

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ERİTROSİTOZ SAPTANAN HASTALARDA SİGARA KULLANIMI VE YÜKSEK KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ: BİRİNCİ BASAMAK HEKİMLİĞİ AÇISINDAN ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilsu ATABAY

ANKARA

2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

ERİTROSİTOZ SAPTANAN HASTALARDA SİGARA KULLANIMI VE YÜKSEK KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ: BİRİNCİ BASAMAK HEKİMLİĞİ AÇISINDAN ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilsu ATABAY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN

ANKARA
2021

ONAY YAZISI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına;

"Eritrositoz Saptanan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Yüksek Kan Basıncı ile İlişkisi: Birinci Basamak Hekimliği Açısından Önemi" konulu çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN
Asil Üye (Başkan)	: Prof. Dr. Mustafa ÇELİK
Asil Üye	: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN
Asil Üye	: Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER
Yedek Üye	: Doç. Dr. Cenk AYPAK
Yedek Üye	: Doç. Dr. Oktay SARI

ONAY:

Dr. Nilsu ATABAY'ın 18.06.2021 tarihinde savunduğu bu tez Gülhane Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim sırasında ve tez hazırlama sürecimde yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN'a,

Eğitimimiz süresince, her konuda destek olan katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Oktay SARI ve Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER'e,

Çalışma sürecinde destek ve katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Murat YILDIRIM, Uzm. Dr. Neslihan KAYAHAN SATIŞ ve değerli arkadaşım Dr. Elif DEMİR'e

Tez hazırlama sürecimde de desteklerini esirgemeyen aynı mesai ortamını paylaştığım Uzm. Dr. Ebru Esra YALÇIN, Dr. Sema Nur KOÇ ve Dr. Sevde KORKMAZ'a ve uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem Zeynep DALGIN ve babam Bilgi DALGIN'a; ayrıca tez hazırlama sürecimde yardımlarını ve güleryüzlerini eksik etmeyen kayınvalidem ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitim sürecimde gelişiyle hayatımızı değiştiren canım oğlum Mehmet Pars'a, tanıştığımız ilk günden itibaren, her günümde varlığını, desteğini ve sevgisini hissettiğim değerli eşim Dr. Fuad ATABAY'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Nilsu ATABAY

Ankara- 2021

ÖZET

Dr. Nilsu ATABAY "Eritrositoz Saptanan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Yüksek Kan Basıncı ile İlişkisi: Birinci Basamak Hekimliği Açısından Önemi" Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.

Amaç: Kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin aşırı üretimi sonucunda, kanda kırmızı hücre sayısının artması eritrositoz veya polisitemi olarak adlandırılır. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan sigara, eritrositozun önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca eritrositoz hastalarında hiperviskoziteye bağlı olarak hipertansiyon riskinin arttığı görülmüştür. Bizim araştırmamızdaki amacımız, eritrositoz saptanan hastalarda sigara kullanımı ile yüksek kan basıncı ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, komorbiditeleri ve hastalık komplikasyonlarını incelemek amaçlanmıştır. Çalışmamız aynı zamanda birinci basamak hekimlerinin eritrositoz hakkındaki bilgi düzeyini arttırıp, bu hastalığa ortak bir yaklaşım algoritması planlamasını amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 30 Temmuz 2019- 30 Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve eritrositoz tanısı alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere; sosyodemografik özellikleri, eritrositoz ile ilgili şikayet ve komplikasyonları, biyokimyasal ve genetik parametreleri, başvuru ve tanı alma süreci, kullandığı ilaç ve tedaviler, eşlik eden hastalıkları hakkında sorular sorulmuştur. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların tam kan, rutin biyokimya parametreleri, genetik panelleri, solunum fonksiyon testi sonuçları ve ultrason görüntüleme bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların tansiyon değerleri tarafımızca ölçülmüş ve nabız oksimetre ile de SpO_2 değerleri belirlenmiş forma kaydedilmiştir. Veriler SPSS programı ile uygun testlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya eritrositoz tanısı alan 104 kişi dahil edilmiştir. Erkek hastalarda ortalama yaş 45,82±13,16 iken kadın hastalarda 49,27±16,08'dir. Hastaların 50'si (%48,08) sigara kullanmaktaydı. Hastaların %21,15'inin (n=22) aile hekimliği polikliniğinden tanı aldığı görülmüştür. Katılımcıların %48,06'inin kırmızı et ağırlıklı diyet ile beslendikleri saptanmıştır. Fizik muayenede 17 (%16,5) hastada splenomegali tespit edilmiştir. 36 (%34,62) hastada HT (hipertansiyon) tanısı mevcuttu. HT tanısı olmayan hasta grubununda da yapılan ölçümler sonucunda 26 (%38,23) hastada diyastolik KB (kan basıncı) yüksekliği ve 22 (%32,35) hastada da sistolik KB yüksekliği olduğu görülmüştür. Semptomlarına bakıldığında 47 (%45,19) hastada baş ağrısı, 36 (%34,62) hastada ise pruritus şikayeti olduğu saptanmıştır. Katılımcıların JAK2 gen mutasyon durumuna bakıldığında 18 (%17,3) hastada pozitif olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda pruritus semptomunun anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (p=0,014). Labarotuvar değerleri incelendiğinde JAK2 pozitif hastalarda trombositoz (p<0,001), MCV (p<0,001) ve RDW yüksekliği (p=0,007), düşük EPO (eritropoetin) düzeyi (p<0,001) ve Ferritin düşüklüğünün (p<0,001) anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür. Sigara içen hastalarda da içmeyenlere göre EPO (p=0,043) ve COHb (karboksihemoglobin) değerleri (p=0,001) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sigara tüketim miktarı paket/yıl olarak hesaplanıp korelasyon analizi yapıldığında ise RDW ile pozitif yönde (p<0,001), SpO_2 (p=0,002) ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Eritrositoz hastalarında sigara kullanımı önemli etyolojik nedenlerdendir. Ayrıca eritrositoz tanısı HT riskini arttırmaktadır. Bu sebeple birinci basamakta önlenebilir nedenler arasında sigara bırakma açısından danışmanlık hizmeti verilmesi, takip ve tedavisinin yapılması önem arz etmektedir. HT açısından da riskin farkında olmak ve yaşam tarzı değişikliği önerisi ile takipte olabilmek eritrositoz nedenli morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Polisitemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, koruyucu hekimlik

ABSTRACT

Dr. Nilsu ATABAY " Smoking and Its Relationship with High Blood Pressure in Patients with Erythrocytosis: Its Importance for Primary Care Medicine" Gulhane School of Medicine, Department of Family Medicine, Medical Specialization Thesis, Ankara, 2021.

Objective: An increase in the number of red cells in the blood as a result of overproduction of red blood cells in the bone marrow is called erythrocytosis or polycythemia. Smoking is a common cause of erythrocytosis in our country. Individuals with erythrocytosis also carry risk for hypertension because of the blood hyperviscosity. This study aims to reveal the relation between smoking and high blood pressure in patients with erythrocytosis. Sociodemographic, clinical and laboratory features, comorbidities and complications are also investigated. As a result of this study we plan to raise awareness about erythrocytosis among first step physicians and to offer a common approach to patients presents with polycythemia or erythrocytosis.

Materials and Methods: The study was carried out on patients who applied to the Hematology and Internal Medicine outpatient clinics at University of Health Sciences Gülhane Education and Research Hospital and were diagnosed with erythrocytosis between 30 July 2019 and 30 January 2021. A questionnaire including sociodemographic characteristics, erythrocytosis complaints and complications, genetic and laboratory characteristics, medical examinations until the final diagnosis, concomitant diseases, medication and treatment history were conducted to the volunteers who agreed to participate in the study. Complete blood count, routine biochemical parameters, genetic analysis results, pulmonary function tests results and ultrasonographic imaging results were collected from the hospital database. Initial blood pressure levels and SpO_2 levels with pulse oximeter were also obtained from the patients and included in the data form. All data were analyzed in SPSS with appropriate tests.

Results: One hundred four patients diagnosed as erytrocytosis were included in the study. The mean age was 45.82±13.16 in men and 49.27±16,08 in female patients. Fifty patients were smokers (48.08%). Twenty-two of the participants were diagnosed in the family medicine policlinic (21.15%). Red meat-based diet was observed in 48.06% of the participants. On physical examination splenomegali was detected in 17 (16.5%) patient. Thirty-six patients (34.62%) had already been diagnosed with hypertension. On physical examination 26 (38.23%) patients had diastolic high blood pressure and 22 (32.35%) patient had systolic high blood pressure, none of them had a previous diagnosis of hypertension. Headache was detected in 47 patients (45.19%) and pruritus (34.62%) in 36 patients, these were the most common symptoms. Eighteen patients had JAK2 gene mutation in genetic analysis. Pruritus symptom was found to be higher in this group ($p=0.014$). When we look at the laboratory results, thrombocytosis ($p<0.001$), high MCV ($p<0.001$) and RDW ($p=0.007$), low EPO ($p<0.001$) and low Ferritin ($p<0.001$) were found statistically higher in patients with JAK2 mutation. In smokers EPO ($p=0.043$) and COHb (carboxyhemoglobin) ($p=0.001$) levels were found statistically higher compared to non-smokers. When the amount of cigarette consumption was calculated as pack/year and correlation analysis was performed based on that, we found a positive correlation with RDW ($p<0.001$) and a negative correlation with SpO_2 ($p=0.002$), respectively.

Conclusion: Smoking is one of the most important etiological factors in erythrocytosis patients and erythrocytosis increases the risk of developing erythrocytosis hypertension. Smoking is a preventable risk factor of many irreversible health problems and therefore smoking cessation counseling is important in primary care. The morbidity and mortality rates caused by erythrocytosis can be significantly reduced by raising awareness about hypertension, giving advice on lifestyle changes, and routine follow-up.

Keywords: Polycythemia, smoking, hypertension, preventive medicine

İÇİNDEKİLER

ONAY YAZISI i

TEŞEKKÜR ii

ÖZET iii

ABSTRACT v

İÇİNDEKİLER vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Polisitemi 4

2.1.1.Tarihçe 4

2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji 4

2.2. Polisitemili Hastanın Değerlendirilmesi 6

2.2.1. Sınıflandırma 7

2.2.2. Etyopatogenezi 8

2.2.3. Klinik Bulgular 10

2.2.4. Tanıda Kullanılan Tetkikler 14

2.2.5. Tanı Kriterleri 19

2.3. Birinci Basamakta Eritrositoz 21

2.4. Eritrositoz ve Sigara İlişkisi 24

2.5. Eritrositoz ve Hipertansiyon İlişkisi 26

2.6. Tedavi 28

2.7. Komplikasyonlar Ve Prognoz 31

3. GEREÇ YÖNTEM 33

3.1.Araştırmanın Amacı ve Şekli 33

3.2.Araştırmanın Yeri ve Tarihi 33

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 34

3.4.Araştırma Verilerinin Toplanması 35

3.4.1. Sosyodemografik Özellikler 35

3.4.2. Veri Toplama Formu 35

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi 35
3.6. Araştırmanın Etik İlkeleri 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 75
7. KAYNAKLAR 79
8. ÖZGEÇMİŞ 96
9. EKLER 97
9.1. Anket Formu 97
9.2. Etik Kurul Onay Formu 101
9.3. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Onayı 102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Hb : Hemoglobin
Hct : Hematokrit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
PV : Polisitemia Vera
ET : Esansiyel Trombositozis
PMF : Primer Miyelofibrozis
COHb : Karboksihemoglobin
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
PSVG : Polisitemia Vera Çalışma Grubu
MPN : Miyeloproliferatif Neoplaziler
SaO_2 : Arteriyel Oksijen Saturasyonu
RBC : Kırmızı Kan Hücresi
EPO : Eritropoetin
IL : İnterlökin
PDW : Trombosit Dağılım Genişliği
CO : Karbonmonoksit
RCM : Eritrosit Kitlesi
MetHb : Methemoglobin
LDH : Laktat Dehidrogenaz
RDW : Eritrosit Dağılım Genişliği
BCSH : The British Commuttee for Standards in Haemotology
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCV : Eritrosit Hücre Hacmi
SpO_2 : Nabız Oksimetre Oksijen Saturasyonu
ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ASA : Asetilsalisilik Asit
ECLAP : European Colloboration on Low-Dose Aspirin in PV
HU : Hidroksiüre
AML : Akut Miyeloid Lösemi
TİT : Tam İdrar Tahlili

FVC : Zorlu Vital Kapasite

DM : Diabetes Mellitus

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KB : Kan Basıncı

HT : Hipertansiyon

OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

SP : Sekonder Polisitemi

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

JAK2 : Janus Kinaz 2

AP : Akuajenik Pruritus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Eritrositozun Nedenlerine Göre Sınıflandırılması……..9
Tablo 2. Eritrositozu Olan Hastaların Semptom ve Bulguları……11
Tablo 3. Eritrositoz Saptanan Hastada Araştırılacak 1. Öncelikli ve 2. Öncelikli Tetkikler……..14
Tablo 4. 1903 Osler Tanı Kriterleri……20
Tablo 5. 2016 DSÖ Tanı Kriterleri ……21
Tablo 6. Polisitemia Vera Olgularında Risk Grupları Ve Tedavi Önerileri.. 30
Tablo 7. Polisitemili Hastada Tromboz İçin Tanımlanan Risk Faktörleri…..31
Tablo 8. Hastaların Sosyodemografik Durumlarının Dağılımları ……38
Tablo 9. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Dağılımı……..39
Tablo 10. Hastaların Beslenme Dağılımı……40
Tablo 11. Hastaların Takip Ve Başvuru Dağılımı……...41
Tablo 12. Hastaların Fizik Muayene Ve Tetkik Dağılımları……..42
Tablo 13. Eritrositozlu Hastaların Semptomlarının Dağılımı……43
Tablo 14. Mutasyon Durumuna Göre Semptom Karşılaştırılması……..45
Tablo 15. Hastaların Komorbiteleri……..46
Tablo 16. Hastaların Laboratuvar Sonuçları……..47
Tablo 17. Hastaların Ölçülen KB Veri Ortalaması……48
Tablo 18. Hastaların Kan Gazı Ve SpO_2 Verileri……...48
Tablo 19. Cinsiyete Göre Laboratuvar ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki İlişki……49
Tablo 20. Gen Mutasyonu ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki……51
Tablo 21. Katılımcıların Patolojik Bulgu Dağılımları……..53
Tablo 22. Hastaların Hipertansiyon Tanı Durumuna Göre KB Yüksekliklerinin Karşılaştırılması……54
Tablo 23. Sigara Kullanımı ile Laboratuvar ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki İlişki……55
Tablo 24. Laboratuvar, Kan Basıncı ve Sigara İçimi Durumu Arasında Korelasyon……56

Tablo 25. Görülen Komplikasyonlar ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişkisi……..57
Tablo 26. Mutasyon Durumuna Göre Komplikasyon Karşılaştırılması……...58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Birinci Basamakta Yüksek Hb/Hct Değerine Yaklaşım Algoritması ……24

Şekil 2. Sigara İçenlerde O_2'nin Hemoglobine Bağlanma Bölgelerine Bağlanan Karbonmonoksitin Zararlı Etkileri……25

Şekil 3. Polisitemi Ve Hipertansiyon Arasındaki İlişki ……..26

Şekil 4. Hastaların İlk Tanı Aldıkları Poliklinik Birimine Göre Oransal Dağılımı……39

Şekil 5. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Yüzde Olarak Dağılımı…...40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eritrosit üretimi (eritropoez), tüm dokuların oksijen ihtiyacını karşılamak için gereken normal kırmızı kan hücresi kitlesini korumaya yönelik sıkı kontrol mekanizmaları ile denetlenen bir süreçtir. Farklı etyolojik faktörler, kırmızı hücre kitlesinin arttığı bir durum olan eritrositozise yol açabilir. Hastalar genellikle artmış hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb) konsantrasyonu ve kırmızı kan hücresi ile başvurur. Polisitemi için belirlenen tanı kriterleri zaman içinde farklılıklar göstermiştir. En güncel haliyle 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Polisitemia Vera (PV) tanı kriterlerine göre mutlak eritrositoz; erkeklerde Hb >16,5 g/dL, kadınlarda Hb >16 g/dL ya da erkeklerde Hct >%49, kadınlarda Hct >%48 olarak tanımlanmaktadır (1). Kırmızı hücre kitlesi; cinsiyet, boy ve vücut ağırlığına göre değişkenlik gösterir. Eritrositoz, sayısal artış ile görülebileceği gibi azalmış plazmaya sekonder olarak da görülebilir (2). Eritrositozun en sık primer nedeni olan PV; kemik iliğindeki multipotent hematopoetik hücrelerin klonal proliferasyonu sonucunda eritroid, miyeloid ve megakaryositik seri hücrelerin progresif olarak çoğalması ve periferik kanda artışı ile seyreden kronik bir miyeloproliferatif hastalıktır. PV, esansiyel trombositozis (ET) ve primer miyelofibrozis (PMF) ile birlikte 'BCR-ABL negatif' miyeloproliferatif neoplaziler grubunda yer almaktadır (3–5).

Eritrositozlu hastalarda sıklıkla görülen etyopatojenik faktörler arasında hipertansiyon, sigara, alkol, kafein, diüretik kullanımı, böbrek hastalığı, obezite, feokromasitoma ve hastaların yaklaşık %15-25'inde görülen arteriyel hipoksemi bulunmaktadır. Hastaların şikayetleri genel olarak baş ağrısı, kulak çınlaması, kaşıntı, el ve ayaklarda yanma (eritromelalji), baş dönmesi, yorgunluk ve nefes darlığıdır. Kaşıntı, artan bazofil ve mast hücrelerinden salınan artmış histamin seviyelerinden kaynaklanır ve sıcak su teması ile şiddetlenir. Pruritus (kaşıntı) en sık semptom olarak tanımlanmakta olup hastaların %40 kadarında görülmektedir. Fizik muayene bulguları sıklıklarına göre splenomegali, hepatomegali, pletore ve hipertansiyon olarak karşımıza çıkar. Laboratuvar testlerinde lökosit ve trombosit sayılarında artış gözlenir. Özellikle plazma volümü azalmış olan hastalarda tromboz riski artmaktadır. Bu hastaların taramalarında öncelikle toplumda sıklıkla görülen sigara kullanımı

gibi kronik hipoksemiye neden olabilecek hastalık ve etkenleri saptamak önem taşır (6,7). Sigara kullanan bireylerde kanda karboksihemoglobin (COHb) miktarının artışına bağlı olarak doku hipoksisi, Hct artışı ve hiperviskozite meydana gelir. Bunların sonucunda da kişi trombovasküler olaylara yatkın birey haline gelmektedir (8).

Eritrositlerdeki majör protein olan hemoglobinin, hipertansiyon hastalarında belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Artan hemoglobin, vasküler düz kas hücreleri için nitrik oksit rejenerasyonunu sınırlayarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu da hipertansiyon ile yüksek hemoglobin seviyesi arasındaki pozitif ilişkiyi açıklamaktadır (9). Hematokrit, tam kan viskozitesi için ana belirleyici kabul edilir. Bu nedenle artmış hematokrit, kan akışına yüksek çevresel direnç nedenidir (10). Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi biyobelirteçlere göre hesaplama yapıldıktan sonra elde edilen düzeltilmiş hematokrit yüksekliğinin bağımsız olarak hipertansiyon riskini arttırdığı saptanmıştır (11–13). Eritrositoz nedeniyle hastaların morbidite ve mortalite oranları yükselmektedir (2).

Eritrositozun saptanması, hastanın sigara kullanımı ile birliktelik göstermesi ve yüksek kan basıncına sebep olması açısından önemlidir. Hastaları ilk aşamada gören, her zaman hastaya kolay ulaşıma sahip, koruyucu sağlık hizmetleri sağlayabilen Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin sunulduğu merkezlerde (Aile Sağlığı Merkezi) bu konunun erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Ülkemizde eritrositoz vakalarına Birinci Basamak Merkezlerde ortak bir yaklaşım algoritması bulunmamaktadır. Sevk kriterleri belirlenip hastaların gerektiğinde üst basamak merkeze yönlendirilmeleri, kriterleri karşılamayan hastaların da sigara kullanımı ve hipertansiyon açısından koruyucu sağlık hizmetlerinden faydalanmaları sağlanmalıdır.

Çalışmamızda ana amacımız eritrositoz saptanan hastalarda sigara kullanımı ile yüksek kan basıncı ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, komorbiditeleri ve hastalık komplikasyonlarını incelemek amaçlanmıştır. Saptadığımız verileri güncel literatürlerle karşılaştırarak birinci basamak sağlık hizmet sunumunun yapıldığı

aile sağlığı merkezlerinde eritrositozlu hastalar açısından farkındalığı arttırmak ve ortak bir yaklaşımın geliştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polisitemi

2.1.1.Tarihçe

Polisitemi klinik fenotipinin (pletore, tromboz); 1892'de Vaquez tarafından ilk kez tanımlanmasından çok önce belirlendiği söylenmektedir. 1903 yılında hastalık Osler tarafından Polisitemia Vera olarak adlandırılmıştır. 1910 yılında PV'de görülen eritrositozun panmiyeloid proliferasyon ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla PV'deki eritrositoza, lökositoz ve trombositozun eşlik ettiği saptanmıştır. 1935-1938 yıllarında PV'nin bazı olgularda miyelofibrozis ve akut lösemiye transforme olabildiği gösterilmiştir. 1951'de de Dameshek; PV, KML ve agnojenik miyeloid metaplazi arasında benzerlik saptayarak bu grup hastalığı kronik miyeloproliferatif hastalıklar olarak isimlendirmiştir. 1967 ve 1981 yıllarında Fialkow ve arkadaşları; kronik miyeloproliferatif hastalıkların hem miyeloid hem de lenfoid seriyi etkileyen, biyolojik olarak birbiri ile ilişkili klonal kök hücreler zemininde gelişen antiteler olduğunu göstermişlerdir. Flebotominin PV tedavisinde kullanımı 20. Yüzyılın ilk yarısında Osler tarafından önerilmiştir. 1967 senesinde Dr. Louis Wasserman başkanlığında uluslararası Polisitemia Vera Çalışma Grubu (PVSG) kurulmuştur. Hedefleri PV'nin doğal seyrini tanımlamak ve uzun vadeli terapötik denemelerle optimal tedaviyi saptamaktı. PVSG'nin çalışmaları ile başlayan dönem polisitemi araştırmalarında modern çağ olarak değerlendirilmektedir (14).

2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Polisitemi, genel anlamda artmış kırmızı hücre sayısı ve artmış Hb/Hct değerleri ile tanı konulan bir grup hastalığı tanımlar. Polisitemi aslında üç hücre grubundaki artış manasına gelmektedir. Sadece eritrositlerdeki artışı tanımladığı için polisitemi yerine eritrositoz da kullanılabilir (2).

PV, DSÖ'nün miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) gruplandırmasına göre 'BCR-ABL negatif' sınıfında yer almaktadır. Bu gruptaki hastalıkların tümü değişen oranlarda JAK2 mutasyonu ile karakterizedir (1).

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

2.1.2.1. Esansiyel Trombositoz

MPN'ler arasında en sık karşımıza çıkan gruptur. İnsidansı 100.000 de 0,2-2,5 olup daha çok kadınlarda görülmektedir. Fakat ET hastaları genellikle asemptomatik olduğu için bu oranın gerçek prevalansı yansıtmadığı düşünülmektedir. Tanı anında ortalama yaş 57'dir (15).

2.1.2.2. Primer Miyelofibrozis

Primer miyelofibrozis; miyeloid metaplazili miyelofibrozis, agnojenik miyeloid metaplazi ve kronik idiyopatik miyelofibrozis gibi tarihte 30'dan fazla farklı isimlendirme ile bilinmektedir (4). İmmatür miyeloid ve eritroid seri hücrelerinin periferik kanda birlikte görülmesi lökoeritroblastozis olarak adlandırılır ve PMF tanısı için değerlidir. PMF masif splenomegali ve kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir. Hastaların %25'i tanı konulduğu anda asemptomatiktir. Hastalığın ortalama tanı yaşı 60 olup toplumdaki prevalansı 100.000'de 0,4-1,5'tir. PMF patogenezinde; megakaryosit ağırlıklı klonal proliferasyon, kemik iliği fibrozisi ve ekstramedüller hematopoez vardır. PMF'li bireylerin ortalama %50'sinde JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır (16,17).

2.1.2.3. Polisitemia Vera

Polisitemia vera (polisitemia rubra vera), herhangi bir uyaran olmaksızın daha çok eritrositer seri başta olmak üzere her üç seriye ait hücrelerin (eritroid, miyeloid, megakaryositer) klonal bir şekilde kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize kemik iliği bozukluğu olarak tanımlanan kök hücre hastalığıdır. En belirgin özelliği, kontrolsüz kırmızı kan hücresi üretimi nedeniyle yükselmiş mutlak kırmızı kan hücresi kitlesidir (18). Yaklaşık tüm PV hastalarında JAK2 gen mutasyonu mevcut olmakla birlikte bu genin PV'nin başlamasında muhtemelen tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. PV'nin genetik temeli ve predispozan faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır ve hala dünya çapında

hastalığın kesin sebebi konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Birçok PV hastasında aile öyküsü yoktur. Çevresel ve genetik faktörlerin etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (7). Yıllık insidansı 0,01-2,61/100000 arasında değişmektedir (19). Vakaların yaklaşık %25'i 50 yaşından önce ve %10'u 40 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. PV insidansı erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir (2,8'e karşı 1,3 vaka/yılda 100.000). Ortalama tanı yaşı kadınlarda 50, erkeklerde 60 olarak saptanmıştır. Sekonder eritrositoz prevalansı ise daha yüksektir ancak etyolojik faktörlerin fazla olması nedeniyle sağlıklı verilere ulaşılamamaktadır (20).

2.2. Polisitemili Hastanın Değerlendirilmesi

Eritrositoz, genel olarak rutin laboratuvar tetkikleri esnasında tesadüfen saptanan bir hastalıktır. Eritrositoz saptandığında ilk önce teyit edilmelidir. Bu yüzden tetkik en erken bir haftalık süreç sonunda tekrarlanır ya da hastanın geçmiş tetkiklerinde eritrositoz varlığı araştırılır. Mutlak polisiteminin olduğu kanıtlandıktan sonra etyolojisini araştırmak için öykü alma, fizik muayene ve gerekli tetkiklerin planlanması önerilir. Hastalarda öncelikle sekonder eritrositoz yapacak nedenler ve polisitemia vera tanı kriterleri araştırılmalıdır (21).

Hastalarda hipoksemi açısından arteriyel oksijen saturasyonu (SaO_2) bakılmalıdır. Hastanın SaO_2 değeri %92'nin altında seyrediyorsa kardiyak veya pulmoner nedenler dışlanmalıdır (6). Yüksek rakımlı bölgelerde (1500 m üzeri) yaşayan popülasyonda görülen 'yüksek dağ hastalığı' olarak tanımlanan duruma sahip kişilerde eritrositoz görülme prevalansının, deniz seviyesine yakın yaşayan popülasyona göre daha yüksek oranda seyrettiği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla hastanın yaşadığı bölge etyolojik açıdan değerlendirme yapılırken göz ardı edilmemelidir (22).

Eritrositoz, cinsiyete göre normal belirlenen aralığın üzerinde olan kırmızı hücre sayısındaki artış anlamına gelir. Plazma hacmindeki azalmanın (hemokonsantrasyon) neden olduğu 'rölatif eritrositoz' veya artmış eritrosit kitlesinin sebep olduğu 'mutlak eritrositoz' olarak alt sınıflandırma yapılabilir (23).

2.2.1. Sınıflandırma

2.2.1.1. Rölatif (göreceli) polisitemi

Eritrosit sayısında gerçek bir artış yoktur. Plazma volümündeki izole bir düşüş (diüretik kullanımı, ishal, kusma, ciddi yanıklar gibi); hemoglobin, hematokrit ve kırmızı kan hücresi (RBC) değerlerinin yüksek saptanmasına neden olabilir. Bu duruma örnek olarak ilk kez 1905'te tanımlanan kronik düşük plazma volümüne bağlı olarak yüksek hemoglobin ve hematokrit değeri ile karakterize 'Gaisböck hastalığı', 'stres eritrositozu, 'psödopolisitemi' veya 'sigara içenlerin polisitemisi' gibi isimlerle adlandırılan klinik antite verilebilir. Gaisböck hastalığı, hipertansiyonu olan pletoreli orta yaşlı erkek hastalarda tanımlanmıştır. Splenomegali varlığı hastalığın dışlanma nedenidir (24).

2.2.1.2. Mutlak polisitemi

Artmış eritrosit kitlesi ile karakterizedir. Eritrosit öncüllerindeki bir mutasyon nedeniyle primer polisitemi gelişirken, sekonder polisitemi ise artmış eritropoetin (EPO) seviyesi nedeniyle meydana gelmektedir (21).

Primer polisitemi: Kazanılmış veya konjenital mutasyonlara bağlı olarak eritrosit progenitörlerinde oluşan anomaliler sonucunda ortaya çıkar. Polisitemia vera ve nadir görülen familyal varyantları bu sınıfın içindedirler. Birincil eritrositoz; en yaygın olarak asemptomatik veya daha az olarak splenomegali ve tromboz ile karşımıza çıkabilen, eritrositlerin yapısal otonom üretimi ile kendini gösteren, miyeloproliferatif bir neoplastik süreç olan polisitemi vera nedeniyle oluşur (23). Hastalığın karakteristik özellikleri hemoglobin artışı, hipersellüler kemik iliği, azalmış serum EPO düzeyi ve JAK2 mutasyonunun varlığıdır (25).

Sekonder Polisitemi: Genellikle hipoksiye karşı eritropoezin EPO ile uyarılması nedeniyle görülmekle birlikte, bazı malignitelerde paraneoplastik sendrom nedeniyle EPO salgılanması sonucunda da meydana gelebilmektedir (2). PV tanısından daha yaygın olarak saptanan ikincil eritrositoz tanılı hastalar; sigara kullanımı, yaşadıkları bölge rakımı, hipoksik akciğer hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı, kullandığı ilaçlar (örn; testosteron, anabolik

steroid, diüretik) ve EPO üreten malign hastalıklar açısından incelenmelidir (23).

2.2.1.3. İdiopatik Polisitemi

Eritrositoz nedeninin bulunamaması durumunda bu tanıdan bahsedilir. Bu olguların yaklaşık 1/3'ünde EPO düzeyi düşüktür ve EPO sinyal yolağında defekt mevcuttur. 2/3'ünde ise EPO düzeyi normal/yüksek olarak ölçülür. Bu olgularda ise oksijen yolağında sorun olduğu düşünülmektedir (26). İdiopatik Polisitemi bir ekartasyon tanısı olduğundan konjenital ve kazanılmış eritrositoz nedenlerinin tümü dışlandıktan sonra hasta bu gruba dahil edilebilir (27).

2.2.2. Etyopatogenezi

Miyeloproliferatif hastalıklar, hematopoietik progenitör hücrelerin çok sayıda sitokine karşı bağımsız davranması veya aşırı duyarlılığı ile kendini gösteren klonal kök hücre hastalıklarıdır. Birçok miyeloproliferatif bozukluğun moleküler temeli anlaşılamamıştır. Bu hastalıkların kökeninde yapısal bir tirozin kinaz aktivitesinin olabileceği düşünülmektedir. JAK2, endojen eritroid kolonilerinde temel üretimi sağlayan bir sitoplazmik tirozin kinazdır. Mutasyonuna bağlı olarak inhibitör özellik gösterir ve kinaz aktivitesinde artış görülür. Hücrelerde bulunan EPO reseptörü ile eksprese olduğu zaman artmış hücre içi sinyal yolağına neden olur. Bu mutasyon PV'nin progenitör hücrelerin büyüme faktörleri ve sitokinlere olan hipersensitivitesini açıklayabilir (28). Polisitemi hakkında birçok farklı çalışma olmasına rağmen etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca etyolojik olarak çok fazla etken olduğu düşünüldüğünden ortak noktada bir araya gelmek zorlaşmaktadır. Doğal olarak hastalığın sınıflandırması da etyolojiye göre yapılmaktadır. Etyolojisine göre eritrositoz sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (2).

Tablo 1. Eritrositozun Nedenlerine Göre Sınıflandırılması

Yaygın Sebepler	
• Hipoksi: Sigara kullanımı, akciğer veya kalp hastalığı, uyku apne sendromu • İlaçlar: Diüretikler, testosteron veya anabolik steroidler, eritropoietin • Polisitemi vera	
Nadir Sebepler	
1) Birincil eritrositoz (intrensik): eritropoietin reseptör mutasyonu	
2) İkincil eritrositozun konjenital formları (ekstrensik)	
• Oksihemoglobinin değişmiş afinitesi	Yüksek oksijen afiniteli hemoglobin Bifosfogliserat mutaz eksikliği Methemoglobinemi
• Oksijen algılama yolu kusurları	VHL gen mutasyonu (Chuvash eritrositozu) PHD2 mutasyonları HIF2A mutasyonları
3) Edinilmiş ikincil eritrositoz formları (ekstrensik)	
• Merkezi hipoksik süreç	Karbonmonoksit zehirlenmesi Yüksek rakımlı yaşam alanı
• Lokal renal hipoksi	Renal arter darlığı Son dönem böbrek hastalığı Hidronefroz Böbrek kistleri (polikistik böbrek hastalığı) Posttransplant eritrositozu
• Patolojik eritropoetin üretimi:	Serebellar hemanjiyoblastoma Meningiyoma Paratiroid karsinomu veya adenoma Hepatosellüler karsinoma Böbrek hücreli karsinoma Feokromositoma Uterin leiomyoma
4) İdiyopatik eritrositoz	

2.2.3. Klinik Bulgular

Polisitemi hastalarının semptomları genellikle yıllar içinde yavaş bir şekilde meydana gelir. Hastaların %80'inde tanı anında herhangi bir yakınma görülmemektedir. Kalan hastalarda ise klinik bulgular oldukça değişkenlik göstermektedir. Hastalar asemptomatik olup rutin yapılan tetkiklerde saptanabildiği gibi hiperviskozite nedeniyle oluşan klinik semptomlar nedeniyle de başvurabilirler. Hastaların az bir kısmı miyelofibrozis tablosu ile başvurabilmektedir (29,30).

Hastalarda görülen klinik özellikler; hiperkatabolik duruma bağlı olarak sistemik (halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, gece terlemeleri), mikrovasküler (baş ağrısı, ışığa hassasiyet, parmak uçlarında uyuşukluk, eritromelalji, atipik göğüs ağrısı, kaşıntı) ve makrovasküler semptomlar (trombozlar, inme, kalp krizi) olarak sınıflandırılabilir. Hastalarda gastroduodenal lezyonlar ve *helicobacter pylori* pozitifliği yüksek oranda görülmektedir. Bu sebeple, polisitemili hasta karın ağrısı ile başvurduğunda gastroduodenal lezyon olasılığı ayırıcı tanıda düşünülüp, endoskopi önerilmelidir. Altta yatan fizyopatolojik mekanizma tam olarak belirlenememiştir. Fakat hiperviskoziteye bağlı olarak mukozal kan akışında bir bozulma olduğu düşünülmektedir (31).

2013 yılında Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazmlar Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT); DSÖ kriterlerine göre tanı konulan Polisitemili 1545 hastayı inceleyerek; teşhis öncesi veya sırasında semptom ve bulgularını rapor etmiştir (Tablo 2) (32):

Tablo 2. Eritrositozu Olan Hastaların Semptom ve Bulguları

Hemoglobin	Medyan 18,4 g/dL	Aralık 15,1-26,5 g/dL
Hematokrit	Medyan %55	Aralık %36-78
Lökosit sayısı	Medyan 10,400/microL	Aralık 3,000-172,000/microL
Trombosit sayısı	Medyan 466,000	Aralık 70-2,370,000/microL
JAK2 mutasyonu varlığı	%98	
Yüksek Laktat dehidrogenaz	%50	
Hipertansiyon	%46	
Palpe edilebilen dalak	%36	
Kaşıntı	%36	
Vazomotor semptomlar (örn, Eritromelalji)	%29	
Arteriyel tromboz	%16	
Venöz tromboz	%7	
Büyük kanama	%4	

Semptomların görülme sıklığına baktığımızda en sık başvuru şikayetleri halsizlik, yorgunluk ve kaşıntıdır. Halsizlik ve yorgunluğun nedeni olarak dolaşımda bulunan Tümör Nekrozu Faktörü (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi sitokinlerin artışı gösterilmiştir (25). Eritrositozu olan hastaların iki spesifik semptomu mevcuttur: pruritus ve eritromelalji. Pruritus, hastaları en çok rahatsız eden semptomların başında gelmektedir ve nedeni tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (33). Histamin, fibrinolitik faktörler, prostaglandinler veya IL-31 salınımı ile mast hücre degranülasyonunun rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Genellikle banyoda sıcak su teması sonrası meydana geldiğinden akuajenik pruritus olarak adlandırılmaktadır. Eritromelalji; ellerde ve ayaklarda nabız kaybı olmadan eritem, solukluk veya siyanozun birlikteliğinde olan yanma hissi olarak tanımlanmaktadır. Tedavi edilmezse iskemi veya gangrene kadar ilerleyebilmektedir (32). Eritromelalji etyolojisinde trombosit sayısı yanında trombosit aktivasyonu da rol

oynamaktadır. Buna yönelik tedavinin semptomları hafiflettiği görülmüştür. Eritromelaljide tek doz aspirin ile semptomların rahatlaması patognomik bir bulgudur (34).

Tarihsel olarak, işitme bozuklukları ilk olarak 1963'te PV'nin bir komplikasyonu olarak tanımlanmış ve flebotomi sonrası semptomların düzeldiği belirtilmiştir. Besleyici labirent arterin trombozu ile kohlear iskemi sonucunda meydana geldiği düşünülmüştür (35). Eritrositozisli hastalar; tinnitus, işitme kaybı gibi odyolojik semptomlarla da başvuruda bulunabilirler. Gerek birinci basamak sağlık merkezlerine gerekse kulak burun boğaz gibi spesifik polikliniklerde bu tip hastalar gözden kaçırılmamalıdır. Doğru tanı aldıkları takdirde erken tedavi sayesinde önem arz eden işitme duyu kaybından hasta kurtulabilmektedir (36).

Polisitemi ile ilişkili daha az yaygın semptomlar ise burun kanamaları, temasla deride kolay morarma, diş eti kanamaları, hepatomegali olarak karşımıza çıkar. Fizik muayenede; organomegali veya eritropoetin üretebilen intraabdominal tümörler (hepatosellüler veya renal hücreli karsinom) açısından batın muayenesi dikkatle yapılmalıdır (23).

Splenomegali, hastalığın ileri evre bulgusudur ve hastaların yaklaşık %30-40'ında saptanmaktadır. Bu oran hastaların tanı konma sürecinde ne kadar gecikildiğini göstermektedir. Splenomegali karında şişkinlik, erken doyma, kilo kaybı, portal hipertansiyon ve varis oluşumu gibi semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. Kontrol altında tutabilmek her zaman kolay değildir. Bazı hastalarda splenomegaliye hepatomegali de eşlik edebilir (37).

Polisitemili hastaların fizik muayenesinde, yüzlerinde dilate kapillerin verdiği görünüm nedeniyle meydana gelen pletore sıklıkla saptanır. Bu bulgu gövde de izlenmez (38). Ayrıca hastalarda nadiren yüksek ürik asit düzeyleri sebebiyle gut ve böbrek taşı meydana gelebilir (31). PV'de esansiyel trombositemili hastalarda görülen semptomlara benzer şekilde geçici görme bozuklukları (örneğin; geçici oküler körlük (amaurosis fugax), parıldayan skotomata, oftalmik migren) ortaya çıkabilir (17).

PV'de serebrovasküler olaylar oldukça sık görülmektedir. Hiperviskoziteye bağlı serebral kan akımı azalmaktadır. Dolayısıyla baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişiklikleri, görme problemleri, kulakta çınlama, nöropati, miyopati, konfüzyon ve hatta komayla karşılaşılabilir. Tedavi sonrasında semptomlar hızlı bir şekilde düzelmektedir (39).

Eritrositozlu hastaların laboratuvar bulgularına baktığımızda; lökositoz, hastaların yarısından fazlasında saptanmaktadır. Bu artış çoğu zaman hafiftir ve tedavi endikasyonu gerektirmez. Ancak lökosit sayısı 100,000/μL'den fazla olması lökostaz olarak adlandırılır ve pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir. Bazı çalışmalarda lökositozun tromboz için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40,41).

Polisitemi hastalarının yaklaşık yarısında trombosit sayısının $500x10^5$/L'den fazla olduğu trombositoz durumu saptanmaktadır. Genelde asemptomatik görüldüğünden tedavi edilmez. Nadiren oküler migren, eritromelalji vb. komplikasyonlar nedeniyle tedavi endikasyonu oluşturabilir. Trombosit sayısı 1 milyon/μL'den fazla görülen bazı hastalarda, muhtemelen von Willebrand faktör multimerlerinin trombositlere bağlanması artar ve plazmadan uzaklaşmasına neden olur. Buna bağlı von Willebrand hastalığı meydana gelebilir. Bu tür hastalara, tedavide özellikle aspirin verildiği zaman kanamada artışa neden olunabilir (30,42).

PV'li hastalarda tromboz (örn. Serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü, yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu, pulmoner emboli) ve kanama riski artar. Venöz sistemde alt ekstremite derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm en sık görülen trombotik olaylardır. Özellikle genç hastalarda nadiren intraabdominal venlerde tromboz görülebilmektedir. Bu nedenle abdominal venlerde tromboz ile başvuran hastaların miyeloproliferatif neoplazmlar açısından araştırılması gereklidir. Derin ven trombozu meydana geldiğinde bacaklarda ağrılı şişkinliğe sebep olur. Pulmoner emboli ise; nefes darlığı, göğüste ani bir ağrı veya pulmoner arterin yüksek tansiyonu gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir (32).

Kanama daha çok cilt ve mukozalarda olup primer hemostaz bozukluğu tablosu şeklinde görülür. Hastaların; ekimoz, dişeti kanamaları, burun kanamaları, menoraji gibi şikayetleri meydana gelebilir. Epistaksis hastaların %15-20'sinde, gastrointestinal kanamalar %5'inde görülmektedir (43). Çok nadiren eklem içi, kas içi ya da retroperitoneal kanama görülebilmektedir (44).

2.2.4. Tanıda Kullanılan Tetkikler

Eritrositoz tespit edilen bir hastada, etyolojik faktörlerin çok sayıda ve değişken özellik göstermesi nedeniyle; hekimlerin bu hastalara tanı ve tedavi yaklaşımı hakkında birçok yayın mevcuttur. DSÖ daha çok PV tanısına odaklanmıştır. Polisitemi saptandığında gerek PV gerekse diğer Hb/Hct yüksekliği nedenlerine yönelik etyolojik faktörü saptamak ve genel yaklaşım algoritmasını belirlemek için ortak bir konsensusla 1. Basamak ve 2. Basamak tetkikler belirlenmiştir (Tablo 3) (45).

Tablo 3. Eritrositoz Saptanan Hastada Araştırılacak 1. Öncelikli ve 2. Öncelikli Tetkikler

1. Basamak Tetkikler	**2. Basamak Tetkikler**
Hemogram	Kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu
JAK2 gen mutasyonu (V617F, ekzon 12)	Arterial kan gazı *Oksijen disosiasyon eğrisi-p50, MetHb ve COHb
Serum EPO değeri	Hb elektroforezi
Rutin biyokimya (elektrolit değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, demir profili)	Polisomnografi
Oksijen saturasyonu	Akciğer, karın, beyin bilgisayarlı tomografisi
Akciğer grafisi	Dışarıdan androjenik hormon kullanımı belirlenmesi
Abdominal ultrasonografi	Ek genetik testler: *Miyeloproliferatif neoplazm mutasyonları *EPOR, VHL, EGLN, EPAS1, EPO gen mutasyonları *Hb gen sekansı

2.2.4.1.Tam Kan

Hastaların %60'ında lökositoz; %50'sinde trombositoz görülmektedir. Lökositler genellikle normal morfolojidedir. Ender olarak genç miyeloid seri elemanları, eozinofil ve bazofillerde artış gözlenebilir. Trombosit kinetik çalışmalarında ise trombosit yapımının 2-13 kat arttığı bulunmuştur. Genellikle trombositlerin boyutları büyüktür (megatrombosit). Trombosit dağılım genişliği (PDW) artmış olabilir. Periferik kanda megakaryosit parçacıkları bulunabilir (46).

2.2.4.2. JAK2 Mutasyonu

Polisitemi ile ilgili son yıllardaki en büyük gelişme 2005 yılında tanımlanan JAK2 mutasyonu buluşudur. Eritropoetin, trombopoetin ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün sinyallerini iletmeye yarayan reseptörlerin sentezinde görevlidir. Sitoplazmik proteinlerin de sinyallerini iletmeye yarayan bu reseptörler için de sitoplazmik tirozin kinaz görevi yapar (47). İlk tanımlanan JAK2V617 mutasyonudur. JAK2 geninin 617. aminoasit bölgesindeki valin sayesinde bu yolak inaktif halde tutulmaktadır. Bu bölgeye valin yerine fenilalanin gelmesiyle inaktif gen bölgesi aktifleşmektedir. Negatif feedback mekanizmasının ortadan kalkmasıyla büyüme faktörlerinden bağımsız olarak JAK-STAT yolu çalışmaktadır (28). Tanımlanan diğer mutasyon JAK2 ekzon 12 mutasyonudur. Bu mutasyonda ise JAK2'nin 539. pozisyonunda lösin yerine lizin bulunmaktadır (48). JAK2V617F mutasyonu vakaların yaklaşık %95'inde bulunurken, JAK2 ekzon 12 mutasyonları yaklaşık %3 vakada görülmüştür (3,19). Dolayısıyla bir hastada eritrositoz saptandığında PV tanısı için sensitivitesi yüksek olan JAK2 mutasyon analizi öncelikli testler grubunda yer almalıdır.

PV hastalarında pruritus sıklığının JAK2 mutasyonu pozitif olanlarda mutasyonu olmayanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (49). Ayrıca JAK2 mutasyonuna sahip olan bireylerde göreceli olarak daha yüksek hemoglobin, lökosit düzeyleri ve daha çok kemik iliği sellülaritesi olduğu gösterilmiştir (50).

2.2.4.3. Kemik İliği

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi polisitemi tanısının doğrulanması, eritrositoz nedenleri arasında ayırıcı tanı yapılabilmesi ve kemik iliğindeki fibrozisin saptanması açısından önem arz etmektedir. PV'de genellikle kemik iliği aspirasyonunda belirgin eritroid hiperplazi, orta derecede granülositer hiperplazi ve hiperlobüle nükleuslu kümelenme eğilimi olan anormal megakaryosit sayısında artış görülmektedir. İleri evre hastalarda retikülin lif artışına bağlı miyelofibrozis görülür. Nötrofil, eozinofil ve bazofillerin sayısında artış izlenebilir (21,24). Kemik iliği biyopsisi ağrılı, zaman alıcı, maliyetli ve pratik olmayan bir işlemdir. Teknik beceri, ekipman ve tecrübeli bir patolog gerektirir (51). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi her ne kadar güncel DSÖ PV tanı kriterlerinde major tanı kriteri olsa da eritrositozu olan hastalarda klinik pratikte ilk aşamada tercih edilen testler arasında değildir.

2.2.4.4. Serum Eritropoietin Düzeyi

İlk olarak 1993 yılında Finlandiya'da familyal eritrositozu olan bir ailede EPO reseptörünün translokasyonu gösterilmiştir. EPO reseptörlerine bağlandığı zaman JAK2 kinazı ve transkripsiyon aktivasyonu yapan STAT proteinlerini aktive ettiği gözlemlenmiştir (52).

Eritrositozların ayırıcı tanısında serum EPO düzeyi incelenir. Geniş bir normal değer aralığı vardır (4-24 mU/mL). PV'nin özelliği olarak EPO düzeyi genellikle düşüktür ve tedavi sonrasında da düşük kalmaya devam etmektedir. Fakat düzeyinin normal olması PV'yi ekarte ettirmez (53,54). Artmış EPO değeri yüksek olasılıkla hipoksemiyi veya diğer sekonder eritrositoz nedenlerini akla getirir. Revize edilmiş güncel DSÖ tanı kriterlerinde EPO düzeyi minör kriterler arasındadır.

2.2.4.5. Karyotip Analizi

PV hastalarının %10-20'sinde sitogenetik anomali olduğu görülmüştür. En sık saptanan anomali trizomi 8 ve 9, del (20q), del (13q), del (1p)'dir. Miyelodisplastik sendrom ve akut lösemiye dönüşüm gösteren hastalarda hemen her zaman klonal anomaliye rastlanmaktadır (21).

2.2.4.6.Oksijen Disosiyasyon Eğrisi

Açıklanamayan eritrositozu olan hastalarda yüksek oksijen affiniteli hemoglobinopatileri ekarte etmek için yapılması önerilmektedir. Hb beta zincir anomalilerinde oksijen affinitesinde artış ve oksijen disosiyasyon eğrisinde sola kaymaya rastlanabilmektedir (24). Sigmoid şekillenen oksijen disosiasyon eğrisi akciğer ve dokuların oksijenlenmesinin normal olduğunu gösterir. p50, kısmi oksijen basıncıdır ve hemoglobinin oksijenle %50 doygunluğa ulaşması için gereklidir. Değeri 20 mmHg'nın altına düştüğünde nadir olarak görülen yüksek oksijen afiniteli hemoglobinopatilerden şüphenilmelidir (55). Sigara içenlerde görülen karbonmonoksit (CO) artışı oksijen-disosiasyon eğrisini sola kaydırır ve hemoglobinin oksijene karşı aviditesi artar. Buna bağlı olarak p50 değeri düşer ve doku oksijenlenmesi bozulur (hipoksemi) (56).

2.2.4.7.Eritrosit Kitle Ölçümü

Polisitemiyi saptamanın direkt yöntemi eritrosit kitlesini (RCM) belirlemektir. Hastanın eritrositleri radyoaktif izotopla işaretlenerek hesaplanır. Plazma volümü ise izotopik olarak işaretlenmiş insan albümininin infüzyonuyla belirlenir. Normal değerler yaş ve cinsiyetle farklılık göstermekle birlikte genelde ortalama değerleri aşağıdaki gibidir:

Eritrosit kitlesi: 24-30 mL/kg.

Plazma volümü: 39-49 mL/kg

Tarihsel olarak; hastanın vücut yüzey alanına göre hesaplanan RCM değeri, ortalama beklenen değerin yüzde 25 oranında üzerinde saptanırsa yüksek olarak değerlendirilir (57).

Eritrosit kitlesi ve plazma volümü ölçümü polisitemi tanısında altın standart olmasına rağmen pahalı, zaman alıcı ve her yerde yapılması mümkün olmayan testler olduğu için artık PV tanısı için sık kullanılmamaktadır. İsveçli hematologların %82'si PV tanısı için RCM ölçümü kullanmadıklarını belirtmişlerdir (58). Eritrosit kitlesi ile hematokrit arasında direkt bir korelasyon yoktur ancak hematokrit erkeklerde >%60, kadınlarda >%56 olduğunda eritrosit kitlesinin artmış olduğu kesin denilmektedir (7).

2.2.4.8. Arteriyel Kan Gazı

SaO_2'nin %95 veya üstünde olması, arteriyel kanda yeterli oksijen satürasyonu olduğunu gösterir. SaO_2 %92'nin altında olduğunda kompansatuar eritrositoz meydana gelir. Artan karboksihemoglobin konsantrasyonu veya methemoglobinemi (MetHb) doku hipoksisine ve dolayısıyla eritrositoza yol açar. Kompansatuar eritrositoz, %5 veya daha fazla yükselen COHb değeri nedeniyle meydana gelir (55).

Görüntüleme çalışmaları olarak genellikle ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya pulmoner anjiyografi kullanılabilir. Splenomegaliden şüphenildiğinde, eritrositozun bir tümörden veya sağdan sola vasküler şanttan kaynaklandığına dair bir gösterge varsa gereklidir (2). Karaciğer fonksiyon testleri ve üriner sistem fonksiyon testlerinde bozukluk saptanırsa görüntüleme yöntemleri ile ileri araştırma yapılabilir (59). Açıklanamayan nörolojik semptomları olan hastalarda menenjiyomu veya serebellar hemanjiyoblastomu dışlamak için görüntüleme tetkikleri istenmelidir. Çünkü bu tümörler otonom eritropoetin üretimi ile ilişkilendirilmiştir (23).

Polisitemili hastalarda biyokimyasal paremetrelere bakıldığında ise serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yüksek olarak izlenebilir (60). Beyaz kan hücrelerinde bağlayıcı bir protein olarak bulunan transkobalamin-III'ün artışına bağlı olarak PV'de %30 oranında B_{12} vitamini seviyeleri yükselebilir. Kırmızı kan hücrelerindeki yapım artışı nedeniyle görülen düşük ferritin düzeyi PV'de sekonder eritrositoza göre daha sık görülür (46). Hiperürisemi ise hastaların %40'ında saptanmıştır ve DNA metabolitlerini serbest bırakan kemik iliği hücrelerinin yüksek turnoverını yansıtır. Polisitemik hastalar yüksek eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile başvurduğunda PV için dikkatli hematolojik değerlendirme düşünülmelidir (61). Yüksek RDW değerleri; aşırı eritropoez, daha aktif miyeloproliferasyon ve MPN'lerde kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan subklinik inflamasyon dahil olmak üzere farklı patofizyolojik süreçleri temsil edebilir (62).

2.2.5. Tanı Kriterleri

Miyeloproliferatif hastalıkların klinik bulguları oldukça değişken olup birbirleriyle de benzerdir. Bu nedenle tanısının doğru konulabilmesi için tanı kriterlerine gerek duyulmuştur. İlk olarak 1903'te Osler tarafından geliştirilen tanı kriterleri zaman içerisinde PVSG, The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ve DSÖ grupları tarafından yenilenmiştir. En güncel tanı kriterleri 2016'da yayımlanmış olup DSÖ grubuna aittir. Eritrositoz, PV'nin olmazsa olmaz laboratuvar bulgusudur. 21. yüzyıl öncesinde belirlenen tanı kriterlerinde artmış eritrosit kitlesi tek başına eritrositozu tanımlamakta kullanılmıştır. Fakat günümüzde bu durum sintigrafik yöntemle eritrosit kitlesinin saptanamadığı hastanelerde tanısal açıdan zorluk oluşturmuştur. Daha uygulanabilir bir kriter belirlemek için artmış eritrosit kitlesi ile korele spesifik Hb ve Hct değerleri saptanıp tanı kriterlerine eklenmiştir (63).

DSÖ 2016 PV tanı kriterlerinde 2008'de belirlenen kriterlere göre; Hb ve Hct eşik değerleri aşağıya çekilmiştir. Bu durum nedeniyle yüksek normal olarak tanımlanan Hb (16,5-18 g/dL) veya Hct (%49-54) değerlerine sahip hastalarda maliyetli tetkiklerin (JAK2 mutasyon analizi ve EPO düzeyi) gereksiz olarak yapılmasına neden olunduğu düşünülmektedir (19,47). 2005 yılında JAK2 mutasyonunun tanımlanması PV tanısına yeni bir sayfa açmış olmakla birlikte PV'ye spesifik olmadığından tek başına tanı koydurucu değildir (63). PV teşhisi için 2016 DSÖ tarafından revize edilmiş sınıflandırma kriterleri, polisitemiye daha erken tanı konulmasını sağlamaktadır. Fakat polisitemi için yeni teşhis algoritmalarının klinik kullanımı konusunda literatür henüz yetersizdir (64).

2.2.5.1. Osler Tanı Kriterleri

19. Yüzyıl başlarında ilk defa PV için tanı kriterleri oluşturması açısından tarihsel öneme sahiptir. Osler, polisitemi yapan nedenlerin fenotipik olarak benzerlikleri olmasının tanısal süreçte zorluğa yol açabileceğini düşünerek tanı kriterleri belirlemiştir (Tablo 4) (53).

Tablo 4. 1903 Osler Tanı Kriterleri

1. Eritrositoz
2. Siyanoz
3. Splenomegali

2.2.5.2. Polisitemia Vera Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Kriterleri Osler tanı kriterleriyle benzerlik gösterse de 1967 yılında bir konsensus oluşturarak yeniden tanımlama yapmışlardır. Polisitemi tanımı için eritrosit kitlesinde artışı gösteren eşik değerleri tanımlamışlardır. Eritrosit kitlesini ölçebilmek için krom 51 ile hücrelerin işaretlenmesine dayanan bu yöntemin teknik zorlukları ve zaman alıcı olması nedeniyle günümüz hastane şartlarında kullanımı zorlaşmıştır. JAK2 mutasyonunun keşfedilmesiyle pratikte kullanımı oldukça azalmıştır (53,65).

2.2.5.3. The British Committee for Standards in Haematology Kriterleri

2005 yılında JAK2 mutasyonunun keşfinden sonra PVSG tanı kriterleri yeterli olmadığından BCSH grubu oluşturulmuştur. Eritrositoz tanımında eritrosit kitlesinde artış ile birlikte hematokrit eşik değerleri de belirlenmiştir (21).

2.2.5.4. Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri Tanı Kriterleri

DSÖ polisitemi tanı kriterleri ilk olarak 2001 yılında yayımlanmıştır. 2016 yılında DSÖ grubu kriterlerini güncellemiştir. Hb eşik değerlerinin yüksek oluşu eskiden maskeli PV olarak tanımlanan ve DSÖ 2008 tanı kriterlerini Hb eşik değerleri haricinde karşılayan hasta grubuna tanı konulamamasına neden olmaktaydı (66). 2008 DSÖ kriterlerine göre yüksek normal Hb (16,5-18 g/dL) veya Hct (%49-54) olarak değerlendirilen hastalarda PV tanısının atlanmasına ve tedavi alamamasına neden olmuştur. Aşikâr PV'ye göre bu grup tedavisiz kaldığından daha sık kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonlar meydana gelmiş olup miyelofibrozis ve akut lösemiye de progresyon oranları da artmıştır. Bu gibi nedenlerle DSÖ 2016 kriterlerinde Hb eşik değerleri daha

düşük seviyelere çekilmiştir. Kemik iliği morfolojik özellikleri aşikar PV'de oldukça benzerdir; bu nedenle 2008'de minör kriter iken 2016'da majör kriter yapılmıştır (67–71).

2016 revize edilmiş DSÖ tanı kriterlerine göre Hb eşiğinin düşürülmesi ile daha önceden gözden kaçan tromboz riski yüksek olan hastaların da koruyucu tedavi alması sağlanmış olmuştur (72). DSÖ 2016 kriterlerinin (Tablo 5) yenilenmesiyle PV testi için aday olan hasta sayısında artış olmuştur. Bu hastalara da göz ardı edilemeyecek bir oranda (%9,8) PV tanısı konulmuştur (73).

Tablo 5. 2016 DSÖ Tanı Kriterleri (69)

Majör Kriterler
1. Erkeklerde hemoglobin >16,5 g/dL, kadınlarda hemoglobin >16 g/dL ya da erkeklerde hematokrit > %49, kadınlarda hematokrit >%48 ya da beklenen ortalama Hb değerinden %25'ten fazla artmış eritrosit kütlesi **2.** Kemik iliği biyopsisinde belirgin eritroid, granülositik ve pleomorfik, matür megakaryositlerle megakaryositik proliferasyonu içeren; her 3 seride yaşa göre hipersellülarite olması (panmiyelozis) **3.** JAK2V617F ya da JAK2 ekzon 12 mutasyonu varlığı
Minör Kriter
Normalin altında serum EPO seviyesi
Bu kriterlere göre 3 majör kriter ya da ilk 2 majör kriter ile minör kriterin bir arada olması ile PV tanısı konulmaktadır.

2.3. Birinci Basamakta Eritrositoz

Eritrositoz, sağlık kuruluşu başvurularında genellikle tesadüfen saptanır. 1 hafta içinde testin doğrulama için tekrarlanması önerilmektedir. Geçmiş tetkiklere ve artış eğilimine bakılıp doğrulama yapılabilir. Birinci basamak merkezlerde gerek tesadüfen gerek şüpheli klinik durumlarda polisitemi saptandığında hiperviskozitenin neden olduğu semptomları saptamak için klinik öykü ve fizik muayene önemlidir. Hastanın hikayesinde; sigara ve alkol kullanımı, ilaç kullanımı (tiyazid diüretikler, testosteron ve

anabolik steroidler), akciğer hastalıkları (kronik obstruktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi), siyanotik kalp hastalığı veya böbrek nakli gibi tıbbi durumlar sorgulanmalıdır. Hipoksik pulmoner hastalığı olan grupta eritrositoz gelişimi, artmış kor pulmonale riski ve sonucunda ortalama 2-3 yıllık sağkalım ile ilişkilidir (74). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda uzun süreli oksijen tedavisi almak oksijenizasyonu iyileştirerek eritrosit hücre hacmini (MCV) de azaltır. Bu nedenle; pulmoner eritrositoz hastaları, oksijenizasyonu iyileştirmeye yönelik tedavileri kontrol altında olması için göğüs hastalıklarına sevk edilmelidir (75,76). Birinci basamakta gerçekleştirilebilecek ilk araştırmalar arasında nabız oksimetresi ile oksijen saturasyonu (SpO_2) ölçülmesi ve tam idrar testi uygulaması olabilir. Hematüri veya hipoksi saptanan hastalar ilgili uzman hekimlere yönlendirilmelidir (2). Siyanotik konjenital kalp hastalığında da dokulara oksijen sağlanması için eritrositoz gelişir. SpO_2 ve COHb seviyelerinin ölçülmesi, hipoksiyi eritrositoz etyolojisinde bir neden olarak dışlamak için önemlidir (77).

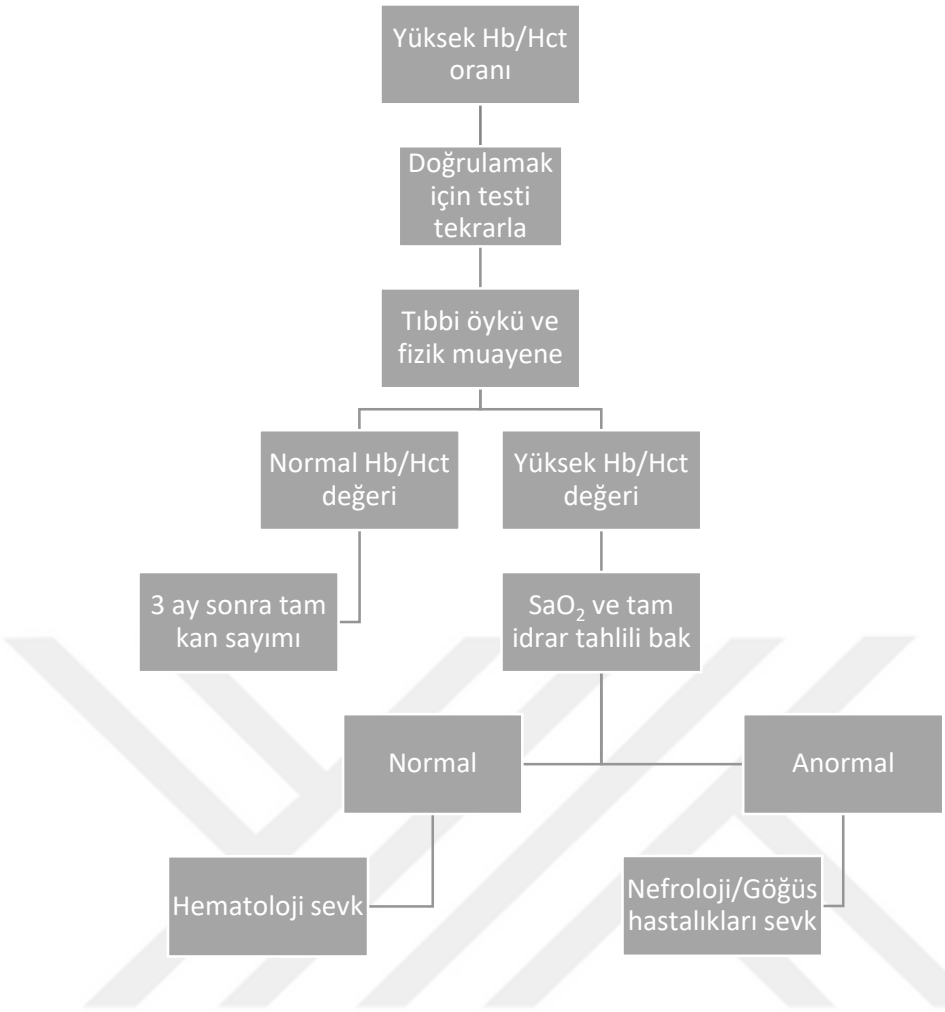
Oksijene yüksek afiniteye sahip hemoglobin için hemoglobinopatiler gibi nadir konjenital kusurlar tanımlanmıştır. Hastalar değişken bir fenotipe sahiptir, genellikle viskoziteye bağlı semptomlar geliştiğinde tedaviye ihtiyaç duyarlar. Tedavinin temel dayanağı flebotomidir (2). MCV arttıkça, hiperviskozite semptomları gelişebilir. Ancak Hct 0,70'ten büyük olduğunda bile birçok hasta semptom göstermez. Flebetomi, yalnızca semptomları olan hastalarda izovolemik olarak yapılmalıdır (77).

Hastalarda hiperviskozite semptomlarından (baş ağrısı, görme bozuklukları, baş dönmesi, nefes darlığı, göğüs ağrısı vb.) şüphelenildiğinde polisitemi açısından değerlendirme yapabilmek için tam kan sayımı planlanmalıdır. Tam kan parametrelerindeki Hct değeri, viskozite değerlendirmesi açısından çok değerlidir. Hematokrit %50-55'in üstüne çıktığında, hiperviskozite meydana gelir. Bu da özellikle kapiller damarlar gibi düşük akım hızının olduğu damarlarda kan akımının azalmasına neden olur. Klinik olarak, tam kan viskozitesindeki artışın etkileri en çarpıcı olarak beyinde gösterilebilir; hematokritin %50'nin üstünde saptanması durumunda beyindeki kan akımının ve oksijen temininin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (78).

Kan viskozitesi ile hematokrit arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı gösterilmiştir. Daha yüksek hematokrit değerlerinde daha küçük bir artış, kan viskozitesinde orantısız şekilde büyük bir sıçrama ile sonuçlanmaktadır (8).

Sekonder eritrositoz araştırmaları semptomlara yönelik olmalıdır. Tanı koyma süreci, akciğer grafisi, uyku apne sendromu için gece uyku testini, hipoksik akciğer hastalıkları için solunum fonksiyon testlerini, COHb düzeyi için kan gazını ve kardiyak şantlı hasta ekartasyonu için ekokardiyografiyi içermelidir. Hematoloji uzmanına sevk için belirlenmiş kriterler yoktur. Düşük veya normal eritropoietin seviyesi ve sekonder eritrositoz araştırmasında negatif bulguları olan hastalar, JAK2V617F testinden başlayarak ek araştırmalar planlamak için tipik olarak genel bir dahiliye uzmanına veya hematoloğa yönlendirilir. İç hastalıkları uzmanları veya hematologlar genellikle flebotomi veya sitoredüktif tedavi gerektiren hastaları yönetir (23).

Şüpheli eritrositozun varlığında nedenlerini araştırmak için ayrıntılı bir öykünün yanı sıra minimum laboratuvar testleri çoğu zaman yeterlidir. DSÖ tanı kriterlerinin aksine bir tümörden şüphelenilmedikçe kemik iliği biyopsisi gibi invazif bir teste gerek yoktur (2). Birinci basamak merkezlerde yüksek Hb/Hct değerine yaklaşım algoritması (Şekil 1) gösterilmiştir. Dolayısıyla birinci basamak hekimlerince birçok eritrositoz hastasının etyolojisi saptanıp tedavi için gerekli birimlere hastalar yönlendirilebilir ve risk faktörleri açısından koruyucu hekimlik sağlanabilir.

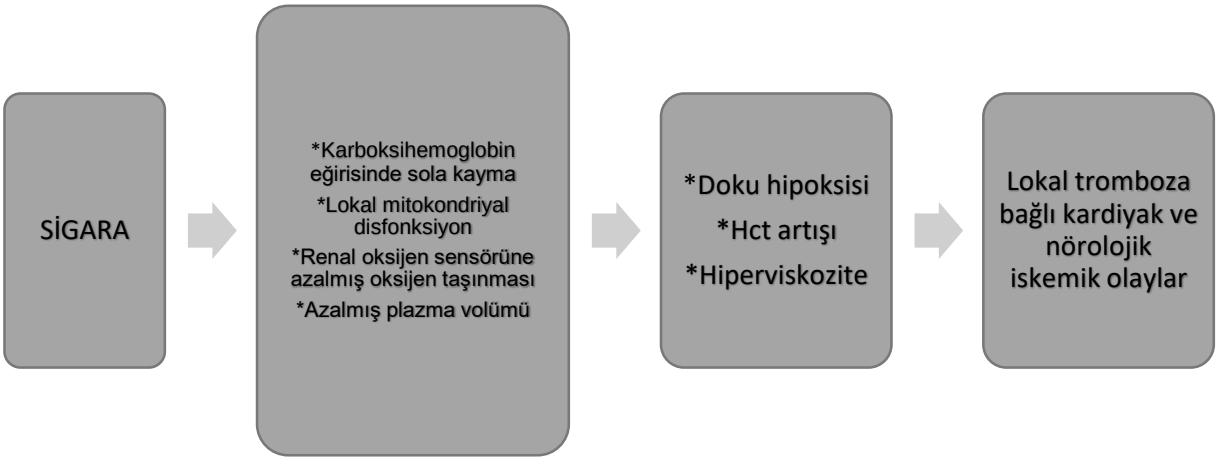


Şekil 1. Birinci Basamakta Yüksek Hb/Hct Değerine Yaklaşım Algoritması (2)

2.4. Eritrositoz ve Sigara İlişkisi

1978 yılında Smith ve Landaw tarafından yapılan çalışmada ilk defa, sigara içenlerin MCV değerinde artış olduğu saptanmıştır. 1982'de yayımlanan bir başka çalışmada sigara ile polisitemi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (79).

Sigara içenlerin polisitemisi (eritrositozu), göreceli polisitemi ile sekonder polisiteminin bir karışımıdır. Hem artan RBC sayısına bağlı plazmada yüksek kırmızı kan hücre konsantrasyonu hem de azalmış plazma hacmi (hemokonsantrasyon) ile birliktelik gösterir. Artmış hemoglobin veya hematokrit, çoğunlukla kronik tütün dumanından yüksek oranda CO solumaya bağlı sistemik hipoksiden kaynaklanır (Şekil 2) (8).

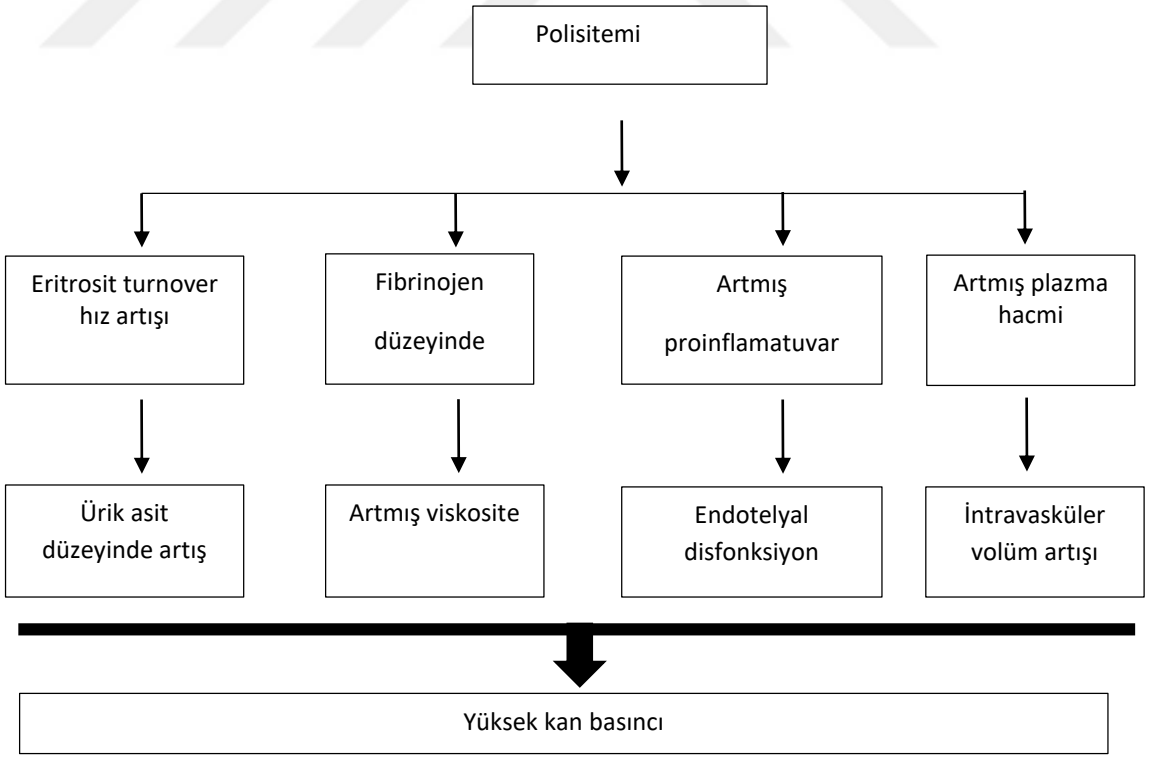


Şekil 2. Sigara İçenlerde O_2'nin Hemoglobine Bağlanma Bölgelerine Bağlanan Karbonmonoksitin Zararlı Etkileri

Sigara içen veya CO ile mesleki olarak ilgilenen kişilerde %8'den yüksek COHb seviyeleri polisiteminin gelişimine neden olmaktadır (80). Sigara tüketim miktarının artışının eritropoezi tetiklediği görülmektedir. Arteriyel kan gazından COHb ölçümü yapılması, ikincil polisiteminin etyolojik araştırmaları sırasında birçok gereksiz araştırmayı önleyebilir (81). Sigarayı bırakanlarda birkaç gün içinde Hct değerinde %4 oranında bir azalma görülmektedir (82). Elektronik sigara (e-sigara) yeni bir teknoloji ile geliştirilmiş; ateşin kullanılmadığı ve geleneksel tütüne göre daha az tehlikeli olduğuna inanılan, bir sıvıyı ısıtarak ve solumaya uygun aerosol haline getiren cihazlardır. Kullanıcıların geleneksel sigaradan e-sigaraya geçerken geleneksel tütün tüketimini azaltmalarına yardımcı olabilecek sigara içme simülasyonunu yaratır. Ancak yanan sigaranın neden olduğu polisitemiye e-sigaralarında neden olduğu artık bilinmektedir (83). Nargile kullanımı genç erişkinlerde sıktır. Eritrositoz nedeni olarak özellikle genç yetişkinleri değerlendirirken hekimler bu nedeni de göz önünde bulundurmalıdırlar (84).

2.5. Eritrositoz ve Hipertansiyon İlişkisi

Hematokrit ile hipertansiyon arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (10,85–88). Hematokrit; diüretikler dışındaki ilaçlar ile tedavi edilen hipertansif grupta bile kan basıncının düşmesine rağmen yüksek saptanmıştır. Bu da hipertansiyondaki yüksek hematokritin yüksek kan basıncına sekonder olmadığını göstermektedir. Hematokritin kan basıncı üzerindeki olası etkisinin mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Fakat bu ilişki beklenmedik değildir. Hematokrit tam kan viskozitesi için ana belirleyicidir. Dolayısıyla artan hematokrit, kan akışına yüksek periferik direnç anlamına gelir (89). Yüksek hematokritin hipertansiyon riski ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Eritrositoz nedeniyle artan eritrosit turnover hızı, fibrinojen artışı, inflamatuar yanıtta artış ve plazma haciminin artışının yüksek kan basıncına neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Polisitemi Ve Hipertansiyon Arasındaki İlişki (80)

Eritrositozlu hastalarda, hipertansiyon prevalansının artması ile ilişkili olarak hastane içi mortalite ve morbidite artmaktadır. Polisitemi, kan viskozitesi, kronik inflamasyon ve hipertansiyon arasındaki bağlantı; bu hastalarda erken tanı ve agresif tedavinin önemini ortaya koymuştur (14). Hipertansiyonun birincil korunmasını teşvik etmek için, hematokrit seviyesinin izlenmesi ve hipertansiyona yatkın hastaların belirlenmesi önemlidir (89). Polisitemi hastalarında bir diğer önemli ölüm nedeni arteriyal trombozdur. Trombotik risk; hastalığın kendisinden ziyade yaş, geçirilmiş tromboz ve kardiyovasküler risk faktörleri ile daha çok ilişkilidir. Hipertansiyonun arteriyal trombogenezisin güçlü bir belirleyicisi olduğu unutulmamalıdır (21).

Hematokritte her %1'lik artış, hipertansiyon gelişiminde %7'lik insidans artışı ile ilişkilendirilmiştir. Hematokriti zamanla artan erkekler, azalmış hematokriti olan erkeklere kıyasla, hipertansiyon gelişme riskinde %25 artışa sahip bulunulmuştur (90).

Hipertansiyonu olmayan hastalarda, hipertansiyonu olan gruba kıyasla trombozsuz sağkalım iki katı olarak saptanmıştır. Hipertansiyonun yüksek Hct'li hastalarda arteriyel tromboz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gelecekteki vasküler komplikasyonlar için düşük riskli olarak tanımlanan hastalarda arteriyel tromboz insidansı için hipertansiyonun en uygun prognostik role sahip olduğu öngörülmüştür (91).

Son araştırmalar PV hastalarının kemik iliğinde renin-anjiyotensin sisteminin aşırı eksprese edildiğini ve hipertansiyona ek olarak ilik hematopoietik progenitör hücre stimülasyonuna yol açtığını göstermiştir. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin; böbrek transplantasyonunu takiben gelişen polisitemide paketlenmiş hücre hacmini ve hemoglobin konsantrasyonunu normale indirgediğinin saptandığı çalışmalar mevcuttur. Enalaprilin düşük dozları, arteriyel kan basıncındaki artışı güvenli bir şekilde önlemiş ve hemoglobin konsantrasyonunu azaltmıştır. Bu nedenle; ACE inhibitörleri, PV hastalarında hipertansiyonu ve belki de aşırı hücre üretimini kontrol etmek için kullanılabilecek en etkili tedavidir (91).

Kronik dağ hastalığı eritrositoz nedenlerinden biridir ve yapılan çalışmalarda kronik dağ hastalığına bağlı eritrositoz gelişen hastalarda hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla ülkemizde de daha çok yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan eritrositoz hastaları hipertansiyon açısından düzenli takibe alınmalı ve koruyucu sağlık hizmeti verilmelidir (92).

2.6. Tedavi

Eritrositozis seyri esnasında baş ağrısı, tinnitus, pruritus, eritromelalji gibi semptomlarla birlikte arteriyel-venöz tromboembolik komplikasyonlar, miyelofibrozis ve lösemik transformasyonla karşımıza çıkabilmektedir. Hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve hastalığın küratif tedavisi yoktur. Semptomlara yönelik tedavi ve komplikasyonlardan koruyucu sağlık hizmetleri önem arz etmektedir. İngiliz kılavuzu; kan basıncı, lipid profili, fiziksel inaktivite, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma hakkında kardiyovasküler risk faktörleri olan tüm hastalarda danışmanlık hizmeti verilmesinin önemini vurgulamaktadır (93).

Polisitemi hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenini arteriyel ve/veya venöz trombozlar oluşturur. Batı ülkelerinde hepatik ven trombozunun en sık sebebi PV'dir. Bu nedenle; tedavi asıl olarak trombotik riskin azaltılmasına, miyeloproliferatif sürecin kontrolüne, semptomatik yükün azaltılmasına ve hastalıkla ilişkili komplikasyonların yönetimine odaklanmalıdır. Günümüzde uygulanan tedavilerdeki ana amaç daha çok hasta odaklı tedavi modaliteleri geliştirmektir (37). Vasküler komplikasyonların azaltılmasına yönelik kilo kontrolü, fiziksel egzersiz, antihipertansif-antidiyabetik-antihiperlipidemik tedaviye uyum ve oral kontraseptiflerden uzak durulması önerilmektedir. Arteriyel tromboz riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan hastanın sigarayı bırakması ısrarla istenmelidir (94,95).

Flebotomi; eritrositozu olan hastalarda kırmızı kan hücre kitlesini azaltarak semptomları hafifletir. Tüm hastalarda Hct <%45 altı hedeflenerek 350-450 mL (1 ünite) kan alınır. Her flebotomi uygulaması ile hastaların hematokrit oranı ortalama %3 düşmektedir. Flebotomi tedavisi reaktif

trombositoz ve demir eksikliği nedenidir. Fakat flebotomi nedeniyle meydana gelen demir eksikliğinde replasman önerilmemektedir (42).

Kronik hipokseminin nedeni ne olursa olsun sistemik ve pulmoner hipertansiyona, böbrek fonksiyonunda bozulmaya, proteinüriye ve hiperürisemiye yol açabileceği bilinmelidir. Flebotominin; hipertansiyonu hafiflettiği, plazma hacmini genişleterek ve kan viskozitesini azaltarak kardiyak, pulmoner ve serebral hemodinamiği ve böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda hemostazı iyileştirmektedir (96).

Düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) (81-100 mg); trombozun önlenmesi ve özellikle eritromelalji gibi mikrovasküler semptomların giderilmesi amacıyla belirgin kontrendikasyon (major kanama, mide intoleransı) yoksa tüm eritrositozlu hastalara önerilmektedir (42). PV hastalarında düşük doz ASA kullanımı ile plaseboyu karşılaştıran European Collaboration on Low-dose ASA in Polycythemia Vera (ECLAP) çalışmasında ASA kullanan grupta miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, pulmoner emboli, majör trombovasküler komplikasyon oranında azalma görülürken; plasebo grubuna göre majör kanama olaylarında da artış gözlemlenmemiştir (97).

Prutitus; genellikle banyo sonrası yaşam kalitesini önemli derecede bozan şiddetli bir semptomdur. Sıcak ortamdan kaçınılması, cildin nemlendirilmesi gibi önlemler ile giderilemezse antihistaminik t önerilir. Düşük doz aspirin kullanılabilir (98). Eritromelalji; diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da görülebildiği gibi eritem, solgunluk veya siyanozun eşlik ettiği ellerde veya ayaklarda ağrılı yanma hissidir. Aspirin ve sitoredüktif tedaviye iyi cevap vermektedir (99).

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri, böbrek nakli sonrası eritrositozun tedavisi için faydalıdır (21). Hiperürisemi açısından remisyon sağlanana kadar allopürinol (100-300 mg/gün) başlanmalıdır.

Polisitemisi olan hastaların yaş ve geçirilmiş tromboz öyküsüne göre hastalık risk grupları belirlenir (Tablo 6). Tromboz riski düşük olan polisitemi hastaları için güncel öneriler arasında kardiyovasküler risk faktörlerinin

kontrolü, düşük doz aspirin kullanımı ve Hct değerini <%45 altında tutmak amacıyla flebotomi önerilmektedir. Flebotomiler başlangıçta Hct değeri <%45 olana kadar haftada iki kez yapılır. Sonra 4-8 hafta aralıklarla ölçülen tam kan tetkiklerine göre sıklığı ayarlanır.

Yüksek riskli hastalarda yukarıdaki tedavilere ek olarak başta hidroksiüre (HU) olmak üzere sitoredüktif ajanlar düşünülmelidir. Sitoredüktif tedavi aynı zamanda düşük riskli grupta olup flebotomiyi tolere edemeyen, progresif splenomegali ile ilişkili semptomları olan, trombosit sayısı >1500×10^9L veya progresif lökositozu olanlarda düşünülmelidir (97,100–102).

Tablo 6. Polisitemia Vera Olgularında Risk Grupları Ve Tedavi Önerileri (103)

Risk kategorisi	**Yaş >60 veya tromboz öyküsü**	**Tedavi önerisi**
Düşük	Yok	Flebotomi Düşük doz aspirin
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin Gerekirse flebotomi

Düşük doz aspirin ve flebotomi, hastalığı yönetmede iki temel tedavi seçeneğidir. Düşük riskli hastalar hala yılda %2,5 oranında trombovasküler olay insidansına sahiptir (normal kontrol popülasyonun yaklaşık iki katıdır). Bazı hastalarda flebotomi ile uzun süreli tedavi, hasta uyumsuzluğuna ve intoleransa yol açabilir. Bunun yanında demir eksikliği ile de sonuçlanabilir. Bu da sıklıkla yorgunluk ve reaktif trombositoza neden olur. HU ile tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte birinde bu ajana karşı direnç veya intolerans gelişebilmektedir (25). Hastaların semptomları, tedaviye bağlı komplikasyonlar, kardiyovasküler olaylar ve hastalığın ilerleyişi açısından düzenli olarak (her 3-6 ayda bir) izlenmesi gerekmektedir (104).

Gebelikte PV prevalansı 100,000 de 0,3'ten azdır. Hematokrit normal aralıkta tutulmaya çalışılmalıdır. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda

gebelik boyunca düşük doz ASA ve sitoredüktif tedaviye ihtiyaç duyan gebe hastalar için de interferon α tercih edilebilir (23).

Polisiteminin tarihçesi yüz yılı aşmasına rağmen, hastalığın yönetimi konusundaki belirsizlikler devam etmektedir. Ne yazık ki standart tedavilere rağmen önemli oranda hastada komplikasyon gelişimi engellenememektedir. JAK2 mutasyonunun keşfi ve sonrasında bu yolağı hedef alan yeni tedaviler (Ruxolitinib gibi) umut vaat etmektedir. Bu konuda çalışmalar henüz devam etmekte olup güvenilir ve etkili yeni ilaçların pratikte kullanılabilmesi için daha geniş popülasyonda kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.7. Komplikasyonlar ve Prognoz

Polisitemi hastaları genel populasyona göre 1,6 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir ve ortalama yaşam ömrü 10 yıldan fazladır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ortalama sağkalım 14,1 yıl olarak bildirildi. 60 yaşından büyük ve tromboz öyküsü olanlarda bu sürenin daha kısa olduğu belirtilmektedir (8,3 yıl) (25,100,101,105). Sağkalım açısından önemli parametreler arasında ileri yaş, lökositoz ve tromboz yer alır. Tanı anında > 65 yaş, erkek cinsiyet ve lökositoz (>10×10^9/L) olması anlamlı olarak daha kısa sağkalım ile ilişkilidir (103). Tromboz açısından major risk faktörleri dışında birçok önlenebilir minör risk faktörü de bulunmaktadır (Tablo 7) (106–108).

Tablo 7. Polisitemili Hastada Tromboz İçin Tanımlanan Risk Faktörleri

Yaş> 60	Diabetes mellitus
Geçirilmiş tromboz öyküsü	Dislipidemi
Sigara kullanımı	Artmış lökosit sayısı
Hipertansiyon	Artmış eritrosit sayısı
Artmış trombosit sayısı	

Polisitemi vera hastalarında tedavisiz olarak 1,5-3 yıl olan ortalama sağkalım, yeni tedavi yöntemleri sayesinde yaklaşık 14 yıla ve 60 yaşın altındaki hastalarda ise yaklaşık 24 yıla uzatılmıştır (109).

PV hastalarında tromboembolik olaylar ve hemorajiler gibi komplikasyonlar sık görülmektedir. En sık görülen tromboz tipi arteriyel

trombozdur (miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak, splenik enfarktüs, femoral arterlerin tıkanması). Venöz olaylara ise derin ven trombozu, pulmoner emboli, splanknik tromboz, serebral venöz tromboz, periferik tromboflebit, Budd-Chiari sendromu örnek gösterilebilir (110).

Tromboz öyküsü olan hastalarda, lenfosit yüzdesinin <%13 ve trombosit sayısının $<393\times10^9$/L; tromboz öyküsü olmayan hastalarda ise lenfosit yüzdesi <%17 ve RDW <%15 hedeflenmelidir (37).

Hemoraji, PV hastalarında önemli bir diğer morbidite ve mortalite sebebidir. Major hemoraji, hastaların %2-8'inde bildirilmektedir. Kanamalı hastalarda genel sağkalım komplikasyonsuz hastalara oranla anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Aşırı trombositozu olan vakalar, edinilmiş Von Willebrand Faktörü eksikliğinin gelişmesi için risk altında olabilir. Bu hastalarda spontan hemorajiler gelişebilmekte ve aspirin kullanılması durumunda kanama kontrolünün sağlanması güçleşmektedir (25,100,101,111).

Lösemik transformasyon PV'de majör mortalite nedenlerinden biridir. 10 yıllık hastalık sonrasında akut miyeloid lösemi (AML) görülme insidansı %5 ile %15 arasında değişmektedir. Lösemik transformasyon için risk faktörleri arasında ileri yaş, lökositoz, splenomegali ve anormal karyotip bulunmaktadır. Post-PV miyelofibrozis PV seyrinde geç ortaya çıkan bir komplikasyon olup bilinen bir risk faktörü yoktur. PV'li hastalarda 15 yıllık miyelofibrozis gelişme ihtimali %6 olarak saptanmıştır ve insidansı 5,1/1000 kişi/yıl olarak görülmüştür (112,113).

Hastaların ölüm nedenlerine baktığımızda PV ile ilgili en büyük epidemiyolojik çalışma olan ECLAP çalışmasında, kardiyovasküler mortalitenin tüm ölümlerin %41'ini oluşturduğu saptanmış olup bu ölümlerin esas olarak koroner kalp hastalığı (tüm ölümlerin %15'i), konjestif kalp yetmezliği (%8), non-hemorajik inme (%8) ve pulmoner embolizm (%8) sebebiyle olduğu belirtilmiştir (101,102,111).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı ve Şekli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerine başvuran 2016 DSÖ tanı kriterlerine göre eritrositoz saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İlgili literatürler incelenerek toplam 33 soruluk bir anket hazırlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran katılımcılara; sosyodemografik özellikleri, eritrositoz ile ilgili şikayet ve komplikasyonları, biyokimyasal ve genetik parametreleri, başvuru ve tanı alma süreci, kullandığı ilaç ve tedaviler, eşlik eden hastalıkları hakkında sorular sorulmuştur. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların tam kan, rutin biyokimya parametreleri, genetik panelleri, solunum fonksiyon testi sonuçları ve ultrason görüntüleme bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların kan basıncı değerleri 15 dakika dinlenme sonucu oturarak aneroid manometre ile ölçülmüş olup forma kaydedilmiştir. Nabız oksimetresi ile de SpO_2 değerleri saptanıp forma kaydedilmiştir.

Tanımlayıcı, kesitsel tipte planlanan çalışmamızda ana amaç eritrositoz tanısı alan hastaların; klinik açıdan belirti ve bulguları, laboratuvar özellikleri, tanı alma süreci, etyolojik açıdan sigara içimi ve yüksek kan basıncı ile ilişkilerini incelemektir. Ayrıca birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda eritrositoza yaklaşım algoritması belirlenmesi amaçlanmaktadır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Tarihi

Araştırmanın verileri 30.07.2019- 30.01.2021 tarihleri arasında 18 aylık süreçte çalışmayı gönüllü olarak kabul eden ve dahil olma kriterlerini karşılayan SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerine başvuran ve tanısal laboratuvar tetkikleri sonrasında eritrositoz saptanan 18 yaş üzeri gönüllüler üzerinde anket yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini; SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Polikliniklerine başvuran 18 yaş üzeri eritrositoz saptanan hastalar oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini ise İç Hastalıkları ve Hematoloji Polikliniklerine başvuran, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 104 kişi oluşturmuştur.

Örneklem büyüklüğünü belirlemede literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde en az alınması gereken hasta sayısı 87 olarak öngörülmüştür. 2020 yılında görülen ve tüm dünyayı etkileyen Covid-19 pandemisi 13 Mart 2020 tarihinden itibaren ülkemizi de etkilemiş ve bunun neticesinde İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerine müracaat eden hasta sayısı oldukça azalmıştır. Bizim çalışmamızdaki örneklem sayısı da bu durumdan etkilenmiştir. Çalışma kriterlerine uygun olup gönüllü formunu dolduran 104 kişi çalışmaya katılmıştır. Eritrositoz tanısı için 2016 DSÖ PV tanı kriterlerine göre; erkeklerde Hb >16,5 g/dL, kadınlarda Hb >16 g/dL ya da erkeklerde Hct >%49, kadınlarda Hct >%48 eşik değerleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. Eritrositoz hastası olmak
2. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak ve yazılı onam vermek
3. Anket formunu eksiksiz doldurmuş olmak
4. 18 – 65 yaş arasında olmak

Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar

2. Eritrositoz 2016 DSÖ tanı kriterlerine uymamak

3. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamak ve yazılı onam vermemek

4. Anket formunu eksik doldurmak

3.4.Araştırma Verilerinin Toplanması

Çalışma hakkında onam formunu içeren gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra katılmayı kabul eden hastalara yazılı onamları alındıktan sonra sosyodemografik özellikleri, tanı alma süreçleri, laboratuvar bilgileri, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testi sonuçları, yapılmışsa hemoglobin elektroforezi ve genetik tarama sonuçlarını elde edebileceğimiz tarafımızca hazırlanmış oluşan bir anket uygulanmıştır. İlgili poliklinik tarafından istenmiş laboratuvar tetkik sonuçları kişinin kendisinden veya FONET Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kan basıncı ölçümleri, hastaya gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra optimal şartlar sağlanarak sabit bir sağlık personeli tarafından aneroid manometre ile tekrarlayan 2 (iki) ölçüm sonucunda belirlenerek veri olarak kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastalara nabız oksimetre işaret parmaklarından uygulanarak SaO_2 değerleri belirlenerek kaydedilmiştir.

3.4.1. Sosyodemografik Özellikler

İsim, soy isim, doğum tarihi, eğitim durumu ve mesleği, yaşadığı ortam, aile aylık gelir düzeyi, kronik hastalıkları gibi toplam 13 sorudan oluşmaktadır.

3.4.2. Veri Toplama Formu

Hastaların mevcut tanıları ile ilgili yönlendirildiği poliklinik, tanı süresi, şikayetleri, birliktelik gösterdiği hastalıkları, kullandığı tedavi, fizik muayene bulguları, labarotuvar verileri (tam kan, vitamin B_{12}, EPO, Ferritin, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili), yapılmışsa gen mutasyon durumu, tansiyon değeri, SaO_2 değeri, solunum fonksiyon test sonuçları, kan gazı, ultrason değerlendirmesi ve komplikasyon durumu kaydedilmektedir.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22" programı kullanıldı. Çalışmada numerik veriler ortalama ve medyan değer olarak, kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student T testi, normal dağılım

göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İlişkinin derecesi ve yönü korelasyon katsayısına (r) göre belirlendi. Korelasyon katsayısı 0-0,24 ise 'zayıf', 0,25-0,69 ise 'orta', 0,70 ve üzerinde ise 'güçlü' bir ilişki olduğu kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değerinin 0,05'in altında olması gerekliliği kabul edildi.

3.6.Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın planlanması ve uygulanması süresince bilimsel etik ilkelere uyulmuştur. Araştırmaya katılmak isteyen gönüllülere; araştırmaya katılma veya katılmama konusunda özgür oldukları, araştırmadan istedikleri zaman ayrılabilecekleri, çalışmaya özel hiçbir ek invaziv girişimde bulunulmayacağı, kişisel bilgilerinin paylaşılmayacağı, elde edilen verilerin sadece bilimsel amaçlı kullanılacağı konusunda bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma protokolü için; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulunun 8 Ekim 2019 tarihli ve 2019/14 nolu kurul toplantısında 19/201 karar numarası ile onay alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) 28 Kasım 2019 tarihli toplantısında 13/5 karar numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

30.07.2019 - 30.01.2021 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 18 yaş üzeri Eritrositoz tanısı alan 104 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

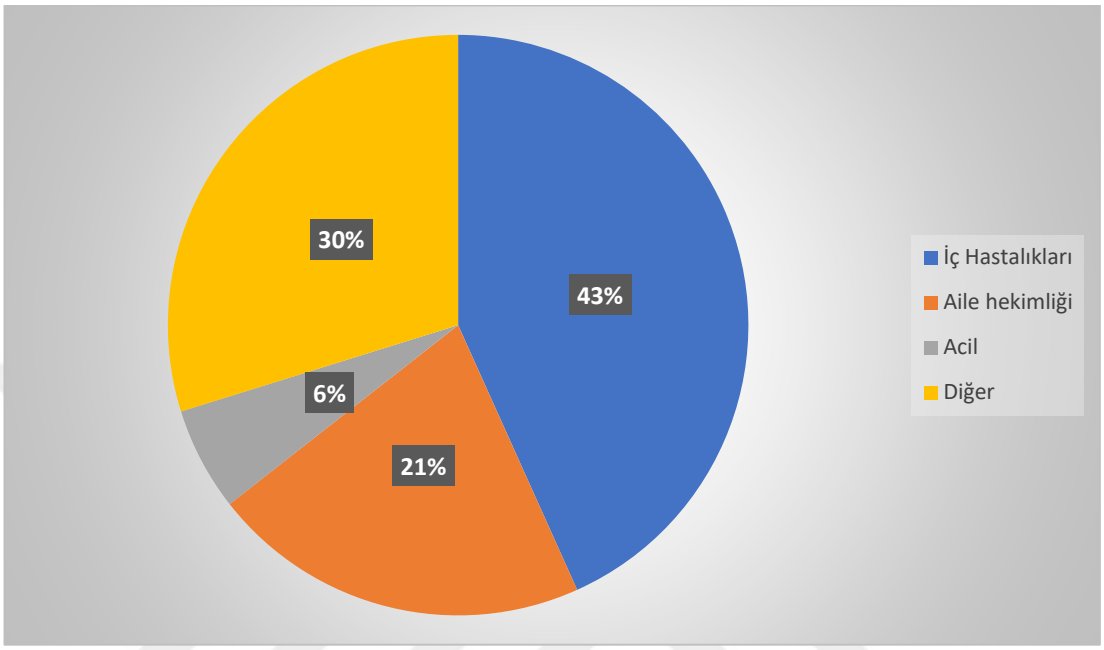
Hastaların demografik bilgileri incelendiğinde 93'ü (%89,42) erkek, 11'i (%10,58) kadındır. Tüm hastaların ortalama yaşı 46,18±13,45'dır (min:18-maks:65). Erkek hastalarda ortalama yaş 45,82±13,16 (min:18-maks:65) iken kadın hastalarda 49,27±16,08'dir (min:18-maks:65). Hastaların 2'si (%1,92) okur yazar değilken 38'i (%36,54) yüksek öğretim mezunudur. Hastaların gelir durumuna bakıldığında 16'sının (%15,38) gelirinin giderinden az, 36'sının (%34,62) geliri giderinden fazla olduğu saptanmıştır. Hastaların tamamına yakının sağlık güvencesi mevcuttu. Hastaların 23'ünün (%22,12) çocuk sahibi olmadığı, 81'inin (%77,88) çocuk sahibi olduğu saptanmıştır. Hastaların 50'si (%48,08) sigara, 15'i (%14,42) alkol kullanmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Sosyodemografik Durumlarının Dağılımları (N=104)

Parametreler		**n**	**Ort ± SS**
Yaş (yıl)	Erkek	93	45.82±13.16
	Kadın	11	49.27±16.08
		n	**%**
Cinsiyet	Erkek	93	89,42
	Kadın	11	10,58
Eğitim durumu	Okur yazar değil	2	1,92
	İlköğretim	18	17,31
	Ortaöğretim	46	44,23
	Yüksek öğretim ve üstü	38	36,54
Gelir durumu	Gelir giderden az	16	15,38
	Gelir gidere denk	52	50,00
	Gelir giderden fazla	36	34,62
Sağlık güvencesi	Evet	103	99,04
Çocuk sayısı	0	23	22,12
	1	16	15,38
	2	43	41,35
	3	17	16,35
	4 ve üstü	5	4,80
Sigara kullanımı	Hayır	54	51,92
	Evet	50	48,08
Alkol kullanımı	Hayır	89	85,58
	Evet	15	14,42

Ss: Standart sapma, Ort: Ortalama

Hastaların ilk tanı aldıkları poliklinik birim dağılımı incelendiğinde en çok %43,27 (n=45) ile dahiliye, %21,15 (n=22) ile aile hekimliği polikliniğinden olduğu görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların İlk Tanı Aldıkları Poliklinik Birimine Göre Oransal Dağılımı

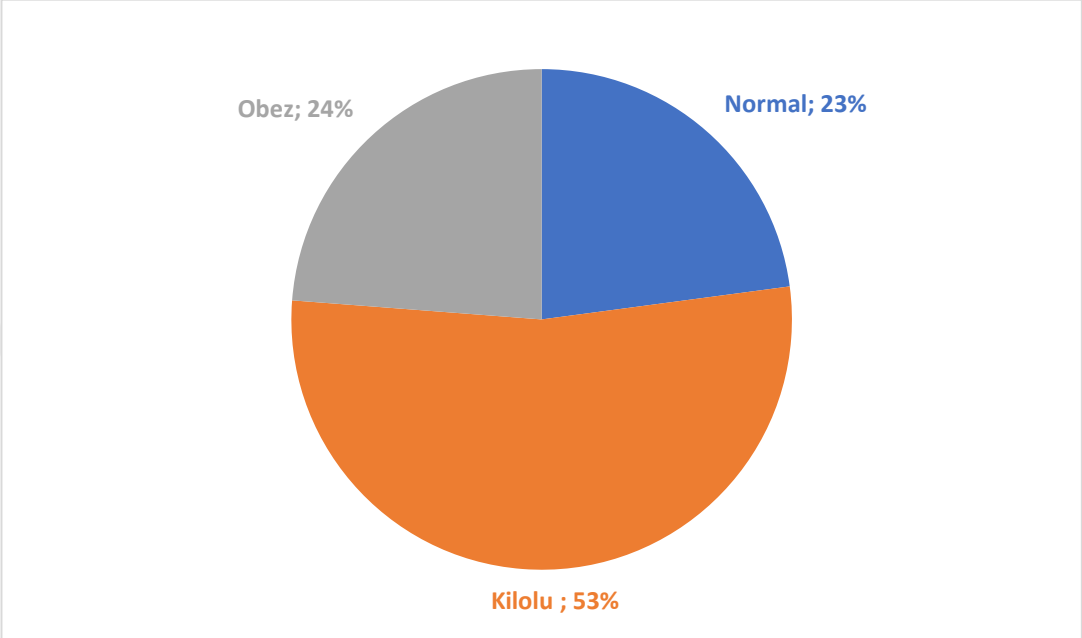
Hastaların antropometrik ölçümlerine bakıldığında; erkek cinsiyette boy ortalaması 175,1±6,4 cm, kadın cinsiyette ise 161,64±6 cm olarak görülmüştür. Kilo ortalamalarına bakıldığında ise erkeklerde 85,45±13,59 kg, kadınlarda 72,45±17,26 kg'dır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Dağılımı

Parametreler	Cinsiyet	Ort.	SS
Boy (cm)	Erkek	175,1	6,4
	Kadın	161,64	6
Kilo (kg)	Erkek	85,45	13,59
	Kadın	72,45	17,26
VKİ (kg/m²)	Erkek	27,8	3,64
	Kadın	27,6	6

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların VKİ'ye göre antropometrik ölçümleri sınıflandırılıp dağılımları incelendiğinde %23'ünün normal kiloda, %53'ünün fazla kilolu ve %24'ünde obezite mevcut olduğu görülmüştür (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Yüzde Olarak Dağılımı

Hastaların beslenme durumları sorgulandığında yaklaşık yarısının kırmızı et ağırlıklı beslendiği saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Beslenme Dağılımı

Beslenme alışkanlığı	**n**	**%**
Daha çok sebze meyve ağırlıklı	4	3,85
Daha çok kırmızı et ağırlıklı	50	48,08
Daha çok beyaz et ağırlıklı	8	7,69
Daha çok karbonhidrat ağırlıklı	11	10,58
Düzenli	31	29,81

Hastaların başvuru nedenleri incelendiğinde 43'ünün (%41,35) rutin kontrolde tesadüfen saptandığı, 61'inin (%58,65) diğer nedenle olduğu

saptanmıştır. Hastaların 36'sının (%34,62) ilk başvurusu, 68'i (%65,38) ise takipli olan hastalardır (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Takip ve Başvuru Dağılımı

Parametreler		**n**	**%**
Başvuru nedeni	Rutin kontrol	43	41,35
	Diğer	61	58,65
Takip durumu	Takipli	36	34,62
	İlk başvuru	68	65,38

Hastaların fizik muayenesinde en çok %60,53 ile pletore mevcuttu. Hastaların 14'ünün (%13,6) tam idrar tahlilinde (TİT) hematürisi olduğu, 5'inin (%4,81) son üç ayda anemi tedavisi aldığı saptanmıştır. Eritrositozu olan hastalara solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Hastaların sadece 16'sının (%15,38) düşük zorlu vital kapasite (FVC <80) değerine sahip olduğu, yapılan ultrason (USG) bulgularında 17'sinin (%16,5) splenomegali ve 21 (%20,39) hastanın da hepatomegalisi olduğu saptanmıştır. Hastalarda gelişen komplikasyon oranları incelendiğinde 6'sının (%40,0) miyokard infarktüsü, 5'inin (%33,3) pulmoner emboli, 2'sinin (%13,3) derin ven trombozu ve 2'sinin (%13,3) serebrovasküler olay yaşadığı saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Fizik Muayene ve Tetkik Dağılımları

Parametreler		**n**	**%**
Fizik muayene	Splenomegali	12	31,58
	Hepatomegali	3	7,89
	Pletore	23	60,53
TİT hematüri	Yok	90	86,54
	Var	14	13,46
Son üç ayda anemi tedavisi	Evet	5	4,81
	Hayır	99	95,19
Solunum fonksiyon testi	FVC<80	16	15,38
	FVC≥80	87	83,65
USG sonucu	Normal	65	63,11
	Splenomegali	17	16,50
	Hepatomegali	21	20,39
Komplikasyon	Derin ven trombozu	2	13,33
	Serebrovasküler olay	2	13,33
	Miyokard infarktüsü	6	40,00
	Pulmoner emboli	5	33,33

TİT: Tam idrar tahlili, USG: Ultrason

Hastaların semptomları incelendiğinde 47'sinde (%45,19) baş ağrısı, 36'sında (%34,62) kaşıntı, 35'inde (%33,65) sık terleme şikayeti olduğu belirlenmiştir. Hastalarda en sık saptanan semptomun hiperviskozite nedeniyle olan baş ağrısı, en az görülen semptomların ise nefes darlığı ve kilo kaybı olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Eritrositozlu Hastaların Semptomlarının Dağılımı

Parametreler		**n**	**%**
Kaşıntı	Evet	36	34,62
	Hayır	68	65,38
El ayak ağrı (eritromelalji)	Evet	17	16,35
	Hayır	87	83,65
Kilo kaybı	Evet	5	4,81
	Hayır	99	95,19
Sık terleme	Evet	35	33,65
	Hayır	69	66,35
Halsizlik güçsüzlük	Evet	35	33,65
	Hayır	69	66,35
Burun kanaması	Evet	9	8,65
	Hayır	95	91,35
Baş ağrısı	Evet	47	45,19
	Hayır	57	54,81
Karın ağrısı	Evet	9	8,65
	Hayır	95	91,35
Göğüs ağrısı	Evet	13	12,50
	Hayır	91	87,50
İşitme kaybı	Evet	4	3,85
	Hayır	100	96,15
Görme kaybı	Evet	5	4,81
	Hayır	99	95,19
Tinnitus	Evet	16	15,38
	Hayır	88	84,62
Nefes darlığı	Evet	2	1,92
	Hayır	106	88,18
Baş dönmesi	Evet	3	2,88
	Hayır	105	97,12

Eritrositoz hastalarında bakılan JAK2 mutasyonuna göre polisitemia vera ve diğer polisitemi nedenleri olarak klasifikasyon yapılmaktadır. JAK2 mutasyonu mevcut olanlar %98 sensitivite ile polisitemia vera olarak poliklinik rutininde tanı almaktadır. Çalışmamızda 104 hastanın 18'inin JAK2 gen mutasyonu pozitiftir. Gen mutasyonu mevcudiyetine göre semptom durumuna bakıldığında JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda burun kanaması ve kaşıntı semptomlarının istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Mutasyon Durumuna Göre Semptom Karşılaştırılması

Parametreler		**JAK2 (-)**	**JAK2 (+)**	**P***
Kaşıntı	Evet	25 (29,07)	11 (61,11)	**0,014**
	Hayır	61 (70,93)	7 (38,89)	
El ayak ağrı (eritromelalji)	Evet	14 (16,28)	3 (16,67)	0,602
	Hayır	72 (83,72)	15 (83,33)	
Kilo kaybı	Evet	5 (5,81)	0 (0)	0,379
	Hayır	81 (94,19)	18 (100)	
Sık terleme	Evet	26 (30,23)	9 (50)	0,092
	Hayır	60 (69,77)	9 (50)	
Halsizlik güçsüzlük	Evet	32 (37,21)	3 (16,67)	0,076
	Hayır	54 (62,79)	15 (83,33)	
Burun kanaması	Evet	5 (5,81)	4 (22,22)	**0,046**
	Hayır	81 (94,19)	14 (77,78)	
Baş ağrısı	Evet	38 (44,19)	9 (50)	0,423
	Hayır	48 (55,81)	9 (50)	
Karın ağrısı	Evet	8 (9,3)	1 (5,56)	0,515
	Hayır	78 (90,7)	17 (94,44)	
Göğüs ağrısı	Evet	12 (13,95)	1 (5,56)	0,296
	Hayır	74 (86,05)	17 (94,44)	
İşitme kaybı	Evet	3 (3,49)	1 (5,56)	0,538
	Hayır	83 (96,51)	17 (94,44)	
Görme kaybı	Evet	5 (5,81)	0 (0)	0,379
	Hayır	81 (94,19)	18 (100)	
Tinnitus	Evet	12 (13,95)	4 (22,22)	0,619
	Hayır	73 (84,88)	14 (77,78)	

***Ki-kare Testi.** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

Katılımcıların başvuru sırasındaki eşlik eden komorbiditelerine bakıldığında 36 (%34,62) hastada hipertansiyon, 20 (%19,23) hastada Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), 18 (%17,31) hastada obstrüktif akciğer hastalığı, 13 (%1,5) hastada obstrüktif uyku apne sendromu ve sadece 2 (%1,92) hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Komorbiteleri

Parametreler		**n**	**%**
Hipertansiyon	Evet	36	34,62
	Hayır	68	65,38
Tip 2 DM	Evet	20	19,23
	Hayır	84	80,77
Hiperlipidemi	Evet	12	11,54
	Hayır	92	88,46
Kalp yetmezliği	Evet	5	4,81
	Hayır	99	95,19
Kronik böbrek yetmezliği	Evet	2	1,92
	Hayır	102	98,08
Uyku apne sendromu	Evet	13	12,50
	Hayır	91	87,50
Bilinen obstrüktif akciğer hastalığı	Evet	18	17,31
	Hayır	86	82,69

Katılımcıların hastane bilgi yönetim sisteminden alınan kan biyokimya değerleri incelemesi sonucu ortalama Hb değeri 17,48±1 ortalama Hct değeri 55,98±4,59, ortalama RDW değeri 16,73±24,48 ve ortalama Vitamin B_{12} değeri 339,53±198,42 olarak bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	Ortalama ± Standart sapma	Medyan
Hb (g/dL)	17,48 ± 1	17,30
Hct (%)	55,98 ± 4,59	51,00
PLT (µL)	265,615 ± 101,480	252,500
WBC (µL)	8,889 ± 3,443	8,350
RBC ($x10^6$/µL)	5,837 ± 557,16	5,795
MCV (fL)	87,94 ± 6,9	87,85
RDW (%)	16,73 ± 24,48	13,90
Vit B_{12} (pg/mL)	339,53 ± 198,42	298,50
EPO (mIU/mL)	25,16 ± 154,18	8,20
Ferritin (µg/L)	89,27 ± 113,31	56,70
LDH (U/L)	234,94 ± 85,04	214,00
AST (birim/L)	28,19 ± 19,33	23,00
ALT (birim/L)	33,67 ± 25,63	25,00
Üre (mg/dL)	30,59 ± 12,61	28,00
Kreatinin (mg/dL)	0,95 ± 0,22	0,92
Ürik asit (mg/dL)	5,87 ± 1,3	5,80

Plt: Platelet, WBC: Beyaz küre sayısı, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, EPO: Eritropoetin, Vit: Vitamin.

Katılımcıların kan basıncı (KB) değerleri ölçülerek kaydedilmiştir. Ortalama sistolik KB 132,66±15,3 mmHg ve ortalama diyastolik KB 84,76±9,92 mmHg olarak saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Ölçülen KB Veri Ortalaması

Parametreler	Ortalama ± standart sapma	Medyan
Sistolik KB (mmHg)	132,66±15,30	130,00
Diyastolik KB (mmHg)	84,76±9,92	85,00

Hastalara yapılan kan gazı testi sonucu hastane bilgi yönetim sisteminden alınmıştır. COHb ortalama %2,92±2,55, metHb ortalama %1,23±0,6 ve kan gazında saptanan Hb ortalama değeri 18,06±1,54 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyon (SpO_2) değerinin ortalaması %97,45±2,28 saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Kan Gazı ve SpO_2 Verileri

Parametreler	Ortalama ± standart sapma	Medyan
pH	7,4 ± 0,05	7,40
COHb (%)	2,92 ± 2,55	1,65
SpO_2 (%)	97,45 ± 2,28	98,00
MetHb (%)	1,23 ± 0,6	1,35
Kan gazı Hb	18,06 ± 1,54	18,20

Hastaların cinsiyetleri ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; Platelet (PLT) (p=0,049), RDW (p=0,044), LDH (p=0,011) ve AST (p=0,033) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kadın hastalarda PLT, RDW, LDH ve AST değeri erkek hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyete Göre Laboratuvar ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki İlişki

Parametreler	Erkek		Kadın		P*
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Hb (g/dL)	17,5±0,98	17,30	17,28±1,21	17,10	0,377
Hct (%)	56,39±47,14	50,90	52,55±4,29	52,50	0,489
PLT (µL)	258,698±95,051	245,000	324,090±136,920	318,000	**0,049**
WBC (µL)	8,846±3,592	8,100	9,254±1,788	9,300	0,220
RBC ($x10^6$/µL)	5,793±521,69	5,790	6,206±725,07	6,000	0,093
MCV (fL)	88,34±6,85	88,00	84,55±6,62	85,70	0,098
RDW (%)	16,85±25,89	13,80	15,75±2,95	14,60	**0,044**
Vit B_{12} (pg/mL)	332,9±199,47	295,00	395,55±188,67	409,00	0,178
EPO (mIU/mL)	26,62±163,02	8,00	12,77±12,58	10,00	0,783
Ferritin (µg/L)	85,4±93,31	60,00	121,92±225,45	16,60	0,293
LDH (U/L)	228,71±83,61	211,00	281,91±84,72	263,00	**0,011**
AST (birim/L)	27,58±19,76	23,00	33,36±14,94	29,00	**0,033**
ALT (birim/L)	33,34±25,79	25,00	36,45±25,29	24,00	0,837
Üre (mg/dL)	29,97±12,37	28,00	35,82±14,03	31,00	0,234
Kreatinin (mg/dL)	0,96±0,22	0,94	0,88±0,18	0,84	0,164
Ürik asit (mg/dL)	5,9±1,33	5,80	5,61±1,03	5,40	0,448
Gen mutasyonu	1,16±0,37	1,00	1,27±0,47	1,00	0,358
Sistolik KB (mmHg)	132,9±14,17	130,00	130,64±23,67	130,00	0,834
Diyastolik KB (mmHg)	84,85±8,7	85,00	84±17,78	75,00	0,462
pH	7,4±0,05	7,40	7,37±0,06	7,38	0,169
COHb (%)	3,15±2,65	2,30	1,45±1	1,20	0,146
SpO_2 (U/L)	97,48±2,37	98,00	97,18±1,25	98,00	0,141
MetHb (%)	1,21±0,61	1,30	1,4±0,57	1,50	0,303
Kan gazı Hb	18,21±1,38	18,20	17,07±2,25	16,10	0,109

***Mann Whitney-U Testi** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

Hastaların JAK2 (JAK2V617F ve ekzon 12) gen mutasyonu mevcudiyeti ile laboratuvar değerleri karşılaştırılmış olup; mutasyon durumu ile PLT, RDW, Eritropoetin, Ferritin, LDH, Üre ve pH değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. JAK2 (+) hastalarda PLT, LDH, Üre değerleri JAK2 (-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken; RDW, EPO, pH ve ferritin değerleri ise anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Gen Mutasyonu ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

Parametreler	JAK2 (-)		JAK2 (+)		P*
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Hb (g/dL)	17,49±0,88	17,40	17,43±1,48	17,05	0,205
Hct (%)	56,59±49,02	50,75	53,1±4,63	52,45	0,163
PLT (µL)	235,034±55,322	231	411,722±140,567	424	**<0,001**
WBC (µL)	8,761±3,619	8,050	9,500±2,415	9,200	0,083
RBC ($x10^6$/µL)	5,80±395,76	5,79	5,99±1,03	6,18	0,209
MCV (fL)	87,95±5,50	87,95	87,91±11,70	84,90	0,767
RDW (%)	16,88±26,94	13,70	16,02±2,89	15,35	**0,002**
Vit B_{12} (pg/mL)	328,69±194,63	296,50	391,33±213,80	361	0,327
EPO (mIU/mL)	29,70±169,36	9,37	3,45±2,24	2,66	**<0,001**
Ferritin (µg/L)	97,62±119,83	63	49,37±62,86	19,45	**0,004**
LDH (U/L)	228,53±86,87	209	262±72,82	233,50	**0,016**
AST (birim/L)	28,1±20,84	22	28,61±9,49	25,50	0,053
ALT (birim/L)	33,6±27,47	24	34±14,41	27	0,147
Üre (mg/dL)	29,83±13,23	26,50	34,22±8,48	33	**0,014**
Kreatinin (mg/dL)	0,94±0,23	0,91	0,98±0,18	0,99	0,356
Ürik asit (mg/dL)	5,96±1,27	5,80	5,46±1,38	5,20	0,307
Sistolik KB (mmHg)	84,48±9,24	85	86,11±12,9	85	0,948
Diyastolik KB (mmHg)	7,40±0,06	7,40	7,40±0,04	7,41	0,781
pH	3,21±2,62	2,55	1±0,27	1,05	**0,026**
COHb (%)	97,36±2,45	98	97,89±1,02	98	0,825
SpO_2 (%)	1,17±0,59	1,35	1,65±0,52	1,50	0,159
MetHb (%)	17,95±1,34	18,20	18,83±2,56	18,10	0,683

***Mann Whitney-U Testi** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

Katılımcılarda; hastanemizde kullanılan referans değerleri baz alınarak laboratuvar bulgularındaki patolojik parametreye sahip hastalar belirlendi. %14,4'ünde lökositoz, %5,8'inde trombositoz görüldü. Diğer tam kan parametreleri incelendiğinde %66,3'ünde RBC yüksekliği, %3,8'inde MCV yüksekliği ve %60,6'sında RDW yüksekliği olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların %13,5'inde Vitamin B_{12} düzeylerinin yüksek seyrettiği, %7,7'sinde demir eksikliği olduğu, %10,6'sında ürik asit yüksekliği ve %26'sında LDH yüksekliği saptanmıştır. Primer polisitemi ile ilişkili düşük EPO düzeyi hastaların %19,2'sinde görülmüştür. Hastaların KB ölçümlerine bakıldığında %38,5'inin Sistolik KB yüksekliği, %40,4'ünde Diyastolik KB yüksekliği saptanmıştır. Hastalara uygulanan nabız oksimetre ile SpO_2 ölçümleri sonucunda sadece %5,8'inde düşüklük görülmüştür. 104 gönüllü hastanın 46' sının hastane bilgi sisteminde kan gazı incelemesi mevcuttu. Katılımcıların kan gazı sonuçları incelendiğinde %24'ünün COHb düzeylerinde yükseklik ve %17,3'ünde de MetHb değerlerinde yükseklik görülmüştür.

Hastaların gen mutasyonu durumuna göre patolojik parametrelerin karşılaştırılması sonucu; JAK2 mutasyon varlığı ile trombositoz, MCV yüksekliği, RDW yüksekliği, Düşük EPO düzeyi, Ferrritin düşüklüğü ve yüksek COHb görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. JAK2 (+) hastalarda trombositoz, MCV ve RDW yüksekliği, düşük EPO düzeyi ve ferritin düşüklüğü anlamlı olarak daha çok görülürken; JAK2 (-) hastalarda yüksek COHb düzeyi anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Katılımcıların Patolojik Bulgu Dağılımları

Parametreler	JAK2 (+)	JAK2 (-)	Toplam	P*
Lökositoz (≥12.000/mm³)	3 (%16,7)	12 (%14)	15 (%14,4)	0,768
Trombositoz (≥450.000/mm³)	6 (%33,3)	0	6 (%5,8)	**<0,001**
RBC yüksekliği (≥5.600 mm³)	12 (%66,7)	57 (%66,3)	69 (%66,3)	0,975
MCV yüksekliği (≥100 fL)	4 (%22,2)	0	4 (%3,8)	**<0,001**
RDW yüksekliği (≥13,6/%)	16 (%88,9)	47 (%54,7)	63 (%60,6)	**0,007**
Vit B_{12} yüksekliği (≥500 pg/mL)	5 (%27,8)	9 (%10,5)	14 (%13,5)	0,051
Düşük Epo düzeyi (<4,4 mU/mL)	14 (%77,8)	6 (%7)	20 (%19,2)	**<0,001**
Ferritin düşüklüğü (<11 ng/mL)	5 (%27,8)	3 (%3,5)	8 (%7,7)	**<0,001**
Yüksek LDH (>250 U/L)	8 (%44,4)	19 (%25)	27 (%26)	0,103
Ürik asit yüksekliği (≥7 mg/dL)	1 (%5,6)	10 (%11,6)	11 (%10,6)	0,451
Sistolik KB yüksekliği (≥ 140 mmHg)	9 (%50)	31 (%36)	40 (%38,5)	0,273
Diyastolik KB yüksekliği (≥90 mmHg)	7 (%38,9)	35 (%40,7)	42 (%40,4)	0,888
Yüksek COHb (≥%1,5)	0	25 (%62,5)	25 (%54,3)	**0,003**
Düşük SpO_2 (<%94)	0	5 (%5,8)	5 (%4,8)	0,299
Yüksek MetHb (≥%1,5)	3 (%50)	15 (%37,5)	18 (%39,1)	0,569

***Ki-kare Testi** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

Çalışmamıza katılan 104 hastanın 36'sı hipertansiyon tanılı ve tedavi altındaki hastalardan oluşmaktaydı. 68 hastada bilinen hipertansiyon tanısı yoktur. Dolayısıyla tanısı olmayan hastaların KB yükseklik durumu incelendiğinde 26 (%38,23)' sında diyastolik KB yüksekliği, 22 (%32,35)'sinde ise sistolik KB yüksekliği olduğu saptanmıştır. HT tanı durumuna göre KB yükseklik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların Hipertansiyon Tanı Durumuna Göre KB Yüksekliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	**HT (-) (n:68)**	**HT (+) (n:36)**	**P***
Diyastolik KB yüksekliği	26 (38,23)	16 (44,44)	0,544
Sistolik KB yüksekliği	22 (32,35)	18 (50)	0,08

***Ki-kare Testi** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

KB: kan basıncı HT: hipertansiyon

Katılımcıların sigara içme durumuna göre laboratuvar değerleri arasında karşılaştırılma yapılmıştır. Hastaların sigara içme durumu ile Eritropoetin (p=0,043), LDH (p=0,005), Üre (p=0,001), Kreatinin (p=0,012) ve COHb (p=0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Sigara içmeyen hastaların Üre, Kreatinin, LDH değerleri sigara içen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır. Sigara içen hastaların EPO ve COHb değeri sigara içmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Sigara Kullanımı ile Laboratuvar ve Kan Basıncı Değerleri Arasındaki İlişki

Parametreler	Sigara içmiyor		Sigara içiyor		P*
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Hb (g/dL)	17,38±1,04	17,15	17,59±0,95	17,45	0,156
Hct (%)	51,72±3,56	51,10	60,59±64,22	50,85	0,812
PLT (µL)	286,42±125,71	252,50	243,14±59,67	249,00	0,225
WBC (µL)	8,322±2,811	7,900	9,501±3,954	8,550	0,066
RBC ($x10^6$/µL)	5,869±643,690	5,800	5,802±449,430	5,780	0,359
MCV (f/L)	87,95±7,11	87,75	87,94±6,73	88,05	0,536
RDW (%)	19,11±33,74	14,00	14,11±1,73	13,50	0,124
Vit B_{12} (pg/mL)	358,94±245,56	303,50	318,56±129,12	298,00	0,946
EPO (mIU/mL)	7,81±4,26	7,74	43,89±221,95	9,05	**0,043**
Ferritin (µg/L)	91,24±139,06	35,85	87,13±77,86	66,00	0,106
LDH (U/L)	252,35±88,32	225,00	215,98±77,9	196,00	**0,005**
AST (birim/L)	28,83±15,07	24,50	27,5±23,2	22,00	0,124
ALT (birim/L)	33,13±22,63	24,50	34,26±28,75	25,00	0,951
Üre (mg/dL)	34,09±13,7	31,00	26,8±10,16	26,00	**0,001**
Kreatinin (mg/dL)	1±0,26	1,00	0,89±0,14	0,90	**0,012**
Ürik asit (mg/dL)	5,85±1,4	5,80	5,89±1,18	5,80	0,979
Sistolik KB (mmHg)	134,48±16,28	130,00	130,7±14,07	130,00	0,419
Diyastolik KB (mmHg)	84,44±10,68	83,00	85,1±9,12	85,00	0,244
pH	7,4±0,06	7,41	7,4±0,05	7,39	0,460
COHb (%)	1,59±1,86	1,05	4,15±2,51	3,80	**0,001**
SpO_2 (%)	97,54±1,9	98,00	97,36±2,64	98,00	0,778
MetHb (%)	1,29±0,66	1,30	1,19±0,55	1,35	0,651
Kan gazı Hb	17,8±1,75	17,70	18,3±1,31	18,20	0,152

***Mann Whitney-U Testi** *p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi*

Katılımcıların sigara kullanımı paket/yıl olarak hesaplanıp laboratuvar değerleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Hastaların sigara kullanım

miktarı paket/yıl ile RDW değeri arasında pozitif, SpO_2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Laboratuvar, Kan Basıncı ve Sigara İçimi Durumu Arasında Korelasyon

r/ p*	Paket/yıl	Hb	Hct	RBC	RDW	Epo	SKB	DKB	COHb	SpO_2
Paket/yıl	-									
Hb	0,124/ 0,341	-								
Hct	0,210/ 0,103	**0,716/ <0,001**	-							
RBC	0,019/ 0,885	**0,409/ <0,001**	**0,571/ <0,001**	-						
RDW	**0,519/ <0,001**	0,045/ 0,647	**0,216/ 0,028**	**0,354/ <0,001**	-					
Epo	0,152/ 0,243	0,261/ 0,08	0,070/ 0,479	-0,048/ 0,625	-0,07/ 0,944	-				
SKB	0,045/ 0,730	-0,052/ 0,601	-0,034/ 0,730	-0,045/ 0,649	-0,059/ 0,555	-0,078/ 0,432	-			
DKB	-0,228/ 0,077	0,017/ 0,868	-0,027/ 0,789	-0,034/ 0,731	**-0,211/ 0,032**	-0,146/ 0,140	**0,562/ <0,001**	-		
COHb	-0,155/ 0,414	-0,029/ 0,846	-0,028/ 0,853	-0,031/ 0,839	-0,169/ 0,261	0,256/ 0,086	0,057/ 0,707	0,112/ 0,459	-	
SpO_2	**-0,393/ 0,002**	-0,087/ 0,380	-0,107/ 0,278	-0,055/ 0,581	**-0,195/ 0,048**	-0,055/ 0,580	-0,152/ 0,124	0,012/ 0,906	-0,159/ 0,291	-
Kan gazı Hb	-0,018/ 0,924	**0,381/ 0,009**	**0,392/ 0,007**	0,224/ 0,134	-0,117/ 0,440	-0,046/ 0,761	-0,023/ 0,879	0,077/ 0,612	0,137/ 0,362	-0,076/ 0,614

**Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır.*

**Korelasyon (r) değeri: r<0,2=çok zayıf ilişki, 0,2<r<0,39=zayıf ilişki, 0,4<r<0,59=orta düzeyde ilişki, 0,6<r<0,79=yüksek düzeyde ilişki, 0,8<r<1=çok yüksek ilişki*
**p<0,05 istatiksel anlamlılık düzeyi*

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

Hastaların komplikasyon türleri ile laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Komplikasyon türleri ile; PLT, RBC ve MCV değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Pulmoner emboli

geçiren hastalarda PLT ve MCV değerleri diğer hastalardan yüksek RBC değeri düşük saptanmıştır. Gen mutasyon durumuna göre komplikasyonlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Görülen Komplikasyonlar ile Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişkisi

Parametre	Derin ven trombozu	Serebrovasküler olay	Miyokard infarktüsü	Pulmoner emboli	P*
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
Hb	16,35±0,35	17,55±1,77	17,85±0,93	17,22±0,68	0,198
Hct	50,90±4,30	52,85±4,31	53,53±2,86	50,20±2,30	0,311
PLT	277,00±128,69	148±7	211,66±58,74	299,40±76,10	**0,038**
WBC	13,55±2,33	10,35±3,74	12,88±9,50	8,52±3,18	0,365
RBC	6,42±1,10	6,19±155,56	6±387	5,12±446,74	**0,031**
MCV	76,9±11,1	84,45±3,61	88,6±3,4	97,66±6,15	**0,012**
RDW	18,55±6,29	14,10±0,42	16,12±1,62	13,56±1,54	0,086
Vit B_{12}	352±244	548,50±113,84	400±180	275,80±74,87	0,351
EPO	8,95±7,71	4,90±0,15	20,83±17,22	7,88±5,64	0,799
Ferritin	65,70±75,38	22,75±14,21	32,03±18,87	53,82±22,27	0,359
LDH	261±107	565±,32	264,17±45,69	228,80±30,98	0,193
AST	39,50±26,16	36±18	24,67±4,27	23,40±10,26	0,447
ALT	33±18	25,50±10,61	26±10	35,60±20,96	0,637
Üre	24,50±2,12	39,50±2,12	41,33±12,36	29±8	0,168
Kreatinin	0,87±0,09	1,15±0,08	0,9±0,1	0,91±0,29	0,318
Ürik asit	5,80±0,99	6±1	6,92±1,67	5,86±1,31	0,566
Sistolik KB	122,50±3,54	150±0	130,83±21,54	135±26	0,387
Diyastolik KB	72,50±3,54	85±7	80,83±7,36	85±15	0,322
Gen mutasyonu	1,50±0,71	1±0	1±0	1,60±0,55	0,117
Kruskal Wallis Testi					

Komplikasyon görülme durumu; mutasyon mevcudiyetine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Mutasyon Durumuna Göre Komplikasyon Karşılaştırılması

Parametreler		**JAK2 (-)**	**JAK2 (+)**	**P***
Komplikasyon durumu	Derin ven trombozu	1 (9,09)	1 (25)	0,098
	Serebrovasküler olay	2 (18,18)	0 (0)	
	Miyokard infarktüsü	6 (54,55)	0 (0)	
	Pulmoner emboli	2 (18,18)	3 (75)	

Ki-kare Testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastalarımızın yarısına yakınının sigara kullandığı, yarısından fazlasında ise halihazırda HT tanısı veya yapılan ölçümler sonucunda KB yüksekliği olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın yarısının kırmızı et ile beslendiği görülmüş olup bu tip diyetin eritrositozu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Eritrositozlu hastaların fizik muayenesinde hipertansiyon, pletore ve splenomegali yüksek oranda görülmüştür. Katılımcıların laboratuvar bulguları incelendiğinde ise lökositoz, trombositoz, yüksek LDH, yüksek vitamin B_{12} ve yüksek ürik asit düzeylerinin sık oranda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca sigara içen eritrositozlu hastalar incelendiğinde; tüketim miktarı (paket/yıl) ile orantılı olarak RDW düzeyi ile pozitif, SpO_2 düzeyi ile de negatif yönde bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Sigara içen hastalarda EPO ve COHb düzeyi anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. JAK2 mutasyonu olan hastalarda daha çok trombositoz ve düşük EPO görüldüğü; fakat komplikasyon açısından mutasyon durumunun etkisi olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda güncel literatürlerle uyumlu sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen ülkemizde eritrositoz tanısı veya yönetimi ile ilgili birinci basamak sağlık hizmet sunumunda görevli aile hekimlerinin uygulamalarına ilişkin literatürde çalışma eksikliğinin olduğu görülmüştür. Bu konuda gelecekte daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Çalışma, birinci basamak sağlık kuruluşunda yapılabilecek olan benzer çalışmalar için bir ön çalışma niteliği taşıdığı değerlendirilmiştir.

2005 yılında polisitemia vera tanılı hastalarda tanımlanan klonal JAK2V617F mutasyonu kronik miyeloproliferatif hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik birçok araştırmaya da zemin hazırlamıştır. PV'de JAK2V617F mutasyonu %95-97 oranında görülmektedir. JAK2 Ekson 12 mutasyonu ise PV olgularının %3-4'ün de görülür (114,115). Dolayısıyla JAK2 mutasyonu PV'li hastaların %98'inde görülmektedir (32). Bizim çalışmamızda eritrositoz tanısı alan 104 kişi çalışmaya dahil edildi ve 18'inin (%17,3) JAK2 (JAK2V617F veya Ekson 12) mutasyonu pozitif olarak tespit edilmiş olup PV tanısı aldılar. Rumi ve arkadaşları (ark.) eritrositozu olan 102 olguyu inceledikleri çalışmada olguların %13'ünde PV, %49'unda sekonder eritrositoz

(SE) ve %31'inde de idiyopatik eritrositoz saptamışlardır (116). Desnoyers ve ark.'ı ise eritrositozu olan 56 kişiyi incelediklerinde %12,5 olguda rölatif eritrositoz, %44,6 olguda SE, %42,9 olguda idiyopatik eritrositoz saptamışlar ve hiçbir olguda primer polisitemi tespit etmemişlerdir (117). Çalışmamızda eritrositozu olan hastalarda PV prevalansının güncel literatürle benzer oranda olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin çalışmamızın diğer literatürler gibi üçüncü basamak bir merkezde yapılmış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Birinci basamak merkezlerde yapılan çalışmalarda prevalans değişkenlik gösterebilir. Polisitemi prevalansının ırksal olarak farklılık göstermemesinin de benzer sonuçların çıkmasını sağladığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında JAK2 gen mutasyonu açısından istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır. Miyeloproliferatif hastalar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında da, bizim çalışmamızla benzer şekilde cinsiyetler arasında JAK2 gen mutasyonu açısından fark olmadığı görülmüştür (4,118).

Polisitemi; erkeklerde biraz daha sık görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 60 olan bir ileri yaş hastalığıdır. Bizim çalışmamızda hastaların %89,42'si erkek, %10,58'i kadın idi. Tüm hastaların ortalama yaşı 46,18±13,45 olarak tespit edildi. Erkek hastalarda ortalama yaş 45,82±13,164 iken kadın hastalarda 49,27±16,08 saptandı. Nguyen ve ark.'nın 102 eritrositoz vakasıyla yapmış oldukları çalışmaya 36 SE ve 66 PV tanısı alan vaka dahil edilmiştir. Tüm hastalarda medyan yaşı 61 yıl olarak saptanmıştır (119). Tefferi ve ark.'nın yaptığı çalışmada PV tanılı hastaların tanıdaki medyan yaşı kadınlarda 62, erkeklerde 59, tüm hastalarda 61 olarak bulunmuştur (32). Keklik ve ark.'nın 61 sağlıklı birey ve 50 polisitemi tanısı almış olgu ile yapmış olduğu çalışmada polisitemi olanların ortalama yaşı 40,28 ±16,78 yıl, ve %80'i erkek olarak tespit edilmiştir (120). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da bulgularımızla yakın olarak polisitemili hastaların %70,4'ünün erkeklerden oluştuğu saptanmıştır (121). PV daha çok ileri yaşlarda tanı alan bir hastalık olarak bilinmektedir. Bizim çalışmamızda %17,3 oranında PV tanısı alan hasta

olduğu için çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması PV tanılı hasta oranı yüksek olan çalışmalar ile kıyaslandığında beklenildiği üzere daha düşük oranda bulunmuştur. Ülkemizde eritrositozlu hastaların daha genç yaşta başvurdukları ve erkek popülasyonun daha çok tanı aldığı görülmektedir. Bu bulguların Türk toplumuna genellenebilmesi için çok merkezli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Polisitemi hastasında hiperviskoziteye bağlı semptomlar olan yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, tinnitus, bulanık görme, geçici görme kaybı ve parestezi görülebilir (2). Eritrositozlu hastalarda görülen semptomlar birinci basamak hekimlerince hızlıca tanınabilir, ilk basamak tedavisi başlanır ve gerekli durumlarda ilgili uzman hekimlere yönlendirilebilir. Bizim çalışmamıza katılan hastaların semptomları incelendiğinde %45,19'unda baş ağrısı, %34,62'sinde kaşıntı, %33,65'inde de artmış terleme şikayeti olduğu tespit edildi. Hastalarda en sık saptanan semptomun baş ağrısı, en az görülen semptomların ise nefes darlığı ve kilo kaybı olduğu görüldü. PV tanısı olan ve İzole Hb/Hct yüksekliği olan hastalar ile ilgili yapılan bir tez çalışmasında PV tanısı olanların %18'inin baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişiklikleri, görme problemleri, kulakta çınlama gibi hiperviskozite semtomlarıyla; %19'unun burun kanaması, ekimoz, dişeti kanaması gibi kanamaya yatkınlık bulgularıyla; %19'unun eritromelaljiyle; %30'unun karında şişkinlik, erken doyma gibi organomegaliye bağlı bası semptomlarıyla; %12'sinin kilo kaybıyla, %23'ünün halsizlik, yorgunluk gibi şikayetlerle; %15'inin ise terlemeyle başvurduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalarda en sık saptanan semptomun organomegaliye bağlı bası semptomları, ikinci en sık semptomun yorgunluk olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer bir şekilde kilo kaybı ise en az rastlanan başvuru semptomu olarak görülmüştür. İzole Hb/Hct yüksekliğiyle başvuran semptomatik olan hastaların %28,6'sında hiperviskozite semptomları, %21,4'ünün organomegaliye bağlı bası semptomları, %21,4'ünde yorgunluk, %14,3 tanesinde terleme şikayetleri olduğu tespit edilmiştir (122). Scherber ve ark.'nın yaptığı çalışmada PV'de yorgunluk %91, karın ağrısı %43, erken doyma %62, baş ağrısı %51, baş dönmesi %52, konsantrasyon problemleri %61, terleme %57, kilo kaybı %36 oranında

görülmüştür (123). Kilo kaybı oranının literatürdeki çalışmalarda daha yüksek görülmesinin nedeni mevcut çalışmaların PV hastaları üzerinde yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda JAK2 gen mutasyon durumuna göre semptom karşılaştırılması yapıldığında JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda pruritus görülme oranı %61,11 olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak mutasyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek görüldüğü saptanmıştır. Vannucchi ve ark.'larının yaptığı JAK2 gen mutasyonu pozitif olan 173 kişinin dahil edildiği çalışmada %65 oranında pruritus şikayeti saptanmıştır (124). Başka bir çalışmada PV'li 441 hastanın %65'inde pruritus şikayetine rastlanılmıştır (125). Çalışmamızda literatürle benzer sonuçlara varılmış olup JAK2 gen mutasyonunun pruritus şikayetini arttırdığı düşünülmektedir. Açıklanamayan akuajenik pruritus şikayeti olan hastalar JAK2 mutasyonu açısından incelenmelidir (126).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların başvuru sırasındaki eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde %34,62'sinde HT, %19,23'ünde DM, %17,31'inde KOAH, %12,5'inde Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) olduğu saptandı. Nguyen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada komorbidite açısından değerlendirdiklerinde tüm vakaların %42'sinde HT, %17'sinde DM, %21'inde obezite, %32'sinde hiperlipidemi, %12'sinde akciğer hastalığı, %15'inde OUAS olduğu tespit edilmiştir (119). Keklik ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %38'inde HT, %10'unda DM olduğu saptanmıştır (120). Yapılan bir tez çalışmasında PV tanılı 72 hastada tanı anında %47,2 oranında HT, %15,3 oranında DM, %8,3 oranında KBY tanısı olduğu görülmüştür. HT, DM ve KBY gibi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran hastalıkların PV tanılı hastalarda diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalara göre belirgin olarak daha sık olduğu saptanmıştır (122). Yapılan çalışmalarda OUAS'lı hastaların %2-8'inde, KOAH olan hastaların %6-8'inde eritrositoz görüldüğü saptanmıştır (127,128). 37.922 eritrositozlu hasta alınan bir çalışmada da %61,4 oranında HT, %18,6 oranında DM eşlik ettiği saptanmıştır (80). HT oranı bizim çalışmamıza göre literatürlerde daha yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni hastalarda asemptomatik KB yüksekliği olup tanı

almamasından kaynaklanabilir. Ayrıca literatüre göre hastalarımızın yaş ortalaması daha düşüktür, buna bağlı olarak HT tanı oranın daha düşük olması beklenen bir durum olduğu değerlendirilmiştir.

Eritrositozlu hastalarda fizik muayenede mutlaka dikkat edilmesi gereken bulgu organomegalidir. Katılımcıların %16,5'inde splenomegali ve %20,39'unda hepatomegali olduğu saptandı. Nguyen ve ark.'nın çalışmasında splenomegalisi olanların oranı %16 olarak bulunmuştur (119). Tefferi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %36'sında splenomegali, saptanmıştır (32). Demircioğlu ve ark.'nın 39 PV, 51 SE tanılı hasta ile yapmış oldukları çalışmada PV tanısı olanların %30,8'inde splenomegali ve %23,1'inde hepatomegali tespit etmişlerdir. Sekonder eritrositoz tanılı hastaların da ise splenomegali saptanmazken %3,9'unda hepatomegali saptanmıştır (129). Literatürde farklı oranların olmasının nedeni çalışılan örneklemlerde PV ve sekonder eritrositoz oranlarının farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların %23'ünün normal kiloda, %53'ünün fazla kilolu ve %24'ünün de obez olduğu tespit edildi. Nguyen ve ark.'nın çalışmasında sekonder eritrositoz grubunda olan hastalarda obezite oranı %75 iken PV'de bu oran %17 olarak bulunmuştur. SE tanılı olanlarda VKİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (119). Krishnamoorthy ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada eritrositozlu hastaların %11,9'unda obezite saptanmıştır (80). Çalışmamıza katılanların çoğunluğu JAK2 negatif kategorisinde olduğu düşünüldüğünde fazla kilolu ve obez hastaların oranının yüksek olmasının beklenilen bir sonuç olduğunu düşünülmektedir.

Katılımcıların laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama Hb değeri 17,48±1 g/dL, Hct değeri %55,98±4,59, RBC 5,837±5,5 10^6/µL, WBC 8,889±3,443 10^3/µL, PLT 265,615±101,480 10^3/µL, MCV 87,94±6,9 fL, EPO 25,16±15,4 IU/L, Ferritin 89,27±113,31 µg/L, LDH 234,94±85,04 U/L olarak tespit edildi. Kadın hastalarda PLT değerleri erkek hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. Keklik ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ortalama Hb değeri 18,2 g/dL, Hct değeri %53,6, ferritin değeri 52 µg/L olarak bulunmuştur

(120). Sincan ve ark.'nın çalışmasında olguların tamamının ortalama Hb değeri 18,4±1,09 g/dL, RBC 6,6±0,87 10^6/µL, WBC 10,06±4,01 10^3/µL, PLT 285,03±181,66 10^3/µL, MCV:87,93±8,48 fL, EPO:11,97±12,38 IU/L, Hct %57,61±4,12 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kadınlarda Hb, Hct, EPO değeri anlamlı olarak daha düşük, WBC ve PLT değeri ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (130). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da bizim bulgumuzla uyumlu olarak kadın hastalarda PLT değeri erkek hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (121). Başka bir tez çalışmasında da polisitemili hastalarda kadın ve erkek hastalar arasında laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (122).

Çalışmamızda JAK2 gen mutasyonu pozitif olan hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama Hct değeri %53,1±4,63, MCV 87,9±11,7 fL, WBC 9,5±2,415 10^3/µL, PLT 411,722±140,567 10^3/µL, LDH 262±72,8 U/L, EPO 3,45±2,24 IU/L ve Ferritin 49,37±62,86 µg/L olduğu görülmüştür. Vannucchi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise JAK2 pozitif olan hastalarda laboratuvar değerlerine bakılmış ortalama Hct değeri %55,5±5, MCV 83±9 10^3/µL, WBC 10,9±4,8 10^3/µL, PLT 498±211 10^3/µL, LDH 387±182 U/L, EPO 10±7 IU/L, Ferritin 52±67 µg/L olarak görülmüş ve bizim çalışmamızla benzerdir (124). Nguyen ve ark.'nın 102 eritrositoz vakasını aldıkları çalışmada tüm vakaların Hb ortanca değeri 17,8 g/dL, PLT değeri 326,000 10^3/µL, WBC değeri de 8,900 10^3/µL, LDH değeri 216 U/L bulunmuştur (119).

Bizim çalışmamızda JAK2 mutasyon varlığına göre pozitif olan hastalarda PLT, RDW, LDH ve üre değeri anlamlı derecede yüksek görülürken; EPO ve Ferritin düşük bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada PV ve SE hastaları karşılaştırılmış olup PLT ve LDH değerleri PV hastalarında anlamlı yüksek bulunurken EPO değeri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (129). Başka bir çalışmada da benzer şekilde JAK2 mutasyon durumu ile hastaların RDW, PLT, Hb, Hct değerleri arasında anlamlı derecede farklılık izlenmiştir (131). 2014 yılında yapılmış bir çalışmada ise JAK2 pozitif olgularda RDW ve PLT değerleri anlamlı derecede yükseklik göstermiştir (132). Çalışmamızla benzer bir şekilde bir çalışmada daha JAK2 mutasyonu pozitif olanlarda PLT ve LDH değerleri anlamlı olarak daha yüksek oranda

bulunmuştur (133). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında JAK2 mutasyon durumuna göre Ferritin değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur (134). Thiele ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada, eritrositozla başvuran PV tanılı hastalarda ortalama WBC, PLT sayılarının diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği tanılı hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (135). Başka bir çalışmada PV tanılı hastalarda ortalama WBC ve PLT sayıları diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olan hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (122). Nguyen ve ark.'nın 36 sekonder eritrositoz ve 66 PV tanısı alan vaka ile yapmış oldukları çalışmada EPO değerleri SE olanlarda normal değerlerde iken, PV tanısı olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca SE'lerde anlamlı olarak PLT, WBC ve LDH değerleri daha düşük olarak bulunmuştur (119). Demircioğlu ve ark.'nın çalışmasında PV tanısı olanlarda Hb, MCV, MCH, MCHC ve EPO seviyelerinin sekonder polisitemililere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (129). Jang ve ark.'ı yapmış olduğu çalışmada PV grubundakilerin WBC, PLT sayılarını PV dışı gruba göre anlamlı yüksek saptamışlardır (136). Lieu ve ark.'nın miyeloproliferatif hastalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, JAK2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda daha yüksek hemoglobin ve lökosit düzeyleri tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, trombosit düzeylerinde ise böyle bir ilişki tespit edilmemiştir (137). Holik ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada SP ve PV hasta grupları arasında PLT, splenomegali, LDH, EPO, RDW ve ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık görmüştür (61). Çalışmamızda JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre PLT değerlerini, Kittur ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak anlamlı derecede yüksek saptadık (138). Genel itibarı ile çalışma sonuçlarımız güncel literatürlerle benzerdir. Çalışma sonuçlarının benzer olması beklenen bir sonuçtur. Çünkü PV tanılı hastalara daha sık lökositoz, trombositoz, splenomegali eşlik etmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca JAK2 mutasyonunun; eritroid seriyle birlikte megakaryositer seride de proliferasyona sebep olabileceğini ve eritrosit olgunlaşma sürecinin bozulması sonucu eritrosit dağılım hacminin (RDW) etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Katılımcıların patolojik laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; %14,4'ünde lökositoz, %5,8'inde trombositoz görüldü. Diğer tam kan parametreleri incelendiğinde %66,3'ünde RBC yüksekliği, %3,8'inde MCV yüksekliği ve %60,6'sında RDW yüksekliği olduğu saptandı. Ayrıca hastaların %13,5'inde Vitamin B_{12} düzeylerinin yüksek seyrettiği, %7,7'sinde Ferritin düşüklüğü olduğu, %10,6'sında ürik asit yüksekliği ve %26'sında LDH yüksekliği olduğu saptandı. Primer polisitemi ile ilişkili düşük EPO düzeyi (60) hastaların %19,2'sinde tespit edildi. JAK2 mutasyon durumuna göre PLT, MCV ve RDW yüksekliği, düşük EPO düzeyi, düşük Ferritin düzeyi, COHb yüksekliği oranları arasında anlamlı fark saptanmıştır. JAK2 pozitif hastaların %77,8'inde düşük EPO düzeyi, %27,8'inde Ferritin düşüklüğü görüldü. Yapılan bir çalışmada mutasyon varlığı bizim çalışmamızla benzer çok düşük EPO düzeyi ile ilişklili bulunmuştur (133). Literatür incelendiğinde Benmoussa ve ark,' larının yaptığı çalışmada da Hb, Hct yüksekliği, lökositoz, trombositoz görülme oranı JAK2 pozitif hastalarda daha çok oranda görülmüştür (139). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JAK2 pozitif olan hastalarda anlamlı olarak yüksek hemoglobin ve lökosit değerleri saptanmıştır. PLT değerinde böyle bir farklılık görülmemiştir (140). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PV tanılı hastalara %22 oranında eşlik eden lökositoz, %25 oranında eşlik eden trombositoz; %33 oranında Hb/Hct yüksekliğine eşlik eden lökositoz ve trombositoz, %23 oranında da demir eksikliği saptanmıştır. EPO düzeyleri tetkik edilen PV tanılı hastaların %44,5'inde düşük saptanmıştır. Diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği olarak değerlendirilen hastalarda ise %96'sında normal, %4'ünde yüksek EPO düzeyleri saptanmıştır (122). Lupak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PV tanılı hastaların %68'inde düşük; sekonder eritrositozlu hastaların %4'ünde düşük, %71,1'inde normal EPO düzeyleri saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızla benzer şekilde JAK2 mutasyon durumuna göre ferritin düşüklüğünün anlamlı derecede farklı saptandığı görülmüştür (142). 125 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında PV tanısında düşük EPO (<2.9 mU/mL) olması %92 oranında spesifik %64 sensitif, yüksek EPO değeri (>15.1 mU/mL) saptanması %98 oranında spesifik %47 oranında sensitif olarak saptanmıştır (143). JAK2 mutasyon durumuna

göre EPO değerleri anlamlı farklılık göstermiş olup, JAK2 pozitif olgularda %77,8 oranında düşük EPO görülmüştür. Mevcut veriler incelendiğinde PV hastalarında EPO düzeyinin düşük olması beklenmekle birlikte normal olması PV'yi ekarte ettirmemektedir (144). JAK2 pozitif hastalarda düşük EPO düzeyinin bizim çalışmamızda daha yüksek oranlarda görülmesinin hasta sayısının azlığı, EPO düzeyi çalışılan kitlerin farklı olması, laboratuvar referans değerlerinin farklı olması gibi parametrelerden etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Polisitemili hastalarda demir eksikliği sık görülmesinin nedeni literatürde emilimin azalması, aktif yapımın artması ve kanamaya bağlı kayıplar olarak belirtilmiştir. Eritrositozis bağırsaklara fazla oksijen alımına neden olarak hipoksiyi engeller ve hepsidinin inhibisyonuna yol açar, böylece demirin duodenal enterositlere emilimi azalır. Artmış eritropoez nedeniyle hücresel düzeyde demir kullanımı artarken, Polisitemi hastalarında sık görülen GİS kanamaları ve sık kullanılan flebotomi gibi tedavi yöntemleri sebebiyle de demir kaybı görülür (145,146). JAK2 pozitif hastalarda daha çok demir eksikliği görülmesi de şu şekilde açıklanmıştır, fareler üzerinde yapılan bir deneyde JAK2 pozitif olanlarda JAK/STAT yolağı ve il-6 düzeyi inflamatuar süreci 5 kat artmıştır. Bu inflamasyona bağlı olarak yüksek ferritin beklentisi oluşmaktadır (147). Lökositoz ve trombositoz oranının literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda düşük görülmesinin nedeninin diğer çalışmalarda miyeloproliferatif hastalıkların tümü değerlendirilirken, bizim çalışmamızda ise sadece eritrositozlu hastaların değerlendirilmiş olmasına ve JAK2 gen mutasyonu negatif olan hasta sayısının bu hastalık grubunda daha az sayıda olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Polisitemili hastaların tanı ve takipleri sırasında hiperürisemi görülebilmektedir (148). Bizim çalışmamızda da %10,6 hastada ürik asit yüksekliği saptanmıştır. JAK2 mutasyon durumuna göre farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda LDH değeri JAK2 pozitif hastalarda negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da JAK2 pozitif olan hastalarda anlamlı olarak serum LDH düzeyinin yüksek olarak saptandığı görülmüştür (148).

Sigara kullanımının CO inhalasyonu ile hipoksiye sebep olan hemoglobin değerini arttırdığı belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gönüllü hastaların 46'sının hastane bilgi sisteminde kan gazı incelemesi mevcut olup bu hastaların kan gazı sonuçları incelendiğinde %24'ünün COHb düzeylerinde yükseklik ve %17,3'ünde de MetHb değerlerinde yükseklik olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda hastaların %48,08'inin sigara kullandığı tespit edildi. Sigara içen hastaların EPO ve COHb değerleri sigara içmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı. Ayrıca sigara kullanımı paket/yıl olarak hesaplanıp laboratuvar değerleri arasında korelasyon analizi yapıldığında hastaların sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile RDW değeri arası da pozitif ve SpO_2 değeri arasında negatif korelasyon olduğu da tespit edildi. Eisenga ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde anlamlı olarak daha yüksek Hct değerleri ve beklenmeyen şekilde daha düşük EPO değerleri saptanmıştır (149). Yapılan başka bir çalışmada ise sigara içen 50 vaka ve sigara içmeyen 50 vaka karşılaştırılmıştır. Sigara içen grupta Hb değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (150). Keklik ve ark.'nın eritrositozlu hastalarda yapmış olduğu çalışmada sigara içenlerin oranı %76 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda eritrositozun; hiperlipidemi ve sigara içimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (120). Çiftçiler ve ark.'nın sigaranın hematolojik parametreler üzerine etkisini araştırmış olduğu çalışmada sigara içiminin Hb, Hct, MCV, RDW seviyeleri ve lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları gibi hematolojik parametreler üzerinde olumsuz etkileri olduğunu tespit etmişlerdir. Sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre Hb, HCT, MCV düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit sayılarını anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. RDW ise sigara içen grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca sigara kullanımının yoğunluğuyla birlikte Hb ve Htc seviyelerinin önemli ölçüde arttığını vurgulamışlardır (151). Lakshmi ve ark.'ı yapmış olduğu çalışmada, sigara içenlerde Hct ve Hb düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve sigara tüketim miktarı arttıkça RBC sayılarının da anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (152). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada sigara içen eritrositozlu hastalarda Hb, Hct, RBC, RDW, MCV ve COHb değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (81). Grant ve ark.'ı 1616 vakayı içeren geniş

çalışmasında RDW ile paket/yıl sigara içme ve tütün kullanım alışkanlıkları arasında doğrudan bir ilişki bulmuşlardır (153). Nguyen ve ark.'nın çalışmasında ise sigara kullanma durumları sorgulandığında tüm eritrositozlu vakaların %18'i, SE'lilerin %31'i, PV'ların %12'sinin sigara kullandığı tespit edilmiştir. SE olanların diğer gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak sigara kullandığını da vurgulamışlardır (119). Amerika'da yapılan bir çalışmada eritrositozlu hastaların %25,6' sının sigara kullandığı görülmüştür (80). Ülkemizde yapılan çalışmalarda yurtdışı verilerine göre sigara kullanım oranları daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu farklılığın halen ülkemizdeki sigara kullanımı hakkındaki bilinç düzeyinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Sigara içenlerde daha çok görülen yüksek Hb, Hct, COHb ve düşük SpO_2 seviyeleri genel itibari ile literatürle uyumlu sonuçlardır. Fakat sigara içenlerde görülen yüksek RDW ve MCV değerleri güncel çalışmalarda yeni yer edinmektedir. RBC'lerin boyut olarak aynı olmadığı anizositozda RDW yüksekliği görülür (154). RDW her merkezde kolaylıkla yapılabilen tam kan parametrelerinden bir tanesidir. Bu artışın bazı patofizyolojik mekanizmalarla açıklanan şekilde sigara içimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmalardan bir tanesi sigaranın meydana getirdiği oksidatif stresin neden olduğu durumlardır. Oksitlenmiş RBC'lerin, lipid asimetrisinin kaybı nedeniyle esnekliklerini kaybetmelerine neden olduğu gösterilmiştir. Bu hücre iskeletinin yeniden düzenlemesi, RBC'lerde anizositoz ile sonuçlanır. Sigaranın anizositozdaki rolü ile ilgili bir diğer suçlanan mekanizma ise sigaranın neden olduğu adrenerjik aktivasyonun kemik iliği üzerindeki etkisidir (155,156). Ayrıca sigara içenlerde görülen daha yüksek Hb, Hct, WBC, MCV, MCH seviyeleri hastaları aterosklerozis, PV, KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk grubu haline getirmektedir (157).

Sigara içenlerde polisitemi; genellikle doku hipoksisi, CO_2 maruziyeti, sigaraya bağlı kardiyopulmoner hastalıklar ve plazma hacmi daralması dahil olmak üzere çok faktörlüdür. Sigara içmek, oksijeni bağlayamayan COHb oluşturmak için hemoglobine bağlanan CO'nun kan seviyelerini arttırır. Kandaki COHb düzeyi arttıkça oksijenin hemoglobine bağlanma oranı düşer, doku hipoksisi artar ve fonksiyonel anemi gelişir. Bu ilişki nedeniyle COHb'nin

yükselmesi sekonder polisitemide beklenen bir bulgudur (158,159). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer oranda kan gazı değerlendirmesinde COHb düzeyi sigara içenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (149,159,160). Ayrıca sigara paket/yıl arttıkça COHb değerlerinde pozitif yönde bir ilişki vardı. Sonuç olarak, sigara içmenin COHb'i artırarak doku hipoksisini tetiklemek dışında birçok mekanizma nedeniyle eritropoezi uyardığı öne çıkmaktadır.

Katılımcıların ortalama sistolik KB 132,66±15,3 mmHg ve ortalama diyastolik KB 84,76±9,92 mmHg olarak saptandı. Ayrıca hastaların %34,6'sı HT tanılı ve tedavi altındaki hastalardı. 68 hastada bilinen hipertansiyon tanısı yoktu fakat tanısı olmayan hastaların KB yükseklik durumu incelendiğinde %38,23'ünde diyastolik KB yüksekliği, %32,35'inde ise sistolik KB yüksekliği olduğu saptandı. HT tanı durumuna göre KB yükseklik durumu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Marchioli ve ark.'larını yaptığı bir çalışmada PV tanılı hastaların %39,5'inde HT görülmüştür (161). Uçar'ın PV hastalarında yaptığı çalışmada tromboz varlığını öngören bağımsız risk faktörleri olarak sigara kullanımı, HT, trombosit-lenfosit oranı, JAK2V617F pozitifliği saptandı. Arteryal veya venöz trombotik olay bazında bakıldığında sigara kullanımı, HT, JAK2V617F pozitifliği trombotik olay varlığını öngören bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (162). Barbui ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada artan Hct seviyeleri ile HT'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak kan viskozitesinin artmasıyla kanın akışına karşı periferik direncin artışını belirtmişlerdir (91). HT polisitemili hastalarda kardiyovasküler riski arttıran göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Eritrositozlu hastalardaki kan viskozitesinin artmasının HT'ye yatkınlık yaratması nedeniyle mortalite ve morbiditeyi önlemek amacıyla kişilere erken tanı konması ve yakın takip altında olmasının önemini vurgulamaktayız.

Eritrositozda; eritrositler ve trombositler arasında hücreler arası etkileşim trombositlerin damar duvarına göç etmesine yol açabilir ve Hct yüksekliğine bağlı artmış kan viskozitesi periferik vasküler direnci arttırarak organların perfüzyonunda azalma meydana getirebilir (163). Trombozis risk faktörleri açısından eritrositozlu hastalarda HT, DM, Hiperlipidemi ve sigara

kullanımı taraması önerilmektedir (127). Akut koroner hastalık, PV tanısı olan hastaların %11,4'ünde ortaya çıkmaktadır. Akut miyokard infarktüsü ise genelde 40 yaş üstündeki hastalarda görülmektedir (164). Çalışmamızda hastaların tromboz durumları mutasyon durumuna göre karşılaştırıldığında JAK2 pozitif olan hastaların %22'sinde tromboembolik olay gözlemlenirken negatif olan hastaların %12'sinde görülmüştür. Komplikasyon oranları incelendiğinde hastaların %14,4'ünde komplikasyon gözlenmiş olup; bunların %40'ı miyokard infarktüsü, %33,3 pulmoner emboli, %13,3 derin ven trombozu ve %13,3 serebrovasküler olay olarak tespit edildi. %53,3'ü arteryel tromboz iken %46,9'u venöz trombozdur. Komplikasyon görülme durumu; mutasyon mevcudiyetine göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada polisitemili hastalarda en çok görülen tromboembolik olayın bizim çalışmamızla benzer şekilde koroner arter hastalığı olduğu saptanmıştır (165). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise polisitemili hastaların %19'unda tromboembolik olaya rastlanılmıştır. Bizim çalışmamızla benzer olarak en sık miyokard infarktüsü meydana gelmiştir (166). Polisitemili hastaların %15'inde tromboembolik olayların görüldüğü saptanmıştır. Bu durum morbidite ve mortaliteyi yüksek oranda arttırmaktadır (32,166). Nguyen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada tüm vakaların %27'sinde tanı sırasında veya sonrasında tromboz saptanmıştır. Tromboembolik olay saptanan hastalarda anlamlı şekilde yüksek oranda görülen değişkenlerin; ileri yaş, HT, DM, obezite ve hiperlipidemi olduğu da tespit edilmiştir (119). Yapılan bir çalışmada PV tanılı hastalarda %11 oranında arteryel tromboz, %31 oranında venöz tromboz tespit edilmiş olup bu bulgular diğer hemoglobin/hematokrit yüksekliği grubuyla karşılaştırıldığında PV grubunda daha sık görüldüğü saptanmıştır (122). Vannucchi ve ark,'larının JAK2 pozitif olan hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %10'unda tromboembolik olay gözlemlenmiştir. 77 PV'lı hasta değerlendirilmiş, bizim çalışmamızla benzer şekilde JAK 2 gen mutasyonu ile tromboz gelişim sıklığı arasında istatiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır (167). Ükemizde yapılan bir çalışmada; JAK2 mutasyon durumuna göre komplikasyon durumu arasında bizim çalışmamızla benzer bir şekilde anlamlı fark saptamamıştır (140,168).

Çalışmamızla literatür verilerinin farklılık göstermesinin nedeni örneklem sayımızın düşüklüğü; dolayısıyla komplikasyon geçiren hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Veriler net bir sonuç ortaya koymak için yetersiz kalmıştır.

Bizim çalışmamızda pulmoner emboli meydana gelen hastaların PLT ve MCV değerlerinin diğer hastalardan anlamlı olarak daha yüksek, RBC değerinin ise daha düşük olduğu görüldü. Komplikasyon türüne göre gen mutasyonu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu konu ile ilgili literatürde benzer çalışma bulamadık. Uçar'ın PV hastalarında yaptığı çalışmada tromboembolik olay öyküsü olan hastalarda PLT, HCT, WBC sayısı daha yüksek saptandı (162) Literatürde tromboembolik komplikasyonların çoğunun JAK2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda görülmesi, klinik olarak bu mutasyonu taşıyan hastalarda, bu tür komplikasyonların daha sık görülebileceği kanaatine varılırken, istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamasının nedeni ise JAK2 gen mutasyonu pozitif olan hasta sayısının, negatif olan hasta sayısına göre belirgin olarak az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca JAK2 pozitif olgularda tromboembolik komplikasyonların fazla olduğu saptanan çalışmalara bakıldığında JAK2 pozitif olguların yaş, lökosit ve Hb değerlerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Bu da tromboembolik olay gerçekleşmesinin başka faktörlere de bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Miyeloproliferatif hastalıklarda görülen koroner tromboza yaklaşım ve tedavisi hakkında bilinenler çok azdır. Bu olgularda gelişen miyokard infarktüsünün nedeni olarak en tartışılan konu; hiperviskozite ve trombositoz nedeniyle oluşan koroner trombüstür.

Polisitemi klinik seyir açısından değişkenlik gösterebilen bir hastalıktır. Hastalar asemptomatik olabilir ve başka sebeplerle yaptırdıkları tetkiklerde tesadüfen tanı alabilirler. Bizim çalışmamızda da hastaların başvuru nedenleri incelendiğinde %41,35'inin rutin kontrollerde tesadüfen saptandığı görüldü. Hastaların yönlendirilme dağılımı incelendiğinde ise en çok %43,27 ile dahiliye polikliniklerinden, %21,15 ile de aile hekimliği polikliniğinden olduğunu saptadık. Yapılan bir çalışmada PV hastalarının %34'ünün başvuru sırasında asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan tetkikler sonucunda Hb/Hct

yüksekliği olduğunun fark edildiği ve takibinde PV açısından değerlendirilerek tanı aldığı saptanmıştır (122). Eritrositozun tanı alma sürecinde bizim çalışmamızla uyumlu şekilde rutin kontrolde tesadüfen tanı alma oranı yüksektir. Bu durumun sebebinin asemptomatik eritrositoz hasta sayısının çok olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu yüzden hekimlerde gözden kaçırma, yeterli sorgulamama ya da eritrositoz tanısı düşünmeme gibi birçok sebeple atlanabilir. Aile hekimliği polikliniğinden yönlendirilen kişilerin oranı da önemsenmeyecek kadar çok olduğu görülmüştür. Eritrositozu olan hastaya yaklaşım konusunda birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimlerin çok önemli bir rolü olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü eritrositoz nedenleri arasında sigara kullanımı, sonuçları arasında da HT gibi önlenebilir durumlar bulunmaktadır. Hastaları genellikle ilk gören ve değerlendiren hekimlerin birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler olduğunu düşündüğümüzde hastalığın önlenmesi, erken tanı, hastayı komplikasyonlardan koruma ve kişilerin yaşam kalitesini arttırma gibi konularda çok etkili olabileceklerine inanmaktayız.

Polisitemia vera tanı kriterlerinde 2016 yılında değişiklik yapılması sonucunda Hb ve Hct eşik değerleri düşürülmüştür. Bunun sonucunda eritrositoz olarak değerlendirilmesi gerekilen kişi sayısı da doğal olarak artmıştır. Önemli olan eritrositozun nedenini iyi analiz etmek ve PV açısından ya da ileri tetkik için ilgili branşa gönderilmesi gerekli olan gerçek kişileri yönlendirmektir. Kemik iliği biyopsisi gibi invaziv işlemleri en aza indirmenin birinci basamakta sağlık hizmeti veren hekim için hastasını korumak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hekimlerin uygun sevkler ile maliyet açısından da etkin bir rol oynadıklarını unutmamak gerekir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları ise;

1. Ülkemizde Aile Hekimliği Uzmanları daha çok birinci basamak merkezlerde çalışmaktadırlar. Bizim çalışmamız üçüncü basamak bir merkezde İç hastalıkları ve Hematoloji bölümünde yapılmıştır.

2. Hastaların VKİ'leri kendi beyanlarıyla hesaplanmıştır.

3. Çalışmamız tanımlayıcı, tek merkezli ve küçük bir grupta yapılan kesitsel bir çalışmadır. Eritrositozun sigara ve hipertansiyon ile ilişkisinin tam anlamıyla gösterilebilmesi için örneklem sayısı daha çok olan randomize kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmaması, nedensellik açısından bizi sınırlamıştır. Bu konu ile ilgili ülkemizde ve özellikle birinci basamak merkezlerde yapılacak daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Ancak prospektif düzenlenmiş, homojen hasta gruplarıyla ve uzun süreli takip ile yapılacak çok merkezli çalışmalar ile eritrositozlu hastalarda yönetimin tanı, klinik, prognoz ve takip ilişkisini daha net ortaya koymak mümkün olacaktır.

4. Çalışmamızda eritrositoz tanımlamasında güncel 2016 DSÖ kriterleri kullanılmıştır. Verilerimizin tartışıldığı 2016'dan önce yayımlanan çalışmalarda 2008 DSÖ kriterleri kullanılmış olup bu durumun örneklem ve veri farklılıklarına yol açtığı düşünülmektedir.

5. Çalışmaya katılan hastaların tümü Ankara ilinde ikamet etmektedir. Dolayısıyla yüksek rakımın eritrositoza etkisi hakkında veri elde edilememiştir.

6. Örneklemdeki eritrositozlu bazı hastalar asetilsalisilik asit veya sitoredüktif tedavisi altındaydı. Biz hasta gruplarını tedavi durumuna göre ayırmadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, aşağıdaki sonuç ve önerilere ulaşılmıştır:

1. Çalışmamızda eritrositozlu hastalarda sigara kullanım oranın normal popülasyona göre ciddi oranda yüksek olduğunu saptadık. Bu hastalarda da sigara kullanımı ile ilişkili olarak COHb, EPO, LDH değerlerinde anlamlı olarak yükseklik gördük. Ayrıca sigara kullanım miktarı ile de COHb ve RDW düzeyinin artarken SpO2 düzeyinin düştüğünü gördük. Dolayısıyla sigara kullanım öyküsü ve tüketim miktarı bu hastalarda önem arz etmektedir. Sonuçlarımız ışığında, sigara tüketimi miktarı arttıkça eritropoezi tetiklediği gözlenmektedir. Arteriyel kan gazı ve COHb ölçümü alınması, ikincil polisiteminin etyolojik araştırmaları sırasında birçok gereksiz tetkik yapılmasını önleyebilir. Ancak sigaranın eritropoez üzerindeki etkisinde COHb'nin tek faktör olmadığı unutulmamalıdır. Sigara kullanan eritrositozlu hastalara sigara bırakma açısından danışmanlık verilmelidir. Türkiye'de sigara içimi oranı diğer ülkelere göre daha yüksek görülmüş olup aile hekimlerince sigara içen hastalar eritrositoz semptomları yönünden sorgulanmalıdır. Ülkemizde sigaranın zararları konulu başlıklarla aile hekimliği koruyucu hekimlik teması üzerinde çalışmaların nitel ve nicel olarak artışı sağlanmalıdır.
2. Güncel literatür verileriyle uyumlu olarak eritrositozun hipertansiyon açısından risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda eritrositozlu hastaların %34,6'sının tanılı HT hastası olduğunu veya tanısı olmayan hastalarda da artmış KB değerlerinin yüksek oranda saptandığını gördük. Dolayısıyla bu hastalar birinci basamak merkezlerde saptandığında KB kontrolü açısından bilgilendirilmeli, her vizitte ölçüm yapılmalıdır. Hastaların HT açısından kontrolde olmaları sağlanmalıdır. HT riskli hastalarda Hb-Hct takibi önem arz etmektedir.

3. Çalışmamızda hastaların beslenmelerinde kırmızı etin önemli yer tuttuğunu gördük. Ayrıca VKİ değerlerinin yüksek olduğunu saptadık. Hastaların beslenme tarzını akdeniz tipi diyet gibi ortalama yaşam süresini artırdığı kanıtlanan bir beslenme tarzına modifiye etmeleri ve beraberinde fiziksel aktivitelerini arttırmaları yaşam kalitelerinin artması adına önem taşımaktadır. Yaşam tarzı değişikliği ile geriye döndürülebilir risk faktörlerinin uygun bir biçimde yönetimi tedavinin önemli bir parçasıdır.
4. AP (akuajenik pruritus), tüm hastaların %34,6'sında saptanmıştır. Kaşıntı şikayeti birinci basamak hekimler ve dermatologlar için sık karşılaşılan bir semptromdur ve bu şekilde başvuran olgularda polisitemi olasılığı ayırıcı tanıda üst sıralarda yer almalıdır.
5. Eritrositoz yönetimi tüm dünyada hekimler açısından heterojenite göstermektedir. Eritrositozlu hastaların aile hekimliği birimlerince yüksek oranda tanı aldıklarını gördük. Birinci basamak merkezlerde kolayca ulaşılabilen ve sensitivitesi yüksek olan nabız oksimetresi ile SpO_2 saptanabilir ya da dipstick idrar testi ile basit etyolojik ayrım yapılabilir. Hastalar hematüri veya hipoksi durumuna göre ilgili uzmana yönlendirilebilr. Semptomları sorgulanırken akuajenik pruritus, el ve ayaklarda yanma hissi, baş dönmesi, baş ağrısı gibi spesifik semptomlar; yüksek KB, splenomegali, pletore gibi fizik muayene bulguları; trombositoz ve/veya lökositoz gösteren kan testleri, yüksek ürik asit ve vitamin B_{12} seviyeleri veya düşük ferritin saptanması; peptik ülser öyküsü, tromembolik olay öyküsü sorgulaması primer polisitemi olma olasılığını yükseltir ve bu hastalar ileri araştırma ve doğru tedavi yönetimi için için üçüncü basamak bir merkezde hematoloji uzmanına yönlendirilmelidir. PV ekartasyonu hayatı tehdit edici komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle önemlidir. Her merkezde JAK2 mutasyon analizi, EPO düzeyi ya da kemik iliği biyopsi incelemesi imkanı olmaması gibi nedenlerden dolayı PV araştırılması gereken hastaların seçilmesi ve

gereksiz tetkiklerin yapılmaması hem maliyeti hem de iş yükünü azaltması nedeniyle önemlidir.

6. Eritrositozu olan hastalarda artmış ürik asit seviyelerinin yüksek oranda görüldüğünü saptadık. Dolayısıyla bu hastalarda ciddi ağrılı inflamatuar artrit ile seyreden ve uzun vadede böbrek komplikasyonlarına da yol açabilen gut hastalığı gelişebilmektedir. Bu yüzden polisitemili hastalar gut hastalığı açısından göz ardı edilmemelidir.
7. Bizim çalışmamızda bakılan JAK2 mutasyonu birinci basamak birimlerde yapılamamaktadır. Fakat çalışmamızda JAK2 mutasyonunun eritrositozlu hastaların yalnızca %17,3'ünde olduğu görülmüştür. Dolayısıyla çoğu eritrositoz vakasının altta yatan nedeni birinci basamak hekimlerince tanınabilir. Bu nedenle ileri tetkiklerin hasta bazında ve klinik şüphe doğrultusunda yapılması önem taşımaktadır. Amaç en kısa, en basit ve en ucuz yolla tanıya gidebilmek ve tedaviyi geciktirmemektir.
8. Katılımcılar arasında JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombositoz, MCV ve RDW düzeylerinde yükseklik; EPO ve Ferritin düzeylerinde ise anlamlı derecede düşüklük saptadık. Dolayısıyla eritrositoz ile birinci basamakta takip edilen hastalarda anlamlı olarak trombositoz, MCV, RDW düzeylerinde yükseklik; EPO, ferritin düzeylerinde düşüklük görüldüğünde PV ön tanısı ile sevki planlanmalıdır.
9. Eritrositozun progresyonunda morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör tromboembolik olaylardır. Çalışmamızda en yüksek oranda miyokard infarktüsü meydana geldiği görülmüştür. Dolayısıyla bu hasta grubunun daha sık aralıklarla takip edilip özellikle önlenebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin (HT, sigara, hiperlipidemi, DM, alkol, obezite, fiziksel inaktivite) daha agresif şekilde yönetilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle, kardiyovasküler risk faktörlerinin birinci basamak hekimi tarafından tanınması ve düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır.

10. Koruyucu hekimlik aile hekimliği branşının temel görevidir. Biyopsikososyal yaklaşım temel alınarak eritrositozlu hastalarda temel yaşam biçimleri, fiziksel aktiviteleri, sosyal hayatları (semptomların sosyal hayatta olumsuzluğa yol açması) gibi durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.
11. Koroner arter hastalığında veya konjestif kalp yetmezliğinde, visközitesi artmış kan ve koroner kan damarları içinde yoğunlaşma ve trombüs (pıhtı) oluşturma eğilimi olan yüksek platelet düzeyi ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Polisitemi hastalarında tromboz risk faktörleri (yaş>60, geçirilmiş tromboz öyküsü, sigara kullanımı, HT veya DM tanısı, dislipidemi, artmış PLT, WBC, RBC sayısı) her zaman düşünülmeli ve bu risk faktörlerinden hasta korunmaya çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018;8:15.
2. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. BMJ. 2013 Nov 18;347(f6667):1–6.
3. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. J Biol Chem. 2005 Jun 17;280(24):22788–92.
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A Gain of Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. N Engl J Med. 2005;352(17):1779–90.
5. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJP, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387–97.
6. Arcasoy MO. Türk Hematoloji Derneği. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi. Eritrositoz PRV. In izmir; 2008. p. 63–74.
7. Arcasoy M. Türk Hematoloji Derneği. 29. Ulusal Hematoloji Kongresi. Konjenital ve Edinsel Polisitemiler : Tanı, Patogenez ve Tedavi. In 2002. p. 21–31.
8. Shawky AM. Smoker’s Polycythemia: Is It a Cardiovascular Risk? Cardiol Vasc Res. 2020;4(4):1–5.
9. Cabrales P, Han G, Nacharaju P, Friedman AJ, Friedman JM. Reversal of hemoglobin-induced vasoconstriction with sustained release of nitric oxide. Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2011 Jan;300(1):H49.
10. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, Blood Pressure, and Hypertension The Gubbio Population Study. Hypertension. 1992;20(3):319–26.

11. Li G, Li Y, Liu L, Chen Y, Hu X, Wang J, et al. Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: A potential cause for the increased risk of cardiovascular disease? Clin Hemorheol Microcirc. 2012;51(1):59–68.

12. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. Vol. 29, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2003. p. 435–50.

13. Liu X, Liang J, Qiu Q, Zhu Y, Sun Y, Ying P, et al. Association of Hematocrit and Pre-hypertension Among Chinese Adults: The CRC Study. Cell Biochem Biophys. 2015 Mar 1;71(2):1123–8.

14. Tefferi A. Polycythemia vera: A comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc. 2003 Feb 1;78(2):174–94.

15. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: A single institutional study of 605 patients. Leukemia. 2007;21(2):270–6.

16. Lasho TL, Pardanani A, McClure RF, Mesa RA, Levine RL, Gary Gilliland D, et al. Concurrent MPL515 and JAK2V617F mutations in myelofibrosis: chronology of clonal emergence and changes in mutant allele burden over time. Br J Haematol. 2006 Dec 1;135(5):683–7.

17. Michiels JJ, Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera, and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). Int J Hematol. 2002 Aug 1;76(2):133–45.

18. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. 2002.

19. Büyükaşik Y, Ali R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: Diagnosis, clinical course, and current management. Turkish J Med Sci. 2018;48(4):698–710.

20. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders

polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 2006 Apr;32(3):171–3.

21. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol. 2005 Jul;130(2):174–95.
22. Hancco I, Bailly S, Baillieul S, Doutreleau S, Germain M, Pépin JL, et al. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. Front Physiol. 2020;11(July):1–13.
23. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. Vol. 192, CMAJ. Canadian Medical Association; 2020. p. E913–8.
24. Fıratlı Tuğlular T. Türkiye İç Hastalıkları Derneği. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Polisitemili Hastaya Yaklaşim. In istanbul; 2008. p. 98–100.
25. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol. 2015 Jun 2;94(6):901–10.
26. McMullin MF. Diagnosis and Treatment of Erythrocytosis. Eur Oncol Haematol. 2010;00(04):55.
27. Debeljak N, Lazarevič J, Miskič D, Vermiglio L, Kopitar A, Solarovič A, et al. Characterization of erythrocytosis and a proposed diagnostic algorithm in Slovenia. Zdr Vestn. 2019;88(5–6):263–75.
28. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005 Apr 28;434(7037):1144–8.
29. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology. 2003 Jan 1;2003(1):200–24.
30. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: Scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005 Oct 1;42(4):206–20.
31. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G,

et al. Gastroduodenal lesions in polycythaemia vera: Frequency and role of Helicobacter pylori. Br J Haematol. 2002;117(1):198–202.

32. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013 Sep 6;27(9):1874–81.

33. Steinman HK, Kobza-black A, Greaves W, Lotti TM, Panconesi E, Brunetti L. Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. Br J Dermatol. 1987;116(3):329–33.

34. Yönal İ, Sargın FD. Polisitemia Vera: Patogenez, Teşhis ve Tedavide Güncel Bilgiler. J Ist Fac Med. 2015;78(3):83–91.

35. R. NE, Davis EC. Hearing Loss in Polycythemia Vera. J Speech Hear Disord. 1965;30:234–42.

36. Thong HK, Goh KY, Saim A Bin. Polycythemia vera presenting as tinnitus and hearing loss: A case report. Open Access Maced J Med Sci. 2020 Jan 2;8(C):125–8.

37. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: From diagnosis to therapy. Int J Mol Sci. 2020;21(16):1–16.

38. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005 Mar;365(9464):1054–61.

39. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in Polycythemia Vera and Other Red Cell Abnormalities. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):451–8.

40. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. 2007;

41. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: Is leukocytosis a causative factor? Blood. 2009 Jul 23;114(4):759–63.

42. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018;8:3.

43. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M, Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. Sci World J. 2011 May 26;11:1131–7.

44. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):275–90.

45. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. Curr Hematol Malig Rep. 2016 Oct 1;11(5):342–7.

46. Pearson TC. Diagnosis and classification of erythrocytoses and thrombocytoses. Baillieres Clin Haematol. 1998;11(4):695–720.

47. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev. 2016;30(6):453–9.

48. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis. N Engl J Med. 2007 Feb;356(5):459–68.

49. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Blood. 2007 Aug 1;110(3):840–6.

50. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. Blood. 2006 Nov 15;108(10):3472–6.

51. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. Haematologica. 2004;89(10).

52. De A, Chapelle LA, Traskelin A-L, Juvonen E. Truncated erythropoietin

receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:4495–9.

53. Spivak JL. Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. Blood. 2002 Dec 15;100(13):4272–90.

54. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Vol. 109, American Journal of Medicine. Elsevier; 2000. p. 141–9.

55. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia. 2009 May 19;23(5):834–44.

56. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. Eur J Intern Med. 2015;26(5):297–302.

57. Yesilova AM, Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, Toprak ID, Hanedar E, et al. Analysis of thrombosis and bleeding complications in patients with polycythemia vera: a Turkish retrospective study. Int J Hematol. 2017;105(1):70–8.

58. Andreasson B, Lofvenberg E, Westin J. Management of patients with polycythaemia vera: results of a survey among Swedish haematologists. Eur J Haematol. 2005 Jun 1;74(6):489–95.

59. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. Blood. 2019;134(4):341–52.

60. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. Semin Hematol. 1975 Oct 1;12(4):339–51.

61. Holik H, Krečak I, Gverić-Krečak V, Vučinić Ljubičić I, Coha B. Higher red blood cell distribution width might differentiate primary from secondary polycythemia: A pilot study. Int J Lab Hematol. 2021 Apr 27;43(2):1–4.

62. 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 Feb 1;80:102368.

63. Spivak JL, Silver RT. The revised world health organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: An alternative proposal. Blood. 2008;112(2):231–9.

64. Habib LA, Kuo KHM, Panzarella T, Gupta V, Trinkaus M. Management of Polycythemia Vera: A Survey of Canadian Physician Practice Patterns. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2019;19(1):e37–42.

65. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera. Leukemia. 2014;28:1191–5.

66. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. Am J Hematol. 2014 Feb 1;89(2):199–202.

67. Iurlo A, Gianelli U, Cattaneo D, Thiele J, Orazi A. Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version. Vol. 92, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2017. p. E48–51.

68. Alvarez-Larrán A, Angona A, Ancochea A, García-Pallarols F, Fernández C, Longarón R, et al. Masked polycythaemia vera: Presenting features, response to treatment and clinical outcomes. Eur J Haematol. 2016 Jan 1;96(1):83–9.

69. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.

70. Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Nudejima M, et al. The 2016 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera renders an accurate diagnosis to a broader range of patients including masked polycythemia vera: Comparison with the 2008 WHO diagnostic criteria. Am J Hematol. 2017 Jul 1;92(7):E128–30.

71. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Blood Cancer J. 2015 Aug 14;5(8).

72. Rumi E, McMullin MF, Harrison C, Ellis MH, Barzilai M, Sarid N, et al. Facing erythrocytosis: Results of an international physician survey. Am

J Hematol. 2019;94(9):E225–7.

73. Eren R, Sevinçoğlu BF. How Does 2016 WHO Criteria for Polycythemia Center Study from Turkey. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2020;14(4).

74. Criner GJ. Effects of long-term oxygen therapy on mortality and morbidity. Respir Care. 2000 Jan 1;45(1):105–18.

75. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting. Intern Med J. 2001 Nov 4;31(8):448–54.

76. Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4).

77. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation. 2007 Feb 27;115(8):1039–50.

78. Carillo S, Henry L, Lippert E, Girodon F, Guiraud I, Richard C, et al. Nested high-resolution melting curve analysis: A highly sensitive, reliable, and simple method for detection of Jak2 exon 12 mutations-clinical relevance in the monitoring of polycythemia. J Mol Diagnostics. 2011;13(3):263–70.

79. Alkhedaide AQ. Tobacco smoking causes secondary polycythemia and a mild leukocytosis among heavy smokers in Taif City in Saudi Arabia. Saudi J Biol Sci. 2020 Jan 1;27(1):407–11.

80. Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Mittal V, Kalla A, Slipczuk L, Rangaswami J, et al. Gaisböck syndrome (polycythemia and hypertension) revisited: Results from the national inpatient sample database. J Hypertens. 2018;36(12):2420–4.

81. Öcal R, Arslan Y, Özgür G, Doğan D, Yildirim M, Öcal N. Do we care enough about the role of smoking in the etiology of polycythemia? Gulhane Med J. 2019;61(2):46–51.

82. Smith JR, Landaw SA. Smoker's Polycythemia. N Engl J Med. 1978 Jan 5;298(1):6–10.

83. Okuni-watanabe M, Kurata K, Yakushijin K. Case Report The First Case of E-Cigarette-Induced Polycythemia. Case Rep Hematol. 2019;2019:1–4.

84. Javorniczky NR, Waller CF, Pahl HL, Von Bubnoff N, Becker H. Water pipe smoking as a cause of secondary erythrocytosis. Oxford Med Case Reports. 2019;2019(5):187–90.

85. Wu S, Lin H, Zhang C, Zhang Q, Zhang D, Zhang Y, et al. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. BMC Public Health. 2013 Dec 21;13(1):989.

86. Göbel BO, Schulte-Göbel A, Weisser B, Glänzer K, Vetter H, Düsing R. Arterial blood pressure. Correlation with erythrocyte count, hematocrit, and hemoglobin concentration. Am J Hypertens. 1991;4(1):14–9.

87. Nishikid N, Kobayashi T, Kashiwazaki H. Hematocrit Male Office Correlates Workers with Blood Pressure in Young. Ind Health. 1999;37:76–81.

88. Wannamethee G, Shaper AG. The Association between Heart Rate and Blood Pressure, Blood Lipids and Other Cardiovascular Risk Factors. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 1994 Oct 1;1(3):223–30.

89. Nakanishi N, Yoshida H, Okamoto M, Nakamura K, Uzura S, Suzuki K, et al. Hematocrit and risk for hypertension in middle-aged Japanese male office workers. Ind Health. 2001;39(1):17–20.

90. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Heffernan KS, Choo J, Choi Y-H, et al. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men. J Hypertens. 2014 Feb 1;32(2):245–50.

91. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, et al. The effect of arterial hypertension on thrombosis in low-risk polycythemia vera. Vol. 92, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2017. p. E5–6.

92. Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujíca R, MacArlupú JL, Vizcardo-Galindo G, Bilo G, et al. Excessive Erythrocytosis and

Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. High Alt Med Biol. 2018;19(3):221–31.

93. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2019;184(2):176–91.

94. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, Kremyanskaya M, Rampal RK, et al. Polycythemia vera: An appraisal of the biology and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3953–60.

95. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. Blood. 2002 Feb 15;99(4):1144–9.

96. Scherber RM, Mesa RA. Elevated hemoglobin or hematocrit level. J Am Med Assoc. 2016;315(20):2225–6.

97. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):114–24.

98. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: Prevalence, laboratory correlates and management. Br J Haematol. 2001;115(3):619–21.

99. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): A randomized trial. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):473–8.

100. Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2015 Jun 1;15(S):S27–33.

101. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3212–20.

102. Vannucchi AM. From leeches to personalized medicine: Evolving

concepts in the management of polycythemia vera. Vol. 102, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2017. p. 18–29.

103. Türk Hematoloji Derneği. Kronik Myeloid Lösemi ve Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos yayınevi; 2016. 23–5 p.

104. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera A bs t r ac t. N Engl J Med. 2012;368:22–33.

105. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. Blood Transfus. 2014;12(1):75.

106. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23(10):2224–32.

107. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. Br J Haematol. 2007 Jan;136(2):249–59.

108. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemias. Best Pract Res Clin Haematol. 2006 Sep;19(3):471–82.

109. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(1):94–108.

110. Horvat I, Boban A, Zadro R, Antolic MR, Serventi-Seiwerth R, Roncevic P, et al. Influence of Blood Count, Cardiovascular Risks, Inherited Thrombophilia, and JAK2 V617F Burden Allele on Type of Thrombosis in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Myeloproliferative Neoplasms. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2019;19(1):53–63.

111. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood. 2013 Sep 26;122(13):2176–84.

112. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in

patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. 2004 Nov 15;117(10):755–61.

113. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. Blood. 2008;111(7):3383–7.

114. Butcher CM, Hahn U, To LB, Gecz J, Wilkins EJ, Scott HS, et al. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythaemia vera patients. Leukemia. 2008;22(4):870–3.

115. Campbell PJ, Green AR. The Myeloproliferative Disorders. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2452–66.

116. Rumi E, Passamonti F, Pagano L, Ammirabile M, Arcaini L, Elena C, et al. Blood p50 evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. J Intern Med. 2009 Feb;265(2):266–74.

117. Desnoyers A, Pavic M, Houle P-M, Castilloux J-F, Beauregard P, Delisle L, et al. Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. J Hematol. 2018;7(2):43–50.

118. Hidaka H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Tanaka M, et al. Increased midkine gene expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2007 Aug 1;31(8):1045–51.

119. Nguyen E, Harnois M, Busque L, Sirhan S, Assouline S, Chamaki I, et al. Phenotypical differences and thrombosis rates in secondary erythrocytosis versus polycythemia vera. Vol. 11, Blood Cancer Journal. Springer Nature; 2021.

120. Keklik M, Kalan U, Özkan E, Şarlı B. Evaluation of systemic endothelial functions by flow mediated vasodilatation method in polycythemia. J Anatol Med Res. 2016 Aug 15;1(1):1–8.

121. Yildirim G. Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Yeni Nesil Dizilim Teknolojisi ile Saptanan Mutasyonların Tanı, Prognoz, Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi. İzmir; 2019.

122. Kızışar Yılmaz S. Polisitemia Vera ve İzole Hemoglobin/Hematokrit

Yüksekliği. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Tıp Fakültesi. Ankara; 2019.

123. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International prospective validation and reliability trial in 402 patients. Blood. 2011 Jul 14;118(2):401–8.

124. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2 V617F allele burden. Leukemia. 2007;21:1952–9.

125. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients. Am J Hematol. 2013 Aug;88(8):665–9.

126. Langabeer SE. Aquagenic pruritus and the JAK2 V617F mutation. Clin Exp Dermatol. 2019;44(3):e33.

127. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2019 Jan 1;184(2):161–75.

128. Nguyen CD, Holty JEC. Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? Respir Med. 2017 Sep 1;130:27–34.

129. Budancamanak S, Dogan A, Demircioglu S. Can Serum B12 Level Be Used As An Effective Differential Criterion in Differential Diagnosis of Primary and Secondary Polycythemia. Selcuk Tip Derg. 2020 Mar 1;1(36):22–6.

130. Sincan G, Sincan S, Topdağı Ö, Yüksel B, Erdem F, Yıldırım R. 1900 Metre Rakımda Hemoglobin Yüksekliği Nedeni ile Başvuran Olguların Etyolojisi: Tek Merkez Deneyimi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg. 2020 Dec 21;53(3):221–4.

131. Gulbay G, Yesilada E, Erkurt MA, Bag HG, Kuku I, Kaya E. Evaluation of the JAK2 V617F gene mutation in myeloproliferative neoplasms cases: A one-center study from Eastern Anatolia. Turkish J Biochem.

2019;44(4):492–8.

132. Ünal K, Erdoğan S, Yilmaz FM. JAK2V617F gen mutasyon sıklığı ve tam kan sayımı parametreleri ile ilşkisi. Turkish J Biochem. 2014;39(1):93–8.

133. Hidaka H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Tanaka M, et al. Increased midkine gene expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2007;31(8):1045–51.

134. Faika Hazal Tüper. Trombositoz Saptanan Hastalarda Etyolojik Analizlerde Demir Eksikliği ile Kronik Myeloproliferatif Hastalıkların Ayrımı Kapsamında JAK2, CALR ve MPL Mutasyonları ile Laboratuvar ve Muayene Bulgularının Karşılaştırılması, Tedaviye Yanıt ile İlişkilerinin A. Sağlık Bilimleri Üniversitesi. İstanbul; 2021.

135. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2009 Dec 24;4(1):33–40.

136. Jang G, Choi D, Jung HA, Kim J, Kim J, Kim H, et al. Analysis of patients with erythrocytosis in a single center : comparison between polycythemia vera and non-polycythemia vera. 2016;

137. Lieu CH, Wu HS, Hon YC, Tsai WH, Yang CF, Wang CC, et al. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. Intern Med J. 2008 Jun;38(6 A):422–6.

138. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyj AP, et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. Cancer. 2007 Jun 1;109(11):2279–84.

139. Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S. JAK2-V617F mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders : Contribution , diagnosis and therapeutic prospects. 2011;59:2009–12.

140. Cem A. Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Görülen Arterovenöz Trombozların JAK2V617F Mutasyonu ile İlişkisi. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul; 2009.

141. Lupak O, Han X, Xie P, Mahmood S, Mohammed H, Donthireddy V. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. Blood Cells, Mol Dis. 2020;80(August 2019):102355.

142. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Tomas Ganz •, Hoffman • Ronald. Chronic myeloproliferative neoplasms dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. Leukemia. 2018;32:2105–16.

143. Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. Br J Haematol. 2002;117(1):47–53.

144. Thiele J, Kvasnicka HM, Muehlhausen K, Walter S, Zankovich R, Diehl V. Polycythemia rubra vera versus secondary polycythemias. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. Pathol Res Pract. 2001;197(2):77–84.

145. Schächner E, Ronen M, Pinkhas J, Djaldetti M. Iron absorption in patients with polycythemia vera - A comparative study using the whole-body counter and the ferrous sulfate absorption test. Eur J Nucl Med. 1978;3(2):125–7.

146. Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. Best Pract Res Clin Haematol. 2006 Sep;19(3):617–33.

147. Lee C, Lim H-K, Sakong J, Lee Y-S, Kim J-R, Baek S-H. Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Mediates Phosphatidic Acid-Induced IL-1β and IL-6 Production. Mol Pharmacol Fast Forw. 2005;14.

148. Bayram M. Polisitemia Vera Tanısıyla İzlenen Hastalarda JAK2 Gen Mutasyonunun Klinik ve Komplikasyonlarla İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniversitesi. Bursa; 2011.

149. Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, Nolte IM, van der Meer P, Huls G, et al. Active Smoking and Hematocrit and Fasting Circulating

Erythropoietin Concentrations in the General Population. Mayo Clin Proc. 2018 Mar 1;93(3):337–43.

150. Shah B, Nepal A, Agrawal M, Sinha A. The effects of cigarette smoking on hemoglobin levels compared between smokers and non-smokers. Sunsari Tech Coll J. 2013 Apr 26;1(1):42–4.

151. Çiftçiler R, Hematolojik S, Ve P, Düzeyleri F, Rolü Ü. Effects of Smoking on Hematological Parameters and Ferritin Levels. Med Bull Haseki. 2019;57:372–6.

152. Anandha Lakshmi S, Lakshmanan A, Ganesh Kumar P, Saravanan A. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. J Clin Diagnostic Res. 2014;8(7):BC11.

153. Galea G, Davidson RJL. Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. J Clin Pathol. 1985;38(9):978–84.

154. Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between β thalassemia trait and iron deficiency in children. Hematology. 2010 Apr 1;15(2):112–5.

155. Norton JM, Rand PW. Decreased deformability of erythrocytes from smokers. Blood. 1981 Apr 1;57(4):671–4.

156. Tertemiz KC, Ozgen Alpaydin A, Sevinc C, Ellidokuz H, Acara AC, Cimrin A. Could “red cell distribution width” predict COPD severity? Rev Port Pneumol. 2016;22(4):196–201.

157. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. Med Arch. 2017;71(2):132.

158. Hasselbalch HC. Smoking as a contributing factor for development of polycythemia vera and related neoplasms. Leuk Res. 2015 Jul 1;39(11):1137–45.

159. Castleden CM, Cole P V. Carboxyhaemoglobin levels of smokers and non smokers working in the City of London. Br J Ind Med.

1975;32(2):115–8.

160. Pedersen KM, Bak M, Sørensen AL, Zwisler AD, Ellervik C, Larsen MK, et al. Smoking is associated with increased risk of myeloproliferative neoplasms: A general population-based cohort study. Cancer Med. 2018 Nov 1;7(11):5796–802.

161. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23(10):2224–32.

162. Uçar MA. Mersin Bölgesinde yaşayan polisitemia vera hastalarında tromboz üzerine sigara ve diğer risk faktörlerinin etkisi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folk Tıp Derg. 2019 Jan 21;

163. Kubota K, Tamura J, Shirakura T, Kimura M, Yamanaka K, Isozaki T, et al. The behaviour of red cells in narrow tubes in vitro as a model of the microcirculation. Br J Haematol. 1996 Aug 1;94(2):266–72.

164. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Intern Med. 1998;244(1):49–53.

165. Bilgir O. Kronik myeloproliferatif neoplazili hastalarda JAK2V617F mutasyon ve tromboemboli durumlarının değerlendirilmesi;tek merkez deneyimi. Pamukkale Tıp Derg. 2014;(3):196–200.

166. Barbui T, Finazzi G, De Gaetano G, Marchioli R, Tognoni G, Patrono C, et al. Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med. 1995 Nov 1;123(9):656–64.

167. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. Haematologica. 2007 Jan 1;92(1):135–6.

168. Abdurrahman Özkan. Erişkin hematoloji polikliniğine başvuran polisitemi vera tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi. Diyarbakır; 2019.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nilsu ATABAY

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ankara Gazi Anadolu Lisesi, Ağrı Fen Lisesi, Bursa İnegöl Fen Lisesi, Ağrı Bilgi Koleji, Kırklareli Hamdi Helvacıoğlu İlköğretim Okulu, Atatürk İlköğretim Okulu, Lefke İstiklal İlköğretim Okulu

III- Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Doktor, Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

Susurluk Devlet Hastanesi; Acil Servis Hekimliği

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Kliniğinde Uzmanlık Öğrencisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:-

Ödüller:-

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

1. İş Yeri Hekimliği Kursu

9. EKLER

9.1. Anket Formu

ERİTROSİTOZ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARA UYGULANACAK ANKET FORMU

Sayın Katılımcı;

Eritrositoz, vücudumuz için normal olmayan bir durumdur. Eritrositoz'un diğer bir adı ise "**Polisitemi**" olarak bilinmektedir. Eritrositoz, kemik iliğinde üretimi gerçekleştirilen eritrositlerin aşırı miktarda üretilmesi sonucu meydana gelerek, kırmızı kan hücrelerinin (eritrositlerin) ve de hemoglobin miktarının vücudumuzdaki kan içerisinde artışıyla ortaya çıkan bir rahatsızlıktır.

Eritrositoz, Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin sunulduğu merkezlerde (Aile Sağlığı Merkezi), sıklıkla karşılaştığımız bir bulgudur. Ancak bu merkezlerde bu rahatsızlığın yönetimi ile ilgili bir algoritma (rahatsızlığın yönetimi) yoktur. Katılımcı olarak sizlerin katkılarınız ile bu konu hakkındaki verileri toplayarak bir algoritma oluşturmak istiyoruz.

Siz bu araştırmamıza katılımcı olarak katılmayı kabul ederseniz, bugün öncelikle araştırmacı ben Asistan Dr. Nilsu ATABAY olarak yaş, cinsiyet bilgileriniz ve hastalık ile ilgili bilgileriniz alınıp verilerinizin kaydı yapılacaktır. Gönüllü katılımcılara 33 soruluk anket formundaki sorular sorulacaktır. Bu sırada araştırmacı Asistan Dr. Nilsu ATABAY size ben yardım edeceğim. Tüm bu işlemler için bana 20-30 dakika zaman ayırmanız gerekmektedir ve bu anket formu bir kez uygulanacaktır. Bu araştırmada kimlik bilgileriniz ve tıbbı kayıtlarınız kayıt altına alınacaktır. Bu kayıtlar, sonrasında gizlilik kurallarına uyulacak ve kimlik bilgileriniz ifşa edilmeyecek ve mahremiyetinize özen gösterilecek ve 3. kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır.

Bu çalışma sırasında karşılaşabileceğiniz herhangi bir rahatsızlık veya risk yoktur.

Bu çalışmada, merkezimize başvuran Eritrositoz hastaları arasında 33 soruluk anketi uygulayıp Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin sunulduğu merkezlerde hastalığınıza yaklaşım algoritması, alınabilecek önlemlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Araştırmanın sizin tedavinize bir faydası yoktur. Araştırmaya katılıp katılmamanıza bakılmaksızın tedavinize devam edilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz, araştırma başladıktan sonra da devam etmek istemediğinizde vazgeçebilirsiniz. Gerekli görürsek biz de sizi araştırma dışı bırakabiliriz.

Bu araştırma için siz ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum ek mali yük altına girmeyecektir. Katılımcı olarak araştırmaya katıldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda araştırmacı olarak bana nolu cep telefonumdan ulaşabilirsiniz.

Katılımınız ve katkılarınız için teşekkür ederiz.

Araştırmanın Amacı: 33 maddelik anketimiz ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerine başvuran ve kliniklerinde yatan hastalarda eritrositoz saptanan olguların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tanı alma süreci, sigara içimi ve yüksek kan basıncı ile ilişkilerini incelemektir. Bu sayede birinci basamak sağlık hizmet sunumlarında bu tür hastalığa sahip hastalar için eritrositoza yaklaşım algoritması oluşturabilmek ve alınabilecek önlemleri belirlemek hedeflenmektedir.

Araştırmaya Katılan Merkez: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği Etlik/ANKARA

Danışman: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN

Sorumlu Araştırmacı: Asistan Dr. NİLSU ATABAY

Katılımcı:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

ANKET FORMU SORULARI

1) Yaşınız? ……
2) T.C. Kimlik No: …….....
3) Cinsiyetiniz?

   ☐ Erkek ☐ Kadın
4) Eğitim Durumunuz?

   ☐ Okuryazar Değil ☐ İlköğretim ☐ Ortaöğretim ☐ Yüksek öğrenim ve üstü
5) İkamet ettiğiniz (yaşadığınız) şehir neresidir? ……
6) Sağlık güvenceniz var mı?

   ☐ Evet ☐ Hayır
7) Çocuğunuz var mı?

   ☐ Yok ☐ Var ise → Sayısı: …….
8) Mesleğiniz nedir? ……
9) Boyunuz? ..... cm Kilonuz? .....kg
10) Sigara kullanımı?

    ☐ Hayır ☐ Evet → ……..paket/gün, ……aydır/yıldır
11) Alkol kullanımı?

    ☐ Hayır ☐ Evet → ……...kadeh/gün/hafta, ……aydır/yıldır
12) Beslenme alışkanlığınız aşağıdaki seçeneklerden hangisine daha uygundur? (Lütfen, haftanın çoğu günü için düşünerek cevaplandırınız!)

    ☐ Daha çok sebze ve meyve ağırlıklı olarak beslenirim.

    ☐ Daha çok kırmızı et ağırlıklı olarak beslenirim.

    ☐ Beyaz et (tavuk eti, balık eti gibi) ağırlıklı olarak beslenirim.

    ☐ Karbonhidrat (makarna, pilav, pizza gibi) ağırlıklı beslenirim.
13) Geliriniz nedir?

    ☐ Gelir Giderden Az ☐ Gelir Gidere Denk ☐ Gelir Giderden Fazla
14) Sizi dahiliye/hematoloji polikliniğine yönlendiren branş/uzman hekim kimdir?

    ☐ Aile Hekimim ☐ Dahiliye Polikliniği ☐ Acil Polikliniği ☐ Diğer (lütfen açıklayınız): ……..
15) Mevcut tanı konulan rahatsızlığınız nedeni ile Sağlık Birimine başvuru nedeniniz nedir?

    ☐ Rutin kontrol nedeniyle ☐……..…… şikayetimin olması nedeniyle

16) Eritrositoz tanısı aldığınız da yaşınız nedir?.....
17) İç Hastalıkları/Hematoloji kliniği tarafından ne kadar süredir takiptesiniz?

☐…….aydır/yıldır ☐İlk başvurum

18) Mevcut rahatsızlığınız nedeniyle sizin şikayetleriniz nelerdir? (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

☐ Kaşıntı ☐ Ellerde veya ayaklarda yanıcı tarzda ağrı ☐ Kilo kaybı ☐ Sık Terleme ☐ Halsizlik, güçsüzlük ☐ Burun kanaması ☐ Baş ağrısı ☐ Karın ağrısı ☐ Göğüs ağrısı ☐ İşitme kaybı ☐ Görme kaybı ☐ Diğer (lütfen belirtiniz):……

19) Bu şikayetiniz/şikayetleriniz ne zamandan beri mevcut?
……..…..aydır/yıldır
20) Bilinen hastalıklarınız (kronik hastalıklar dahil) nelerdir? (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

☐ Hipertansiyon ☐ Tip 2 Diabetes Mellitus ☐ Hiperlipidemi ☐ Kalp Yetmezliği ☐ Kronik Böbrek Yetmezliği ☐ Uyku Apne Sendromu ☐ Solunum Sistemi Hastalıkları (KOAH, Amfizem, vb.)

☐ Diğer (Lütfen belirtiniz): ……

21) Hipertansiyon tanısıyla kaç yıldır tedavi ve takip ediliyorsunuz? (Sadece hipertansiyon hastaları cevaplandıracaktır) …….aydır/yıldır
22) Son 3 ay içerisinde anemi (kansızlık) tanısı ile ilaç tedavisi aldınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

23) Sürekli kullanmanızı gerektirir herhangi bir ilacınız var mıdır? (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

☐ Hayır ☐ Evet → ☐ Diüretik ☐ Oral Kontraseptif (Doğum Kontrol Hapı) ☐ Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ☐ Epo ☐ Diğer (lütfen belirtiniz): …….

24) Fizik muayene bulguları?

☐ Splenomegali ☐ Hepatomegali ☐ Pletore ☐ Raynoud fenomeni ☐ Diğer (lütfen belirtiniz):……

25) Laboratuvar tetkikleri?
Hemoglobin…… Hematokrit…….. Platelet……. WBC…….
RBC……..MCV…….… Vit B_{12}…….... Epo…….… Ferritin……. LDH……. Tam idrar tetkiki …(Hematüri)……. AST…….ALT…..….Üre……Kreatinin……...Ürik Asit……
26) Gen mutasyonu var mı?

☐ Hayır ☐ Evet → ☐ JAK 2 Gen ☐ JAK2 Ekzon 12

27) Tansiyon değeri? …….
28) Kan gazı sonuçları? COHb ….. PH….

29) Solunum fonksiyon testi sonuçları? ……..

FVC	
FEV_1	
FEV_1/FVC	
$PaCO_2$ (mmHg)	
SO2 (mmHg)	
RV	
TLC	
PEF	
DLCO	

30) Ultrason ve/veya kemik iliği aspirasyon sonuçları?.....

31) Eritrositoza ait herhangi bir komplikasyon gelişmiş mi?

☐ Derin Ven Trombozu (DVT) ☐ Serebro Vasküler Olay (SVO)

☐ Varis kanaması

32) Hemoglobin elektroforezi sonuçları?
HbF .....; HbA_2 …....; HbA.....; HbC…….....

33) Oksijen dissosiasyon eğrisi?
$Sa0_2$……..... PO_2……..... P50……

9.2. Etik Kurul Onay Formu

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu : Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 08 EKİM 2019 SALI
TOPLANTI NO : 2019/14
PROJE/ KARAR NO : 19/201 (Değerlendirilme Tarihi: 08.10.2019)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr.Öğr.Üyesi Murat YILDIRIM, Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER, Uzm. Dr. Neslihan KAYAHAN SATIŞ ve Dr. Nilsu ATABAY'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 19/201 kayıt numaralı, "**Eritrositoz Saptanan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Yüksek Kan Basıncı İle İlişkisi: Birinci Basamak Hekimliği Açısından Önemi**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi çalışmasına, ait protokol değişikliği talebi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

BAŞKAN	**ÜYE**	**ÜYE**
Ahmet COŞAR Prof. Dr.	TOPLANTIYA KATILMADI Alper GÖZÜBÜYÜK Prof. Dr.	Selahattin BEDİR Prof. Dr.
ÜYE	**ÜYE**	**ÜYE**
Levent KENAR Prof. Dr.	Yusuf İZCİ Prof. Dr.	TOPLANTIYA KATILMADI Ayten TÜRKKANI Prof. Dr.
ÜYE	**UYE**	**ÜYE**
TOPLANTIYA KATILMADI Ali Kağan COŞKUN Doç. Dr.	Cantürk TAŞÇI Doç. Dr.	Sual DOGANCI Doç. Dr.
ÜYE	**ÜYE**	**ÜYE**
Bilek YILDIZ Doç. Dr.	Gülten GÜVENÇ Doç. Dr.	Mustafa GÜNEY Dr.Öğr. Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara
Telefon:

9.3. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ

KARAR TARİHİ: 28.11.2019
KARAR NO: 13

1. GEAH Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Öğr.Üyesi Münire Kübra ÖZGÖK KANGAL**'ın 09.10.2019 tarihli, SAYI: 50687469-045.03.17019 sayılı "Akademik Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Deneyimli Dalgıçların Pulmoner Muayene Sonuçlarının Retrospektif Analizi"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

2. GEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Öğr.Üyesi Tuğrul HOŞBUL**'un 11.11.2019 tarihli, SAYI: 50687469-929-19019 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"Karbapenem Dirençli Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae ve Pseudomonas Aeruginosa İzolatlarında Kolistin ve Seftazidim Avibaktam Duyarlılıklarının Araştırılması"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi finansmanın sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması şartıyla oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

3. GEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Öğr.Üyesi Tuğrul HOŞBUL**'un 06.11.2019 tarihli, SAYI: 50687469-929-045.03.18764 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"Shigella İzolatlarının Azitromisin ve Karpapenem Duyarlılıklarının Araştırılması"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi finansmanın sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması şartıyla oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

4. GEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Öğr.Üyesi Tuğrul HOŞBUL**'un 06.11.2019 tarihli, SAYI: 50687469-045.03.18752 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"Salmonella Suşlarının Makrolidlere ve Tedavide Kullanılan Başlıca Diğer Antibiyotiklere Olan Direnci "** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi finansmanın sorumlu araştırmacı tarafından karşılanması şartıyla oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

5. GEAH Aile Hekimliği Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Nilsu ATABAY**'ın 18.10.2019 tarihli, SAYI: 50687469.044-E.17681 sayılı "Dr. Nilsu ATABAY (DR201022)'ın Anket Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Eritrositoz Saptanan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Yüksek Kan Basıncı ile İlişkisi: Birinci Basamak Hekimliği Açısından Önemi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

6. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Prof.Dr. İlker TAŞÇI**'nın 08.11.2019 tarihli, SAYI: 50687469-806.02.02.18910 sayılı "Prof.Dr. İlker TAŞÇI'nın Araştırma İzni Hk." konulu dilekçesi ve **"Yaşam Boyu Vücut Ağırlığı Değişimi-Kronik Morbidite İlişkisinin Araştırılması"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

7. GEAH Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde görev yapmakta olan **Prof.Dr. Mustafa DEVECİ**'nin 24.10.2019 tarihli, SAYI: 50687469-604.02.18023 sayılı "Araştırma Hk." konulu dilekçesi ve **"Diyabetik Ayak Ülseri Olan Bireylerin Diyabetik Ayak Bakımı Bilgi Düzeylerinin ve Öz-Yeterlilik Düzeylerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Belge doğrulama kodu: [illegible] adresinden [illegible] kodu ile erişebilirsiniz.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ

KARAR TARİHİ: 28.11.2019
KARAR NO: 13
28.11.2019 TARİHLİ 13. KURUL KARARININ DEVAMIDIR.

24. GEAH Genel Cerrahi Kliniğinin 06.11.2019 tarihli, SAYI: 50687469-051.01-E.18742 sayılı "Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği 20. İç Anadolu Bölgesi Travma ve Acil Cerrahi Toplantısı" konulu yazısı ve **"Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği 20. İç Anadolu Bölgesi Travma ve Acil Cerrahi Toplantısı"** başlıklı Toplantının Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof.Dr. Fahrettin Alparslan Amfisinde 07 Aralık 2019 tarihinde 10:00-14:00 saatleri arasında yapılması talebi incelenmiş ve izin talebi oybirliği ile **uygun görülmüş olup,** bahse konu bilimsel etkinliğin belirtilen tarih ve saatte yapılabilmesi için ilgili kliniğin hastanemizin **Destek ve Kalite Hizmetleri Müdürlüğü** ile iletişime geçmesi gerekmektedir.

KATILMADI
Prof.Dr. Onur GENÇ
TUEK Kurul Üyesi

Prof.Dr. Mustafa DEVECİ
TUEK Kurul Üyesi

KATILMADI
Prof.Dr. Şeref DEMİRKAYA
TUEK Kurul Üyesi

Prof.Dr. Sebahattin VURUCU
TUEK Kurul Üyesi

Doç.Dr. Nesrin ÖCAL
TUEK Kurul Üyesi

Doç.Dr. Ümit AYDOĞAN
SUAM Eğitim Koordinatörü
TUEK Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
TUEK Başkanı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Kütüphane ANKARA Telefon: 0312 304 2450
Bu belgenin güvenli elektronik imzalı olup, [illegible] kodu ile [illegible]