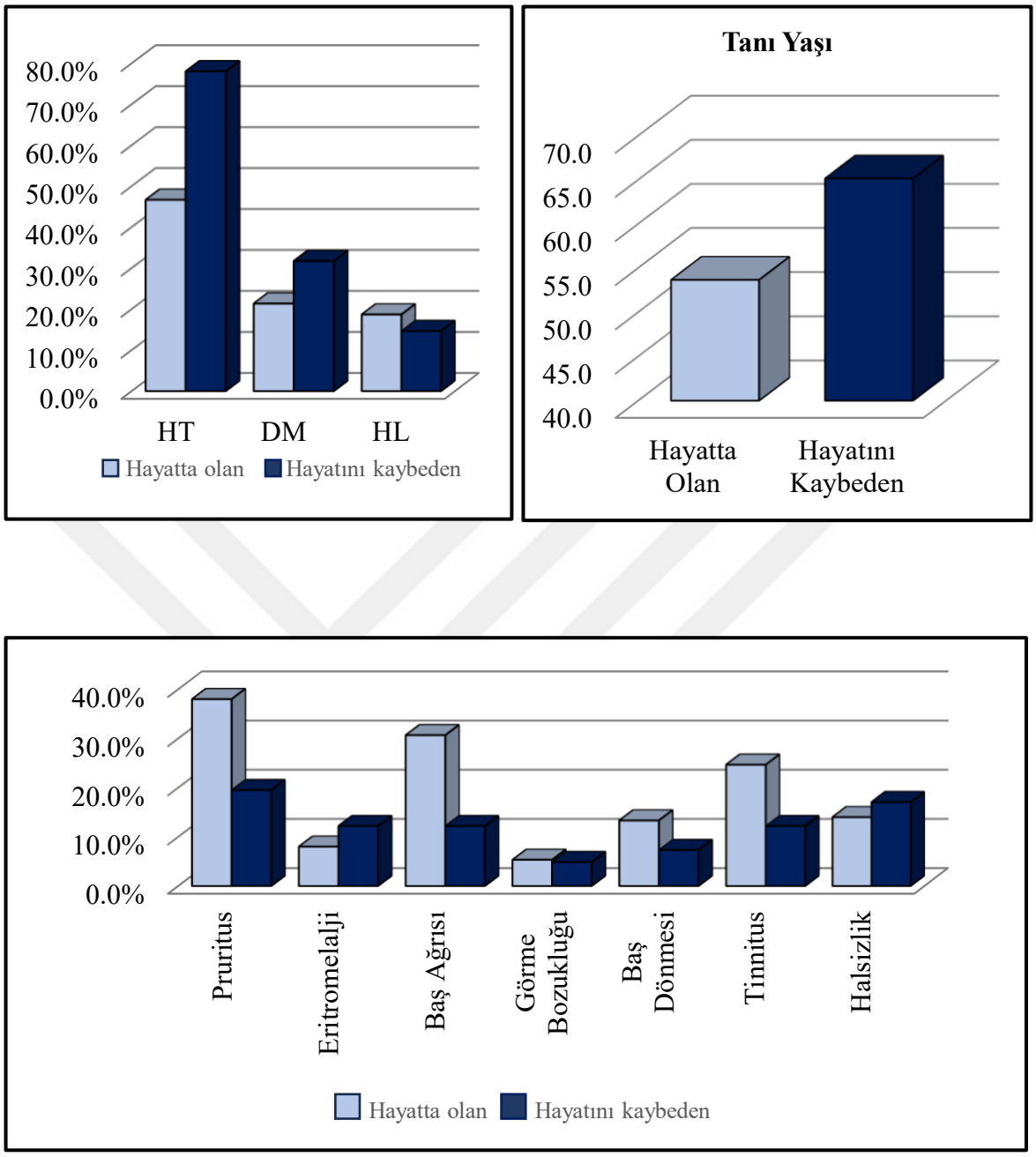
Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Bununla birlikte, HT oranı, hayatını kaybeden hastalarda hayatta olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). DM ve HL oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16, Şekil 6).

Hayatını kaybeden hastalarda pruritus ve baş ağrısı görülme oranı, hayatta olan gruba kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). Diğer hiperviskozite semptomları (eritromelalji, görme bozukluğu, baş dönmesi, tinnitus, halsizlik) açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, konstitüsyonel semptom ve splenomegali varlığı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 16, Şekil 6).

Tablo 16. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Hayatta Olan (n=150)			Hayatını Kaybeden (n=41)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Tanı Yaşı		53,7 ± 13,3		53,5	65,1 ± 10,4		64	***0,000***	t
Cinsiyet	Erkek	91	60,7%		28	68,3%		0,372	X^2
	Kadın	59	39,3%		13	31,7%			
Sigara Kullanımı	(-)	80	53,3%		22	53,7%		0,970	X^2
	(+)	70	46,7%		19	46,3%			
Ek Hastalıklar									
HT		70	46,7%		32	78%		***0,000***	X^2
DM		32	21,3%		13	31,7%		0,165	X^2
HL		28	18,7%		6	14,6%		0,550	X^2
Hiperviskozite Semptomları									
Pruritus		57	38%		8	19,5%		***0,027***	X^2
Eritromelalji		12	8%		5	12,2%		0,403	X^2
Baş Ağrısı		46	30,7%		5	12,2%		***0,018***	X^2
Görme Bozukluğu		8	5,3%		2	4,9%		0,908	X^2
Baş Dönmesi		20	13,3%		3	7,3%		0,294	X^2
Tinnitus		37	24,7%		5	12,2%		0,088	X^2
Halsizlik		21	14%		7	17,1%		0,622	X^2
Konstitüsyonel Semptomlar	(-)	142	94,7%		37	90,2%		0,301	X^2
	(+)	8	5,3%		4	9,8%			
Splenomegali	(-)	68	45,3%		12	29,3%		0,065	X^2
	(+)	82	54,7%		29	70,7%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [X^2] Ki-kare test



Şekil 6. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hayatını kaybeden hastalarda dalak boyutu, hayatta olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha büyük saptandı ($p<0,05$). Ayrıca bu grupta WBC, NEU, RDW, NLR, ürik asit, LDH, CRP ve SII değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Öte yandan, hayatını kaybeden hastalarda LYM düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). MONO, HGB, HCT, PLT, RBC, MCV, PLR, ESR, vitamin B12, ferritin ve EPO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Hayatta Olan (n=150)		Hayatını Kaybeden (n=41)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Dalak Boyutu (mm)	155,4 ± 24	150	165,8 ± 26,5	160	***0,043***	m
WBC (x10³/µL)	11,8 ± 4,7	10,6	13,6 ± 5,4	12,8	***0,024***	m
NEU (x10³/µL)	8,4 ± 4,3	7,2	10,4 ± 5,1	9,8	***0,005***	m
LYM (x10³/µL)	2,2 ± 0,8	2,2	1,9 ± 0,6	1,9	***0,033***	m
MONO (x10³/µL)	0,72 ± 0,54	0,64	0,69 ± 0,32	0,6	0,974	m
HGB (g/dL)	17,8 ± 1,4	17,7	17,9 ± 1,8	17,6	0,971	m
HCT (%)	54 ± 4,6	53,3	54,3 ± 4,1	54	0,642	m
PLT (x10³/µL)	494,9 ± 235,3	469,8	507,4 ± 201,3	507	0,570	m
RDW (%)	18,7 ± 6,2	17,9	21,1 ± 6,5	19,6	***0,002***	m
RBC (x10⁶/µL)	6,6 ± 1	6,5	6,9 ± 0,9	6,8	0,095	m
MCV (fL)	81,4 ± 9,5	81,9	78,1 ± 11,2	77,5	0,057	t
NLR	4,3 ± 3,2	3,3	5,8 ± 3,1	5,1	***0,000***	m
PLR	244,7 ± 134,2	218,5	278,7 ± 126,2	289,3	0,077	m
Ürik Asit (mg/dL)	6,1 ± 1,7	5,8	7,1 ± 2	6,6	***0,009***	m
LDH (U/L)	290,4 ± 158,9	253	316,7 ± 158,7	270	***0,003***	t
CRP (mg/L)	3,7 ± 4,7	2,2	11 ± 14,2	3,8	***0,003***	m
ESR (mm/h)	3,6 ± 3,1	2	5,9 ± 6,6	3	0,105	m
Vitamin B12 (ng/L)	390,9 ± 235,9	292	519,4 ± 354,3	354,2	0,066	m
Ferritin (µg/L)	43,7 ± 55,7	18,2	94,4 ± 140,8	25,3	0,178	m
EPO (IU/L)	4,7 ± 6,7	2,6	6,6 ± 10,1	2,8	0,241	m
SII	2224,3 ± 2116,4	1760,3	2950,2 ± 1990	2798	***0,003***	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-Whitney u test

Hayatını kaybeden ve hayatta olan gruplar arasında JAK2V617F oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Benzer şekilde, bu gruplar arasında kemik iliği biyopsisindeki retikülin fibrozisi ve hiperselülarite, miyelofibrozise progresyon ve lösemik dönüşüm oranları açısından da anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Bununla birlikte, hayatını kaybeden grupta majör kanama oranı, hayatta olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Moleküler, Patolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

		Hayatta Olan (n=150)		Hayatını Kaybeden (n=41)		p	
		n	%	n	%		
JAK2 V617F	(-)	20	13,3%	5	12,2%	0,848	X^2
	(+)	130	86,7%	36	87,8%		
Kemik İliği Biyopsisi	(-)	97	64,7%	26	63,4%	0,882	X^2
	(+)	53	35,3%	15	36,6%		
Retikülin Fibrozis	Yok	14	26,4%	5	33,3%	0,598	X^2
	Grade I	32	60,4%	8	53,3%		
	Grade II	7	13,2%	2	13,3%		
Hiperselülarite	(-)	20	37,7%	2	13,3%	0,074	X^2
	(+)	33	62,3%	13	86,7%		
Miyelofibrozis	(-)	136	90,7%	36	87,8%	0,587	X^2
	(+)	14	9,3%	5	12,2%		
Lösemi	(-)	149	99,3%	39	95,1%	0,117	X^2
	(+)	1	0,7%	2	4,9%		
Majör Kanama	(-)	144	96%	35	85,4%	***0,013***	X^2
	(+)	6	4%	6	14,6%		

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

Flebotomi ve antiagregan tedavi uygulama oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Aynı şekilde, HU, peg-IFN, anagrelid ve ruksolitinib tedavilerinin kullanım oranları bakımından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

ELN risk sınıflamasına göre, düşük risk grubunda yer alan hastaların %51,3'ü hayatta iken, %26,8'i hayatını kaybetmişti. Yüksek risk grubunda ise hayatını kaybedenlerin oranı (%73,2), hayatta olanlardan (%48,7) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,005). AAA risk sınıflamasına göre, düşük risk grubundaki hastaların büyük çoğunluğu hayatta iken (%35,3), hayatını kaybedenler arasında düşük risk oranı oldukça düşüktü (%7,3). Orta-1 risk grubunda hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaların oranları benzerdi (%47,3 vs. %46,3). Ancak, orta-2 ve yüksek risk gruplarında hayatını kaybeden hasta oranı (%24,4 ve %22), hayatta olanlara kıyasla (%11,3 ve %6) belirgin şekilde daha yüksekti. AAA risk

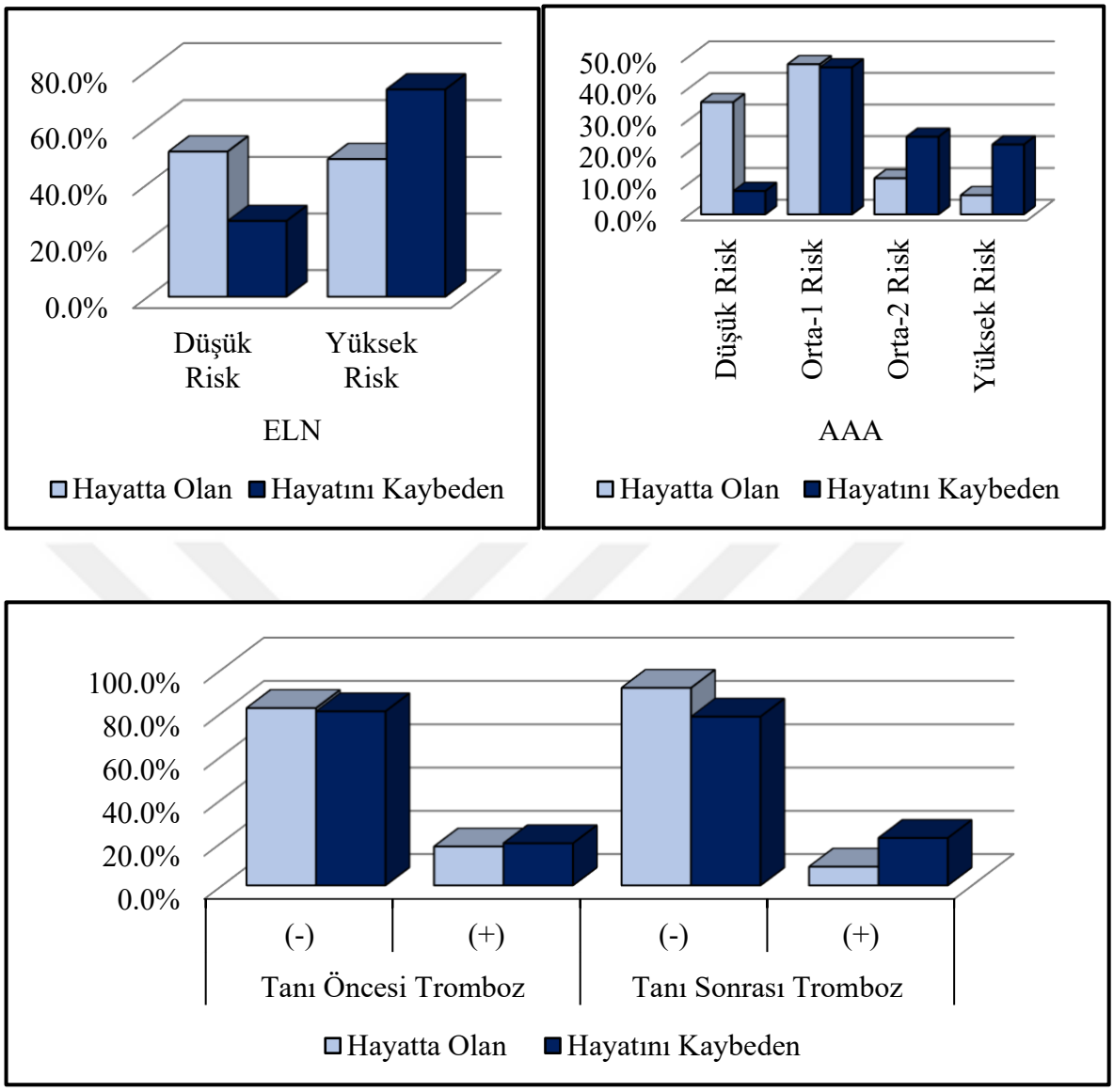
modeli ile hasta yaşam durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 19, Şekil 7).

Tanı öncesi tromboz açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), tanı sonrası tromboz oranı hayatını kaybeden hastalarda anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 19, Şekil 7).

Tablo 19. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Moleküler, Patolojik Özellikler ve Komplikasyonların Karşılaştırılması

		Hayatta Olan (n=150)		Hayatını Kaybeden (n=41)		p	
		n	%	n	%		
Flebotomi	(-)	22	14,7%	3	7,3%	0,216	X^2
	(+)	128	85,3%	38	92,7%		
Antiagregan	(-)	7	4,7%	4	9,8%	0,215	X^2
	(+)	143	95,3%	37	90,2%		
Hidroksiüre	(-)	31	20,7%	4	9,8%	0,085	X^2
	(+)	86	57,3%	29	70,7%		
Peg-IFN	(-)	143	95,3%	40	97,6%	1,000	X^2
	(+)	2	1,3%	0	0%		
Anagrelid	(-)	139	92,7%	40	97,6%	1,000	X^2
	(+)	5	3,3%	1	2,4%		
Ruksolitinib	(-)	132	88%	34	82,9%	0,472	X^2
	(+)	13	8,7%	5	12,2%		
ELN	Düşük Risk	77	51,3%	11	26,8%	***0,005***	X^2
	Yüksek Risk	73	48,7%	30	73,2%		
AAA	Düşük Risk	53	35,3%	3	7,3%	***0,000***	X^2
	Orta-1 Risk	71	47,3%	19	46,3%		
	Orta-2 Risk	17	11,3%	10	24,4%		
	Yüksek Risk	9	6%	9	22%		
Tanı Öncesi Tromboz	(-)	123	82%	33	80,5%	0,824	X^2
	(+)	27	18%	8	19,5%		
Tanı Sonrası Tromboz	(-)	137	91,3%	32	78%	***0,018***	X^2
	(+)	13	8,7%	9	22%		

X^2 Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 7. Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarında Risk Sınıflamaları ve Tromboz Öyküsünün Karşılaştırılması

4.5. Mortalite ile İlişkili Faktörler

Tek değişkenli modelde, hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaların ayrımında tanı yaşı, HT, pruritus, baş ağrısı oranı, WBC, NEU, LYM, RDW, NLR, ürik asit, CRP düzeyleri, ELN ve AAA risk sınıflamaları, majör kanama ile tanı sonrası tromboz oranının anlamlı bir etkisi olduğu gözlendi ($p<0,05$). Buna karşılık, dalak boyutu, LDH ve SII değerlerinin anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 20).

Çok değişkenli modelde ise, NLR ve CRP düzeyleri ile tanı sonrası tromboz varlığının, hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaları ayırmada anlamlı etkisi olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. PV Hastalarında Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Tanı Yaşı	1,079	1,044 - 1,116	***0,000***			
HT	4,063	1,815 - 9,099	***0,001***			
Pruritus	0,396	0,171 - 0,916	***0,030***			
Baş Ağrısı	0,314	0,116 - 0,852	***0,023***			
Dalak Boyutu (mm)	1,016	0,999 - 1,033	0,062			
WBC (x10³/µL)	1,070	1,002 - 1,143	***0,043***			
NEU (x10³/µL)	1,089	1,015 - 1,169	***0,018***			
LYM (x10³/µL)	0,559	0,333 - 0,940	***0,028***			
RDW (%)	1,051	1,000 - 1,104	***0,049***			
NLR	1,131	1,025 - 1,249	***0,015***	1,147	1,025 - 1,283	***0,017***
Ürik Asit (mg/dL)	1,356	1,100 - 1,672	***0,004***			
LDH (U/L)	1,001	0,999 - 1,003	0,378			
CRP (mg/L)	1,105	1,045 - 1,169	***0,000***	1,112	1,049 - 1,179	***0,000***
SII	1,000	1,000 - 1,000	0,059			
Majör Kanama	4,114	1,251 - 13,529	***0,020***			
ELN	2,877	1,343 - 6,160	***0,007***			
AAA	2,400	1,612 - 3,571	***0,000***			
Tanı Sonrası Tromboz	2,964	1,166 - 7,534	***0,022***	5,644	1,741 - 18,291	***0,004***

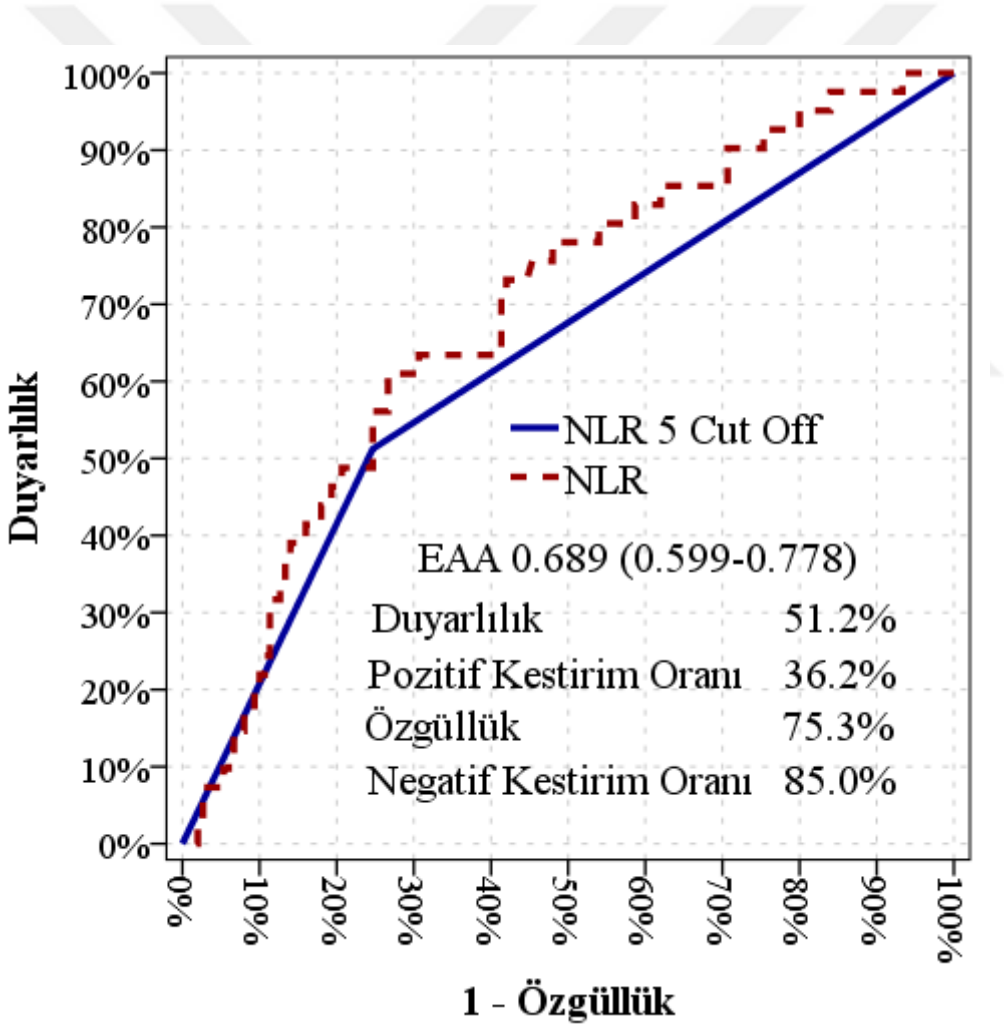
Lojistik Regresyon (Forward LR)

Hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaların ayrımında NLR değerinin anlamlı bir etkisi olduğu gözlendi [Eğri altı alan: 0,689 (0,599-0,778)]. Ayrıca, NLR için 5 *cut-off* değerinin hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaların ayrımında anlamlı bir etkisi olduğu belirlendi [Eğri altı alan: 0,633 (0,533-0,733)]. Bu *cut-off* değeriyle duyarlılık %51,2, özgüllük %75,3, pozitif kestirim oranı %36,2 ve negatif kestirim oranı %85 olarak hesaplanmıştır (Tablo 21, Şekil 8).

Tablo 21. NLR Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
NLR		0,689		0,599 - 0,778	***0,000***
NLR 5 *Cut-Off*		0,633		0,533 - 0,733	***0,009***
		Hayatta Olan	Hayatını Kaybeden		%
NLR	≤5	113	20	Duyarlılık	51,2%
	>5	37	21	Pozitif Kestirim Oranı	36,2%
				Özgüllük	75,3%
				Negatif Kestirim Oranı	85%

ROC Eğrisi



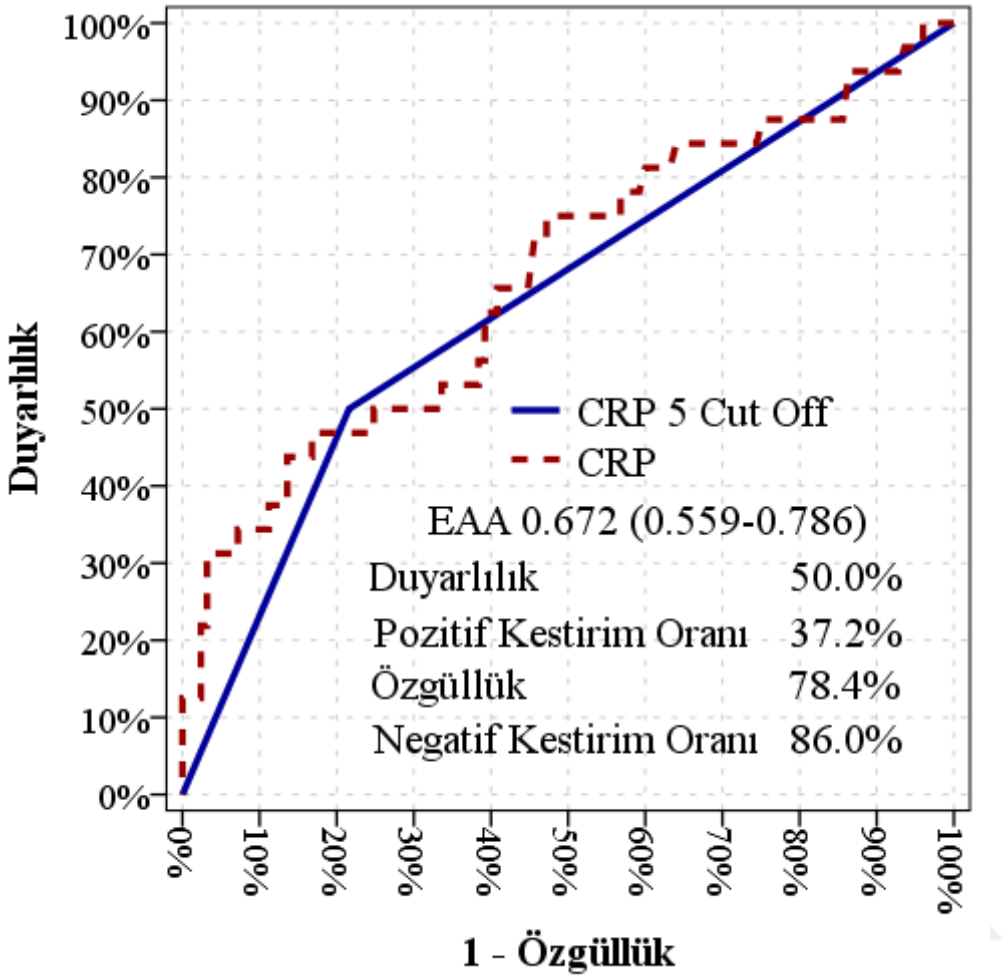
Şekil 8. NLR ve NLR ≥5 Cut-off Değerinin ROC Analizi

Benzer şekilde, CRP düzeyinin de hayatta olan ve hayatını kaybeden hastaların ayrımında anlamlı etkisi olduğu gözlendi [Eğri altı alan: 0,672 (0,559-0,786)]. Ayrıca, CRP için belirlenen 5 mg/L *cut-off* ile duyarlılık %50, özgüllük %78,4, pozitif kestirim oranı %37,2 ve negatif kestirim oranı %86 olarak bulunmuştur (Tablo 22, Şekil 9).

Tablo 22. CRP Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
CRP		0,672		0,559 - 0,786	***0,003***
CRP 5 *Cut-Off*		0,642		0,529 - 0,755	***0,013***
		Hayatta Olan	Hayatını Kaybeden		%
CRP	≤5	98	16	Duyarlılık	50%
	>5	27	16	Pozitif Kestirim Oranı	37,2%
				Özgüllük	78,4%
				Negatif Kestirim Oranı	86%

ROC Eğrisi



Şekil 9. CRP ve CRP ≥5 Cut-off Değerinin ROC Analizi

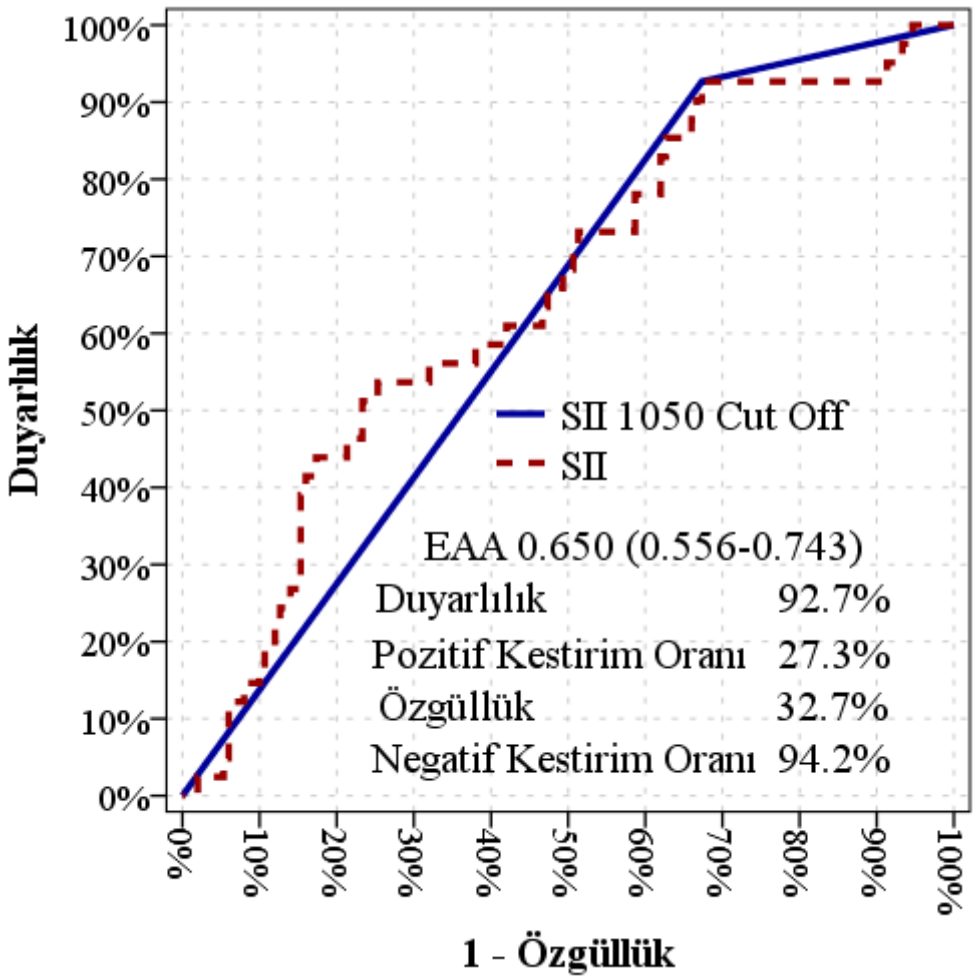
SII düzeyinin genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gözlenmiştir [Eğri altı alan: 0,650 (0,556-0,743)]. SII için belirlenen 1050 *cut-off* değeri ile duyarlılık %92,7, özgüllük %32,7, pozitif kestirim oranı %27,3 ve negatif kestirim oranı %94,2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 23, Şekil 10).

Tablo 23. SII Değerine Göre Hayatta Olan ve Hayatını Kaybeden PV Hastalarının Dağılımı

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
SII		0,650		0,556 - 0,743	***0,003***
SII 1050 *Cut-Off*		0,627		0,539 - 0,714	***0,013***
		Hayatta Olan	Hayatını Kaybeden		%
SII	≤1050	49	3	Duyarlılık	92,7%
	>1050	101	38	Pozitif Kestirim Oranı	27,3%

	Özgüllük	32,7%
	Negatif Kestirim Oranı	94,2%

ROC Eğrisi



Şekil 10. SII ve SII ≥1050 Cut-off Değerinin ROC Analizi

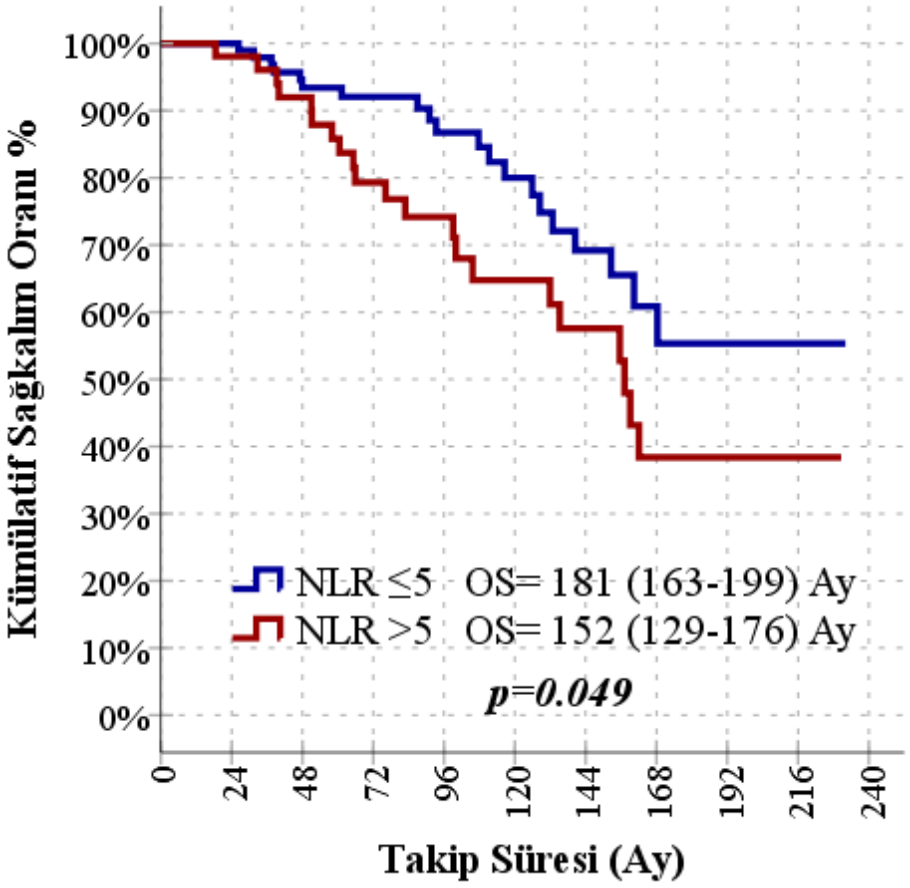
4.6. Sağkalım Analizleri

NLR >5 olan hastalarda medyan sağkalım süresi 152,3 ay iken, NLR ≤5 olan grupta bu süre 180,8 ay olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 24, Şekil 11).

Tablo 24. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi

		Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
NLR	≤5	180,8	162,5 - 199	***0,049***
	>5	152,3	129 - 175,6	
Toplam		169,7	155,2 - 184,3	

Kaplan Meier (Log Rank)



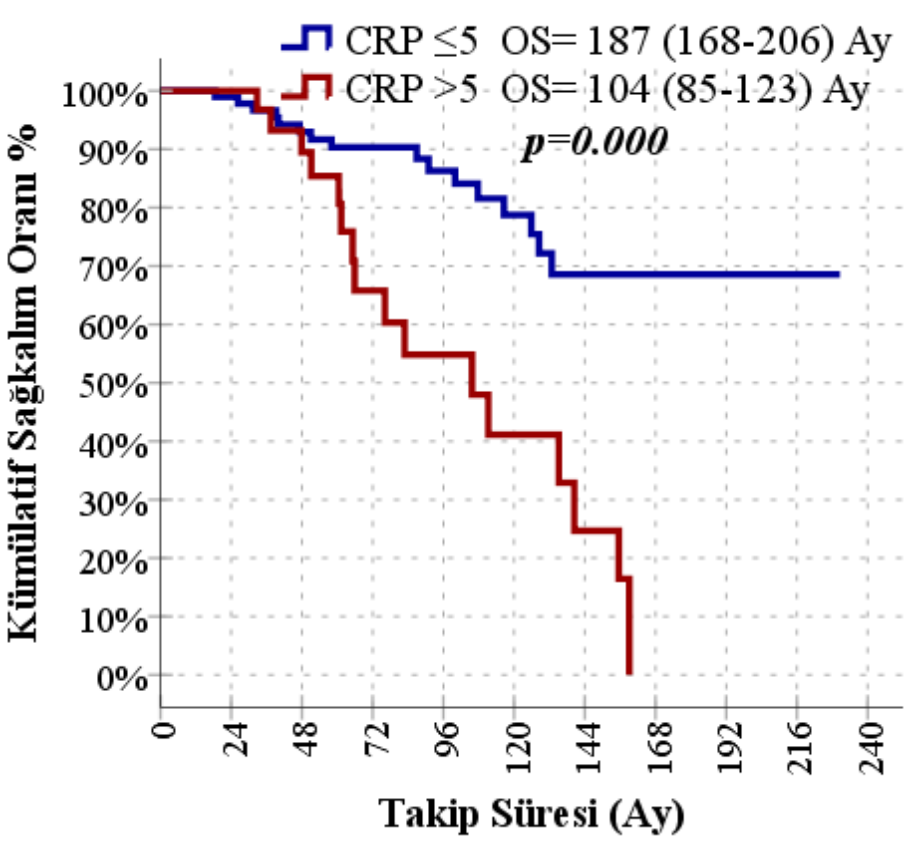
Şekil 11. NLR Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi

CRP >5 mg/L olan hastalarda medyan sağkalım süresi 103,9 ay iken, CRP ≤5 mg/L olan grupta bu süre 186,9 ay olarak hesaplanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 25, Şekil 12).

Tablo 25. CRP Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi

		Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
CRP	≤5	186,9	168,2 - 205,6	***0,000***
	>5	103,9	84,7 - 123,1	
Toplam		161,8	143 - 180,6	

Kaplan Meier (Log Rank)



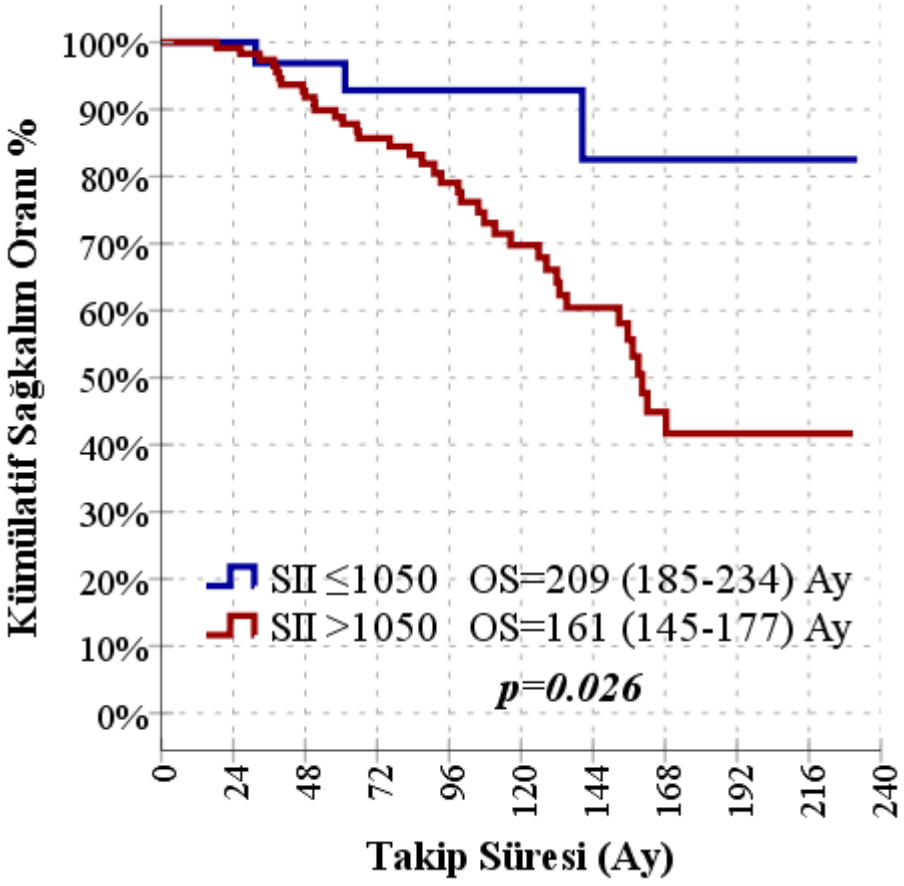
Şekil 12. CRP Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi

Benzer şekilde, SII >1050 olan grupta sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (160,6 ay), SII ≤1050 olan grupta ise bu süre 209,5 ay olarak belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 26, Şekil 13).

Tablo 26. SII Değerine Göre Genel Sağkalım Süresi

		Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
SII	≤1050	209,5	185,3 - 233,6	***0,026***
	>1050	160,6	144,6 - 176,6	
Toplam		169,7	155,2 - 184,3	

Kaplan Meier (Log Rank)



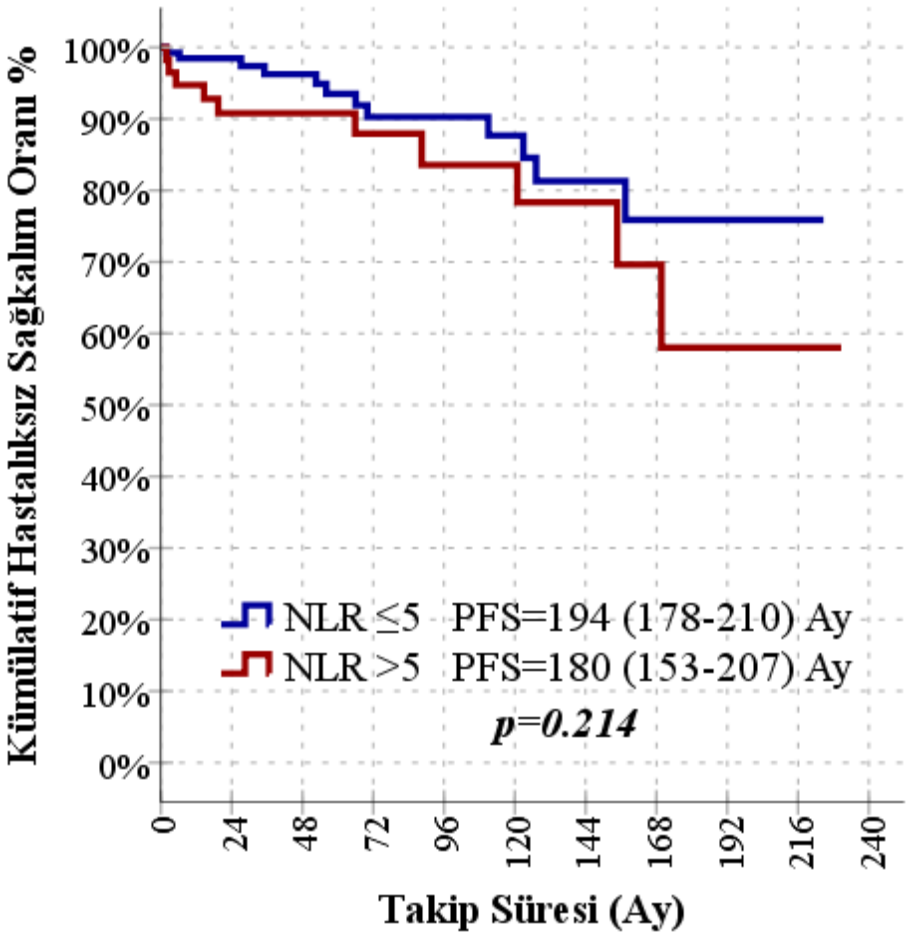
Şekil 13. SII Değerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi

NLR ≤5 olan grupta öngörülen hastalıksız sağkalım süresi 194,3 ay, NLR >5 olan grupta ise 179,9 ay olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05) (Tablo 27, Şekil 14).

Tablo 27. NLR Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi

		Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
NLR	≤5	194,3	178,3 - 210,2	0,214
	>5	179,9	153 - 206,7	
Toplam		192	177,2 - 206,8	

Kaplan Meier (Log Rank)



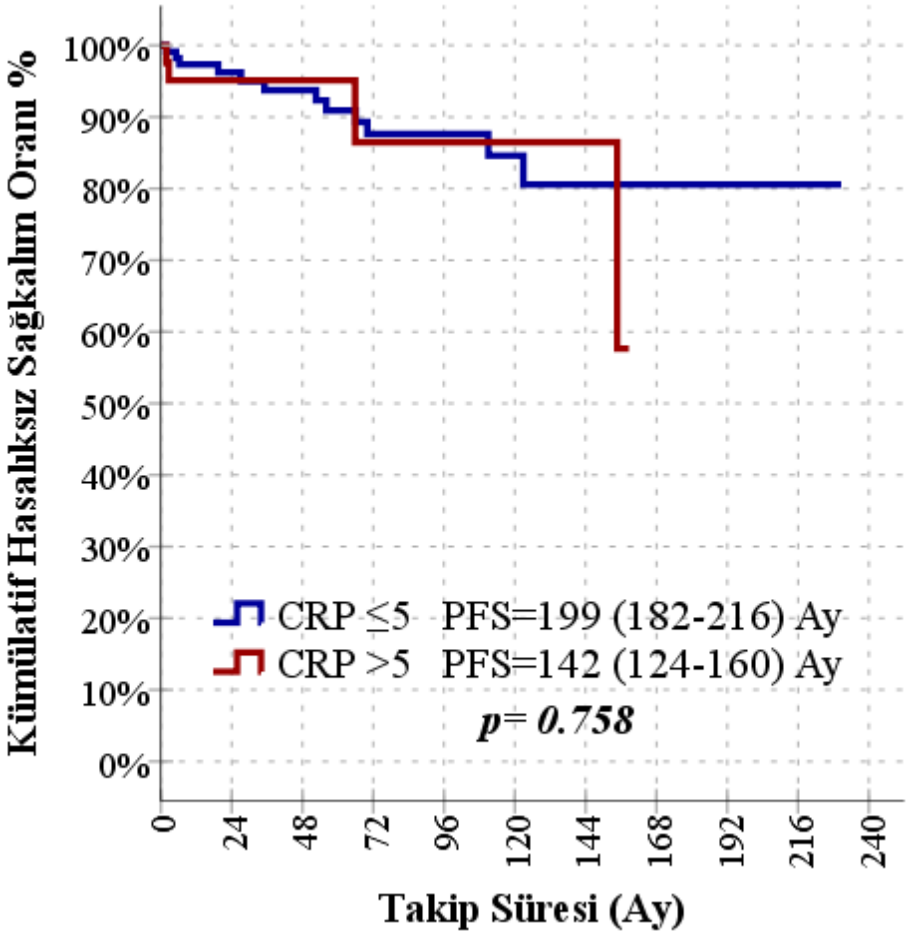
Şekil 14. NLR Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

CRP ≤5 mg/L olan hastalarda öngörülen hastalıksız sağkalım süresi 199 ay iken, CRP >5 mg/L olan grupta bu süre 141,9 ay olarak belirlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 28, Şekil 15).

Tablo 28. CRP Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi

		Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
CRP	≤5	199	182 - 216	0,758
	>5	141,9	124,1 - 159,6	
Toplam		194,6	176,9 - 212,3	

Kaplan Meier (Log Rank)



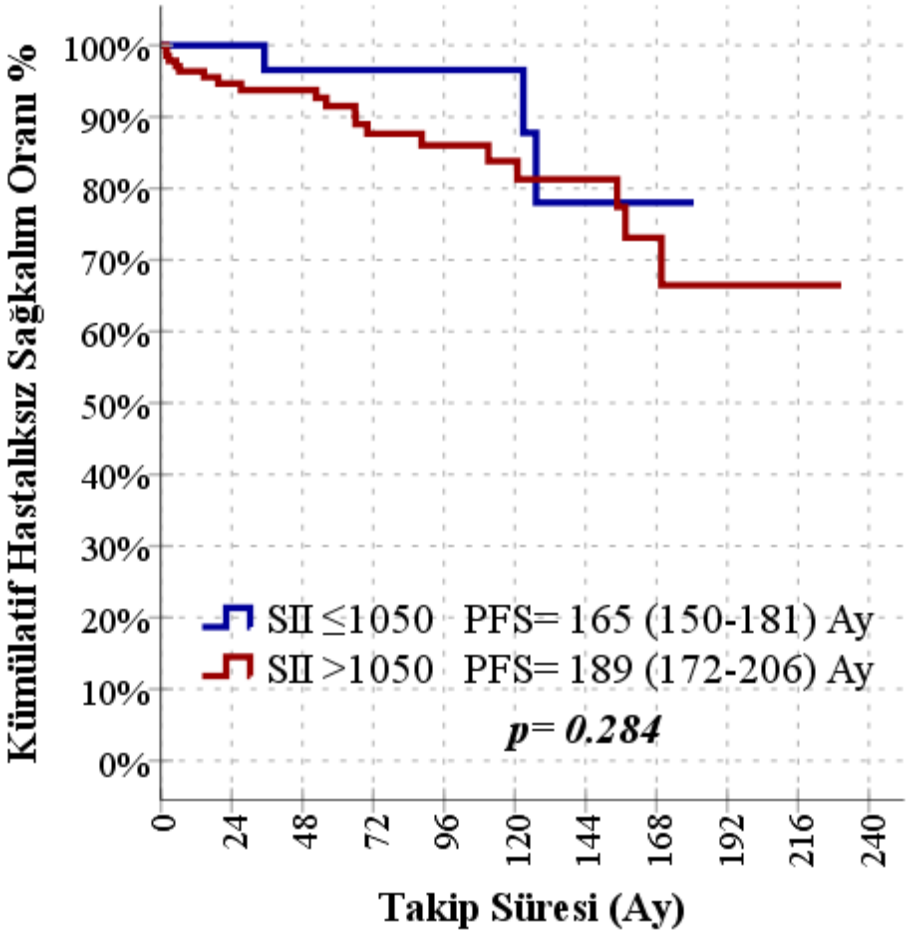
Şekil 15. CRP Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

SII ≤1050 olan grupta hastalıksız sağkalım süresi 165,3 ay, SII >1050 olan grupta ise 188,7 ay olarak saptanmış olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 29, Şekil 16).

Tablo 29. SII Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Süresi

		Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
SII	≤1050	165,3	149,7 - 181	0,284
	>1050	188,7	171,6 - 205,9	
Toplam		192	177,2 - 206,8	

Kaplan Meier (Log Rank)



Şekil 16. SII Değerine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PV, anormal hematopoetik progenitör hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize edilen ve BCR-ABL negatif klasik MPN grubunda yer alan bir hastalıktır. Literatürde, PV'nin medyan tanı yaşının 55-60 arasında olduğu ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Passamonti ve ark.nın[79] 396 PV hastasını içeren çalışmasında, tanı anındaki medyan yaş 59 olarak saptanmış ve hastaların %63'ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, Marchioli ve ark.nın[80] çalışmasında medyan yaş 64 olup, hastaların %62'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tanı yaşı 19 ile 88 arasında değişmekte olup, medyan yaş 58'dir. Hastalarımızın %62,3'ü erkek, %37,7'si ise kadındır.

Çalışmamızda ELN risk sınıflamasına göre hastaların %53,9'u yüksek risk grubundaydı. AAA risk modeline göre ise hastaların %29,3'ü düşük risk, %47,1'i orta-1 risk, %14,1'i orta-2 risk ve %9,4'ü yüksek risk kategorisinde yer almaktaydı. Krecak ve ark.[6] tarafından yapılan 279 PV hastasının yer aldığı çalışmada AAA risk modeline göre hastaların %9,7'si, %50,5'si, %15,4'ü ve %24,4'ü sırasıyla düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek risk kategorilerine ait iken ELN risk skoruna göre %72'si yüksek riskliydi. AAA risk modeli; ileri yaş, yüksek nötrofil sayısı ve düşük lenfosit düzeyini baz alarak hastaları sınıflandırırken, ELN modeli yalnızca ileri yaş ve tromboz öyküsünü dikkate almaktadır. Çalışmamızdaki hastaların ELN ve AAA risk modellerine göre daha düşük risk profiline sahip olmasının temel nedeninin, Krecak ve ark.nın[6] çalışmasındaki hasta popülasyonunun daha ileri yaşta olması, nötrofil sayılarının daha yüksek olması ve tromboz öyküsü olan hastaların daha fazla olması olabileceği düşünüldü.

PV'de kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmek, trombotik olay riskini daha iyi belirleyerek uygun tedavi stratejileri geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızda hastaların %46,6'sı sigara kullanıcısı olup, %53,4'ünde HT, %23,6'sında DM ve %17,8'inde HL mevcuttu. Mancuso ve ark.nın[81] 165 PV hastasını değerlendirdiği çalışmada sigara kullanımı %15, HT %63,7, DM %16,9 ve HL %28,7 olarak bildirilmiştir. *European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera* (ECLAP) çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %12,8, %39, %7 ve %3,5'tir.[82]

Semptomatik hastalarda en sık görülen bulgu pruritus olup, çalışmamızda %34 oranında saptanmıştır. Bunu baş ağrısı, tinnitus, halsizlik, baş dönmesi, eritromelalji ve görme bozukluğu izlemektedir. Literatürde pruritus oranı %31–36 arasında bildirilmiştir.[10,83] Konstitüsyonel semptom oranı çalışmamızda %6,3 olup, bu oran Mayo Klinik çalışmasında %14 olarak bildirilmiştir.[32] Daha düşük oranın, hastaların erken evrede tanı alması veya semptomların daha hafif seyretmesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü. Splenomegali oranı %58,1 olup, literatürde bildirilen %30–70 aralığıyla uyumludur.[10,84]

Laboratuvar verilerimiz literatürle karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. Tefferi ve ark.nın[10] 2013 yılındaki çalışmasında medyan HGB 18,4 g/dL, HCT %55, WBC 10,4 x10³/µL, PLT 466 x10³/µL olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu değerler sırasıyla 17,7 g/dL, %53,4, 10,8 x10³/µL ve 484 x10³/µL'dir. Daha düşük HGB ve HCT düzeylerinin, 2016 sonrası güncellenmiş DSÖ kriterlerine göre tanı konulmuş olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Medyan LDH düzeyimiz 257 U/L olup, Gültürk ve ark.nın[85] çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. EPO düzeyleri, PV tanısında yardımcı laboratuvar parametrelerinden biri olup, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak baskılanmış düzeylerde izlenmiştir. Çalışmamızda medyan vitamin B12 düzeyi 313 ng/L olarak saptanmış olup, önceki çalışmalarda da PV hastalarında yüksek vitamin B12 düzeylerinin miyeloproliferatif aktiviteyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[86]

Tefferi ve ark.nın[10] çalışmasında miyelofibrozise dönüşüm oranı %9; lösemik dönüşüm oranı ise %3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %9,9 ve %1,6 olup, lösemik dönüşüm oranının daha düşük olmasının takip süresi veya hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Literatürde, tanıda retikülin fibrozisi olan PV hastalarının oranı %48'e kadar bildirilmekte olup çalışmamızda bu oran daha düşüktür.[52]

PV'ye bağlı trombozların büyük kısmını arteriyel olaylar oluşturmakta olup çalışmamızda arteriyel tromboz sıklığı (%22,5) venöz trombozlardan (%8,3) yaklaşık üç kat fazladır. Benzer şekilde, ECLAP çalışmasında arteriyel trombozların venözlere göre iki kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir.[87] Hastalarımızda en sık görülen arteriyel komplikasyonlar serebral infarkt (%11,5) ve miyokard enfarktüsü (%7,3) olup, venöz komplikasyonlar arasında özellikle portal ven trombozu (%3,7) öne çıkmıştır.

Çalışmamızda hastaların %11,5'inde tanı sonrası tromboz geliştiği saptanmıştır. Tromboz gelişen hastalar, gelişmeyenlere göre daha ileri yaşta olup (61,3 ± 13,2'ye karşı 55,4 ± 13,5), HT oranı (%77,3'e karşı %50,3) ve splenomegali sıklığı (%90,9'a karşı %53,8) anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgular, Cerquozzi ve arkadaşlarının arteriyel tromboz ile ileri yaş ve hipertansiyon, venöz tromboz ile splenomegali arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarıyla uyumludur.[42] RBC sayısının tromboz gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek olması (p = 0,024), eritrosit yükünün tromboz patogenezindeki potansiyel rolünü desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda tromboz gelişen hastalarda MCV'nin anlamlı şekilde daha düşük (p=0,005) olup, bu durumun, çeşitli çalışmalarda gösterilen demir eksikliğinin artmış tromboz riskiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.[88] HCT değeri, RBC × MCV formülüyle hesaplandığı için çalışmamızda tanı sonrasında tromboz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında HCT açısından anlamlı bir fark bulunmamış olabileceği düşünüldü. Lökositozun PV hastalarında tromboz riskini artırdığı, özellikle WBC >15 x10³/μL olan hastalarda bu riskin daha belirgin olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.[82] Çalışmamızda WBC ortalamalarının bu eşik değerin altında olması nedeniyle anlamlı bir farklılık saptanamadığı düşünüldü. Literatürde monosit sayısının venöz trombozla ilişkili olabileceği yönünde bazı bulgular bildirilmiş olsa da[89], mevcut çalışmada tanı sonrası tromboz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında monosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, monositin tromboz patogenezindeki rolünün halen netleşmediğini ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sedimantasyonun hiperkoagülabilite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[90]; çalışmamızda sedimentasyon düzeyi daha yüksek saptanmış ancak anlamlı bulunmamıştır.

Tromboz gelişen grupta miyelofibrozise progresyon oranı daha yüksek bulunmuş (%27,3'e karşı %7,7, p = 0,004) olup, bu durum yüksek JAK2 V617F alel yükü, lökositoz ve artmış inflamatuar sitokin aktivitesi gibi temel patofizyolojik mekanizmaların hem tromboz hem de fibrotik dönüşümde önemli bir rol oynamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.[91] Yüz doksan hastanın dahil edildiği MAJIC-PV çalışmasında HU'ya intoleran/dirençli PV hastalarında ruksolitinibin dalak hacmini azalttığı ve HCT kontrolünü daha iyi sağladığı, trombozdan bağımsız sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür.[92] Çalışmamızda, tromboz geçiren grupta ruksolitinib kullanım oranının anlamlı şekilde yüksek bulunması, HU'ya yanıtsız kalan veya daha agresif bir tedaviye ihtiyaç duyan

hastaların ruksolitinibe yönlendirildiğini düşündürmüştür. Ayrıca, tanı sonrası tromboz gelişen grupta splenomegali oranının da yüksek olması, bu hastalarda ruksolitinib kullanımının daha sık tercih edilmesinin bir diğer nedeni olabilir. Tanı sonrası tromboz geçiren grupta anagrelid kullanım oranının anlamlı derecede yüksek olması, HU'ya dirençli hastalarda veya HU'nun tek başına yeterli trombosit kontrolü sağlayamadığı durumlarda, trombositozu daha iyi kontrol altına almak amacıyla anagrelid eklenmesiyle açıklanabilir.

Krecak ve arkadaşlarının 279 PV hastasını içeren çalışmasında, AAA risk modelinin ölüm ve tromboz riskini değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir.[93] Bizim çalışmamızda ise, AAA yüksek risk grubunda tromboz gelişim riski belirgin bir şekilde daha yüksek bulunmuş ve bu durum modelin bu grup için tromboz riskini doğru şekilde sınıflandırabildiğini ortaya koymuştur. Ancak, küçük örneklem nedeniyle diğer risk gruplarında AAA modelinin tromboz riskiyle olan ilişkisi net bir şekilde gösterilememiştir.

Hayatını kaybeden hastalarla hayatta olanlar karşılaştırıldığında; tanı yaşı, HT, WBC, NEU, RDW, NLR, CRP, SII ve majör kanama oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Öte yandan, pruritus ve baş ağrısı gibi semptomlar kaybedilen grupta daha düşük oranda görülmüştür. Bu semptomların varlığının daha iyi prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, serum ürik asit ($p = 0,009$) ve LDH ($p = 0,003$) seviyeleri de hayatını kaybeden hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Literatürde, serum LDH'nin genel sağkalım, lösemisiz sağkalım ve miyelofibrozissiz sağkalım için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir.[94] Hiperürisemi ise, genel popülasyonda kronik inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili iken, PV'de miyeloproliferatif aktivitenin bir göstergesi kabul edilmektedir.[95] RDW'nin de kötü prognozla ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiş olup[96], çalışmamızda da kaybedilen grupta RDW değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bonicelli ve ark.nın[97] çalışmasında 70 yaşın üzerinde olmak, lökosit sayısının 13 $x10^3/\mu L$'nin üzerinde olması ve tanı anında tromboz öyküsünün bulunması, kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, hayatını kaybedenlerde lökosit ve nötrofil düzeylerinin anlamlı yüksekliği bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca, hayatını kaybeden hastalarda lenfosit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olup, bu durum artmış NLR ile birlikte kötü prognozu desteklemektedir. Literatürde, yüksek PLR düzeylerinin PV hastalarında hem tromboz hem de mortalite açısından güçlü bir öngörücü olabileceği ve inflamasyon ile miyeloproliferasyonun

derecesini yansıtabileceği bildirilmiştir.[98] Ancak çalışmamızda PLR ile tromboz ya da mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde, splenomegali derecesinin PV'de hastalık progresyonunu yansıtabileceği belirtilmiş ve bu nedenle tanı anında dalak hacminin değerlendirilmesi önerilmiştir.[84] Çalışmamızda da splenomegali, hem tromboz hem de mortalite ile ilişkili bulunarak bu görüşü desteklemiştir. JAK2 mutasyonu taşıyan PV hastalarında, özellikle alel yükü %50'nin üzerinde olan bireylerde venöz tromboembolizm riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.[99] Ancak çalışmamızda JAK2 mutasyon varlığı ile tromboz gelişimi ya da mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, yalnızca mutasyon varlığının değil, aynı zamanda JAK2V617F alel yükünün değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Chou ve ark.[100], PV hastalarında kanama öyküsünün genel sağkalımı olumsuz etkilediğini ve lökositozun bu riskle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da majör kanama oranı, hayatını kaybedenlerde anlamlı şekilde daha yüksektir. Tedavi modaliteleri açısından, flebotomi, antiagregan tedavi ve sitoredüktif ajanların sağkalım üzerine belirgin etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir. Ancak kaybedilen hastalarda HU kullanım oranı daha yüksek olup, bu durum ilacın genellikle yüksek riskli hastalarda tercih edilmesiyle açıklanabilir. ECLAP çalışmasında HU, yalnızca flebotomiye kıyasla mortaliteyi ve kardiyovasküler olayları azaltmıştır.[101] Bu nedenle, sitoredüktif tedavilerin uzun dönem etkilerini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, NLR, CRP ve tanı sonrası tromboz varlığı, mortalite ile en güçlü ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. Carobbio ve ark.[101] 1508 PV hastası ile yapılan çalışmalarında NLR'nin venöz tromboz riskinin prediktörü olabileceği belirtmiştir. Krecak ve ark.[98] da yüksek NLR'nin, daha yüksek trombotik risk ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur. NLR > 5 olan hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuş, NLR ≤ 5 olan hastalarda hastalıksız sağkalım daha uzun saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. CRP > 5 mg/L olan hastalarda da sağkalım süresi anlamlı düzeyde daha kısaydı. Bu parametrelerin ROC analizlerinde elde edilen eğri altı alan değerleri mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunmuş, ancak hastalıksız sağkalım açısından belirgin bir öngörü sağlayamamıştır.

Literatürde, CRP'nin inflamasyon belirteci olarak PV hastalarında arttığı ve trombotik olaylarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[102] High sensitive CRP testleri, düşük seviyelerdeki inflamasyon değişikliklerini daha hassas bir şekilde tespit edebilmesine rağmen, bu çalışmada kullanılan standart CRP testi, bu hassasiyeti sağlayamamış ve inflamasyonla ilişkili küçük farkları ortaya koyamamıştır. Bu nedenle, hastalıksız sağkalım süresi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı düşünüldü.

Krecak ve ark.nın[6] çalışmasında, medyan SII değeri 1960 olup, yüksek SII düzeylerinin hem genel hem de hastalıksız sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise medyan SII değeri 1884,4 olarak bulunmuş, genel sağkalım ile anlamlı ilişki gösterirken, hastalıksız sağkalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılık, çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayısının daha sınırlı olması ve hasta popülasyonunun daha genç bireylerden oluşması ile açıklanabilir. Ayrıca, ELN ve AAA risk sınıflamalarına göre yüksek riskli hasta oranlarının ve tanı sonrası tromboz sıklığının daha düşük olmasının, çalışmanın istatistiksel gücünü azaltabileceği düşünülmüştür. Medyan takip süresinin kısa olması, uzun dönem klinik olayların saptanmasını sınırlamış ve bu durumun istatistiksel anlamlılık düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Bununla birlikte, SII'ye göre gruplandırılan hastalarda ortaya çıkan hematolojik ve klinik farklılıklar, bu parametrenin biyolojik aktiviteyi yansıtan bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. SII ≥1900 olan grupta, miyeloproliferatif yük ve inflamasyon göstergeleri olan WBC, NEU, PLT, RDW ve LDH düzeyleri anlamlı şekilde yüksek; buna karşın LYM, HGB, MCV ve ferritin düzeyleri anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Lenfosit düşüklüğünün, Krecak ve ark.nın[6] da vurguladığı gibi immün disregülasyona işaret edebileceği; düşük HGB, MCV ve ferritin düzeylerinin ise kronik inflamasyona bağlı gelişen fonksiyonel demir eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca, bu grupta JAK2 pozitiflik oranı ve hiperselülarite sıklığının daha yüksek olması, SII'nin yalnızca inflamatuar yanıtı değil, aynı zamanda klonal proliferasyonu ve kemik iliği aktivitesini de yansıttığını göstermektedir. SII ≥1900 olan hastalarda HU kullanım oranının anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması, bu grubun daha fazla sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duyduğunu ve SII'nin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, yüksek SII düzeyine sahip hastalarda olumsuz prognostik özelliklerin daha

sık görülmesi, bu parametrenin agresif fenotipli PV hastalarının belirlenmesinde ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda SII, tek değişkenli analizde mortalite ile sınırda anlamlılık göstermesine rağmen, çok değişkenli modele dahil edilememiştir. Bu durumun, SII'nin prognostik etkisinin NLR ve CRP gibi diğer parametrelerle örtüşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmanın retrospektif doğası, takip süresinin kısıtlı olması ve JAK2 alel yükü gibi bazı prognostik değişkenlerin eksikliği, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırabileceğinden, sonuçların daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, PV hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleriyle birlikte inflamatuar parametrelerin sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Yüksek SII düzeyleri, miyeloproliferatif yük ve inflamasyonla ilişkili belirteçlerle anlamlı ilişki göstermiştir. Ayrıca, SII >1050 olan hastalarda genel sağkalım anlamlı şekilde daha kısa bulunmuş; hastalıksız sağkalım süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, SII'nin hem tek hem de çok değişkenli analizlerde mortalite ile bağımsız bir ilişki göstermemesi, bu parametrenin prognostik değerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Yine de SII'nin agresif fenotipe sahip hastaları tanımlamada fayda sağlayabileceği ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir.

6. ÖZET

POLİSİTEMİA VERA'DA SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN PROGNOSTİK VE KLİNİK ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Polisitemia vera (PV), klonal eritrositoz ve JAK2 mutasyonu ile karakterize, kronik bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Lökositoz, trombositoz, splenomegali, mikrosirkülasyon bozuklukları, tromboz riski ve fibrotik ya da lösemik dönüşümle seyredebilir. Bu çalışmada, sistemik inflamatuar indeksin (SII) PV'deki prognostik değerini değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2006– 1 Şubat 2025 yılları arasında PV tanısı almış 191 hasta verisi retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve moleküler verileri ile sağkalım süreleri değerlendirildi. SII, NEU x PLT / LYM formülüyle hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS 28.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda medyan SII değeri 1884,4 olarak saptanmış olup, genel sağkalım ile anlamlı ilişki gösterdiği, ancak hastalıksız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü. SII ≥1900 olan hastalarda WBC, NEU, PLT, RDW ve LDH gibi miyeloproliferatif aktivite ve inflamasyon göstergeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Buna karşın, LYM, HGB, MCV ve ferritin düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktü. Bu grupta JAK2 pozitifliği, hiperselülarite sıklığı ve hidroksiüre kullanım oranı daha yüksek saptandı. Ayrıca, çok değişkenli analizlerde NLR ve CRP değerlerinin mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterildi. NLR >5 ve CRP >5 mg/L olan hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Buna karşın, bu parametrelerin hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Yüksek SII düzeyi, PV hastalarında inflamatuar yük, klonal proliferasyon ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Genel sağkalım üzerindeki etkisi anlamlı olmakla birlikte, SII'nin mortalite ile bağımsız ilişkisi gösterilememiştir. Bu nedenle, SII'nin prognostik değeri sınırlı olabilir. Ancak agresif fenotipe sahip hastaların

tanımlanmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi kararlarında fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: polisitemia vera, inflamasyon, tromboz, sağkalım

7. ABSTRACT

Prognostic and Clinical Impacts of the Systemic Inflammatory Index in Polycythemia Vera

Background and Objective: Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by clonal erythrocytosis and the presence of the JAK2 mutation. It may present with leukocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, microvascular disturbances, thrombotic risk, and progression to fibrosis or leukemia. This study aimed to evaluate the prognostic value of the systemic inflammatory index (SII) in patients with PV.

Materials and Methods: This retrospective study included 191 patients diagnosed with PV between January 1, 2006, and February 1, 2025. Demographic, clinical, laboratory, and molecular data, as well as survival outcomes, were analyzed. SII was calculated using the formula NEU x PLT / LYM. Statistical analyses were performed using SPSS version 28.0.

Results: The median SII value was 1884.4 and was significantly associated with overall survival, but not with event-free survival. Patients with SII ≥1900 had significantly higher levels of WBC, NEU, PLT, RDW, and LDH, and lower levels of LYM, HGB, MCV, and ferritin. JAK2 positivity, hypercellularity, and hydroxyurea use were also more frequent in this group. In multivariate analysis, both NLR and CRP were significantly associated with mortality. Patients with NLR >5 and CRP >5 mg/L had shorter overall survival. However, these parameters were not statistically associated with event-free survival.

Conclusion: Elevated SII was found to be associated with inflammatory burden, clonal proliferation, and disease activity in PV. Although SII was not independently predictive of mortality, it may help identify patients with more aggressive phenotypes and guide individualized treatment strategies.

Keywords: polycythemia vera, inflammation, thrombosis, survival

8. KAYNAKLAR

1. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood. 2002;100(13):4272-4290.

2. Chen CC, Chen JL, Lin AJ, Yu LH, Hou HA. Association of JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2024;103(6):1947-1965.

3. Guy A, Poisson J, James C. Pathogenesis of cardiovascular events in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2021;35(4):935-955.

4. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487.

5. Hu B, Yang XR, Xu Y ve ark. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212-6222.

6. Krecak I, Lekovic D, Arsenovic I ve ark. Systemic Inflammatory Index in Polycythemia Vera and Its Prognostic Implications. J Clin Med. 2024;13(15):4459.

7. Walter W, Nadarajah N, Hutter S ve ark. Characterization of myeloproliferative neoplasms based on genetics only and prognostication of transformation to blast phase. Leukemia. 2024;38(12):2644-2652.

8. Khoury JD, Solary E, Abla O ve ark. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.

9. Freitas RM, Guia FC, Nascimento LM ve ark. The importance of evaluating the frequency of thrombotic events in patients with polycythemia vera JAK2 V617F positive. American Research Journal of Hematology. 2017;1(1):32-37.

10. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G ve ark. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. Leukemia. 2013;27(9):1874–81.

11. Spivak JL. Polycythemia vera. Curr Treat Options Oncol. 2018;19:12.

12. Verstovsek S, Yu J, Scherber RM ve ark. Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. Leuk Lymphoma. 2022;63(3):694-702.

13. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. 2008;22(1):3-13.

14. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. 1903. Am J Med Sci. 2008;335(6):411-417.

15. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951;6(4):372-375.

16. Morgan KJ, Gilliland DG. A role for JAK2 mutations in myeloproliferative diseases. Annu Rev Med. 2008;59:213-222.

17. Carpenedo M, Pogliani EM. From Vaquez to Dameshek through JAK…2 much for polycythemia vera to be feared?. Intern Emerg Med. 2010;5(5):371-373.

18. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. Leukemia. 2021;35(12):3339-3351.

19. Nicolas CS, Peineau S, Amici M ve ark. The Jak/STAT pathway is involved in synaptic plasticity. Neuron. 2012;73(2):374-390.

20. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol. 2021;14(1):103.

21. Chen G, Prchal JT. Polycythemia vera and its molecular basis: an update. Best Pract Res Clin Haematol. 2006;19(3):387-397.

22. Waksal JA, Tremblay DA. Contemporary and future strategies in polycythemia vera. Best Pract Res Clin Haematol. 2022;35(2):101370.

23. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C ve ark. Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera. Haematologica. 2009;94(3):414-418.

24. Arranz L, Arriero MDM, Villatoro A. Interleukin-1β as emerging therapeutic target in hematological malignancies and potentially in their complications. Blood Rev. 2017;31(5):306-317.

25. Vaidya R, Gangat N, Jimma T ve ark. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. Am J Hematol. 2012;87(11):1003-1005.

26. Moliterno AR, Ginzburg YZ, Hoffman R. Clinical insights into the origins of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2021;137(9):1145-1153.

27. Lu WJ, Lin KC, Huang SY ve ark. Role of a Janus kinase 2-dependent signaling pathway in platelet activation. Thromb Res. 2014;133(6):1088-1096.

28. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. Leukemia. 2008;22(11):2020-2028.

29. Hou JL, Onajin O, Gangat N, Davis MD, Wolanskyj AP. Erythromelalgia in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leuk Lymphoma. 2017;58(3):715-717.

30. Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera: Clinical Characteristics. Acta Derm Venereol. 2018;98(5):496-500.

31. Ishii T, Wang J, Zhang W ve ark. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. Blood. 2009;113(23):5942-5950.

32. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M ve ark. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. Mayo Clin Proc. 2019;94(4):599-610.

33. Elasri F, Souhail H, Reda K ve ark. Isolated cilioretinal artery occlusion as an initial manifestation of polycythemia vera. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010;17(3):275-277.

34. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. Blood. 2014;124(22):3212-3220.

35. Vetluzhskaya M, Abramova A, Oganesyan K, Podzolkov V. Polycythemia vera as a rare cause of hypertension in a young man. BMJ Case Rep. 2021;14(6):e242008.

36. Yu T, Weinreb N, Wittman R, Wasserman LR. Secondary gout associated with chronic myeloproliferative disorders. Semin Arthritis Rheum. 1976;5(3):247-256.

37. Gianelli U, Iurlo A, Vener C ve ark. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the "early" prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Clin Pathol. 2008;130(3):336-342.

38. Goldstein G, Maor J, Kleinbaum Y, Palumbo M, Sidi Y, Salomon O. Budd-Chiari syndrome in very young adult patients with polycythemia vera: report of case series with good outcome with direct thrombin inhibitor treatment. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(8):848-853.

39. Torgano G, Mandelli C, Massaro P ve ark. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of Helicobacter pylori. Br J Haematol. 2002;117(1):198-202.

40. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med. 1995;123(9):656-664.

41. Grunwald MR, Stein BL, Boccia RV ve ark. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(12):788-795.e2.

42. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T ve ark. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. Blood Cancer J. 2017;7(12):662.

43. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019;98(5):1071-1082.

44. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. Blood Cancer J. 2015;5(11):e366.

45. Boiocchi L, Mathew S, Gianelli U ve ark. Morphologic and cytogenetic differences between post-polycythemic myelofibrosis and primary myelofibrosis in fibrotic stage. Mod Pathol. 2013;26(12):1577-1585.

46. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D ve ark. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. J Hematol Oncol. 2016;9:18.

47. Wasserman LR. The management of polycythaemia vera. Br J Haematol. 1971;21(4):371-376.

48. Aladağ E, Aksu S, Demiroğlu H ve ark. Unclassifiable non-CML classical myeloproliferative diseases with microcytosis: findings indicating diagnosis of polycythemia vera masked by iron deficiency. Turk J Med Sci. 2019;49(5):1560-1563.

49. Rodak BF, Carr JH. Myeloproliferative neoplasms. Clinical Hematology Atlas, 5. Basım. St. Louis:Elsevier. 2017:167-168.

50. Michiels JJ. Clinical, pathological and molecular features of the chronic myeloproliferative disorders: MPD 2005 and beyond. Hematology. 2005;10 Suppl 1:215-223.

51. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Bone marrow features of diagnostic impact in erythrocytosis. Ann Hematol. 2005;84(6):362-367.

52. Barraco D, Cerquozzi S, Hanson CA ve ark. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in polycythemia vera: validation of the IWG-MRT study and additional observations. Blood Cancer J. 2017;7(3):e538.

53. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA ve ark. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. Haematologica. 2017;102(9):1511-1518.

54. Maddali M, Kulkarni UP, Ravindra N ve ark. JAK2 exon 12 mutations in cases with JAK2V617F-negative polycythemia vera and primary myelofibrosis. Ann Hematol. 2020;99(5):983-989.

55. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. Blood. 2008;112(2):231-239.

56. Hasselbalch HC. Time for revival of the red blood cell count and red cell mass in the differential diagnosis between essential thrombocythemia and polycythemia vera?. Haematologica. 2019;104(11):2119-2125.

57. Putter JS, Seghatchian J. Polycythaemia vera: molecular genetics, diagnostics and therapeutics. Vox Sang. 2022 Jun;117(6):872.

58. Noumani I, Harrison CN, McMullin MF. Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. Int J Lab Hematol. 2024;46 Suppl 1:55-62.

59. Yesilova AM, Yavuzer S, Yavuzer H ve ark. Analysis of thrombosis and bleeding complications in patients with polycythemia vera: a Turkish retrospective study. Int J Hematol. 2017;105(1):70-78.

60. Barbui T, Barosi G, Birgegard G ve ark. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-770.

61. Barbui T, Carobbio A, Rumi E ve ark. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. Blood. 2014;124(19):3021-3023.

62. Heidel FH, Al-Ali HK, Hirt C ve ark. Questions arising on phlebotomy in polycythemia vera: prophylactic measures to reduce thromboembolic events require patient-focused decisions. Leukemia. 2018;32(9):2085-2087.

63. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM ve ark. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057-1069.

64. Finazzi G; low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). Pathol Biol (Paris). 2004;52(5):285-288.

65. Iizuka K, Morishita S, Nishizaki Y ve ark. von Willebrand factor activity levels are influenced by driver mutation status in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with well-controlled platelet counts. Eur J Haematol. 2022;109(6):779-786.

66. Song IC, Kang S, Lee MW ve ark. Acquired von willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. Blood Res. 2023;58(1):42-50.

67. Barbui T, Passamonti F, Accorsi P ve ark. Evidence- and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. Leukemia. 2018;32(9):2077-2081.

68. Kuykendall AT. Treatment of hydroxyurea-resistant/intolerant polycythemia vera: a discussion of best practices. Ann Hematol. 2023;102(5):985-993.

69. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, Giai V. Polycythemia Vera (PV): Update on Emerging Treatment Options. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:209-221.

70. Duminuco A, Harrington P, Harrison C, Curto-Garcia N. Polycythemia Vera: Barriers to and Strategies for Optimal Management. Blood Lymphat Cancer. 2023;13:77-90.

71. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC ve ark. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. Ann Hematol. 2014;93(12):2037-2043.

72. Tremblay D, Mascarenhas J. Novel Therapies in Polycythemia Vera. Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(2):133-140.

73. Arya Y, Syal A, Gupta M, Gaba S. Advances in the Treatment of Polycythemia Vera: Trends in Disease Management. Cureus. 2021;13(3):e14193.

74. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW ve ark. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. Cancer. 2004;101(10):2239-2246.

75. Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FWG ve ark. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. Blood Adv. 2021;5(1):113-121.

76. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D ve ark. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. Am J Hematol. 2018;93(12):1474-1484.

77. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL ve ark. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol. 2020;189(2):291-302.

78. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P ve ark. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Adv. 2016;1(1):21-30.

79. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E ve ark. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. 2004;117(10):755-761.

80. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Barbui T. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. Thrombosis. 2011;2011:794240.

81. Mancuso S, Santoro M, Accurso V ve ark. Cardiovascular Risk in Polycythemia Vera: Thrombotic Risk and Survival: Can Cytoreductive Therapy Be Useful in Patients with

Low-Risk Polycythemia Vera with Cardiovascular Risk Factors?. Oncol Res Treat. 2020;43(10):526-530.

82. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T ve ark. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. Blood. 2007;109(6):2446-2452.

83. Gangat N, Strand JJ, Lasho TL, Li CY, Pardanani A, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. Am J Hematol. 2008;83(6):451-453.

84. Lee MW, Yeon SH, Ryu H ve ark. Volumetric Splenomegaly in Patients With Polycythemia Vera. J Korean Med Sci. 2022;37(11):e87.

85. Gulturk E, Kapucu K. The Systemic Inflammation Index: A New Candidate Minor Criterion in the Diagnosis of Polycythemia Vera. J Pers Med. 2024;14(5):471.

86. Demircioğlu S, Budancamanak S, Doğan A. Can serum B12 level be used as an effective differential criterion in differential diagnosis of primary and secondary polycythemia. Selcuk Tip Derg. 2020;36(1):22-26.

87. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23(10):2224-2232.

88. Hung SH, Lin HC, Chung SD. Association between venous thromboembolism and iron-deficiency anemia: a population-based study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(4):368-372.

89. Farrukh F, Guglielmelli P, Loscocco GG ve ark. Deciphering the individual contribution of absolute neutrophil and monocyte counts to thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2022;97(2):E35-E37.

90. Nersesjan V, Zervides KA, Sørensen AL, Kjaer L, Skov V, Hasselbalch HC. The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythaemia vera. Eur J Haematol. 2020;104(1):46-54.

91. Passamonti F, Rumi E, Pietra D ve ark. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. Leukemia. 2010;24(9):1574-1579.

92. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R ve ark. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2023;41(19):3534-3544.

93. Krecak I, Lekovic D, Arsenovic I ve ark. The triple A model (age, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count-AAA) predicts survival and thrombosis in polycythemia vera. Am J Hematol. 2024;99(5):989-992.

94. Tefferi A, Barraco D, Cerquozzi S ve ark. Identification of serum lactate dehydrogenase (LDH) as an independent prognostic biomarker in polycythemia vera. Blood. 2016;128(22):3111-3111.

95. Krečak I, Lucijanić M, Gverić-Krečak V, Duraković N. Hyperuricemia might promote thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leuk Lymphoma. 2020;61(7):1744-1747.

96. Krečak I, Krečak F, Gverić-Krečak V. High red blood cell distribution width might predict thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood Cells Mol Dis. 2020;80:102368.

97. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M ve ark. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. Br J Haematol. 2013;160(2):251-254.

98. Krečak I, Holik H, Morić Perić M ve ark. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in polycythemia vera. Int J Lab Hematol. 2022;44(4):e145-e148.

99. Zhang Y, Zhou Y, Wang Y ve ark. Thrombosis among 1537 patients with JAK2^{V617F} -mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. Cancer Med. 2020;9(6):2096-2105.

100. Chou YS, Gau JP, Yu YB ve ark. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. Eur J Haematol. 2013;90(3):228-236.

101. Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G ve ark. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. Am J Hematol. 2017;92(11):1131-1136.

102. Carobbio A, Vannucchi AM, De Stefano V ve ark. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel predictor of venous thrombosis in polycythemia vera. Blood Cancer J. 2022;12(2):28. Published 2022 Feb 10.

9.EKLER

9.1. Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.03.2025-E.751711

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	polisitemia verada sistemik inflamatuvar indeksin prognostik ve klinik etkileri	
	Sorumlu Araştırmacı	**Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu**	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	İç Hastalıkları	
Karar ve Dayanak	**Tarih: 13.03.2025**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2025/06/25**	**Proje No: 2025/122**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma	İmza
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR Üye	Tıbbi Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	~~Evet~~	
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	~~Evet~~	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Seda DUMAN ÖZTÜRK Üye	Tıbbi Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Burcu KANAT ERTÜRK	Protetik Diş Tedavisi	Kocaeli Üni. Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	Evet	

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 21.03.2025 09:31

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.