

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI**  
**HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK**  
**BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. BAHATTİN ENGİN KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA,2021**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI**  
**HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK**  
**BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. BAHATTİN ENGİN KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: DOÇ. DR. SİNAN DEMİRCİOĞLU**

**KONYA,2021**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi süresince desteğini, bilgi birikimini ve tecrübelerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sinan DEMİRCİOğLU'NA,

Tez sürecinde yine desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Atakan TEKİNLAP'e,

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Bu zamana kadar eğitim süreci ve hayatım boyunca her zaman yanımda olan annem, babam ve ablama,

Asistanlık süresince hep yanımda olan ve desteğini esirgemeyen nişanlım Asiye ÖZKAN'a sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

EYLÜL 2021

DR. BAHATTİN ENGİN KAYA

## ÖZET

# POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Bahattin Engin KAYA, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2021**

**Amaç:** Bu çalışmada Polisitemia vera ve Esansiyel trombositemi tanılı hastaların kalp üzerine etkilerinin elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya 50 PV, 50 ET tanılı hasta ve 50 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalara 12 derivasyon elektrokardiyografi çekildi. Ekokardiyografi ile değerlendirme doku doppler görüntüleme yöntemleri ve konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ile yapıldı. PWA monitör ile de aort sertliğine yönelik değerlendirme yapıldı. Hastalar demografik özellikler, laboratuvar bulguları, elektrokardiyografik bulgular, ekokardiyografik bulgular ve PWA monitör kayıtlarına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 150 hastanın median yaşı 54,5 (18-78) idi. Yetmiş üçü (%48,7) erkek, 77 (%51,3)'si kadındı. PV hastalarında kalp hızı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,003). Kontrol grubunda PR aralığı PV ve ET hastalarına göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (Sırasıyla p:0,007 ve p:0,024). Kontrol grubunda Tp-Te (Sırasıyla p:0,001 ve p<0,001) ve Tp-Te/QT PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla p:0,023 ve p<0,001). PV hastalarında Lateral E ET hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,017 ve p<0,001). Septal S kontrol grubunda PV ve ET hastalarına kıyasla (Sırasıyla p:0,018 ve p:0,007); RV S ise yine kontrol grubunda PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p<0,001 ve p:0,001).

**Sonuç:** PV ve ET hastalarında aritmi riskinde artış ve pulmoner hipertansiyon saptanmazken diyastolik fonksiyon parametreleri üzerine olumsuz etkiler saptanmıştır. ET hastalarında aortik sertlik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Polisitemia vera, Esansiyel trombositemi, aort sertliği, doku doppler, aritmi

## ABSTRACT

### EVALUATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC AND ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS WITH POLYCYTEMIA VERA AND ESSENTIAL TROMBOCYTEMIA

Dr. Bahattin Engin KAYA, Speciality Thesis, KONYA, 2021

**Objective:** In this study aimed that evaluation of effect on heart in patients who diagnosed with polycytemia vera and essential trombocytomia with echocardiography and electrocardiography.

**Materials and Methods:** Fifty PV, 50 ET patients and 50 healthy volunteers were included in the study. All patients underwent 12-lead electrocardiography. Evaluation with echocardiography was performed with tissue Doppler imaging methods and conventional echocardiography methods. Aortic stiffness was also evaluated with the PWA monitor. Patients were compared with the control group according to demographic characteristics, laboratory findings, electrocardiographic findings, echocardiographic findings and PWA monitor records.

**Results:** The median age of 150 patients included in the study was 54.5 (18-78). Seventy-three (48.7%) were male and 77 (51.3%) were female. Heart rate was found to be significantly higher in PV patients compared to the control group (p:0.003). The PR interval was found to be significantly shorter in the control group than in PV and ET patients (p:0.007 and p:0.024, respectively). Tp-Te (p:0.001 and p<0.001, respectively) and Tp-Te/QT were found to be significantly higher in the control group compared to PV and ET patients (p:0.023 and p<0.001, respectively). Lateral E was found to be significantly lower in PV patients compared to ET patients and the control group (p:0.017 and p<0.001, respectively). Septal S control group compared to PV and ET patients (p:0.018 and p:0.007, respectively); RV S was also found to be significantly lower in the control group compared to PV and ET patients (p<0.001 and p:0.001, respectively).

**Conclusion:** While no increased arrhythmia risk and pulmonary hypertension were found in PV and ET patients, negative effects on diastolic function parameters were found. Aortic stiffness was found to be significantly higher in ET patients compared to the control group.

**Keywords:** Polycytemia vera, Essential tromboytomia, aortic stiffness, tissue doppler, arrhythmia

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>1- GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2- GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Polisitemia Vera.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Klinik Bulgular.....	2
2.1.3. Laboratuvar Bulguları.....	3
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	4
2.1.5. Tanısal Yaklaşım.....	4
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	5
2.1.7. Tedavi.....	6
2.1.8. Prognoz.....	9
2.2. Esansiyel Trombositemi.....	9
2.2.1. Tanım ve Epidemiyolojisi.....	9
2.2.2. Klinik Bulgular.....	9
2.2.3. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.2.4. Tanı Kriterleri.....	11
2.2.5. Ayırıcı Tanı.....	11
2.2.6. Tedavi.....	13
2.2.7. Prognoz.....	16

2.3. Polisitemia Vera ve Esansiyel Trombositemi Hastalarının Kardiyak Açından Değerlendirilmesi.....	16
<b>3- GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>17</b>
3.1. Hasta Verileri.....	17
3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme.....	18
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	19
3.4. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz.....	23
<b>4- BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri.....	24
4.2. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulguları.....	25
4.3. Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik Parametreleri.....	26
4.4. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri.....	27
<b>5- TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
<b>6-SONUÇ.....</b>	<b>34</b>
<b>7-KAYNAKLAR.....</b>	<b>35</b>

## TABLÖLAR

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b> Polisitemia vera tanılı hastalarda risk grupları ve tedavi önerileri.....	<b>6</b>
<b>Tablo 2.2.</b> Esansiyel trombositemi olgularında risk grupları ve tedavi önerileri.....	<b>14</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri.....	<b>24</b>
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulguları.....	<b>26</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik Parametreleri.....	<b>27</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri.....	<b>28</b>



## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Polisitemia vera hastalarında tanısal yaklaşım.....	4
Şekil 3.1. Farklı EKG parametrelerinin ölçümlerinin gösterilmesi.....	19
Şekil 3.2. Lateral S, lateral E, lateral A dalgaları.....	20
Şekil 3.3. Septal S, septal E, septal A dalgaları.....	21
Şekil 3.4. RV S, RV E, RV A dalgaları.....	21
Şekil 3.5. TAPSE (Triküspid annular plane systolic excursion).....	22
Şekil 3.6. MAPSE (Mitral annular plane systolic excursion).....	22
Şekil 3.7. Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü.....	23

## KISALTMALAR

<b>A</b>	Diyastolik geç dalga
<b>Cp</b>	Centipoise
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>E</b>	Diyastolik erken dalga
<b>EF</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EPO</b>	Eritropoetin
<b>ET</b>	Esansiyel Trombositemi
<b>HDL</b>	Yüksek yoğunluklu protein
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon- $\alpha$
<b>iCEB</b>	Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi
<b>JAK2</b>	Janus kinaz 2
<b>KMH</b>	Kronik Miyeloproliferatif Hastalık
<b>LA</b>	Sol atrium
<b>LAP</b>	Lökosit alkalen fosfataz
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LV</b>	Sol ventrikül
<b>MAPSE</b>	Mitral annular plane systolic excursion
<b>MCV</b>	Ortalama hücresel hacim
<b>MCHC</b>	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

<b>MI</b>	Miyokard infarktüsü
<b>PV</b>	Polisitemia Vera
<b>PWV</b>	Nabız dalga akım hızı
<b>QT<sub>c</sub></b>	Düzeltilmiş QT
<b>PAB</b>	Pulmoner arter basıncı
<b>RV</b>	Sağ ventrikül
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Arteriyel oksijen saturasyonu
<b>TAPSE</b>	Triküspid annular plane systolic excursion
<b>VLDL</b>	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMH), kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök ve öncü hücrelerde meydana gelen genetik mutasyonlar nedeniyle hücre yapımının anormal bir şekilde artması ve periferik kanda olgun hücrelerin sayısında kalıcı ve ilerleyen bir artış ile meydana gelirler. Polisitemia vera (PV) ve Esansiyel Trombositemi (ET) bu gruptadır.

Polisitemia vera ilk kez 1892 yılında Vaquez tarafından tanımlanan klonal, kronik, progresif bir myeloproliferatif hastalıktır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Eritrositlerde ve total kan volümünde mutlak artış ile karakterizedir (1). Klinik semptomlar da eritrosit volümündeki artışa bağlı ortaya çıkar. PV hastalığında, artmış kanama ve tromboz riski mevcuttur. Tromboz, PV'nin en sık görülen komplikasyonudur ve morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Hem arteriyel hem de venöz dolaşımın trombotik olayları çok yaygındır. Bu komplikasyonlar PV'li hastaların %40'ında görülmektedir (2). Ayrıca, PV'li hastalarda miyokard enfarktüsü (MI) dahil olmak üzere arteriyel iskemik komplikasyonlar ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki gözlemlenmiştir (3).

Esansiyel Trombositemi etyolojisi bilinmeyen, pluripotent hematopoietik kök hücredeki bozukluk nedeni ile oluşan, klinik olarak açıklanabilir bir neden olmaksızın trombosit sayısındaki belirgin artış ile karakterize hematolojik klonal bir hastalıktır (4). ET izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlarla kendini gösterir. ET, eritromelalji gibi, mikrovasküler semptomlar ve artmış trombohemorajik hadiselerle ortaya çıkabilir (5). Trombotik komplikasyonlar sık görülse de koroner arter tıkanıklığı ve MI nadiren görülür.

Biz bu çalışmamızda PV ve ET'nin kalp üzerine etkilerinin elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Polisitemia Vera

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Polisitemia vera eritroid seride artışla birlikte, genellikle lökositoz, trombositoz, splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve progresif miyeloproliferatif bir hastalıktır (6).

Yıllık insidansı yaklaşık olarak 100.000'de 2 olmakla beraber kadınlar için ortalama yaş 50, erkekler için 60'dır (7). Erkeklerde daha sık görülür (8). Hastaların %7 'si 40 yaşından önce tanı alır ve çocuklarda PV çok az görülür (9). Epidemiyolojik bir çalışmaya göre petrol rafineri ve kimyasal tesis çalışanlarında genel popülasyona göre artmış insidans görülmüştür (10).

#### 2.1.2. Klinik Bulgular

PV'li çoğu hasta, başka bir nedenle alınan tam kan sayımında yüksek hemoglobin veya hematokrit görüldüğünde tesadüfen saptanır. Diğerleri hastalıkla ilgili semptomlar (örneğin baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, kaşıntı, erken doyma) veya komplikasyonlar (örneğin tromboz, kanama) ile ortaya çıkar. Artmış kırmızı kan hücresi kütlesi veya artmış hemoglobin/hematokrit ve arteriyel oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>)> % 92 olan herhangi bir hastada PV' den şüphelenilmelidir.

Hastaların %70'inde tanı anında splenomegali, yaklaşık olarak yarısında hepatomegali, yüzde kırmızı-mor renk değişikliği olarak tanımlanan pletorik yüz görünümü, hipertansiyon ve daha az sıklıkla cilt ülserleri tespit edilebilen fizik muayene bulgularıdır (11).

%30 hastada hücre yıkımının artması ve histamin salınımı sonucunda mikrovasküler/ vazomotor iletiler nedeniyle oluşan ellerde ve ayaklarda ağrılı uyuşmalar (eritromelalji), terleme, kilo kaybı, nefes darlığı, baş dönmesi, görme bozuklukları, epigastrik bölgede ağrı gibi semptomlarla karşılaşılmaktadır (12). PV'li hastalarda tromboz (örneğin, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, pulmoner emboli) ve kanama riski yüksektir. Büyük bir uluslararası çalışmada,

WHO tarafından tanımlanan PV' li hastaların yüzde 16, 7 ve 4'ünde tanı öncesinde veya sırasında arteriyel trombotik komplikasyon, venöz tromboz veya majör kanama kaydedilmiştir (13).

Olguların hayatta kalma süresini azaltan ve bu hastalığın ciddi komplikasyonlarından biri olan pulmoner hipertansiyon, aktive olmuş trombositlerden salgılanan büyüme faktörlerinin damar düz kas yapısında hiperplazi oluşturarak, pulmoner dolaşımdaki megakaryositlerin meydana getirdiği oklüzyonlar sonucu görülmektedir (11).

### **2.1.3. Laboratuvar Bulguları**

PV tüm miyeloid seride artış ile karakterize olup bundan dolayı hematokrit, beyaz küre ve trombosit artışı görülür. PV tanısında Janus kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonunun bulunması bu hastalığın tespitini kolaylaştırmıştır (14). Serum eritropoetin (EPO) düzeyinin ölçümü PV' li hastalarda tanı konulmasına yardımcı olmakla beraber sekonder eritrositoz yapan nedenlerle ayırıcı tanısının yapılmasında önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. PV' de serum EPO düzeyi çoğunlukla düşük saptanırken, az bir hasta popülasyonunda ise eritropoetin düzeyi normal görülebilmektedir. Bu durumun bazı örnekleri terapötik flebotomi sonrası, Budd Chiari sendromunun olması ve demir eksikliğidir (15). Bunun için serum EPO seviyesindeki düşüklük, PV' li hastaların diğer eritrositoz yapan nedenlerden ayrılmasında önemli bir laboratuvar bulgusudur (16,17).

PV' de lökosit alkalin fosfataz (LAP) skoru ve LDH seviyeleri artmıştır ve trombosit kümeleşmesinde bozulma ile birlikte üre yüksekliği de görülebilmektedir. Serum ferritin ve demir seviyesi azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış olarak görülür. Periferik yaymada eritrosit morfolojisi genellikle normaldir. Hafif hipokromi, mikrositoz, anizositoz, polikromatofili ve bazofilik noktalanma görülebilir.

PV' de sıklıkla eritroid ve megakaryositik dizide hiperplazi, geniş ve çekirdekteki lob sayısında artışın olduğu anormal megakaryosit gruplarının görüldüğü kemik iliği yapısına sahiptir. Trizomi 8, trizomi 9, 13q delesyonu ve 20q delesyonu gibi sitogenetik bozukluklar %15 hastada izlenmektedir. Bu klonal sitogenetik anormalliklerin sıklığı ise uzun süreler sonrasında artarak %80'ler seviyesine gelebilmektedir (18).

## 2.1.4. Tanı Kriterleri

### Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Önerilen PV Tanı Kriterleri (2016)(19)

#### Majör Kriterler:

1. Hemoglobin erkek için  $>16,5$  g/dL, kadın için  $>16$  g/dL veya hematokrit erkek için  $> \%49$  kadın için  $> \%48$  veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonun görüldüğü kemik iliği
3. JAK2 mutasyonunun olması

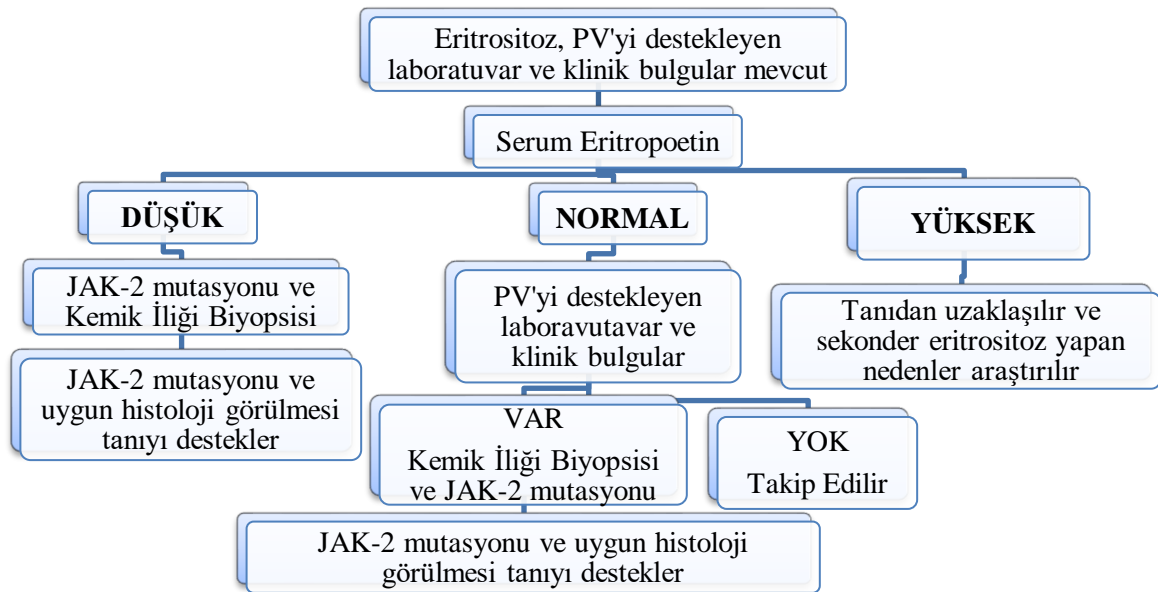
#### Minör Kriterler:

1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

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

## 2.1.5. Tanısal Yaklaşım

Klinik olarak PV'den şüphelenildiğinde ilk bakılması gereken testlerden biri serum EPO düzeyidir. Yüksek EPO değeri PV tanısını dışlar. Serum EPO düzeyi normal ve düşükse ileri tetkik yapılması gerekir(16). PV hastalarındaki tanısal yaklaşım Şekli 2.1. de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Polisitemia vera hastalarında tanısal yaklaşım

## 2.1.6. Ayırıcı Tanı

Polisitemisi olan hastada mutlaka hemogram kontrolü yapılmalıdır. Hemoglobin değerindeki yükseklik hala devam ediyorsa hipoksemi açısından SaO<sub>2</sub> bakılmalıdır. SaO<sub>2</sub> %92'nin altında ise kardiyak veya pulmoner nedenlere yönelinilmelidir (20). PV ayırıcı tanısını yaparken sekonder polisitemi nedenleri araştırılmalıdır (21). Sekonder polisitemi yapan sebepler şunlardır:

### I- Konjenital Polisitemi Sebepleri

- 2,3- bifosfogliserat düzeyinin düşüklüğü
- Otonom yüksek eritropoetin üretimi

### II- Akkiz Polisitemi Sebepleri

#### A- Arteriyel Oksijen Düşüklüğü

- Yüksek rakımda yaşamak
- Kronik akciğer hastalığının olması
- Uyku apnesi ve hipoventilasyon sendromları
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Karbonmonoksit zehirlenmesi

#### B- Renal Hastalıklar

- Hidronefroz
- Renal arter darlığı
- Renal transplant sonrası
- Renal tümörler
- Renal kistler
- Wilms tümörü

#### C-Solid Tümörler

- Bronşial karsinomlar
- Menenjiomlar
- Uterin myomlar
- Over tümörleri
- Lenfomalar
- Adrenal tümörler
- Feokromasitoma
- Serebellar hemanjiomlar

#### D- Bazı İlaçlar

- Eritropoetin alfa
- Darbopoetin alfa
- Androjenler

## E- Karaciğer Hastalıkları

- Hepatitler
- Siroz
- Hepatomalar

### 2.1.7. Tedavi

PV' de tedavinin amacı eritrosit kitlesini azaltarak komplikasyon gelişmesini azaltmak, uzun yaşam süresini elde etmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Trombotik komplikasyonların gelişimi açısından hastanın risk grubu tedavi öncesi belirlendikten sonra hastanın 60 yaşının üstünde olması veya daha öncesinde arteriyel/venöz tromboz öyküsünün olması yüksek risk faktörleri olarak değerlendirilir ve sitoredüktif tedavi uygulanır (22).

Bütün hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır.

Hastalar yüksek riskli olmasa da şu durumlarda sitoredüktif tedavi başlanabilir;

- Trombosit sayısı  $>1,500,000/\mu\text{l}$  olması,
- Lökosit sayısı sürekli artış gösteren hastalar
- Flebotomiye tolere edemeyen ve çok sık flebotomi gereksinimi olan hastalar
- PV sonucu ortaya çıkan ciddi düzeyde rahatsız eden semptom tarifleyen hastalarda
- Semptomatik veya progresif splenomegalisi olan hastalar

PV tanılı hastalar için risk gruplarına göre tedavi önerileri aşağıdaki tablodaki gibidir.

**Tablo 2.1. Polisitemia vera tanılı hastalarda risk grupları ve tedavi önerileri (23)**

Risk kategorisi	Yaş>60 veya tromboz öyküsü	Tedavi önerisi
Düşük	Yok	Flebotomi <sup>a</sup> Düşük doz aspirin <sup>b</sup>
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin <sup>b,c</sup> Gerekirse flebotomi

<sup>a</sup>= Erkeklerde ve kadınlarda hematokrit  $<45\%$  olacak şekilde takip edilmelidir (24).

<sup>b</sup>= Mikrovasküler bozukluklar nedeniyle oluşan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirin önerilenden daha yüksek dozlarda verilebilir (23).

<sup>c</sup>=Tromboz tipine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine anti-koagulan tedavi verilebilir (25).

### **Flebotomi:**

Komplikasyon gelişmemiş PV hastalarının ilk tedavi şeklidir. Kan volümünü etkin ve hızlı olarak normal değerlere getirir. Hematokrit değeri erkeklerde ve kadınlarda %45'in altında tutulmaya çalışılır. Hematokrit değeri normale gelinceye kadar haftada 2-3 kez yapılabilir. Sonrasında hastalara uygun olan sıklıklarla devam edilir.

### **Asetil salisilik asit:**

Asetil salisilik asit kontrendike olmadıkça 100 mg/gün dozunda düşük doz olarak tüm PV hastalarına başlanılmalıdır. Bu tedavi tromboz gelişimini önlemek için önerilmektedir.

### **Hidroksiüre:**

Ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek eritrosit, lökosit ve trombosit sayısında baskılanmaya neden olmaktadır. Etkisi kısa süreli olduğu için güvenle kullanılabilir. PV' li hastalarda en sık kullanılan ve sitoredüktif tedavi endikasyonu olan hastalarda ilk seçilmesi gereken ajandır. 1 hafta 30mg/kg'lık yükleme dozundan sonra idame olarak 15mg/kg idame dozunda kullanılır. Hastalarda tromboz riskini azaltır, artmış metabolik semptomları düzeltir ve splenomegaliyi kontrol altına alır. Kemik iliği fazla baskılanıp sitopeniler oluşmaya başladığında ilaç kesilebilir ve etki süresi de kısa olduğu için ilaç kesildikten birkaç gün veya hafta sonra kan tablosu düzelir (26).

Hidroksiüre tedavisi alan bazı hastalarda gastrointestinal sistemde rahatsızlık, mukokutanöz ülser ve deri pigmentasyonu gibi bazı yan etkiler görülebilir (27).

### **Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ):**

IFN- $\alpha$  hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Subkutan 3-5 milyon U/gün dozajda ve haftada 3 gün yapılan hastaların çoğunda tam kan sayımı değerleri, splenomegali ile ilgili ve hipermetabolik semptomları kontrol altına almada etkilidir. Gebelikte veya gebelik planlayan kadın hastalara teratojenik etkisi

olmaması nedeniyle ilk tercih edilen tedavi şeklidir (28). Sıklıkla subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması, tedavinin uzun sürmesi ve yan etki oranının yüksek olması nedeniyle tedaviye tolerasyonunu azaltır ve tedavinin kesilerek yarıda bırakılmasına neden olmaktadır.

### **Alkilleyici İlaçlar:**

Busulfan ve klorambusil bu gruba giren ajanlardır. Hastalığı kontrol etmede başarılı olsalar da busulfan ve özellikle de klorambusilin akut lösemiye dönüşüm riskini ciddi olarak artırdığı için günümüzde tedavide kullanılmaları önerilmemektedir (29).

### **Radyoaktif Fosfor:**

PV hastalığını kontrol altında tutmaya etkilidir ancak lösemiye dönüşüm riski nedeniyle 75 yaş ve üzerindeki, flebotomi ve diğer tedavilere refrakter veya diğer tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (29).

### **Anagrelid:**

Prostoglandin sentez inhibitörü olup trombosit sentezini inhibe eder ve sayısını düşürür. En sık görülen yan etkileri çarpıntı, baş ağrısı ve diyaredir. Pozitif inotrop etkisi nedeniyle koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Eritrositoz ve sistemik semptomlara çok etkili olmayıp flebotomi tedavisine ek olarak kullanılabilir. IFN- $\alpha$  ve hidroksiüre tedavisine yanıt vermeyen veya bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda trombosit sayısını normal seviyelere indirmek için kullanılabilir (29).

### **Ruksolitinib:**

Janus kinaz 1/ Janus kinaz 2 inhibitörüdür. Hidroksiüre direnci olan veya bu ilacı tolere edemeyen PV tanılı hasta grubunun dahil edildiği faz III çalışmada, splenomegali ve hematokrit düzeyinin kontrolünde şimdiki en iyi tedaviyle karşılaştırıldığında ruksolitinibin daha etkili olduğu gösterilmiştir (30). Hematokritin kontrol altına alınmadığı ve semptomatik splenomegalisi olan, ilk ve ikinci seri tedaviye yanıt alınamayan veya bu tedavilere tolerasyon gösteremeyen hasta grubunda diğer bir seçenek olarak verilebilmektedir.

### **2.1.8. Prognoz**

Polisitemia vera, proliferatif faz olarak adlandırılan eritrositoz, trombositoz ve splenomegalinin görüldüğü evre ile başlayıp sonrasında miyelofibrozis ve bozulmuş hematopoezin olduğu spent fazına ve sonra ise post polisitemik myeloid metaplazi denilen son dönemin görüldüğü kronik myeloproliferatif hastalıktır. Post polisitemik myeloid metaplazide kemik iliği dışı hematopoeze bağlı ilerleyici hepatosplenomegali, ileri derece miyelofibrozis, lökoeritroblastik kan tablosu ve pansitopeni mevcuttur ve yaşam süresi 3 yıldan azdır. Bu olguların çoğunda en sonunda akut myeloid lösemi gelişimi görülür. Tefferi ve arkadaşları tarafından 1545 hasta ile yapılan bir çalışmada lösemiye dönüşümdeki risk faktörleri lökositoz, anormal karyotip varlığı ve ileri yaş olması ile ilişkili bulunmuştur (13).

PV' li tedavi edilmemiş semptomatik hastaların ortalama sağkalımı 18 aydır (31). Tedavi edilen hastalardaki sağkalım ise en az 13 yıldır (32). PV'li hastalarda tromboz ve hemorajik komplikasyonlar başta olmak üzere, ölümler komplikasyonlara bağlıdır. Mortalite nedenlerine bakıldığında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır ve diğer komplikasyonlara bağlı ölümler de görülmüştür (22).

## **2.2. Esansiyel Trombositemi**

### **2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

ET dolaşımında trombosit sayısının artmasına neden olan, megakaryositlerin devamlı çoğalmasıyla karakterize kronik myeloproliferatif neoplazidir. Kemik iliğinde ağırlıklı olarak megakaryosit artışının olduğu kemik iliği hiperplazisi, splenomegali ve trombotik veya hemarajik klinikle ortaya çıkar.

Yıllık insidansı 100000 kişide 1,5-2 olup kadınlarda daha sık görülür. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır (33). Çocuklarda çok nadir de olsa görülebilir.

### **2.2.2. Klinik Bulgular**

Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda mikrovasküler dolaşımın etkilenmesi sonucu ortaya çıkan vazomotor semptomlar görülür. Bu semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral parastezi, livedo retikularis, eritromelalji ve geçici görme bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu

semptomlar ET'li hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (34). Bu semptomlardan biri olan eritromelalji çok tipiktir ancak diğer semptomlara göre az görülür. Ellerde, ayaklarda kızarıklık ve ısı artışı hissi ile birlikte yanma şeklinde ağrı tarifleyen hastalarda eritromelalji akla gelmelidir. Düşük doz aspirinle bu semptomlar azalmaktadır. Görülen bu belirtilerin küçük damarlardaki anormal trombosit endotel etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir ve histopatolojik çalışmalar intimal proliferasyon ve endotelyal enflamasyonla birlikte olan trombosit zengin arteriyoller mikrotrombüsten kaynaklandığını göstermiştir (35).

Mikrovasküler komplikasyonlar hastalarda hayati risk oluşturmaz ancak bu durum trombotik komplikasyonlar için söylenemez. Yapılan prospektif bir çalışmada 27 aydan daha uzun bir süre tedavi almayan ET hastalarının %24'ünde trombotik komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak gösterilmiştir (36). Trombotik olaylar genellikle mikrovasküler yapıyı etkilemekle birlikte inme, geçici iskemik atak, retinal damar tıkanıklıkları, pulmoner emboli, koroner arter iskemisi, portal ven trombozu, derin ven trombozu şeklinde büyük ven trombozları da görülebilmektedir (37,38).

Hemorajik olaylar trombotik komplikasyonlara göre daha az görülür ve başlıca kanamanın olduğu bölge gastrointestinal sistemdir. Ayrıca cilt ve mukozalarda boyutu büyük olamayan kanamalarla birlikte santral sinir sistemi kanamaları da görülebilmektedir.

ET' de yapılan fizik muayene sonucu hastaların %25-48'inde görülebilen splenomegali en önemli fizik muayene bulgusudur. Daha az görülen fizik muayene bulguları ise hepatomegali ve lenfadenopatidir (39).

### **2.2.3. Laboratuvar Bulguları**

ET'de sürekli olan ve açıklanamayan trombosit sayısının yüksekliği mevcuttur. Trombosit değeri, normalin biraz üstü ile milyon ile ifade edilen değerlerle karşımıza çıkabilir. Periferik yaymada büyük, soluk mavi boyanan ve hipogranüler trombositler görülmektedir. Bazı olgularda hafif dereceli lökositoz ve anemi görülebilmektedir.

LAP skoru PV'de de olduğu gibi yüksektir. Ldh ve ürik asit yüksekliği de görülebilmektedir. Hastaların %23'ünde psödohiperkalemi ve fosfor düzeyinde yükseklik

vardır (40). Kanama zamanı ET'li hastaların %10-20'sinde uzamıştır (41). Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir.

Kemik iliği aspirasyonunda büyük hiperlobüle görünümlü megakaryositler mevcuttur. Kemik iliği biyopsisinde ise tipik olarak anlamlı retikülin fibrozisi olmadan megakaryosit kümelenmesi ve nükleer hiperlobulasyon ile birlikte megakaryosit sayısında artış saptanmaktadır.

#### **2.2.4. Tanı Kriterleri**

#### **Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tarafından Önerilen ET Tanı Kriterleri (2016)(19)**

##### **Majör Kriterler:**

1. Trombosit sayısının sürekli olarak  $\geq 450.000/\mu\text{L}$  olması,
2. Büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritropoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minör artış (derece 1) olabilir.
3. PV, Primer myelofibroz, BCR-ABL pozitif kronik myelositik lösemi, Myelodisplastik sendrom veya diğer myeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin olmaması
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı.

##### **Minör Kriterler:**

1. Klonal bir marker varlığı (örneğin anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmamasıdır.

Tanı için 4 majör kriterin olması veya 3 majör kriterle minör kriterin birlikte olması gerekir.

#### **2.2.5. Ayırıcı Tanı**

ET bir dışlama tanısıdır. Trombositoz saptanan bir hastada psödotalrombositoz dışlanması için tam kan sayımının tekrar edilmesi ve periferik yaymanın değerlendirilmesi gerekir. Krioglobulinemi, lösemi, lenfoma, yoğun hemoliz ve yanıklarda hücre parçalanması sonucu yalancı trombosit yüksekliği görülebilir (42). Trombositoz ayırıcı tanısı yapmak için hastaların kapsamlı bir şekilde hikayeleri alınmalı ve fizik muayeneleri

yapılmalıdır. Sonrasında laboratuvar testi olarak C reaktif protein, serum ferritin gibi tetkikler istenmelidir. Trombosit yüksekliğinin süresi önemli olduğundan bu hastaların daha önce yapılmış olan tetkikleri istenmelidir.

Reaktif trombositoz yapan nedenler (43):

**A-Malign Olmayan Hematolojik Durumlar**

- Akut kan kaybı
- Akut hemolitik anemi
- Demir eksikliği anemisi
- B12 vitamini eksikliği tedavisi
- ITP tedavisinden sonra rebound etki
- Etanole bağlı trombositopeniden sonraki rebound etki

**B- Maligniteler**

- Metastaik kanser
- Lenfoma
- Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki

**C- Akut ve Kronik Enflamatuvar Durumlar**

- Romatolojik bozukluklar ve vaskülitler
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Fonksiyonel ve cerrahi aspleni
- Osteosklerotik myelom

**D- Doku Hasarı**

- Yanıklar
- Myokard enfarktüsü
- Ağır travma
- Akut pankreatit
- Cerrahi sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası
- Koroner arter bypass cerrahisi

**E- Enfeksiyonlar**

- Kronik enfeksiyonlar
- Tüberküloz

**F- Egzersiz**

## **G- Allerjik Reaksiyonlar**

## **H- Kronik Renal Hastalık**

- Renal yetmezlik
- Nefrotik sendrom

## **I- Medikasyonlar**

- Vinkristin
- Epinefrin, glukokortikoidler
- İnterlökin- 1B
- All trans retinoik asit
- Trombopoetin, trombopoetin mimetikleri

### **2.2.6. Tedavi**

Trombo-hemorajik komplikasyonları engellemek ve tedavi sonucu gelişen lösemi riskini azaltmak için Esansiyel trombositemi tanılı hastalarda tedavi başlanmalıdır. Aspirin antiagregan tedavi için kullanılır. Miyelosüpresif ilaçlar ise hücre sayısını azaltmak için verilmektedir. Trombo-hemorajik komplikasyonlarla karşılaşıldığında nadir de olsa trombosit aferezi gerekebilmektedir.

40 yaş altında, semptomu olmayan, takiplerinde trombosit artışı olmayan, daha öncesinde trombo-hemorojik komplikasyon görülmemiş hastalarda yan etki de görülüyorsa sadece düşük doz aspirin ( günde 100 mg ) olacak şekilde tedavi idame ettirilir. Miyelosüpresif tedavi endikasyonu varlığında her hasta kendi içinde değerlendirilerek kar zarar oranına göre verilebilir. Miyelosüpresif tedavinin başlanabileceği durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Akut trombo-hemorajik komplikasyonun tedavisi.
- Yüksek trombo-hemorajik komplikasyon gelişme riski olan hastalarda önleme tedavisi ( 60 yaş altı veya daha önce tromboz geçirmiş olma).
- Aspirine yanıtız mikrovasküler komplikasyonlar.
- Çok yüksek trombosit sayısı ( $>1500 \times 10^9/L$ ) olan hastalar (bazı merkezlerin sınırı  $>1000 \times 10^9/L$ )
- Cerrahi işlem öncesi myeloproliferasyonu durdurmak için (44).

ET tanılı hastalar için risk gruplarına göre tedavi önerileri aşağıdaki tablodaki gibidir.

**Tablo 2.2. Esansiyel trombositemi olgularında risk grupları ve tedavi önerileri (23)**

<b>Risk kategorisi</b>	<b>Yaş&gt;60 veya tromboz öyküsü</b>	<b>Tedavi önerisi</b>
Düşük	Yok	Düşük doz aspirin <sup>a,b</sup> veya gözlem
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>= Çok yüksek trombosit değeri ( >1000000/ $\mu$ l) durumunda aspirin kullanımına dikkat edilmelidir (45).

<sup>b</sup>= Mikrovasküler bozulmalar nedeniyle gelişen akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü amacıyla aspirin önerilenden daha yüksek dozlarda verilebilir (23).

<sup>c</sup>= Tromboz tipine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine anti-koagülan tedavi verilebilir (25).

Lökosit değerinin 11.000/ $\mu$ l ve üzerinde olması Esansiyel trombositemi tanılı hastalarda hayatı boyunca risk faktörü olarak gösterilmiştir (46).

### **Asetil salisilik asit:**

Tüm hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece düşük doz aspirin kullanılmalıdır. Mikrovasküler semptomları önlemede etkilidir. İstisna olarak yüksek trombosit sayısına sahip (>1500000/ $\mu$ l) hastalara başlanmamalıdır. Bu hastalara en kısa zamanda sitoredüktif tedavi başlanmalıdır.

### **Hidroksiüre:**

Ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan hidroksiüre ET' nin ilk basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada trombotik komplikasyonları önlediği kanıtlanan tek sitoredüktif tedavidir (47). Başlangıç dozu günde 500 – 1000 mg'dır. Trombosit değeri tedavi başlangıcından 2-6 hafta sonra düşer. Tedavideki hedef trombosit sayısını 400.000/ $\mu$ l'nin altına indirmektir. Yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin ile birlikte kullanılabilir (48,49).

Bu ilacın en önemli yan etkileri, geri dönüşümlü miyelosüpresyon veya mukozal ve alt ekstremitte ülserasyonudur. Hidroksiüre'nin ilerleyen zamanlarda lökomojenik etkisinin olup olmadığı tartışmalı bir konu olup yapılan çalışmaların bazılarında akut lösemi riskinde artış gösterilirken bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir (50,51). Gebelerde ve gebelik planı olanlarda önerilmemektedir.

### **Interferon- $\alpha$ :**

Trombosit değerini kontrol altına almak için rekombinant interferon alfa da kullanılmaktadır ancak trombozu önlediğine dair yeterli kanıt yoktur (52). Başlangıç dozu haftada 3 kez 3 milyon ünite subkutan şeklindedir.

Tedavi kesmeyi gerektirebilecek yan etkileri grip benzeri semptomlar ve psikiyatrik bozukluklardır. Sıklıkla genç hastalarda veya gebelik planı olan hastalarda ve gebelerde yan etki profilinin düşük olması nedeniyle verilebilmektedir.

### **Anagrelid:**

Trombosit antisiklik AMP fosfodiesteraz aktivitesi sayesinde trombosit agregasyonunu inhibe eden bir oral imidazokinazolin türevi olan anagrelid, trombosit sayısını azaltıcı etkisini kemik iliğinde megakaryosit olgunlaşmasını inhibe ederek gösterir (53). Oral olarak kullanılır ve başlangıç dozu günde 4 kez 0,5 mg veya 2 kez 1 mg şeklindedir. Başlangıç dozu bir haftadan fazla süre ile devam edilmeli ve sonrasında trombosit sayısı  $600.000/mm^3$  ' in altına düşürmek için mümkün olan en az dozda kullanılmalıdır. Haftada 0,5mg /günden fazla doz arttırılmamalıdır. 1,5 - 3 mg/gün dozunda birçok hastada yeterli yanıt olmaktadır.

İlacın vazodilatör ve pozitif inotropik etkilerinden kaynaklanan yan etkiler nedeniyle hastaların üçte biri bu ilacı tolere edememektedir. Çarpıntı ve ritim bozukluğu, kalp yetersizliği, sıvı birikimi ve baş ağrısı bu yan etkilere örnek olarak verilebilir. Yaşlı ve kardiyak öyküsü olan hastalarda bu yan etkiler nedeniyle dikkat edilmelidir. Hidroksiüreyi tolere edemeyen hastalarda Primer Trombositemi-1 ve İtalyan prospektif çalışmalarında anagrelidin ikinci basamak tedavide kullanılması gerektiği gösterilmiştir (50).

### 2.2.7. Prognoz

Esansiyel Trombositemi, normale yakın yaşam beklentisi olan, baş ağrısı ve akral parestezi gibi mikrovasküler komplikasyonların görüldüğü, yaş ve tromboz öyküsüne bağlı olarak da tromboembolik komplikasyonların arttığı bir hastalıktır (47). Sağ kalım genel olarak sağlıklı grup ile benzerdir. Sağkalım süresi diğer MPN' lere nazaran hastalığa bağlı değildir (54).

Median 7 yıl izlenen 605 olguyu içeren bir çalışmada 155 ölüm incelendiğinde sağ kalım üzerine olumsuz faktörler şunlardır (55):

- Düşük hemoglobin düzeyi ( kadınlarda < 12 g/dl, erkeklerde < 13,5 g/dl)
- Yaş > 60
- Lökosit sayısı > 15.000/ $\mu$ L
- Sigara
- Diabetes mellitus
- Venöz tromboz öyküsü

Wolanskyj ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ET tanılı hastalarda ölüm nedenleri arasında tromboz %26, lösemi %8, kanama %1 olarak bulunmuştur. Tanı sırasında sağ kalım üzerine olumsuz faktörlerden bir yada daha fazlası bulunanların, yine aynı çalışmada bu faktörleri taşımayanlara göre sağ kalım süresi belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (56).

### 2.3. Polisitemia Vera ve Esansiyel Trombositemi Hastalarının Kardiyak Açıdan Değerlendirilmesi

Ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kolay, ucuz, pratik ve ulaşılabilir olması nedeniyle önemli yere sahiptir. Ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kapak yapısı ve kapak patolojileri, atrium ve ventrikül çapları, pulmoner arter basıncı gibi parametreler rutin olarak genellikle tüm hastalarda bakılmaktadır. Brabrand ve arkadaşları myeloproliferatif neoplazm tanılı 158 hastanın dahil edildiği bir çalışmada pulmoner hipertansiyon sıklığını %3,8 olarak bulmuşlardır (57).

Doku Doppler görüntüleme, renkli doppler tekniğine dayanan doppler etkisinin yansımasıdır. Doku doppler ile miyokardiyal hareketler direkt bakılabilir, hem diyastolik

hem de sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir (58). Doku Doppler ile sistolde izovolümetrik kasılma zamanı ve ejeksiyon fazında oluşan iki dalga görülmektedir. Bunlardan biri olan S dalgası, ejeksiyon sırasında semilunar kapakların açılmasıyla başlayan kapanması ile biten pozitif bir sistolik dalgadır. Diyastolde ise izovolümetrik gevşeme zamanı, E' dalgası (erken diyastolik dalga), A' dalgası (geç diyastolik dalga) olmak üzere üç dalga görülmektedir. E' dalgası izovolümetrik gevşemeyi takiben başlayan, erken diyastolik doluş esnasında miyokardın hızla gevşemesiyle gerçekleşen hareketin oluşturduğu dalga olup negatif görünümündedir. Bu dalga miyokardiyal relaksasyona bağlıdır (59). A' dalgası ise geç diyastolde, atrial kasılmaya bağlı kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi nedeniyle meydana gelir (60).

Elektrokardiyografi, kalbin elektriksel aktivitesinin vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla ölçülen kayıtların analiz edilmesidir. Bu yöntem non-invaziv olup kolay uygulanabilir, kısa süreli ve ucuzdur. Ritim ve ileti bozukluklarının tespitinde en değerli yöntemdir.

Aort sertliğini değerlendirmede farklı yöntemler kullanılmaktadır. PWA holter monitörler aort sertliğini non-invaziv ve pratik şekilde ölçümünü yaparak dolaylı olarak değerlendirmemizi sağlar. Kardiyovasküler komplikasyonların görüldüğü PV ve ET hastalarında ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve PWA holter monitörler kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulunun 08.05.2020 tarihli ve 2020/2498 numaralı onayı alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütüldü.

#### **3.1. Hasta Verileri**

Çalışmamıza 11.05.2020 ve 30.04.2021 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde daha önce DSÖ tanı kriterlerine göre PV ve ET tanısı almış, rutin kontrollerine gelen takipli 50 adet PV, 50 adet ET tanılı hasta onam vermek şartıyla alındı. Kontrol grubuna ise Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine çeşitli

şikayetlerle gelip yapılan fizik muayene ve tetkik sonuçlarına göre normal olduğu saptanan sağlıklı gönüllüler ve hastane personelinden oluşan 50 adet sağlıklı gönüllü onam vermek şartı ile alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri kaydedildi. Hastaların rutin kontrollerinde bakılan tam kan sayımı, glukoz, kreatinin, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, C-reaktif protein (CRP), D-Dimer, fibrinojen ve lipid paneli değerleri kaydedildi. Tüm hastaların 12 derivasyon elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı ve rutin transtorasik ekokardiyografik incelemesi yapıldı. Tansiyon holter cihazıyla ( 24/h PWA monitör ) nabız dalga hızı (PWV) değerlendirildi.

**- Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre tanı konulmuş PV ve ET olması
- Çalışma için onam vermiş olmak
- $EF \geq 50$
- Sinüs ritminde olma

**-Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

- 18 yaş altındaki hastalar
- Gebelik durumu
- $EF < 50$
- Tanı konulmuş kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Sekonder Polisitemi,
- Reaktif Trombositoz

### **3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme**

12 derivasyon EKG kaydı supin pozisyonda, 5 dk lık istirahat sonrası " Nihon Kohden, Tokyo " marka cihaz kullanılarak 25 mm/sn kağıt hızında yapıldı. En az 10 analiz edilebilir derivasyon olan EKG değerlendirme için yeterli kabul edilmiştir. Kalp hızı (atım/dk), maksimum P dalga süresi (ms), minimum P dalga süresi (ms), PR aralığı (ms), RR aralığı (ms), QRS süresi (ms), QT intervali (ms), düzeltilmiş QT intervali (ms), Tp-e

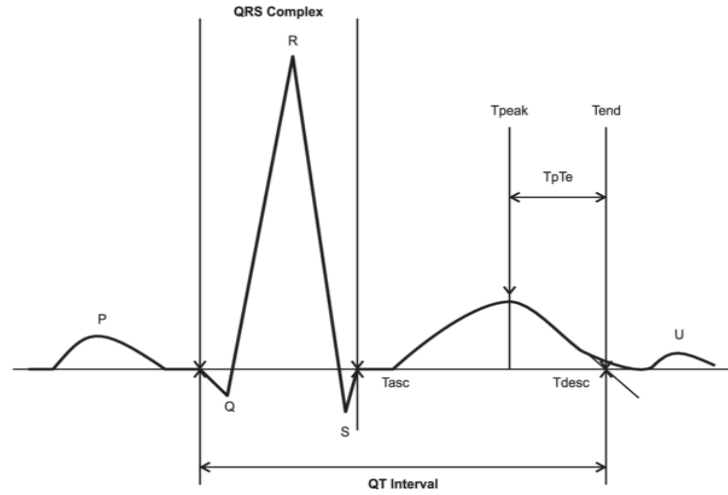
intervalı (ms), kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (iCEB),  $T_p\text{-e}/QT$  parametreleri analiz edilmiştir.

**P dalgası:** İzoelektrik hatta görülen ilk pozitif veya negatif defleksiyon P dalgası başlangıcı kabul edildi. Aynı dalganın izoelektrik hatta dönüş noktası P dalgasının sonu kabul edildi. P dalga ölçümleri V1 veya D2 derivasyonlarından yapıldı.

**QT intervali:** QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta temas ettiği noktaya kadar olan mesafe olarak tanımlandı. QT intervali Bazett formülü ( $QT/\sqrt{RR}$ ) kullanılarak kalp hızına göre düzeltilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı (61).

**Tp-e intervali:** Göğüs derivasyonlarında T dalgasının pik noktasından sonuna kadar olan interval olarak tanımlandı (62). Ölçüm V5 derivasyonunda yapıldı.

**iCEB (Index of cardiac electrophysiological balance):** Ventriküler aritmileri predikte etmekte kullanılabilen yeni bir parametre olan kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (iCEB)=  $QT/QRS$  olarak tanımlandı (63) (Şekil 3.1.)

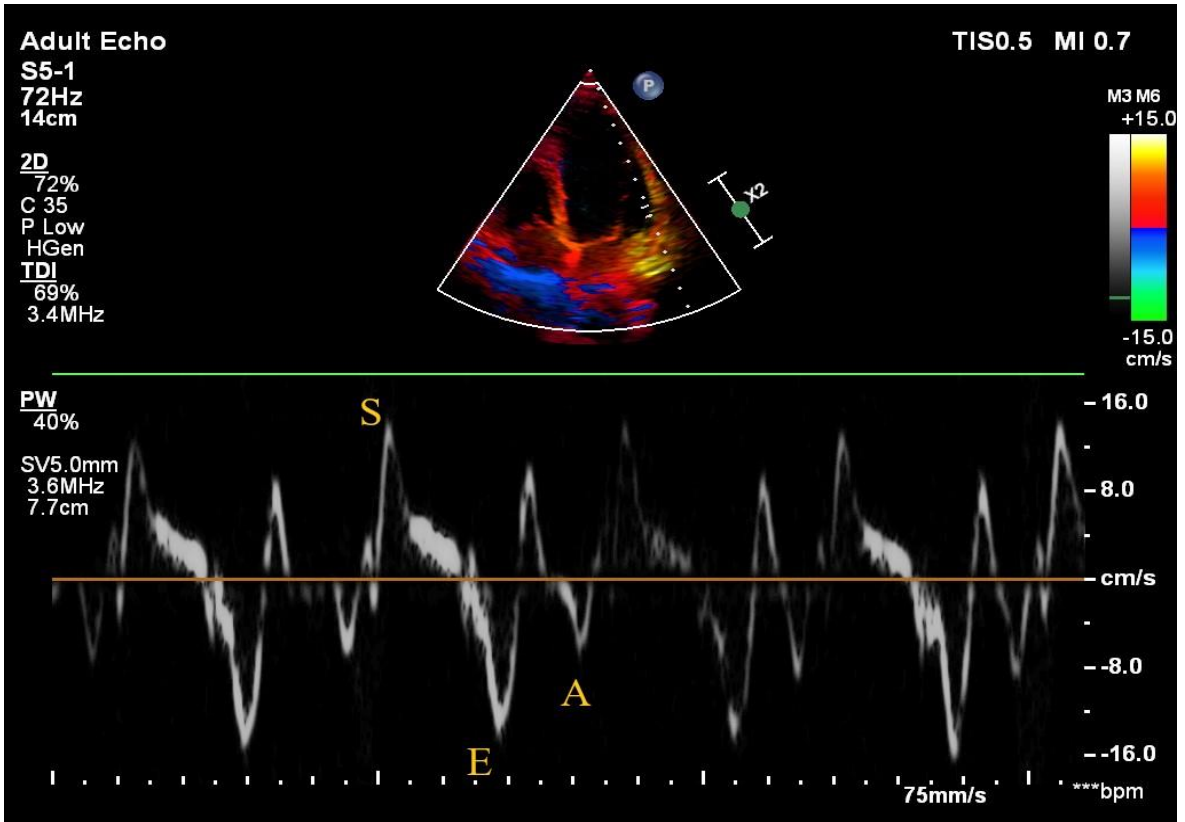


Şekil 3.1. Farklı EKG parametrelerinin ölçümlerinin gösterilmesi

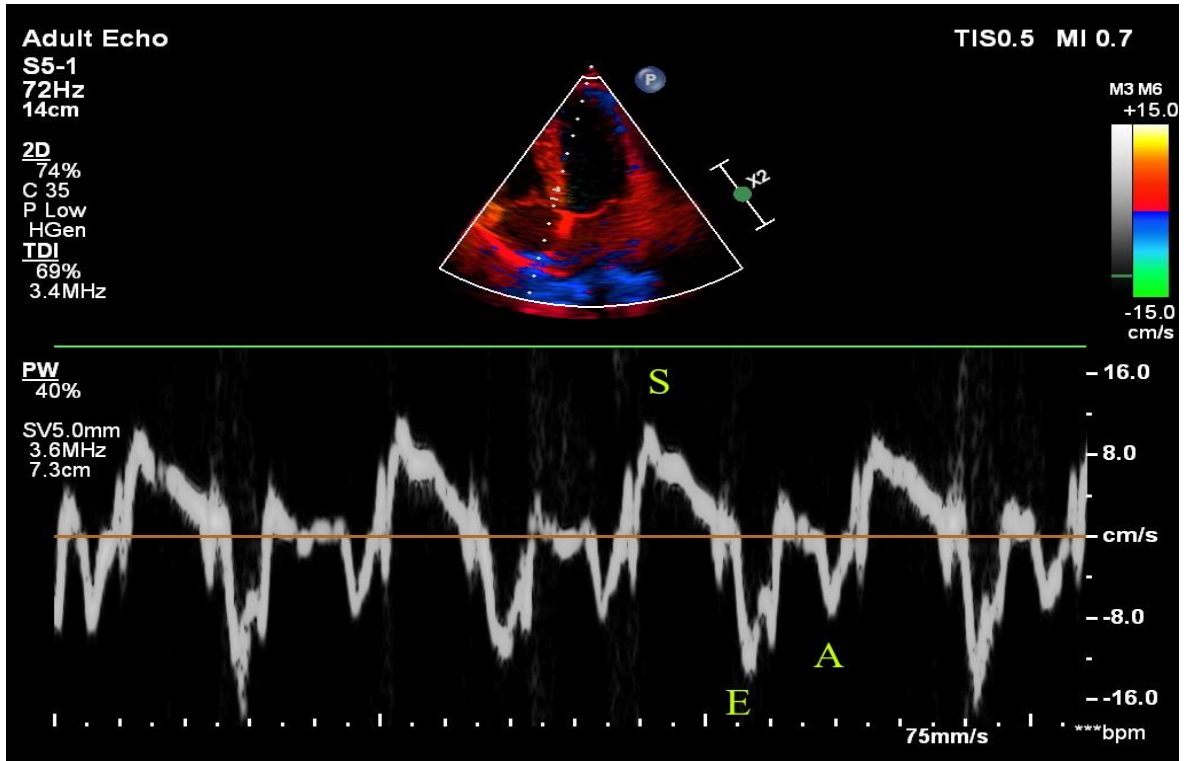
### 3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm ekokardiyografik incelemeler, hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatarken, hastaların klinik durumunu bilmeyen 2 farklı kardiyolog tarafından Philips Epiq 7 (Philips Healthcare Systems, USA) marka cihaz kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine uygun olarak; parasternal uzun aks, kısa aks, apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri M-mod, sürekli dalga (CW), darbe dalga (PW) Doppler ve doku Doppler tetkikleri kullanılarak incelendi. Ekokardiyografi ile Sol atriyum (LA) çapı, Sol ventrikül (LV) sistol sonu çapı, LV diyastol sonu çapı, LV

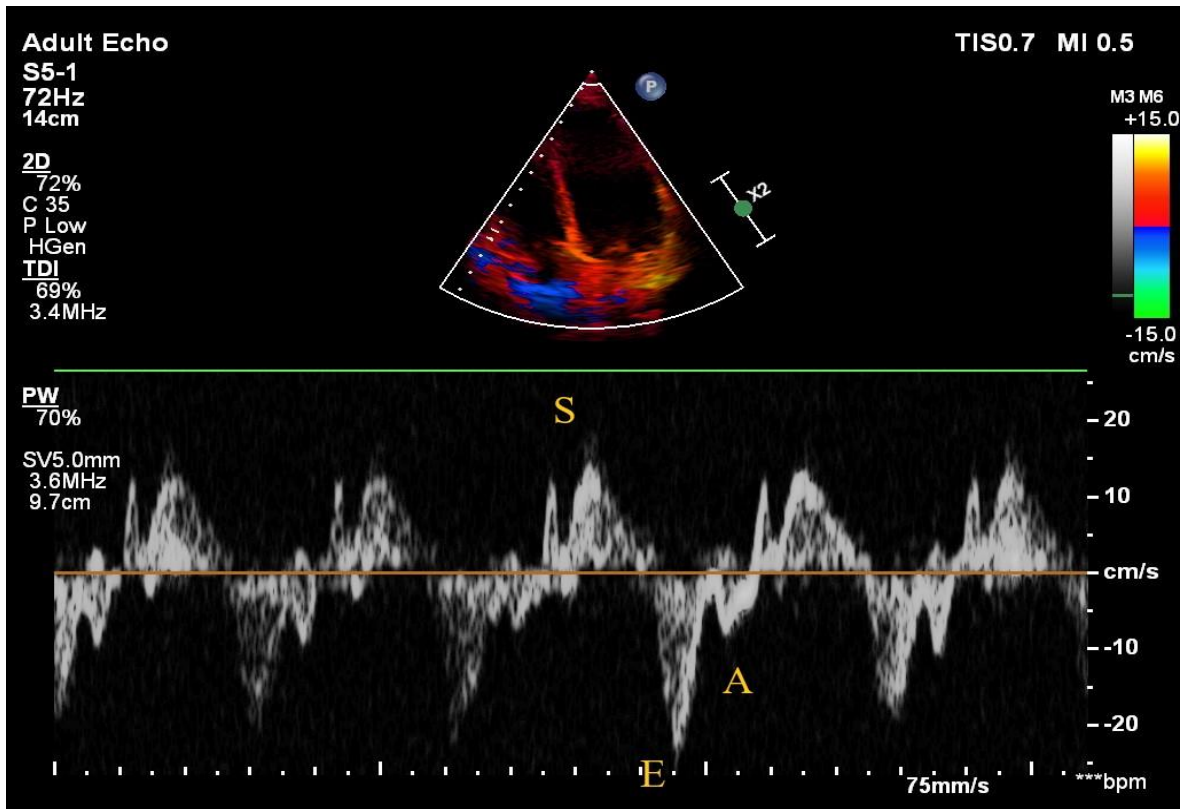
ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, mitral E dalga hızı, mitral A dalga hızı, aort çapı, aortik hız, pulmoner hız, sistolik pulmoner arter basıncı (PAB), lateral S, lateral E, lateral A (Şekil 3.2.), septal S, septal E, septal A (Şekil 3.3.), sağ ventriküler (RV) S, RV E, RV A (Şekil 3.4.), TAPSE (Triküspid annular plane systolic excursion) (Şekil 3.5.), MAPSE (Mitral annular plane systolic excursion) (Şekil 3.6.) parametreleri ölçüldü. EF modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı (Şekil 3.7.). Tüm parametreler ardışık olarak 3' er kez ölçülerek ortalaması alındı.



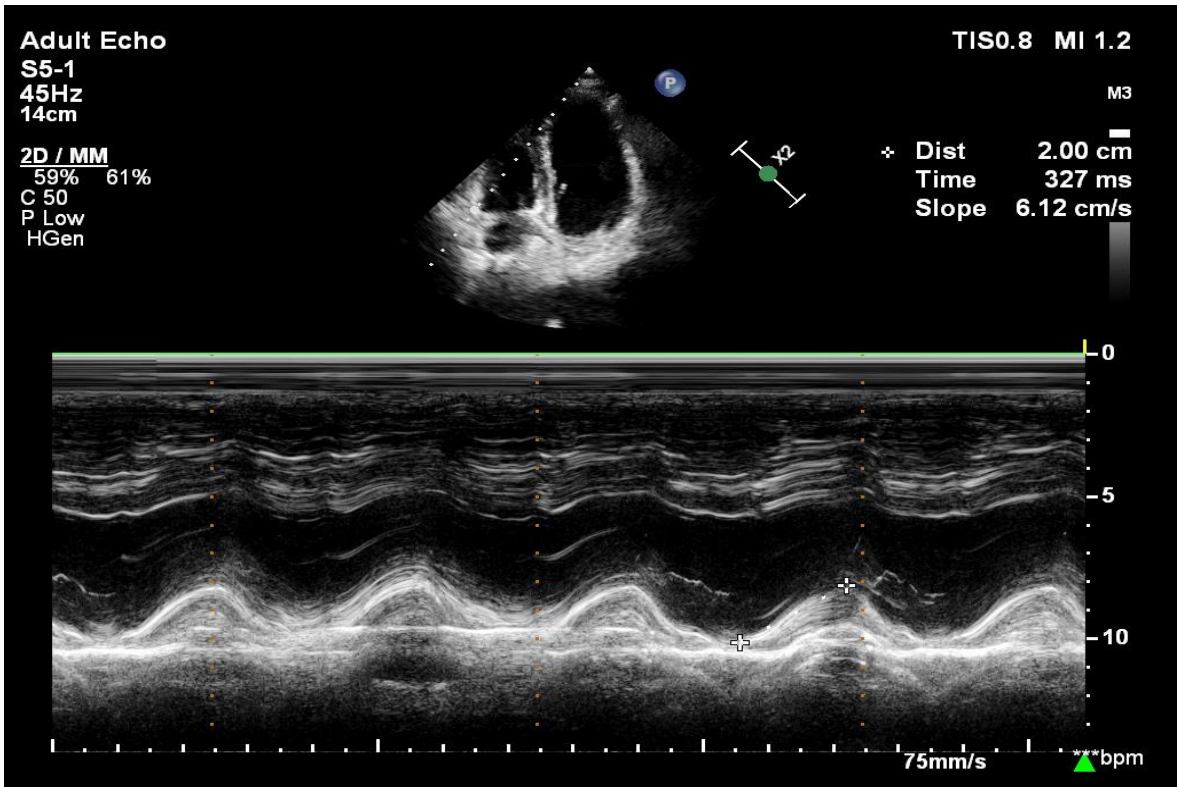
Şekil 3.2. Lateral S, lateral E, lateral A dalgaları



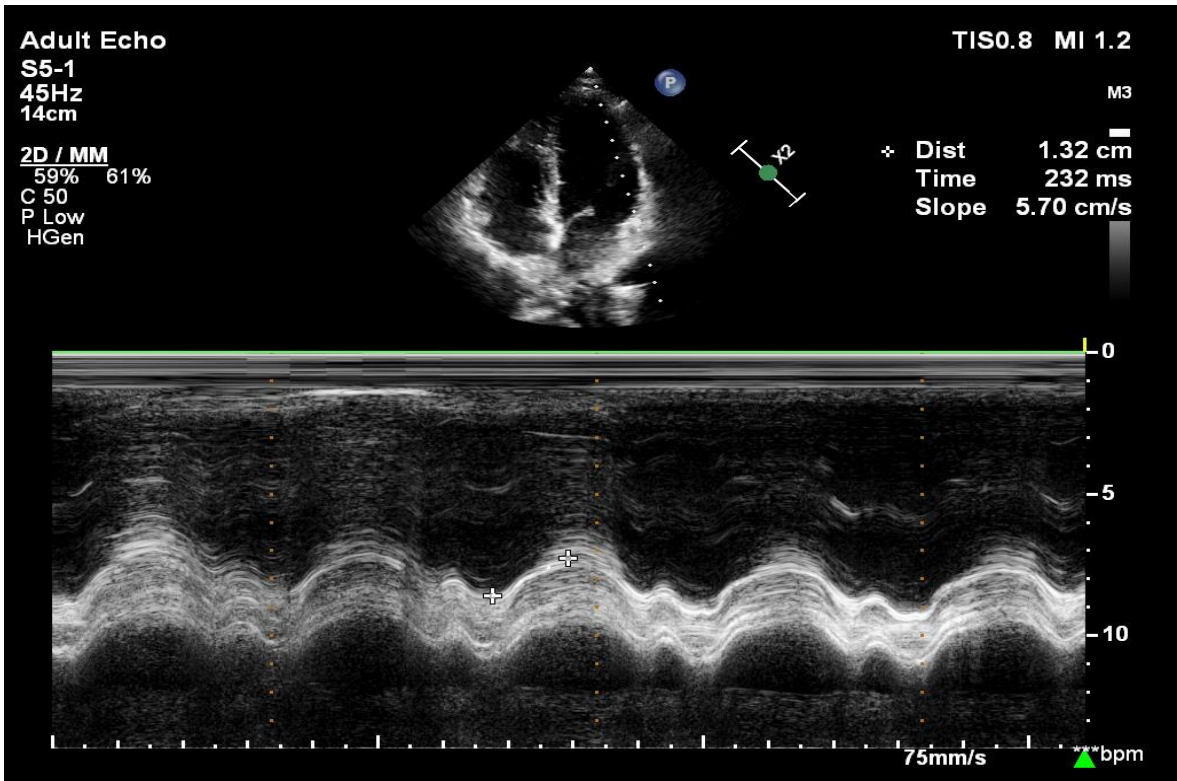
Şekil 3.3. : Septal S, septal E, septal A dalgaları



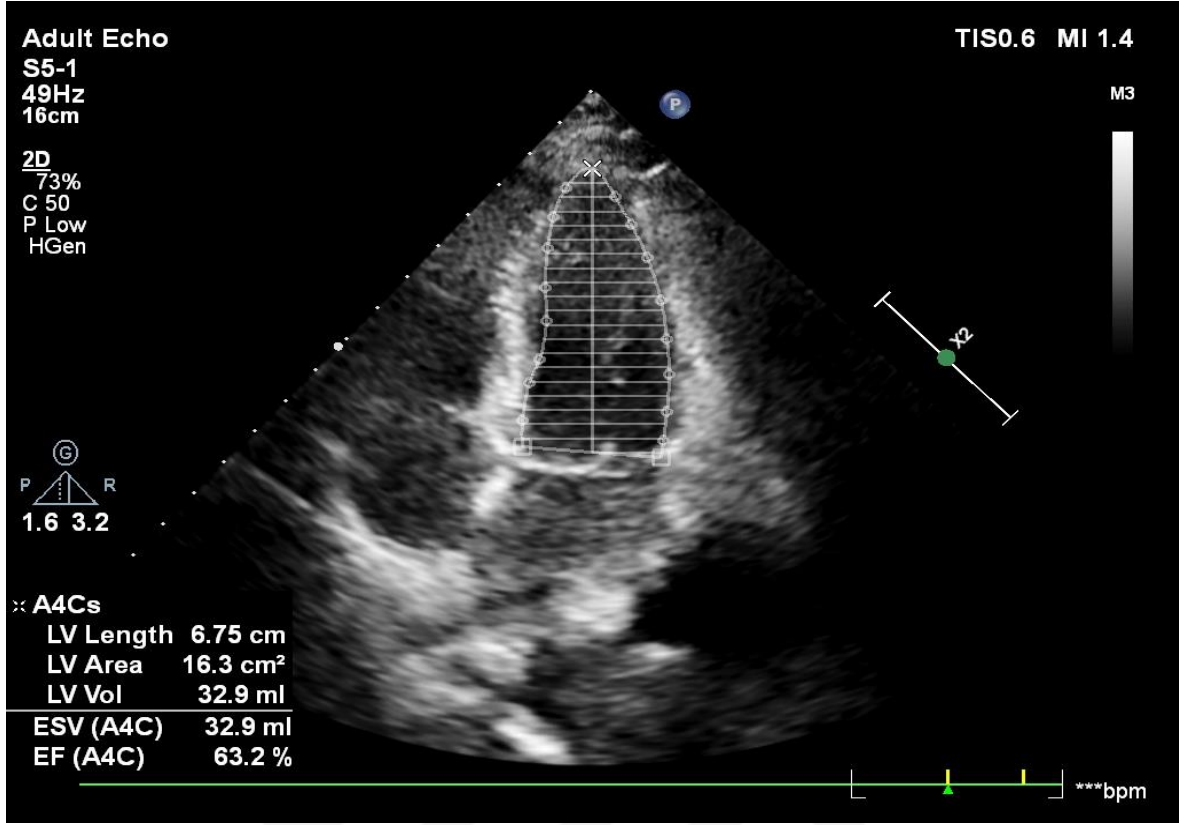
Şekil 3.4. RV S, RV E, RV A dalgaları



Şekil 3.5. TAPSE (Triküspid annular plane systolic excursion)



Şekil 3.6. MAPSE (Mitral annular plane systolic excursion)



Şekil 3.7. Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü

### 3.4. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi

Aort sertliğinin dolaylı bir göstergesi olan Pulse Wave Velosite (PWV) ölçümü kardiyoloji kliniğinde bulunan Mobil-O-Grapf PWA monitör (Stolberg/Germany) cihazı kullanıldı. En az 5 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda cihazın kişiye uygun tansiyon manşonu bağlanarak aralıklı olarak 3 kere ölçüm yapıldı. Cihaz kayıtlarından PWV' nin 3 ölçümdeki ortalaması alındı.

### 3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli sayısal değişkenlerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı değişkenler olarak normal dağılım gösteren verilerde ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen verilerde ortanca(en küçük-en büyük) kullanıldı. Grup karşılaştırmaları normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Post-hoc analizi için homojen varyanslarda Tukey, homojen olmayan varyanslarda ise Tamhane's T2 tekniği kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık halinde ikili gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlandı.

Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. p değerinin 0,05 altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışmamıza, yaşları 18-75 (median 57) arasında değişen 50 PV hastası (35 (%70) erkek, 15 (%30) kadın), 20-78 (median 56,50) arasında değişen 50 ET hastası (17 (%34) erkek, 33 (%66) kadın) ve yaşları 32-70 (median 51) arasında değişen 50 kontrol grubu (21 (%42) erkek, 29 (%58) kadın) dahil edilmiştir. Toplam 150 hastanın median yaşı 54,5 (18-78) idi. 73 (%48,7)'ü erkek, 77(%51,3)'si kadındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri**

	PV	ET	Kontrol Grubu	p
Yaş (yıl)	57(18-75)	56,50(20-78)	51(32-70)	0,164
Boy (cm)	170(148-187)	165(141-181)	165(151-183)	<b>0,024<sup>a</sup></b>
Kilo (kg)	81,60±13,9	77,34±14,69	78,14±12,52	0,261
Bel Çevresi (cm)	104,22±11,94	101,26±13,23	96,94±10,55	<b>0,011<sup>b</sup></b>
Nabız (atım/dk)	86,22±12,45	81,68±12,71	81,08±11,98	0,080
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	132(101-213)	131(92-191)	125(99-165)	0,942
Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)	86,64±13,78	86,04±13,63	84,50±11,39	0,697
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	107,70±15,96	108,50±15,69	104,18+11,08	0,284

<sup>a</sup> Kruskal Wallis Testi

<sup>b</sup> Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Çalışmaya alınan PV, ET ve Kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, kilo, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Boy, PV hastalarında hem ET hem kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla p:0,033 ve p:0,025). Bel çevresindeki anlamlı farklılığın ise PV hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı (p:0,008).

## 4.2. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan PV, ET ve Kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında glukoz, total protein, albümin, trigliserit, VLDL, D-Dimer, beyaz küre ve lenfosit açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Kreatinin PV hastalarında kontrol grubuna kıyasla ( $p:0,006$ ); LDH ise PV ve ET hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla  $p:0,006$  ve  $p<0,001$ ). Ayrıca PV ve ET hastaları kendi içlerinde karşılaştırıldığında LDH ET hastalarında PV hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p:0,016$ ). PV hastalarında total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin ET ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Total bilirubin: sırasıyla  $p:0,002$  ve  $p<0,001$ ; direkt bilirubin: sırasıyla  $p:0,012$  ve  $p<0,001$ ; indirekt bilirubin:  $p:0,002$  ve  $p<0,001$ ). Kolesterol, LDL ve HDL kontrol grubunda PV'ye göre anlamlı olarak yüksekti( Sırasıyla  $p:0,049$  ;  $p:0,008$  ve  $p:0,014$  ). CRP PV hastalarında ET ve kontrol grubuna kıyasla (Sırasıyla  $p:0,011$  ve  $p:0,034$ ); fibrinojen ise PV hastalarında ET hastaları ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla  $p:0,010$  ve  $p<0,001$ ).

Kontrol grubunda nötrofil PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla  $p:0,006$  ve  $p:0,012$ ). Hemoglobin ve hematokrit PV hastalarında ET hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Hemoglobin: sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,001$  ; Hematokrit  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). ET hastalarında MCV PV hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla  $p:0,015$  ve  $p<0,001$ ). MCHC kontrol grubunda PV ve ET hastalarına kıyasla (Sırasıyla  $p:0,018$  ve  $p:0,027$ ); trombosit ise ET hastalarında PV hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar verileri tablo 4.2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulguları**

	PV	ET	Kontrol Grubu	p
Glukoz (mg/dL)	105,45(52,30-227)	99,35(75,10-359,50)	98,30(82-155)	0,413
Kreatinin (mg/dL)	0,91(0,48-1,66)	0,85(0,50-1,74)	0,79(0,59-1,38)	<b>0,022<sup>a</sup></b>
Total protein (g/L)	72,97±4,30	73,94±3,66	72,56±3,61	0,189
Albumin (g/L)	46,48±2,74	46,53±2,58	45,50±2,58	0,093
LDH (U/L)	205,50(138-989)	239(134-947)	188(146-412)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Total bilirubin (mg/dL)	0,67(0,21-2,54)	0,45(0,19-2,95)	0,39(0,15-1,27)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,24(0,10-0,56)	0,20(0,09-0,63)	0,17(0,07-0,44)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,43(0,10-2,32)	0,27(0,07-2,32)	0,22(0,05-0,83)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Kolesterol (mg/dL)	171,20±48,53	176,15±47,22	191,83±32,15	<b>0,049<sup>b</sup></b>
Trigliserit (mg/dL)	155,90(36-330,50)	134,35(47,70-398,60)	117,15(46,80-362,00)	0,067
LDL (mg/dL)	94,15±38,79	98,00±40,21	115,69±26,33	<b>0,007<sup>b</sup></b>
HDL (mg/dL)	43,73±10,36	46,92±13,62	50,38±10,70	<b>0,019<sup>b</sup></b>
VLDL (mg/dL)	30,54(7,20-66,10)	26,87(9,54-79,72)	23,43(9,36-72,40)	0,097
CRP (mg/L)	1,20(0,26-69,06)	2,08(0,14-23,73)	1,87(0,18-14,24)	<b>0,023<sup>a</sup></b>
D-Dimer (ng/mL)	75(21-965)	97(14-442)	100,5(6-1184)	0,466
Fibrinojen (mg/dL)	251,5(178-547)	288,5(186-547)	332,5(205-481)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /µL)	7,96(2,97-15,42)	6,99(2,94-15,23)	6,83(4,41-14,86)	0,167
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /µL)	4,70(1,89-12,52)	4,35(1,43-11,25)	3,70(2,19-11,54)	<b>0,009<sup>a</sup></b>
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /µL)	2,13±0,85	2,09±0,84	2,25±0,72	0,053
Hemoglobin (g/dL)	15,60±1,59	13,33±2,17	14,05±1,63	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Hematokrit (%)	48,53±4,86	41,08±6,63	42,36±4,10	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
MCV (fL)	88,50(68,70-132,80)	93,90(60,50-135,10)	86,95(63,90-97,50)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
MCHC (g/dL)	32,60(26,10-41,20)	32,55(29,90-43,90)	33,20(24,90-35,90)	<b>0,029<sup>a</sup></b>
Trombosit (10 <sup>3</sup> /µL)	273(142-718)	437,5(226-876)	261,5(169-493)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Testi<sup>b</sup>Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

### 4.3. Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik Parametreleri

Çalışmaya alınan PV, ET ve kontrol grubunun elektrokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında QRS, QT, QTc, P max, QT/QRS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm gruplardaki değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla beraber diğer elektrokardiyografi parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. PV hastalarında kalp hızı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,003). Kontrol grubunda PR aralığı PV ve ET hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Sırasıyla p:0,007 ve p:0,024). RR aralığı PV hastalarında ET ve

Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,025 ve p<0,001). QT-V6 ise kontrol grubunda PV hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). PV hastalarında QT-V1 ET hastalarına ve Kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu (Sırasıyla p:0,007 ve p:0,001). Pmin PV hastalarında ET hastaları ve Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,015 ve p:0,002). Kontrol grubunda Tp-Te (Sırasıyla p:0,001 ve p<0,001) ve Tp-Te/QT PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla p:0,023 ve p<0,001). Çalışma grubunun elektrokardiyografik parametreleri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik Parametreleri**

	PV	ET	Kontrol Grubu	p
Kalp hızı (bpm)	80,46±13,64	76,08±11,60	72,42±10,58	<b>0,004<sup>a</sup></b>
PR aralığı (ms)	159(118-204)	160(112-200)	145(100-200)	<b>0,016<sup>b</sup></b>
RR aralığı (ms)	734(440-1000)	790(520-1100)	840(600-1080)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
QRS (ms)	90(68-142)	90(64-134)	100(80-120)	0,248
QT (ms)	369,64±28,21	380,04±29,38	382,58±28,07	0,059
QTc (ms)	423,4(391,3-504,2)	420,5(366,6-519)	419,8(350,7-475)	0,423
QT-V1 (ms)	360(280-444)	380(300-480)	380(320-440)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
QT-V6 (ms)	360(280-440)	360(320-460)	380(300-460)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
P max (ms)	110(80-140)	100(80-130)	120(80-140)	0,347
P min (ms)	62,5(40-86)	75(60-90)	80(60-90)	<b>0,004<sup>b</sup></b>
Tp-Te(ms)	84(60-120)	80(60-140)	100(60-140)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Tp-Te/QT	0,239±0,048	0,224±0,50	0,266±0,049	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
QT/QRS	4,04±0,54	4,24±0,57	4,08±0,61	0,180

<sup>a</sup> Tek yönlü varyans analizi (ANOVA),

<sup>b</sup> Kruskal Wallis Testi

#### 4.4. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

Çalışmaya alınan PV, ET ve Kontrol grubunun ekokardiyografik ve aort sertliği parametreleri karşılaştırıldığında LA çapı, LV sistol sonu çapı, LV diyastol sonu çapı, LV-EF, IVS kalınlığı, aortik hız, sistolik PAB, Lateral S, Lateral A, Septal E, Septal A, RV E, TAPSE, MAPSE açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo 4.4. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri**

	PV	ET	Kontrol Grubu	p
LA çap (cm)	3,5(2,2-4,7)	3,2(2,2-4,5)	3,5(2,5-3,9)	0,099
LV sistol sonu çapı (cm)	2,5(1,5-3,9)	2,5(1,8-3,5)	2,5(2-3,3)	0,232
LV diyastol sonu çapı (cm)	4,6(3,5-5,4)	4,5(4-5,3)	4,5(4-5)	0,450
LV-EF (%)	61,49±1,24	61,50±1,01	61,91±1,27	0,132
IVS kalınlığı (mm) (Diyastolik)	1(0,8-1,5)	1,1(0,9-1,5)	1(0,9-1,5)	0,291
Posterior duvar kalınlığı (mm) (Diyastolik)	1(0,8-1,3)	1(0,9-1,4)	0,9(0,9-1,2)	<b>0,017<sup>a</sup></b>
Mitral E dalga hızı (cm/s)	60(45-110)	70(40-116)	80(50-132)	<b>0,019<sup>a</sup></b>
Mitral A dalga hızı (cm/s)	81,54±19,04	78,76±19,85	70,74±18,44	<b>0,015<sup>b</sup></b>
Aort çapı (cm)	2,6(2,2-3,3)	2,5(2-3,4)	2,7(2-3,3)	<b>0,011<sup>a</sup></b>
Aortik hız (cm/s)	138,5(100-190)	131,5(100-200)	129(95-165)	0,840
Pulmoner hız (cm/s)	85(65-125)	93(60-140)	80(70-120)	<b>0,012<sup>a</sup></b>
Sistolik PAB (mmHg)	27(23-42)	27,5(22-41)	27(22-40)	0,864
Lateral S (cm/s)	10(5-16,8)	10(6-14,7)	9,65(5-17)	0,564
Lateral E (cm/s)	8,45(4-16)	9,5(5-18)	11(5-18)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Lateral A (cm/s)	11(5-18)	12(6-16)	10,1(5-17)	0,082
Septal S (cm/s)	9(5-14)	9(4-14)	8(6-16)	<b>0,011<sup>a</sup></b>
Septal E (cm/s)	8(5-18)	8,6(4-17)	8,7(5-14)	0,395
Septal A (cm/s)	11,25(5-15)	10(7-18)	10(6-18)	0,712
RV S (cm/s)	14(9,4-24)	14(8-21)	12,9(10-20)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
RV E (cm/s)	11(6-18,2)	12(7,5-19)	11(6-22)	0,278
RV A (cm/s)	17(8-30)	16(7,2-24)	15(7-35)	<b>0,027<sup>a</sup></b>
TAPSE (cm)	2,25(1,8-3,3)	2,25(1,6-3)	2,3(1,9-3)	0,075
MAPSE (cm)	1,6(1,2-2,1)	1,7(1,3-2,2)	1,7(1,3-2,5)	0,107
PWV (m/s)	8,22±1,82	8,59±1,94	7,64±1,15	<b>0,019<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> Kruskal Wallis Testi ,

<sup>b</sup> Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Ölçülen değerleri normal sınırlarda olmakla beraber, Kontrol grubunda diyastolik posterior duvar kalınlığı PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,019 ve p:0,009). Yine kontrol grubunda mitral E dalga hızı PV hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,005). Mitral A dalga hızı ise PV hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksekti (p<0,001). Kontrol grubunda aort çapı ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,003). Yine kontrol grubunda pulmoner hız ET

hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (p:0,003). PV hastalarında Lateral E ET hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,017 ve p<0,001). Septal S kontrol grubunda PV ve ET hastalarına kıyasla (Sırasıyla p:0,018 ve p:0,007); RV S ise yine kontrol grubunda PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p<0,001 ve p:0,001). RV A kontrol grubunda PV hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p:0,008).

ET hastalarında PWV kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,012). Çalışma grubunun ekokardiyografik ve aort sertliği parametreleri tablo 4.4'te gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Viskozite akışkanlığa karşı direnç, akmazlık olarak tanımlanmıştır. Başka bir ifade ile viskozite bir akışkanın yüzey gerilimi altında deformasyona karşı gösterdiği direncin ölçüsüdür (64). Tüm sıvılar akışkandır ve buldukları kaplara göre şekil değiştirirler. Sıvıların akışkanlığı viskozitelerinden kaynaklanmaktadır. Kan da bir sıvıdır ve tüm sıvılar gibi belirli akışkan özelliklerine sahiptir. Kanın akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalına hemoreoloji denir. Kanın viskozitesini, başka bir deyimle akışa karşı direncini oluşturan faktörler kan elemanları arasındaki ve kan ile vasküler endotel tabakası arasındaki sürtünmeden kaynaklanmaktadır (65). Kanın normal viskozite değeri 1.5-1.9 cP arasında olup suyunkinden 4-5 kat daha yüksektir. Kan viskozitesini hematokrit, kan hücreleri, plazma viskozitesi, eritrositlerin deformabilitesi ve agregasyonu belirlemektedir (66,67). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda kan viskozitesindeki artışın kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Skretteberg ve ark. yaptığı bir çalışmada, eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan erkeklerde hematokrit yüksekliğinin artmış uzun dönem kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (68). Yine benzer bir çalışmada Cho ve ark. kan viskozitesindeki artışın mikrovasküler disfonksiyona neden olduğu göstermiştir (69). Bunun yanında Çetin ve ark. yayınladığı bir çalışmada ise, kronik total oklüze koroner arteri olan hastalarda yüksek kan viskozitesinin daha kötü koroner kollateral dolaşım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışının yanında artmış viskozitenin inme, geçici iskemik atak, diabetes mellitus, renal problemler gibi çeşitli, hayatı tehdit eden hastalıkların patogenezi, ilerlemesi ve prognozunda rol oynadığı

bilinmektedir (71). Caimi ve ark. yaptığı çalışmada ise hiperviskozitenin atrial fibrilasyon ile ilişkisi gösterilmiştir (72).

Kan reolojisindeki bozulmanın kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıklarla ilişkisi gösterildikten sonra alta yatan nedenler araştırılmıştır. Hematokrit artışının neden olduğu kan viskozitesindeki artışın doku oksijenizasyonunu doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir. Artmış eritrosit sayısının trombosit adhezyonunu kolaylaştırarak endotelial birikime neden olacağı böylece trombotik komplikasyon riskini arttıracığı düşünülmüştür (73). Öte yandan, yüksek hematokrit serum lipid seviyelerini arttırarak, subendotelial dokuda plazma proteinleri ve trombositlerin birikimine neden olarak ateroskleroza hızlandırmaktadır (68).

Daha önce de ifade edildiği gibi kan hücrelerindeki artışın, sayıları daha fazla olması nedeniyle özellikle eritrositlerin, kan viskozitesi üzerinde doğrudan etkisi vardır. Gerek yüksek hematokrit seviyelerinin doğrudan etkisi, gerekse trombositlerin dolaylı etkisi yüksek kan viskozitesinin patogenezinde rol oynamaktadır.

Miyeloproliferatif hastalıklarda en önemli mortalite ve morbidite nedenleri kanama ve tromboza yatkınlık olup PV ve ET hastalarının yaklaşık %50 sinde görülebilmektedir (74,75). Bu hastalarda hem arteriyel hem de venöz sisteme ait trombotik komplikasyonlar görülebilmektedir (76). Koroner arterlerde dahil olmak üzere arteriyel yataklardaki trombositten zengin trombüsler özellikle vasküler endotelin hasar gördüğü veya bifurkasyon bölgeleri gibi laminar akımın bozularak shear strese değişime neden olduğu bölgelerde görülür. Öte yandan, venöz sistem trombüsleri özellikle staz bölgelerinde görülür. Venöz trombüsler arteriyel trombüslerin aksine trombositten fakir, fibrin ve eritrosit açısından zengindir. Her ne kadar myokardiyal infarktüsün komplike olan aterosklerotik plak bölgelerinde oluşan trombositten zengin trombüslere bağlı oluşu düşünülmüşse de az sayıda myokardiyal infarktüs hastasında trombositoza bağlı trombüs oluştuğu gözlenmiştir (47). Aslında PV hastalarında ET hastalarına göre daha fazla trombotik komplikasyon geliştiği ve artmış eritrosit sayısının neden olduğu hiperviskozitenin trombotik komplikasyonların gelişiminde trombosit sayısından daha önemli olduğu gösterilmiştir (77). Miyeloproliferatif hastalıklarda sık görülen hiperkoagülabilité ve tromboza yatkınlığın patofizyolojisini inceleyen diğer çalışmalarda

da kronik endotel hasarı, kan hiperviskozitesi, trombosit aktivasyonu ve hipokseminin trombotik komplikasyonların altında yatan mekanizmalar olduğu anlaşılmıştır (78,79).

Elektrokardiyografi; basit, hızlı, ucuz, noninvaziv ve tanısal değeri yüksek bir test olması nedeniyle klinik pratikte kardiyovasküler risk stratifikasyonunda sıkça kullanılmaktadır. Başta akut koroner sendromlar olmak üzere koroner arter hastalıkları, atrial ve ventriküler aritmilere yatkınlık ile ilgili klinik bilgi vermektedir. Uzamış myokardiyal repolarizasyon süresi ventriküler aritmilere yatkınlığın önemli bir belirteci olup elektrokardiyografide hesaplanabilen QT, QTc, QT dispersiyonu parametreleri kullanılarak değerlendirilebilmektedir (80). Bunun yanında, T dalgasının tepe noktasından sonuna kadar olan süreyi gösteren Tp-Te, ventriküler transmural repolarizasyon dağılımını gösteren özgün bir parametredir (62,81). Dahası, Tp-Te'nin QT ve QTc den bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Tp-Te/QT'de ventriküler aritmileri predikte etmekte kullanılabilen benzer bir parametredir (82). Elektrokardiyografide atrial depolarizasyonu gösteren P dalga süresi de atrial aritmilere (özellikle atrial fibrilasyon) yatkınlık hakkında klinik olarak anlamlı bilgi vermektedir (83).

Literatürde miyeloproliferatif hastalıklarda elektrokardiyografik değişimlerin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kayrak ve ark. yaptığı çalışmada PV hastalarında P dalga ölçümleri ve ventriküler repolarizasyon parametreleri (QT, QTc, Tp-Te, Tp-Te/QT) yaş ve cinsiyet açısından denk sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu durumun atrial ve ventriküler aritmilere yatkınlığı arttırabileceği sonucuna varılmıştır (84). Başka bir çalışmada ise Krishnamoorthy ve ark. PV hastalarında genel popülasyona göre atrial fibrilasyon sıklığının anlamlı oranda daha yüksek olduğunu göstermiştir (85). Literatürde ET' nin elektrokardiyografi üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamıştır. Biz çalışmamızda PV ve ET'nin elektrokardiyografi ve ekokardiyografi parametreleri üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda PV ve ET hastalarında QT ve QTc kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmazken, literatürdeki çalışmaların aksine Tp-Te, Tp-Te/QT, Pmin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. Bizim çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmaların sonucundan farklı çıkmasının olası nedenleri: Mikrovasküler dolaşımı olumsuz etkileyerek myokardiyal elektriksel aktiviteyi değiştirebilecek diabetes mellitus, sigara öyküsü, aile anamnezi, sessiz iske mi gibi

kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan hastaların çalışmadan dışlanmamış olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması sayılabilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer önemli nokta ise myeloproliferatif hastalıklarda ekokardiyografik parametrelerdeki değişim idi. Ekokardiyografi, kalp odacıklarının boyutlarını, yapısını, kapak fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart tanı yöntemi olması yanında henüz kliniğe yansımamış dönemdeki ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanmasında da önemli bir tanı yöntemidir. Bizim çalışmamız sonucunda PV grubunda mitral E dalgası kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken, mitral A dalgası da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Erken diyastol evresinde mitral kapak açılımının hemen sonrasında sol atriumda biriken kanın mitral kapaktan serbest akışının oluşturduğu mitral E dalgası sol ventrikülün kompliyansının azaldığı diyastolik fonksiyon bozukluğunda yavaş yavaş azalmaya başlar. Diyastolün son evresinde sol atrial kasılma ile oluşan mitral A dalgası ise göreceli olarak artar. Diyastolik fonksiyonların değerlendirmesinde kullanılan doku Doppler parametreleri lateral E, septal S, RV S de diyastolik disfonksiyon ile uygun şekilde PV ve ET hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında PV hastalarında sol ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğuna yatkınlığın geliştiği söylenebilir. Nitekim 2014 yılında Osama ve ark. yaptığı çalışmada PV ve ET' nin neden olduğu hiperviskozitenin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (86). Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Başka bir çalışma da ise Kayrak ve ark. PV hastalarında doku Doppler yöntemini kullanarak sol ve sağ ventriküler performansları değerlendirmiş ve PV hastalarında RV A' yı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuştur (87). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PV grubunda RV A kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Miyeloproliferatif hastalıklarda pulmoner hipertansiyon (PH) görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalıklarda PH patogenezi çok faktörlüdür. PH patogenezinde trombositleri suçlayan kanıtlardan biri, kalp hastalığı ile ilişkili PH' li hastaların pulmoner arterlerinde trombopoetin düzeylerinin artmış olmasıdır (88). Ayrıca trombositozun, trombosit agregasyonu, mikrotromboz, staz ve olası vazokonstriktör etkileri içeren hücresel bileşenlere bağlı pulmoner kapiller obstrüksiyonun aracılık ettiği PH' a neden olabileceği öne sürülmüştür(89). Brabrand ve ark. miyeloproliferatif neoplazm tanılı 158 hastanın

dahil edildiği bir çalışmada PH sıklığını %3.8 olarak bulmuşlardır (57). Başka bir çalışmada da Geoffroy ve ark. miyeloproliferatif neoplazm tanılı 183 hastanın dahil edildiği çalışmada PH sıklığını %7.7 olarak bulmuşlardır(90). Bizim alışmamızda literatürdeki çalışmaların aksine PV ve ET 'de PAB kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmadı ve değer olarak da normal sınırlarda idi. Bizim çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmaların sonucundan farklı çıkmasının olası nedenleri: altın standart tanı yöntemi olan sağ kalp kataterizasyonu yerine transtorasik ekokardiyografi kullanılması, kapak hastalığı olan hastaların çalışma dışında tutulması sayılabilir.

Bizim alışmamızda ayrıca miyeloproliferatif hastalıkların aortik sertliğe etkisi de incelendi. Yaşlanmanın karakteristik bulgusu olan aortik sertlikteki artış klasik kardiyosküler hastalık risk faktörleri ile doğrudan ilişkilidir (91). Vlachopoulos ve ark. yaptığı çalışmada aortik sertliğin vasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (92). Literatürde aortik sertliğin PV ve ET ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda ET hastalarında aortik sertlik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken PV hastalarında kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Myeloproliferatif hastalıklar olan PV ve ET' nin elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada:

- PV ve ET hastalarında QT ve QT<sub>c</sub> kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmazken, literatürdeki çalışmaların aksine Tp-Te, Tp-Te/QT, Pmin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu.
- PV hastalarında kalp hızı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu.
- PV ve ET ' de PR aralığının kontrol grubuna göre uzadığı saptandı.
- Daha önce yapılan yayınlara benzer şekilde transtorasik ekokardiyografideki diyastolik fonksiyon parametreleri üzerinde ise PV ve ET' nin olumsuz etkileri saptandı.
- PV ve ET' de PAB literatürdeki çalışmaların aksine kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmadı.
- ET hastalarında aortik sertlik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken PV hastalarında kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır.

Elbette ki bu verilerin daha büyük sayıda hastaların dahil edildiği, prospektif randomize dizayn edilmiş çalışmalar ile teyit edilmesi gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ, Green AR, et al. A Polycythemia Vera Update: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. *Hematology*. 2000;51–68.
2. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood*. 1984; 64(1):1-12.
3. Watson K V., Key N. Vascular complications of essential thrombocythaemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol*. 1993; 83(2):198–203.
4. Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Tefferi A. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology Twelfth ed*. 2008. 1352–1360 p.
5. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology*. 2005; 128(3):275–90.
6. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2003; 2003(1):200-24.
7. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med*. 2004; 256(2):161-5.
8. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: Scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005; 42(4):206–20.
9. Heilmann E, Klein CE, Beck JD. Primary polycythaemia in childhood and adolescence. *Folia Haematol Int Mag fur Klin und Morphol Blutforsch*. 1983; 110(6):935–41.
10. Marsh GM, Enterline PE, McCraw D. Mortality patterns among petroleum refinery and chemical plant workers. *Am J Ind Med*. 1991; 19(1):29-42.
11. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M, Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *TheScientificWorldJournal*. 2011; 11:1131-7.

12. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol.* 1975; 12(4):339–51.
13. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia.* 2013; 27(9):1874-81.
14. 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; 434(7037):1144-8.
15. Spivak JL. The chronic myeloproliferative disorders: Clonality and clinical heterogeneity. *Semin Hematol.* 2004; 41(2 Suppl 3):1-5.
16. 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.
17. 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):1194-8.
18. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2011; 86(2):148-55.
19. 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 Reviews.* 2016; 30(6):453-459.
20. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E et al. *Williams Hematology.* eighth edit. Williams Hematology. 2010. 1223–1236 p.
21. Pearson TC, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. In: *Pathologie Biologie.* 2001; 49(2):170-7.
22. 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.
23. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(3):171-91.

24. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013; 368(1):22-33.
25. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (Suppl 5):v85-v89.
26. Yarbrow JW. Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol*. 1992; 19(3 Suppl 9):1-10.
27. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011; 86(3):292-301.
28. Silver RT. Interferon alfa: Effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997; 34(1):40-50.
29. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. Nord study Gr myeloproliferative Disord (NMPD). 2009.
30. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016; 101(7):821-9.
31. Chievitz E, Thiede T. Complications and Causes of Death in Polycythaemia Vera. *Acta Med Scand*. 1962; 172:513-23.
32. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(16):2507-13.
33. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120(26):5128-33.
34. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. 1999; 13(2):150-4.

35. Michiels JJ, Van Genderen PJJ, Lindemans J, Van Vliet HHD. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*. 1996; 1:47-56.
36. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *N Engl J Med*. 1995; 332(17):1132-6.
37. Gao W, Shen W, Luo X, Shi H, Jiang X, Pan J. ST-segment elevation myocardial infarction in patient with essential thrombocythemia without associated risk. *Int J Cardiol*. 2015; 180:223-5.
38. 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; 123(9):656-64.
39. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT E. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2006. 1785–1794 p.
40. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. *Am J Med Sci*. 1994; 307(4):255-8.
41. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leukemia and Lymphoma*. 1996; 1:71-8.
42. Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British Journal of Haematology*. 2010; 149(3):352-75.
43. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis [Internet]. 2011. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
44. Ergene Ü. Esansiyel Trombositemi: Tanı ve Tedavi. *Turkiye Klin J Hematol Spec Top*. 2016;9(2):14–8.
45. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013; 88(6):507-16.
46. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization - Defined essential thrombocythemia at diagnosis: A study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012; 120(6):1197-201.

47. Cortelazzo S. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990; 8(3):556-62.
48. Van Genderen PJJ, Mulder PGH, Waleboer M, Van De Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: Efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol.* 1997; 97(1):179-84.
49. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood.* 2001; 97(4):863-6.
50. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2732-6.
51. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000; 110(3):577-83
52. J.-J. K, C. C, P. F. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008; 22(11):1990-8
53. Tang SS, Frojmovic MM. Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-Km cyclic 3',5'-adenosine monophosphate phosphodiesterase. *J Lab Clin Med.* 1980; 95(2):241-57.
54. E K, V. K. Miyeloproliferatif Hastalıklarda Trombotik Olay Patogenezi ve Tedavisi. *Turkiye Klin J Hematol-Special Top.* 2016;9(2):52-6.
55. 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.
56. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(2):159-66.
57. Brabrand M, Hansen KN, Laursen CB, Larsen TS, Vestergaard H, Abildgaard N. Frequency and etiology of pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2019; 102(3):227-34.

58. Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Current Opinion in Cardiology*. 2002; 17(5):431-42.
59. Yalçın F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart*. 2002; 87(4):336-9.
60. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: Characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J*. 1996; 132(3):648-56.
61. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993; 72(6):17B-22B.
62. Yan GX, Martin J. Electrocardiographic T wave: A symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003; 14(6):639-40.
63. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016; 21(3):294-304.
64. İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü. Türk Dil Kurumu; 2016.
65. Çınar Y, Şenyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: Role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens*. 2001; 14(5 Pt 1):433-8.
66. Mandal M. Rheology of blood: biophysical significance, measurement, pathophysiology and pharmacologic therapy. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016;5(6):2165–84.
67. Chen G, Zhao L, Liu YW, Liao FL, Han D, Zhou H. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment. *Chinese Science Bulletin*. 2012; 57(16):1946-52.
68. Skretteberg PT, Bodegård J, Kjeldsen SE, Erikssen G, Thaulow E, Sandvik L, et al. Interaction between inflammation and blood viscosity predicts cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2010; 44(2):107-12.
69. Cho Y Il, Cho DJ. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circulation Journal*. 2011; 41(6):287-95.
70. Cetin MS, Cetin EHO, Balci KG, Aydin S, Ediboglu E, Bayraktar MF, et al. The association between whole blood viscosity and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Korean Circ J*. 2016; 46(6):784-90.

71. Li RY, Cao ZG, Li Y, Wang RT. Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015; 59(4):301-7.
72. Caimi G, Messina L, Alfano R, Canincr B, Fabbiano A, Cammarata AM, et al. Haemorheological profile in subjects with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999; 20(2):85-90.
73. Naghedi-Baghdar H, Nazari S-M, Taghipour A, Nematy M, Shokri S, Mehri M-R, et al. Effect of diet on blood viscosity in healthy humans: a systematic review. *Electron Physician.* 2018; 10(3):6553-60.
74. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984;64:1-12.
75. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer.* 1986; 58:2440-47.
76. Hoffman R SM. Hematology: Basic Principles and Practice. *Ann Intern Med.* 1991; 834-858.
77. 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.
78. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006; 91:169-75.
79. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005; 33:523-30.
80. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: An overview. *Hear Rhythm.* 2007; 4:964-72.
81. Okutucu S, Karakulak UN, Aksoy H, Sabanoglu C, Hekimsoy V, Sahiner L, et al. Prolonged Tp-e interval and Tp-e/Qt correlates well with modified Rodnan skin severity score in patients with systemic sclerosis. *Cardiol J.* 2016; 23:242-49.
82. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008; 41:567-74.

83. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 135(5 Pt 1):733-8.
84. Kayrak M, Acar K, Gul EE, Abdulhalikov T, Bağlicaklioğlu M, Sonmez O, et al. Electrocardiographic findings in patients with polycythemia vera. *Int J Med Sci.* 2011; 9(1):93-102.
85. Krishnamoorthy P, Kalla A, Gopalakrishnan A, Mittal V, Garg J, Patel NC, et al. Polycythemia vera is associated with increased atrial fibrillation compared to the general population: Results from the national inpatient sample database. *Circulation.* 2016; 134:A16068.
86. Ibrahime, Osama A, Muhamad R. Abdel Hameed MMF. Diastolic Dysfunction in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *J Egypt Soc Haematol Res.* 2014;10(1).
87. Kayrak M, Acar K, Gul EE, Bağlicaklioğlu M, Kaya Z, Sonmez O, et al. Assessment of left ventricular myocardial performance by tissue doppler echocardiography in patients with polycythemia vera. *Echocardiography.* 2011; Oct;28(9):948-54.
88. Haznedaroğlu IC, Atalar E, Öztürk MA, Özer N, Övünç K, Aksöyek S, et al. Thrombopoietin inside the pulmonary vessels in patients with and without pulmonary hypertension. *Platelets.* 2002;13(7):395–9.
89. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.* 2001;120(3):801–8.
90. Venton G, Turcanu M, Colle J, Thuny F, Chebrek S, Farnault L, et al. Pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms: A large cohort of 183 patients. *Eur J Intern Med.* 2019;68:71–5.
91. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: Pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integrated Blood Pressure Control.* 2014; 7:29-34.
92. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13):1318-27.