**Hazırlayanlar:**

Dr. Gürsel Güneş

Dr. Eren Arslan Davulcu

Dr. Zehra Narlı Özdemir

Dr. Deniz Özmen İbiş

Dr. Tarık Ercan

Dr. Serkan Güven

Dr. Rafiye Çiftçiler

**POLİSİTEMİA VERA**

Polisitemia vera (PV) eritropoezin kontrol mekanizmalarından bağımsız olarak eritrosit üretiminde artış görülen klonal myeloproliferatif bir neoplazidir. Fenotipik olarak normal görünen eritrositlerin, granülositlerin ve trombositlerin birikim gösterdiği, her üç hücre serisinde artış ile karakterizedir. En sık görülen Philadelphia negatif miyeloproliferatif neoplazi (MPN) alt tipidir ve neredeyse tüm olgular JAK2 mutasyonu pozitiftir.

**Tanısal Çalışmalar**:

Tanı ikincil polisitemi nedenlerinin ekarte edilmesi, *JAK2*V617F mutasyonu pozitifliğinin ve/veya eritropoietin (EPO) düşüklüğünün saptanması ve kemik iliğinde karakteristik bulguların gösterilmesi ile konur [1, 2]. Eritrositoz ayırıcı tanısında özellikle sınırda yüksek hematokrit (HCT) değeri olan olgularda yalancı ya da relatif eritrositoz nedenlerini (dehidratasyon, diüretik kullanımı, hipertansiyon, Gaisböck sendromu) göz önünde bulundurmak gerekir. Bu olgularda toplam eritrosit kitlesi normaldir. Toplam eritrosit kitlesinin arttığı olgularda mutlak eritrositoz vardır. PV birincil mutlak eritrositoz nedenidir ve PV ayırıcı tanısında ikincil polisitemi nedenleri dışlanmalıdır. İkincil polisitemi nedenleri Tablo 1’ de verilmiştir [3].

**Tablo 1.** İkincil polisitemi nedenleri [3].

|  |
| --- |
| **İkincil polisitemi nedenleri** |
| Hipoksi S*igara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yüksek O2 afiniteli Hb, CO intoksikasyonu, yüksek rakımda yaşamak, ayakta hipoventilasyon sendromu, uyku apnesi sendromu, sağdan sola kardiyak şantlı hastalar, solunum merkezi disfonksiyonu* |
| Böbrek Hastalıkları *Renal kist, hidronefroz, renal arter stenozu, renal transplantasyon, fokal glomerülonefrit* |
| Tümörler *Renal hücreli kanser, hepatosellüler kanser, serebral hemanjiyoblastom, adrenal tümörler, uterin leiomyom, menenjiyom, feokromasitoma*  |
| İlaçlar *Androjen preperatları, diüretik, eritropoetin*Aşırı alkol tüketimi |
| Bartter sendromu |
| Primer ailesel ve konjenital polisitemi |
| Çuvaş polisitemisi |

**Ayırıcı Tanı:**

PV açısından yüksek şüphe taşıyan olgularda EPO, *JAK2* mutasyonu ve dalak boyutunun değerlendirilmesi için batın USG birlikte istenebilir. PV ayırıcı tanısında ikincil polisitemi nedenleri dışlanmalıdır ve yapılması önerilen tetkikler Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** PV ayırıcı tanısında yapılması önerilen tetkikler.

|  |  |
| --- | --- |
| **Mutlaka yapılması gereken tetkikler** | **Gerekli durumlarda yapılabilecek tetkikler** |
| Eritropoietin düzeyi | Ekokardiyografi |
| *JAK2* mutasyon analizi | Solunum fonksiyon testleri |
| Batın USG | Hemoglobin-O2 disosiasyon eğrisi (P50) |
| Akciğer grafisi | Uyku apnesine yönelik çalışmalar |
| Arter kan gazı | Kalıtsal eritrositoz etiyolojisine yönelik genetik analizler |
| Ferritin dahil demir parametreleri |  |
| Vitamin B12  |  |
| Böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve ürik asit |  |
| Karaciğer fonksiyon testleri |  |

PV tanısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2022 yılında yayınlanmış PV tanı kriterlerine göre konulur [4]. Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 majör kriter ile minör kriterin varlığı gerekir. DSÖ 2022 tanı kriterleri Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen PV tanı kriterleri (2022) [4].

|  |
| --- |
| **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 üç serinin miyeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği  |
| 3. *JAK2*V617F veya ekzon 12 mutasyonu varlığı  |
| **Minör Kriter** |
| 1. Serum eritropoetin düzeyinin normalin altında olması  |

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

**Tedavi**

Tedavide başlıca hedef komplikasyonların (tromboz, kanama) önlenmesi ve semptom kontrolüdür. Tedavinin planlanması öncesinde hastada tromboz için risk grubu belirlenmelidir. Trombozun önlenmesi için düşük riskli hastalarda aspirin ve flebotomi, yüksek riskli hastalarda aspirin ve sitoredüktif tedavi uygulanır. Hedef hematokrit düzeyi %45’tir [5].

**Tablo 4.** PV hastalarında tromboz risk belirlenmesi.

|  |  |
| --- | --- |
| **Risk grubu** | **Yaş >60 veya tromboz öyküsü varlığı** |
| Düşük risk | Yok  |
| Yüksek risk | Var  |

**Düşük riskli hastalarda tedavi:** Düşük doz aspirin (81-100 mg) ve flebotomidir. Endikasyon varsa sitoredüktif tedavi başlanır.

Düşük riskli hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonları [6]:

* Yeni bir tromboz gelişmesi
* Hastalıkla ilişkili majör kanama olması
* Progresif semptomatik splenomegali
* Flebotomi ihtiyacı olması ancak flebotominin tolere edilememesi
* Persistan (WBC >15×10⁹/L) veya progresif (başlangıç WBC değeri 10×10⁹/L ise en az %100 artış) lökositoz varlığı
* Çok yüksek trombosit değeri (>1500×10⁹/L)
* Persistan yüksek kardiyovasküler risk olması
* Hastalıkla ilişkili semptomların olması (örn. kaşıntı, gece terlemesi ve yorgunluk)

Mikrovasküler belirtilerin yetersiz kontrolü (eritromelalji gibi), kardiyovasküler risk faktörü varlığı, lökositoz varlığı gibi durumlarda aspirin günde iki defa alınabilir [7].

Düşük riskli hastalarda sitoredüktif tedavi ihtiyacı doğuyorsa, genel olarak ilk tercih hidroksiüre olmakla birlikte genç yaş için pegile interferon alfa ve ileri yaş için hidroksiüre tercih edilebilir [8].

Ayrıca PV ile ilişkili kaşıntının tedavisinde antihistaminikler ve topikal steroide yanıt vermeyen olgularda paroksetin (20 mg/gün), JAK1/JAK2 inhibitörleri, interferon alfa ve kısa dalga ultraviyole B fototerapisinin de etkili olduğu bildirilmiştir [9-12].

**Yüksek riskli hastalarda tedavi:** Düşük doz aspirin (81-100 mg) vesitoredüktif tedavi verilmelidir.

Sitoredüktif tedavi seçimi:

1. Hidroksiüre ilk tercih edilen ilaçtır ve başlangıç dozu 2x500 mg’dır [1].
2. Pegile interferon alfa da iyi bir alternatiftir. Pegile interferon alfa ile yüksek hematolojik ve moleküler yanıt oranları olması ve lökomojenik ve teratojenik etkisinin olmaması, gebelerde de kullanılabilmesi ilacın özellikle genç hastalar için tercih sebebi olmasını sağlar. Bununla beraber yan etkileri nedeniyle ilacı kesme oranı yüksektir [13-15]. Subkutan pegile interferon alfanın başlangıç dozu haftada 45 μg’dır, hasta tolere edebiliyorsa 180 μg/haftaya kadar artırılabilir [1]. Yeni, uzun etkili monopegile IFN-α (PEG-proline-IFN-α-2b, ropeginterferonα-2b) daha iyi tolere edilebilir ve 2-3 yıllık tedaviler sonrası hematolojik ve moleküler yanıt açısından hidroksiüreye üstün görünmektedir [16].
3. Oral JAK1/JAK2 inhibitörü ruksolitinib hidroksiüreye yanıtsız veya intoleran hastalarda kullanımı için FDA onayı almıştır. Başlangıç dozu 2x10 mg’dır [17]. Güncellenen geri ödeme koşullları ile ülkemizde;
4. En az 2 g/gün veya hastanın tolere edebileceği maksimum dozda hidroksiüre kullanan PV tanılı en az 3 aylık tedaviye ragmen;

-Hematokriti <%45 tutmak için ayda 1’den fazla flebotomi ihtiyacının devam etmesi veya

-Trombosit sayısının >400×10⁹/L veya beyaz küre sayısının >10×10⁹/L olması veya

-Dalak boyutlarında ultrasonografi ile küçülme saptanamaması veya

-Yeni tromboz gelişmesi

2. Tam veya kısmi yanıt için gerekli en düşük hidroksiüre dozunda, mutlak nötrofil sayısı <1×10⁹/L, ya da trombosit sayısı <100x10⁹/L ya da hemoglobin <10 g/dL olması

3. Hidroksiüre ile bacak ülseri, kontrol edilemeyen mukokutanöz belirtiler ortaya çıkması halinde tedavide yer almaktadır.

Hidroksiüreye dirençli ya da intoleran olgularda hasta genç ise pegile IFN α, yaşlı ise busulfan ve her iki yaş grubunda da ruksolitinib tercih edilebilir [8]. Busulfanın başlangıç dozu 2-4 mg/gündür. Trombosit <200×10⁹/L veya WBC <3×109/L ise tedaviye ara verilir. Tedaviye yeniden başlangıç dozu 2 mg/gün’dür [1].

**Polisitemia vera hastalarının takibi:**

Düşük riskli hastalarda hedef hematokrit değerine ulaşıldıktan sonra hastalar 3-6 ayda bir kontrol edilir. Kontrolde hasta semptomlar, bulgular, tromboz/kanama varlığı sitoredüktif tedavi ihtiyacı yönünden değerlendirilir. Her vizitte kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler ve fizik muayene yapılmalıdır. Subklinik splanknik ven trombozu veya dalak infarktının araştırılması için abdominal ultrasonografinin ilk vizitte yapılması önerilir ancak splenomegali değerlendirilmesi için rutin vizitlerdeki fizik muayene yeterlidir [18].

Yüksek riskli hastalardan sabit doz hidroksiüre alan ve/veya flebotomi ihtiyacı çok az olan veya olmayan hastalar için takip aralığı 3-6 aydır. Her vizitte kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler ve fizik muayene yapılmalıdır. Dalak muayenesine yaklaşım düşük riskli hastalardaki gibidir.

Tedaviye yeterli yanıt varsa aynı şekilde devam edilir. Yetersiz yanıt ya da yanıt kaybı ve endikasyon varsa sitoredüktif tedaviyi değiştirmek gerekir.

Sitoredüktif tedaviyi değiştirme endikasyonları;

1. Hidroksiüre veya pegile IFN-α’ya direnç ya da intolerans varlığı
2. Hastalık ilişkili semptomların olması (kaşıntı, gece terlemesi, halsizlik)
3. Yeni tromboz gelişimi ya da hastalık ilişkili major kanama olması
4. Flebotomi ihtiyacı olması ancak flebotominin tolere edilememesi
5. İlerleyici splenomegali varlığı
6. İlerleyici trombositoz ya da lökositoz olması

Hastalığın miyelofibrozise (MF) ya da akut lösemiye progresyonu yönünde şüphe yoksa kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (KİAB) tekrarına gerek yoktur. *JAK2*V617F mutasyonunun hastalığın takibinde tekrar bakılması önerilmez [18].

**Polisitemia vera tedaviye yanıt kriterleri [19]:**

1. Hastalıkla ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)
2. Kan sayımında yanıt sürekliliği; en az 12 hafta süreyle flebotomiler olmaksızın HCT’nin %45’den, trombosit sayısının 400x10⁹/L’den, lökosit sayısının 10x109/L’den düşük olması,
3. İlerleyici hastalık bulgularının ve hemorajik veya trombotik olayların yokluğu,
4. Kemik iliğinde histolojik yanıt, yaş ilişkili normoselülaritenin varlığı ve trilinear hiperplazinin kaybolması ve 1. dereceden fazla retikülin fibrozisin olmaması

Tam yanıt; A, B, C, D kriterlerinin tamamının bulunması

Kısmi yanıt; A, B, C kriterlerinin bulunması, D’nin karşılanmaması

Yanıtsız; Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt

İlerleyici hastalık; Post-PV MF, miyelodisplastik sendrom (MDS) veya akut lösemiye dönüşüm

**Hidroksiüre Direnci ve İntoleransı**

Hidroksiüre direnci, 3 ay boyunca 2 g/gün hidroksiüre tedavisine rağmen hematokriti %45'in altında tutmak için devam eden flebotomi gerekliliğini, kontrolsüz miyeloproliferasyonu (WBC >10x109/L veya trombosit sayısı >400x109/L) ve/veya splenomegaliyi %50 oranında azaltamamayı içerir [20, 21].

Hidroksiüre intoleransı bacak ülserleri gelişmesi ve mukokutanöz bulgular, gastrointestinal semptomlar, pnömonitis veya ateş gibi kabul edilemez hidroksiüre ilişki hematolojik olmayan yan etkilerin varlığı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca klinik-hematolojik yanıtı sürdürmek için gerekli olan en düşük hidroksiüre dozunda gelişen hematolojik toksisite (mutlak nötrofil sayısı <1.0x109/L ve trombosit sayısı <100x109/L) intolerans kavramına dahil edilir [20, 21].

**Polisitemia Vera’da Özel Durumlar**

**Tromboz:** PV’de tromboz majör bir mortalite ve morbidite nedenidir. Trombotik komplikasyonların önlenmesi amacıyla, HCT düzeyi %45 altında tutulmalı, düşük doz aspirin başlanmalı ve yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedaviler düşünülmelidir.

Venöz ve arteryel tromboz oluştuğunda ise uygun dozlarda antikoagülan/antiagregan tedavi başlanmalı ve devam edilmelidir. Arteriyel tromboz varlığında aspirin tedavisinin günde iki kere verilmesi ve venöz tromboz varlığında sistemik antikoagülan eklenmesi önerilir [1].

**Gebelik:** Diğer KMPN’ler gibi PV’de de gebelik komplikasyonları ve fetal kayıp riski artmıştır. *JAK2*V617Fmutasyon yükünün yüksek olmasının gebelikte komplikasyon riskini arttırdığı belirtilmektedir.

Gebe ya da gebelik planı olan hastalarda hidroksiüre, ruksolitinib ve alkilleyicilerin potansiyel teratojen etkileri nedeniyle interferon alfa tercih edilmektedir. Aspirin ve interferon kullanımı ile gebelik kayıp oranlarında azalma sağlanmaktadır.

Öneriler gebe hastalarda HCT düzeyini %45’in altında ya da mid-gestasyon eşiğinin altında tutmak, aspirin ve uygun hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı şeklindedir.

Tromboz kliniği olmayan gebelerde profilaktik DMAH kullanımına dair kesin bir öneri yoktur; önceden tromboz öyküsü olanlarda ya da ciddi gebelik komplikasyonu öyküsü olanlarda post partum 6. haftaya kadar DMAH kullanılması önerilmektedir.

**Cerrahi:** Cerrahi yapılacak PV hastalarında hem kanama hem tromboz riski artmıştır. Venöz tromboemboli (VTE) riskinin 5 kat arttığı bilinmektedir, bu nedenle cerrahi öncesinde ve sırasında kan sayımları kontrol altına alınmış olmalıdır. Elektif cerrahiden bir hafta önce ve bir hafta sonra HCT <%45 ve trombosit sayısı 450x109/L olması önerilir [22]. Trombofilakside yapılacak cerrahi prosedür için uygun olan rutin önerilere uyulmalıdır [23]. Önceden kanama öyküsü olmadıkça trombosit fonksiyon defekti ya da edinilmiş vWF eksikliği açısından araştırma önerilmez. Sitoredüktif ilaçların yara iyileşmesini geciktirdiği yönündeki bilgiler tartışmalıdır. Acil cerrahilerde kanama/tromboz dengesi gözetilerek operasyon kararı alınmalıdır.

**ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ**

Esansiyel trombositemi (ET), megakaryositlerin proliferasyonu ile dolaşımda trombosit sayısının artmasına yol açan bir MPN’dir. Klasik Ph negatif MPN'lerin en indolen alt grubudur. Genellikle yaşlı erişkinlerin hastalığıdır, ortanca tanı yaşı 55 ila 60’tır. Ancak bazen genç olgular ile de karşılaşılabilmektedir. ET kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. ET'deki yaşam beklentisi, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu popülasyonunkiyle aynı veya sadece biraz daha düşüktür. ET'li hastalarda halsizlik, kaşıntı, gece terlemesi ve kemik ağrısı görülebilir. Ayrıca, hastalarda baş dönmesi, sersemlik, akral parestezi, liveoreticularis ve eritromelalji gibi vazomotor belirtiler de kaydedilmiştir. Hastalarda hafif derecede splenomegali (kosta kenarından <5 cm palpabl), lökositoz ve hafif anemi görülebilmektedir. ET'de tromboz ve/veya kanama komplikasyonları morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. ET’li hastalarda tedavinin amacı bu riskleri azaltmaktır. ET, MF’ye ilerleyebilir ve nadiren akut miyeloid lösemi (AML)'ye dönüşebilir. ET'nin prefibrotik primer miyelofibrozdan (pre-PMF) ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Sürücü mutasyonlardan *JAK2*V617F mutasyonu vakaların yaklaşık yarısında bulunur kalanların çoğunda ise *CALR* ve *MPL* mutasyonları görülmektedir.

**Tanı kriterleri**:

Trombositoz, trombosit sayısının >450x109/L olmasıdır. Persistan trombositoz ise, trombositlerin tekrarlayan kan sayımlarında >450x109/L tespit edilmesidir.

Rutin kan sayımı taramalarının artan kullanımıyla, ET'li hastalarda asemptomatik dönemde tanı konması sıklığı artmıştır. Tanısal çalışmalar arasında reaktif trombositoz nedenlerinin ekarte edilmesi, periferik kanda ET ile ilişkili mutasyonların aranması (*JAK2*V617F mutasyonu bakılması, negatiflik durumunda *CALR* ve takiben *MPL* mutasyonlarının bakılması) yer alır. “Maskeli” PV, PMF (özellikle pre-PMF) ve miyelodisplastik sendrom (MDS)/MPN'yi ekarte etmek ve tanı için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi (KİAB) yapılması zorunludur. KİAB tipik olarak derin lobüle veya hiperlobüle çekirdekleri olan büyük fakat olgun görünen megakaryositleri içerir. Altta yatan herhangi bir fibrozis dışlamak için retikülin boyaması yapılmalıdır; nadiren retikülin liflerinde 1. derece artışla karakterize fibrozis görülebilir [24].

**Tablo 5.** DSÖ tarafından önerilen ET tanı kriterleri (2022) [4].

|  |
| --- |
| Majör Kriterler |
| 1. Trombosit sayısının sürekli olarak ≥450x109/L olması |
| 2. Hiperlobüle çekirdekleri olan büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma ve eritopoezde artış görülmez, çok ender olarak retikülin liflerinde minör artış (1. derece) görülebilir. |
| 3. PV, PMF, *BCR::ABL1* pozitif kronik miyelositik lösemi (KML), MDS veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması,  |
| 4. *JAK2*, *CALR* veya *MPL* mutasyonu varlığı.  |
| Minör Kriter |
| Klonal bir marker varlığı (örneğin anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmamasıdır.  |

Tanı için 4 majör kriterin tamamı veya ilk 3 majör kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.

**Ayırıcı tanı**

Öncelikle trombositozun reaktif nedenleri dışlanmalıdır. Çoğu zaman, altta yatan neden açıktır (postsplenektomi, akut enfeksiyon, kan kaybı, demir eksikliği). PV, PMF, Pre-PMF veya KML gibi diğer MPN'ler, MDS izole 5q delesyonu ve MDS/MPN overlap sendromları trombositozla gelebilir ve ekarte edilmelidir. Ayrıca ailesel esansiyel trombositemi (otozomal dominant kalıtılan nadir bir hastalık) ve trombopoietin gen mutasyonları da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Trombosit sayısındaki artışın boyutu, trombositozun reaktif ve klonal nedenleri arasında ayrım yapmaya yardımcı olmaz. *BCR::ABL1* füzyon geni için test yapılarak KML ekarte edilmelidir. *JAK2*, *MPL* ve *CALR* mutasyonlarının üçünün de negatif olduğu olgularda hastalığın klonal doğasını belirlemek için yeni nesil dizileme ile miyeloid mutasyon paneli tavsiye edilir.

**Tablo 6.** Reaktif trombositoz nedenleri.

|  |
| --- |
| Reaktif trombositozun nedenleri  |
| Akut kan kaybı, akut hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, B12 vitamini eksikliği tedavisi, immün trombositopeni tedavisinden sonra rebound etki, etanolün neden olduğu trombositopeni sonrası rebound etki |
| Malign hastalıklar *Metastatik kanser, lenfoma, miyelosupresif ajanların kullanımını takiben rebound etki* |
| Akut ve kronik inflamatuar hastalıklar *Romatolojik bozukluklar, vaskülitler, enflamatuar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, Kawasaki hastalığı, nefrotik sendrom, POEMS sendromu (osteosklerotik miyelom)* |
| Doku hasarı*Termal yanıklar, miyokardiyal enfarktüs, şiddetli travma, akut pankreatit, ameliyat sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası* |
| Enfeksiyonlar *Kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlar* |
| Egzersiz  |
| Alerjik reaksiyonlar  |
| Fonksiyonel ve cerrahi aspleni |
| İlaç reaksiyonları*Vinkristin, epinefrin, glukokortikoidler, interlökin-1b, all trans retinoik asit, trombopoietin, trombopoietin reseptör agonistleri* |

**Risk Sınıflaması**

PV'de olduğu gibi, ET'nin de ana komplikasyonları tromboz ve kanamadır. Çoğu çalışmada ileri yaş ve önceden tromboz öyküsünün gelecekteki trombotik olayları öngördüğü gösterilmiştir, kardiyovasküler risk faktörleri ise yalnızca bazılarında öngörücü olmuştur. *CALR* mutasyonlu ve üçlü negatif hastalar, *JAK2* ve *MPL* mutasyonlu hastalara kıyasla daha düşük tromboz riskine sahiptir [25, 26]. Trombosit sayısı ET'li hastalarda tromboz riski ile korele değildir. Bazı çalışmalar trombosit sayısı ile trombotik risk arasında ters bir ilişki bulmuştur. Bunun, hastayı daha fazla kanamaya ve trombozdan göreceli korumaya yatkın hale getiren yüksek trombosit sayısı (>1500x109/L) ile edinilmiş von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı olduğu düşünülmektedir. Önceki kanama öyküsü ve aspirin tedavisi kanama için bağımsız risk faktörleridir.

Majör tromboz ile bağımsız olarak ilişkili faktörler, 60 yaşından büyük yaş, kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon ve sigara), geçirilmiş tromboz ve *JAK2*V617F mutasyonunun varlığıdır. Ayrıca lökositozun (>11×109/L), arteriyel tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve erkek cinsiyette venöz tromboz riskinin arttığı gözlenmiştir. Aşırı trombositoz (trombosit sayısı >1500×109/L) bağımsız olarak arteriyel tromboz riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [27]. Bu risk faktörlerini kullanarak, ET'li hastalarda tromboz riskini tahmin etmek için bir prognostik model önerilmiştir (ET tromboz için Uluslararası Prognostik Skor [IPSET tromboz]) [28]. IPSET-tromboz modelinin daha yakın tarihli bir revizyonunda, ET'li hastalar, yaş, tromboz öyküsü ve *JAK2* mutasyonu kullanılarak trombotik riske dayalı olarak çok düşük, düşük, orta ve yüksek olmak üzere dört gruba ayrılmıştır [29]. Aynı hasta grubundan elde edilen veriler, tanı anında ET hastalarının genel sağkalımını tahmin etmeye yönelik bir prognostik skorlama sistemi (IPSET) geliştirmek için de kullanılmıştır. Sağkalım için geliştirilen IPSET skorlamasında, 60 yaş veya üzeri (2 puan), lökosit sayısı 11×109/L veya üzeri (1 puan) ve önceki tromboz öyküsü (1 puan) kriter olarak kullanılmaktadır [30].

**Tablo 7.** ET Tromboz için Uluslararası Prognostik Skor (IPSET) ve IPSET-tromboz [28, 30].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Risk faktörü | IPSET | IPSET-tromboz (IPSET-t) |
| Yaş >60 yıla | 2 | 1 |
| Önceki tromboz | 1 | 2 |
| WBC sayısı ≥11 × 109/L† | 1 |  |
| Kardiyovasküler risk faktörleri |  | 1 |
| JAK2V617F pozitif |  | 2 |
|  |  |  |
| Prognostik Skor (Medyan Sağkalım veya Tromboz Oranı) |
| Düşük  | 0 puan (ulaşılmadı) | <2 puan (%1.03 hasta/yıl) |
| Orta  | 1-2 puan (24,5 y) | 2 puan (%2,35 hasta/yıl) |
| Yüksek  | 3-4 puan (13.8 y) | >2 puan (%3,56 hasta/yıl) |

a≥60 yaş IPSET için 2 puan, >60 yaş IPSET-t için 1 puan. †≥11×109/L IPSET için 1 puan, >11×109/L IPSET-t için 2 puan. Kardiyovasküler risk faktörleri; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara kullanımı.

**Tedavi**

ET tedavisinde birincil amaç trombotik olayların önlenmesidir. Kür sağlayıcı tedavi yoktur. Tedavi hastanın yaşı, *JAK2*V617F mutasyonunun varlığı ve geçirilmiş tromboz öyküsü varlığına göre oluşturulmuş revize IPSET-t trombotik risk skorlaması ve kardiyovasküler risk faktörlerinin (KVRF) varlığına göre planlanır. KVR faktörleri bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır.

**Tablo 8.** Esansiyel trombositemi için revize IPSET-tromboz ve tedavi önerileri [29].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Risk Kategorisi | Tanım  | Önerilen Tedavi |
| Çok düşük  | Yaş ≤60 yıl, *JAK2*V617F mutasyonu (-), Tromboz öyküsü yok | Gözlem, Eğer KVRF varsa düşük doz aspirina |
| Düşük  | Yaş ≤60 yıl, *JAK2*V617F mutasyonu (+), Tromboz öyküsü yok | Düşük doz aspirina, KVR faktörü varsa günde 2 kez düşünülmelidir |
| Orta  | Yaş >60, *JAK2*V617F mutasyonu (-), Tromboz öyküsü yok | Sitoredüktif tedavi ve düşük doz aspirina, Dirençli semptomları olan hastalarda günde iki kez aspirin düşünülebilir |
| Yüksek  | Yaş >60 *JAK2*V617F mutasyonu (+), veya tromboz öyküsü var | Sitoredüktif tedavi ve düşük doz aspirina |

aAspirin aşırı trombositozu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, öncelikle edinilmiş von Willebrand hastalığını ekarte edilmesi gerekir. KVR: Kardiyovasküler risk faktörleri; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara kullanımı,

Düşük doz aspirinin ET'de mikrovasküler bozuklukların hafifletilmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir. ET' de aspirin tedavisi ile ilgili olarak, son raporlar günde iki kez aspirinin günde bir kez dozlamadan daha iyi etki edebileceğini düşündürmektedir. Günde tek doz aspirin kullanımıyla semptomatik düzelme olmayan ya da yüksek arter tromboz riski olanlarda çift doz aspirin kullanılabilir [31, 32].

**Sitoredüktif Tedavi**

**Birinci sıra tedavi**: Hidroksiüre veya IFN-α seçilebilir. IFN-α’nın *JAK2* allel yükünde azalmaya neden olduğu ve *CALR* pozitif ET’lerde daha iyi yanıtlı olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle genç hastalarda hekim tercihine ve ödeme koşullarına bağlı olarak 1. sıra tedavi olarak düşünülebilir.

**İkinci sıra tedavi:** Daha önceden kullanılmayan ajana geçilir (Hidroksiüre kullanılmışsa IFN-α, IFN-α kullanılmışsa hidroksiüre gibi) veya anagrelid başlanabilir [8-12].

**Üçüncü sıra tedavi:** Yaşlı hastalarda busulfan kullanılabilir. Tüm seçeneklere dirençli ya da anemi nedeniyle doz ayarlaması yapılamayan hastalarda Hidroksiüre + Anagrelid kombinasyonu bir seçenek olabilir. Tüm tedavilere yanıtsızlık durumunda ruksolitinib alternatif tedavi olarak seçilebilir ya da platelet aferezisi yapılması düşünülebilir.

**Takip**

Tanı sırasında çok düşük riskli veya düşük riskli, sitoredüktif tedavi endikasyonu olmayan hastalar 3-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Takiplerde sitoredüktif tedavi endikasyonu (yeni gelişen tromboembolik olay, edinilmiş vWH, hastalık ilişkili kanama, ilerleyici veya semptomatik splenomegali ve aspirin cevapsız vazomotor semptomlar) olup olmadığı değerlendirilmeli ve MF ve AML’ye dönüşüm yönünden periferik yayma incelemesi yapılmalıdır.

Tanı sırasında sitoredüktif tedavi endikasyonu olan veya daha sonra sitoredüktif tedavi başlanan hastaların takibinde ise klinik olarak yakın takip gerektirmiyor ise 3-6 ayda bir ilaç yan etkisi, takipte yeni gelişen tromboembolik olay, edinilmiş vWH, takipte gelişen trombositoz, hastalık ilişkili kanama, yanıt ve hastalık progresyonu yönünden değerlendirilmelidir. Yanıtlı hastalarda mevcut tedavinin devamı yönünde yanıt kaybı veya uygun doza rağmen yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda ise sitoredüktif tedavinin değiştirilmesi yönünde karar verilir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı ve olası ilaç yan etkileri göz önüne alınmalıdır.

**ET tedaviye yanıt kriterleri [19]:**

A) Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi),

B) Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği, en az 12 hafta süreyle trombosit sayısının 400x10⁹/L’den, lökosit sayısının 10x109/L’den küçük olması, lökoeritroblastozisin olmaması,

C) İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olayların yokluğu,

D) Kemik iliğinde histolojik yanıt olması, megakaryosit hiperplazisinin kaybolması ve 1. dereceden fazla retikülin fibrozisin olmaması

Tam yanıt; A, B, C, D kriterlerinin tamamının bulunması

Kısmi yanıt; A, B, C kriterlerinin bulunması, D’nin karşılanmaması

Yanıtsız; Kısmi yanıtı sağlamayan herhangi bir yanıt

İlerleyici hastalık; PV, Post-ET MF, MDS veya akut lösemiye dönüşüm

**ET Tedavisinde Özel Durumlar**

**Tromboz:**

Aktif trombozu olan hastalarda klinik olarak uygun antikoagülan tedavinin (örn. DMAH, oral antikoagülan (varfarin)) kullanılması önerilir. Aspirin artı antikoagülasyon, riskleri ve faydaları vaka bazında bireyselleştirilerek kullanılmalıdır. PV veya ET'li hastalarda antitrombosit tedavi olsun veya olmasın antikoagülasyonun seçimine veya uygun süresine rehberlik edecek veri yoktur. Aspirin ile kombinasyon halinde antikoagülan tedavi kullanımı, tek başına aspirine kıyasla kanama riskinde artış ile ilişkilidir. Antikoagülan tedavinin süresi, trombotik olayın ciddiyetine (örn. abdominal ven trombozu ve derin ven trombozu), hastalık kontrolünün derecesine ve antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra nüks olasılığına bağlıdır. Daha önce yapılmadıysa sitoredüktif tedavi ihtiyacını değerlendirmek ve gerekirse sitoredüktif tedaviyi başlatmak gerekmektedir. Yetersiz yanıt varlığında, tedavinin yoğunlaştırılması veya alternatif bir ajana geçilmesi önerilmektedir. Akut, yaşamı tehdit eden tromboz veya şiddetli kanama ile başvuran ET'li hastalarda trombositaferez endike olabilir. Yönetim kolaylığı ve hasta konforu, direkt oral antikoagülan (DOAK)'ların vitamin K antagonistlerine göre avantajları bulunmaktadır. Ancak MPN'li hastalarda DOAK kullanımına ilişkin daha fazla hasta içeren ve daha uzun takip süresi içeren prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla yüksek kalitede veriler elde edilinceye kadar bireyselleştirilmiş bir yaklaşım getirilmesi uygun olacaktır [33].

**Kanama:**

Kanamaya neden olabilecek diğer nedenler öncelikle ekarte edilmelidir. Kanama kontrol altına alınana kadar antiagregan tedavi kullanılmamalıdır. Trombosit sayısını optimize etmek için uygun sitoredüktif tedavinin kullanımı veya değişimi bu aşamada düşünülebilir. Yüksek riskli cerrahi prosedürler geçirecek hastalar ve trombosit sayısı yüksek ve/veya splenomegali veya açıklanamayan kanaması olan hastalarda edinilmiş vWH ve/veya diğer koagülopatileri değerlendirmek için pıhtılaşma testleri önerilir. Beklenmeyen gastrointestinal kanamalarda, özellikle splenomegali, portal hipertansiyon ve gastrik varisi olan hastalarda, gastroenteroloji konsültasyonu (endoskopik değerlendirme için) önerilir.

**Aşırı trombositozun yönetimi (Trombosit sayısı >1500x109/L):**

Edinilmiş vWH’a ikincil kanama riski nedeniyle aspirinden kaçınılmalıdır. Trombosit sayısını düşürmek ve kanama riskini azaltmak için özellikle kanama olduğunda sitoredüktif ajanların kullanımı önerilmektedir. Aşırı trombositoz edinilmiş VWH gelişmemiş hastalarda, sitoredüktif tedavi endikasyonu olmamakla birlikte sebat eden aşırı trombositozda sitoredüktif tedavi başlanmasını öneren görüşlerde mevcuttur. ET hastalarında yapılan çalışmalarda, CALR mutasyonu olanların trombosit sayısının daha yüksek olduğunu göstermiştir [34].

**Cerrahi:**

Cerrahi öncesi, perioperatif ve postoperatif dönemde hastaya multidisipliner bir yaklaşım gösterilmelidir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene (örn. kanama ve tromboz öyküsünün gözden geçirilmesi, ilaç listesi) önerilir. ET'li hastalar, optimal yönetime rağmen kanama açısından yüksek risk altındadır. Cerrahi prosedürün (örn. ortopedik ve kardiyovasküler cerrahi) trombotik ve kanama riski, elektif cerrahi öncesinde kuvvetle düşünülmelidir. Elektif cerrahi (özellikle ortopedik ameliyatlar veya uzun süreli immobilizasyon ile ilişkili herhangi bir cerrahi prosedür için) uygulanmadan önce uygun antikoagülan profilaksisi ve sitoredüktif tedavi kullanılarak tromboz ve kanama riski iyi kontrol edilmelidir.

Cerrahi venöz tromboembolizm (VTE) için yüksek risk ile ilişkiliyse (örn. kanser cerrahisi, splenektomi, ortopedik ve kardiyovasküler cerrahi), DMAH ile uzun süreli profilaksi düşünülmelidir. Vasküler cerrahi sonrası aspirin ile profilaksi düşünülebilir. Aspirin cerrahi işlemden bir hafta önce kesilmeli ve ameliyattan 24 saat sonra veya kanama riskine göre kabul edilebilir görüldüğünde yeniden başlanmalıdır. Antikoagülan tedavi yarılanma ömrüne/ajan tipine göre ameliyattan önce kesilmeli ve ameliyattan sonra kanama riskine bağlı olarak kabul edilebilir görüldüğünde yeniden başlatılmalıdır. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, perioperatif dönem boyunca sitoredüktif tedaviye devam edilebilir.

**Gebelik:**

Gebelik öncesi görüşme ile standart risk ve yüksek riskli gebe ayrımı kadın doğum uzmanı tarafından yapılması önerilir. Hidroksiüre gebelik ya da gebelik beklentisi durumunda kesilmelidir. Hamilelik sırasında sitoredüktif tedavi gerekiyorsa, peginterferon alfa-2a düşünülebilir. Sitoredüktif tedavi için en önemli endikasyonlar, önceden gebelik kaybı veya komplikasyonları (preeklampsi vs) ve kontrolsüz lökositoz/trombositoz olanları içerir. Peginterferon alfa-2a'nın (risk kategorisi C) gebelikte kullanımını belirlemek için yeterli veri bulunmamaktadır. Sadece yararları fetüs için potansiyel riskten ağır basıyorsa kullanılmalıdır. Emziren kadınlarda direkt oral antikoagülanlardan kaçınılmalıdır. Fraksiyone olmayan heparin, DMAH, varfarin ve fondaparinuks, antikoagülasyon gerektiren ve emziren kadınlarda güvenli seçeneklerdir. Hidroksiüre anne sütüne geçer ve emziren kadınlarda kaçınılmalıdır.

Yüksek riskli gebeliklerdegünlük düşük doz aspirin, gebelik boyunca ve doğum sonrası 6 hafta boyunca profilaktik DMAH ve interferon veya peginterferon alfa-2a ile sitoredüktif tedavi önerilir.

Standart riskli gebeliklerdegebelik boyunca günlük olarak düşük doz aspirin ve doğum sonrası ilk 6 hafta boyunca (hastaya özgü kontrendikasyonlar yoksa) tek başına profilaktik DMAH alması önerilir. Gebelikten önce düşük doz aspirin alıyorlarsa, doğum sonrası DMAH tedavisi tamamlandıktan sonra düşük doz aspirin tedavisine devam edilebilir.

**Kaynaklar:**

1. Tefferi, A. and T. Barbui, *Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management.* Am J Hematol, 2020. **95**(12): p. 1599-1613.

2. Wong, W.J. and O. Pozdnyakova, *Myeloproliferative neoplasms: Diagnostic workup of the cythemic patient.* Int J Lab Hematol, 2019. **41 Suppl 1**: p. 142-150.

3. McMullin, M.F., et al., *A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline.* Br J Haematol, 2019. **184**(2): p. 176-191.

4. Khoury, J.D., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1703-1719.

5. Marchioli, R., et al., *Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera.* N Engl J Med, 2013. **368**(1): p. 22-33.

6. Marchetti, M., et al., *Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations.* Lancet Haematol, 2022. **9**(4): p. e301-e311.

7. Carobbio, A., et al., *Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis.* Blood Adv, 2019. **3**(11): p. 1729-1737.

8. Tefferi, A., A.M. Vannucchi, and T. Barbui, *Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views.* Leukemia, 2021. **35**(12): p. 3339-3351.

9. Tefferi, A. and R. Fonseca, *Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus.* Blood, 2002. **99**(7): p. 2627.

10. Pardanani, A., et al., *JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations.* Leukemia, 2011. **25**(2): p. 218-25.

11. Muller, E.W., et al., *Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera.* Br J Haematol, 1995. **89**(2): p. 313-8.

12. Baldo, A., et al., *Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera.* Br J Dermatol, 2002. **147**(5): p. 979-81.

13. Kiladjian, J.J., et al., *Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera.* Blood, 2008. **112**(8): p. 3065-72.

14. Quintás-Cardama, A., et al., *Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera.* J Clin Oncol, 2009. **27**(32): p. 5418-24.

15. Masarova, L., et al., *Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial.* Lancet Haematol, 2017. **4**(4): p. e165-e175.

16. Gisslinger, H., et al., *Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study.* Lancet Haematol, 2020. **7**(3): p. e196-e208.

17. Vannucchi, A.M., et al., *Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera.* N Engl J Med, 2015. **372**(5): p. 426-35.

18. Vannucchi, A.M., et al., *Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v85-99.

19. Barosi, G., et al., *Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project.* Blood, 2013. **121**(23): p. 4778-81.

20. Raman, I., et al., *Management of hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera.* Leuk Lymphoma, 2021. **62**(10): p. 2310-2319.

21. Alvarez-Larran, A., et al., *Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera.* Blood, 2012. **119**(6): p. 1363-9.

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

23. McMullin, M.F.F., 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. **184**(2): p. 161-175.

24. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.* Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.

25. Rumi, E., et al., *JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **123**(10): p. 1544-1551.

26. Tefferi, A., et al., *Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia.* Leukemia, 2014. **28**(12): p. 2300-2303.

27. Carobbio, A., et al., *Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **117**(22): p. 5857-5859.

28. Barbui, T., et al., *Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis).* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(26): p. 5128-5133.

29. Barbui, T., et al., *Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia.* Blood, 2015. **126**(23): p. 4055.

30. Passamonti, F., 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, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(6): p. 1197-1201.

31. Michiels, J.J., et al., *Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia.* Platelets, 2006. **17**(8): p. 528-44.

32. Pascale, S., et al., *Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target.* Blood, 2012. **119**(15): p. 3595-603.

33. Baysal, M., M. Bayrak, and A.E. Eskazan, *Current evidence on the use of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasm: a systematic review.* Expert Rev Hematol, 2023. **16**(2): p. 131-140.

34. Nangalia, J., et al., *Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2.* N Engl J Med, 2013. **369**(25): p. 2391-2405.