

Polisitemia vera

Prof Dr Zahit Bolaman

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD, Aydın

Polisitemia vera (PV) ilk kez 1892 yılında Vaquez tarafından tanımlanan klonal, kronik, progressif bir myeloproliferatif hastalıktır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Eritrositlerde ve total kan volümünde mutlak artış ile karakterizedir. Sıklıkla lökositoz, trombositoz ve splenomegali mevcuttur (1). Kemik iliği hipersellüler olup eritroid, myeloid ve megakaryositer seride hiperplazi bulunur. PV'da eritrosit ve trombositlerin aşırı yapımı kontrol altına alınabilirse uzun süreli yaşam elde edilebilir. Bu yönü ile diğer hematolojik malign hastalıklardan farklılık gösterir. Hastalık başlangıç döneminde asemptomatik olabilir. Bu durumda tanı; tesadüf olarak saptanan splenomegali, eritrositoz, trombositoz veya tromboz araştırılması sonucunda koyulur. PV'lı hastaların büyük kısmında yıllar sonra flebotomi veya kemoterapinin gerekmediği inaktif faz gelişir. Bazı hastalarda ise postpolisitemik myeloid metaplazi (PPMM) ve akut myeloid leukemia (AML) dönüşüm olmaktadır (2).

Tablo 1: Mutlak eritrositozda sınıflama

Primer eritrositoz
Konjenital
Eritropoietin reseptöründe farklılaşma
Akkiz
Polisitemia vera
Sekonder eritrositoz
Konjenital
Hemoglobine karşı oksijen affinitesi
Düşük 2,3-DPG düzeyi
Otonom eritropoietin yapımı
Akkiz
Yüksek yerde yaşama
Siyanotik kalp hastalığı
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Sigara
Renal hastalık (tm, kist, hidronefroz)
Endokrin hastalıklar (Adrenal tm)
Tümör (hemanjioblastom, uterin fibroid, Bronş kanseri)
Karaciğer (hepatom, siroz, hepatit)
İdiopatik eritrositoz

Azalmış sıvı alınımları veya kaybedilmesi sonrasında plazma miktarında azalma sonucunda oluşabilen eritrositoz tablosuna rölatif eritrositoz denilmektedir. Mutlak eritrositozda eritrosit kitlesinde artış mevcuttur. Mutlak eritrositoz kan hematopoietik progenitör hücrelerde intrinsek bir defekte bağlı olarak primer veya eritropoietin gibi ekstrinsek uyanılara bağlı olarak oluşan sekonder eritrositoz olarak ikiye ayrılır. Primer eritrositozların prototipi akkiz olarak oluşan PV'dır. Eritropoietin reseptöründe konjenital germline mutasyon sonucu oluşan primer eritrositoz klinik ve laboratuvar olarak PV'dan tamamen farklı bir antitedir. Sekonder eritrositoz ise konjenital olarak hemoglobine karşı oksijen affinitesinde azalma, 2,3 DPG düzeyinin düşük olması ve otonom eritro-

poietin yapımı yanında akkiz olarak kardiyopulmoner şantlar ve oksijen basıncında düşme, sigara gibi sebeplere bağlı olarak hipoksinin uyardığı eritropoietin salgılanımı ile adrenal tümörü, bronş ve uterus kanseri, hepatom ve kronik karaciğer hastalığında eritropoietinin uygunsuz salgılanımı sonucunda oluşur. İdiopatik eritrositozda eritrosit kitlesinde artış olmasına rağmen PV çalışma gurubu için önerilen diğer tanı kriterleri bulunmaz. Bazan eritrositoz yerine polisitemi kelimesi kullanılmaktadır (1-3).

EPİDEMİYOLOJİ

PV'nın insidensi Avrupa ve Amerika da 5-17/milyondur. Hastalık özellikle yahudi toplumunda sık japondalarda ise daha az görülmektedir. Toplumdaki hastalık oranındaki farklılık; hastalığın biyogenezinde çevresel veya genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (3). Japonya da atom bombasından 10-20 yıl sonra PV insidensinde artma saptanması nükleer radyoaktivitenin hastalığı indükleyebileceğini işaret etmektedir. Petrol rafineleri ve kimyasal madde imalathanelerinde çalışanlarda da insidensinin arttığına dair bilgiler mevcuttur. PV'lı hastalarda familial birliktelik rapor edilmiştir. Hastalığın genetik geçişine ait bilgiler primer familial konjenital polisiteminin tanımlanması ile daha iyi anlaşılmıştır. Primer familial konjenital polisitemi otozomal dominant geçiş gösteren izole bir eritrositozdur. Hastalık doğumla beraber kendini gösterir ve eritropoietin reseptörünün 8. ekzon'unda mutasyonlar bulunur. PV sıklıkla 60 yaşın üzerinde gözlenir, 40 yaş altında ise oldukça nadirdir. Kadın/erkek oranı 1.2 dir (4,5).

HÜCRESEL ve GENETİK PATOLOJİ

PV transforme multipotent kök hücresinin klonal artmasından meydana gelir. Hastalarda kemik iliğinde hiperplazi mevcut olup eritropoez 2-3 kat artmıştır. Ayrıca granülosit ve trombosit yapımında da artma bulunur. Kandaki şekilli elemanların tümünde olan bu artış hastalığın pluripotent stem hücre düzeyinde bozukluk olduğunu desteklemektedir.

Klonalite: X kromozomu inaktivasyon çalışmaları birçok hematolojik malignansinin patogenezinin anlaşılmasında önemini sürdürmektedir. Bu yöntem ile herhangi bir genetik veya sitogenetik belirteç'e gerek olmaksızın klonalitenin değerlendirilmesi mümkündür. Lyon hipotezine göre dişi embriyogenezi sırasında farklı hücrelerde X kromozomlarından bir tanesi rastgele olarak inaktive edilir. Kalıtımla geçen bu özellik sayesinde erişkin bir dişide X kromozom inaktivasyonuna göre mozaik bir yapı oluşur. X kromozom yapısı incelenirken X kromozomundaki bir genin RNA ve protein düzeyinin ölçümü yada DNA metilizasyon yöntemi kullanılabilir. PV da klonalite ile ilgili orijinal çalışmalarda farklı protein ürünlerinin elde edilebilmesine olanak veren glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G1-6-PD) genindeki poliformizm kullanılmaktadır. Hastalarda eritrosit, trombosit, granülosit ve kemik iliğinden elde edilen (buffy coat) hücrelerde tek bir al-

lel'in; buna karşılık deri ve kemik iliği fibroblastlarında her iki allel'in glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (Gl-6-PD) gen poliformizmini ekspresse ettiği gösterilmiştir. Bu durum PV'nın multipotent hemopoietik kök hücrelerinin ardışık klonal genişlemesi ve transformasyonundan gelişmesini yansıtmaktadır. PV'lı hastaların %90'ın kan hücrelerinde çarpık X-inaktivasyon paterni bulunmaktadır. Granülositlerde klonal ve T lenfositlerde poliklonalitenin saptanması PV'lı hastaların çoğunda X-inaktivasyon paterninin tanınması olarak kullanılmasına izin vermiştir. Ancak çarpık X-inaktivasyon paterninin myeloproliferatif hastalıkların ileri yaş grubunda görülmesi yanında ileri yaş gurubunda kök hücre sayısında azalma olması X-inaktivasyon paterninin daha geniş olarak kullanılmasını engellemektedir (7,8).

Sitogenetik: PV'da çok sayıda kromozomal anormallik mevcut ise de bunların hiçbirisi kronik myeloid leukemiadaki gibi patognomonik değildir. En sık gözlenen sitogenetik anormallik 20. kromozomun uzun kolundaki delesyondur (%8.5). Trizomi 8 ve 9 (%6) olağandır. PV'daki diğer kromozom anormallikleri 7. veya 13. kromozomun kısa kolunda delesyon (%3); 5 ve 7. kromozomda delesyon veya monozomidir (%3-4). Özellikle myelosupressif tedavi altında olan hastalarda kromozom anormallikleri daha sıktır (%45 ve karşılık %15). Bu durum tedavinin lökomojenik etkisi veya hastalığın progresyonu (bu yüzden tedavi almak gerekebilir) ile ilişkili olabilir. Hastalık başladıktan 10 yıl sonra kromozom anormallikleri hastaların %80'inden fazlasında gözlenmektedir (1,9).

Hemopoietik progenitörler ve ileti sistemi: 1974 yılında PV'lı hastaların kemik iliği kültürüne eritropoietin eklemesizin eritroid koloniler veya eritropoietinden bağımsız BFU-E elde edilebilmiştir. Eritropoietin olmadan BFU-E kolonilerinin büyümesi bu sitokine tamamen bağımsızlığı veya kültür reagentlerinde minimum miktarda bulunan Eritropoietine hipersensivite sebebi ile olabilir. Normal insanlarda da eritropoietin-bağımsız kolonilerin varlığı gözlenebilir. Hücre kültür çalışmaları 1-PV'lı hastalarda kök hücre faktörü (SCF), interlökin-3 (IL-3), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve insüline benzer büyüme faktörü (ILGF)'e olan hipersensiviteyi; 2-Myeloid ve megakaryositik öncü hücrelerin anormal büyüme paterni gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular PV'daki akkiz genetik lezyonlar ile uyumlu olup eritropoietin ileti sistemine özgü olmadığını ve yönlendirilmiş öncü hücrelerin etkilendiğini işaret etmektedir. Ayrıca PV'lı hastalarda eritropoietin düzeyi ile anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyi arasında tam olarak açığa kavuşmamış ilişki söz konusudur. (10,11). PV da farklı sayıda hücre işaret-ileti sistemi incelenmiştir. Eritropoietin reseptör incelemelerinde primer familial ve konjenital polisitemili hastalarda sitoplazmik domainede farklılaşma saptanmıştır. IGF-1 reseptörü incelenmesinde tirozin fosforilazasyonunun arttığı, trombopoietin reseptörünün ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiş ise de bunların patolojik önemi tam olarak bilinmemektedir. Multipl sitokinlere karşı PV öncü hücrelerinin hipersensivitesi farklı hücre reseptörlerinin ortak ileti sisteminde bir eksiklik olduğunu desteklemektedir. PV'lı hastalarda diğer myeloproliferatif hastalıklara göre Bcl-x ekspresyonundaki artma sebebiyle apoptozda azalma olduğu rapor edilmiştir (12,13).

PATOGENEZ

PV'lı hastalarda en sık mortalite sebebi artmış eritrosit kitlesinin direk sonucu olan vasküler trombozdu. Trombositoz ve trombositlerdeki kalite bozukluğu vasküler tromboza katkıda bulunur. Trombotik olaylar özellikle 70 yaş üzerinde-

ki hastalarda gözlenmektedir. Bu sebeple tromboz ve yaş arasındaki ilişki mortaliteye katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı serilerde 40 yaş altındaki PV'lı genç hastalarda da tromboz gelişim oranı oldukça yüksektir. Bu sebeple daha evvelce var olan atherosklerotik hastalığın varlığı PV'lı hastalarda tromboz gelişiminden sorumlu tek faktör olarak değerlendirilemez. Bazı yazarlar bu hastalarda trombotik olayların artma insidensi üzerine sigara içimini ikincil etken faktör olarak değerlendirmektedir (4,14). Hastalıkta temel hemoreolojik anormallik kan viskozitesindeki artmadır. Trombotik olayların gelişimi ve hematokrit seviyesi arasında yakın ilişki vardır. Hematokrit seviyesi %53-62 arasında olan hastalarda flebotomi ile düzeltebilen serebral kan akımında azalma mevcuttur. Bazı hastalarda hematokrit seviyesi normal olmasına rağmen hala kan viskozitesinde yükseklik saptanmaktadır. Bu sebeple PV'lı hastalarda kan viskozitesinden sorumlu tek faktör olarak hematokrit düzeyi görülmemektedir Polisitemik konumda eritrositler ve trombositler arasında hücreler arası etkileşim trombositlerin damar duvarına göç etmesine yol açabilir ve hematokrit yükseklığının artırdığı kan viskozitesi periferik vasküler direnci artırarak organlara kan gitmesinde azalmaya neden olabilir (15). Polisitemili hastaların hemen tümünde olan demir eksikliği anemisinin sebep olduğu eritrositlerdeki azalmış deformite arteriolar subendoteliuma adherensi arasında ilişki mevcuttur. Trombositoz ve trombositlerdeki kalitatif bozukluklar tromboz gelişimine katkıda bulunur. Bu hastalarda idrar ve plazmada artmış bulunan tromboksan düzeyi trombosit aktivasyonun göstergesidir. Düşük doz aspirin kullanılması ile tromboksan düzeyinin azalmasına bağlı olduğu kabul edilen klinik yarar elde edilmiştir. PV'lı hastalarda trombotik komplikasyonlar yanında kanamaya eğilim de bulunabilir. Bunun nedenleri invitro trombosit agregasyonunun da bozulma, akkiz depo havuz (stroage pool) ve trombosit membran defekti, trombosit reaktivitesinde ve plazma tromboglobulin seviyesinde artma ile trombosit yaşam süresinde kısalmadır. Ancak belirtmek gerekir ki trombosit sayı ve fonksiyonu ile hemoraji ve tromboz arasında aşikar bir klinik ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. PV'lı hastaların %50-60'ında bulunan yüksek lökosit sayısı da mikrosirkulasyonu olumsuz etkilemektedir.

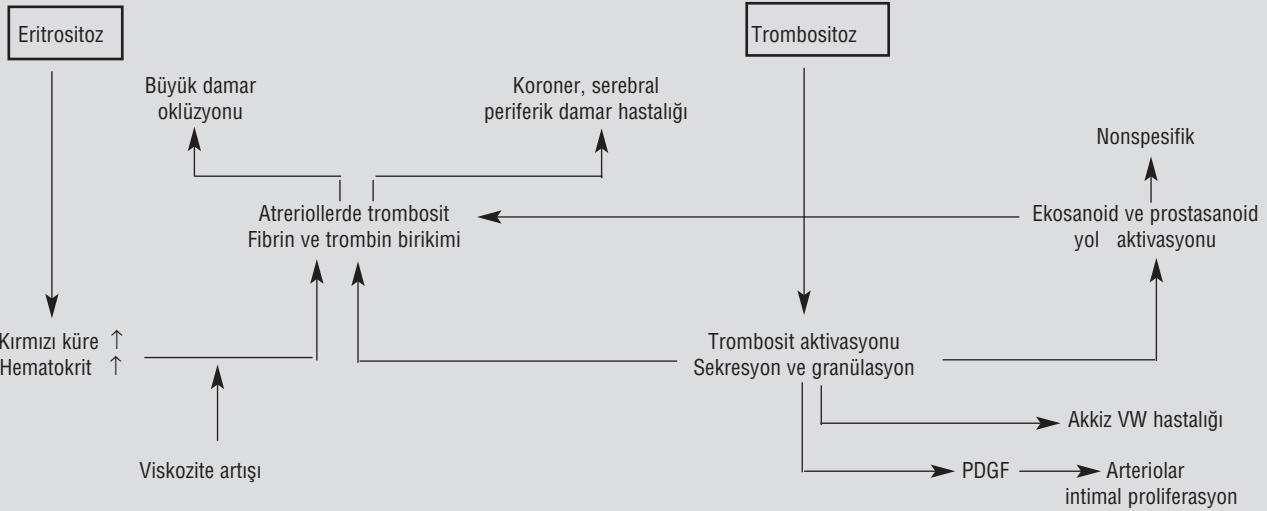
PV'lı hastalarda majör morbidite ve mortalite sebebi hastalığın polisitemik fazdan postpolisitemik myeloid metaplazi (PPMM) fazı geçme veya akut lösemiye dönüşmesidir. PPMM; sitopeni, myelofibrozis ve ekstremitaller hematopoez ile karakterizedir. Bu dönüşüm esnasında trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) rol oynayabilir. Bazı yazarlar PV tedavisinde kullanılan P32 ve alkilyeyici ajanların akut leukemia dönüşümü artırdığını rapor etmektedir (4,16).

KLİNİK BELİRTİLER

PV'lı hastalardaki semptomlar kan volümündeki artma ve kan viskozitesi ile ilişkili olarak kan akımındaki yavaşlamanın sonucunda meydana gelir. Halsizlik, baş ağrısı, sersemlik hissi, kaşıntı, terleme, görme bozukluğu, parestezi, epigastriumda dolgunluk ve kilo kaybı başlıca semptomlardır. Deri ve müköz membran kanamaları nadirdir. Başvuru anında hastaların %10'unda kilo kaybı olup sekonder hipermetabolizmanın bir sonucudur. Hiperproliferatif kemik iliği sonucu oluşan hiperürisemi artropati şeklinde kendini gösterebilir.

Deri ve müköz membranlar: Yüz görünümü kırmızı, konjunktivalar plethorikdir. Kırmızılık güneş yanığına benzer, hafif siyanoz mevcuttur. Dudak, yanak, burun, kulak ve ense de kırmızılık bulunur. Ancak gövde derisinde renk

Şekil 1: PV'da tromboz ve hemoraji patofizyolojisi



değişiklikleri belirgin değildir. Özellikle yüzde derideki kapillerler genişlemiştir. Ekstremitelerin uç kısımlarındaki renk değişikliği proksimale göre daha belirgindir; siyanotik görünümde olabilir. Bu özellikler PV'a özgü olmayıp sekonder polisitemilerde de gözlenebilir. Özellikle sıcak ile ortaya çıkan ve soğukla azalan parmaklardaki yanma duygusu şeklinde olan eritromelalji olağandır. Eritromelaljinin flebotomiye cevap vermemesi sebebi ile trombositlerdeki araşnodik metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Raynaud fenomeni varlığı nadirdir. PV ülserasyonla beraber veya ülserasyon olmaksızın parmaklarda iske mi oluşturan hastalıkların başında gelir. İske miye bağlı olan ağrı duygusu genellikle geceleri daha fazladır. Hastaların %50'inden fazlasında yaygın kaşıntı olmaktadır. Genellikle bir duş veya banyodan sonra kendini göstermesi sebebi ile akuojenik pruritus olarak adlandırılır. Hastalık şiddeti ve kaşıntı arasında ilişki yoktur. Hastaların 1/5'inde tedavi ile kan volümü normale getirilmesine rağmen kaşıntı devam eder. Kaşıntının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki histamin düzeyi ve deride mast hücre sayısı ve demir eksikliği anemisi ile ilişki araştırılmıştır (1,2). Antihistaminiklere yanıtın iyi olmaması PV'lı hastalarda kaşıntının histamin metabolizması dışında faktör-

lerin rol oynadığını düşündürmektedir. Hemorajik komplikasyonlar %2-10 oranında gözlenir. Ekimoz, epistaksis, dişeti kanaması doğaldır. Akkiz von-willebrand hastalığı gelişebilir (şekil 1). Deride kahverengi-siyah pigmentasyon gözlenebilir. Deride kuruma, egzama, akneiform veya ürtikarial değişiklikler; akne roze, akne ürtikata, ürtiker pigmentoza ve lekuemia kutis'e benzer deri döküntüleri oluşabilir, Vezikal, vaginal ve uterinal kanama gözlenebilir (17,18).

Kardiyovasküler sistem: Hastalarda kardiyak semptomlar ön planda değildir. Dolaşımdaki dakika kan volümü azalmıştır. Kardiyak atım normaldir. Hastalarda kısmen yüksek oranda gözlenen iskemik kalp hastalığının PV ile ilişkisi tam olarak belirlenememiştir. Eko ile aort ve mitral valv lezyonları (kalınlaşma ve vejetasyon) hastaların 3/4'ünde gözlenir. Ayrıca tromboembolik olayların neticesinde oluşan pulmoner hipertansiyon ile ilgili değişiklikler saptanabilir. Hastaların yarısında arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar mevcuttur (2). Aort oklüzyonu nadiren oluşabilir. Fatal seyredebilir. Fatal seyreden trombo-embolilerin büyük kısmı arteriyel kaynaklıdır. Venöz sistemle ilgili olarak varikozit ve flebit gözlenebilir. Hastaların periferik arterlerinde kalınlaşma bulunabilir. Koroner tromboz, oklüzyon olmaksızın kladu-

Tablo 2. PV'lı 1213 hastada fatal and non-fatal trombotik olaylar (n=254) (2)

Komplikasyon tipi	Non-fatal olaylar no (%)	Fatal olaylar no (%)
Arteriyel tromboz	101 (50.5)	44 (81.5)
Myokard enfarktüsü	28 (14.0)	27 (50.0)
İskemik inme	19 (9.5)	17 (31.5)
Geçici iskemik atak	39 (19.5)	-
Periferik arteriyel tromboz	15 (7.5)	-
Venöz tromboembolizm	77 (38.5)	10 (18.5)
Derin ven trombozu	35 (17.5)	-
Yüzeyel tromboflebit	37 (18.5)	-
Bilinmeyen	5 (2.5)	-
Bilinmeyen	22 (11.0)	-
Toplam	200 (100)	54 (100)

kasyo, gangrenle beraber olan arteriyel oklüzyon, akropares-tezi, tromboanjitis obliterans tanımlanmıştır. PV'lı hastalar-daki hipertansiyon artmış kan viskozitesinin bir sonucudur. Herhangi bir sebeple cerrahi işlem geçirmek zorunda olan kontrolsüz eritrositozu olan PV'lı hastalarda tromboz ve em-boli insidensi çok yüksektir. Bu hastaların mutlaka cerrahi iş-lem öncesi eritrositozları kontrol altına alınmalıdır (2,4,17,19).

Gastrointestinal sistem: Hastaların 2/3'ünde splenome-gali mevcuttur. Splenomegali genellikle sert ve düz kenarlı-dır. Bazan kasığa kadar büyüyebilir. Splenomegali karında dolgunluk, erken doyma hissi şeklinde kendini gösterebilir. Splenomegalisi olan hastalarda ani ortaya çıkan şiddetli ağ-rı-larda splenik enfarktüs düşünülmalıdır. Bu takdirde dalak lojunda frotman duyulabilir. PV'lı bazı hastalarda karında şişkinlik, susama hissi ve kabızlık olabilir. Bu hastalarda pep-tik ülser (%16 duodenal ülser, %7gastrik ülser), gastrointesti-nal sistem kanaması ve mezenterik damarlarda tromboz ge-lişme insidensi yüksektir. Hastalarda gözlenen gastrointesti-nal kanamalar genellikle kullanılan antiinflamatuvar ilaç ve düşük doz aspirin kullanımı ile ilgilidir. Hepatosplenome-gali, asit ve ödem ile karakterize olan ve vena kava inferior veya vena hepatica trombozuna bağlı Budd-Chiari sendromu gelişebilir (1,4,17).

Sinir sistemi: Hastaların %60-80'inde sinir sistemi ile il-gili semptomlar mevcuttur. Baş ağrısı en sık olan semptom-dur. Baş ağrısı, sersemlik hissi, baş dönmesi, uykusuzluk, gör-me bozukluğu, parestezi, tinnitus ve nadiren meniere sendromu kan viskozite artışı ve azalmış kan akımının sonu-cudur. Görme bozukluğu diplopi, skotom, göz kaslarında za-fiyet şeklinde kendini gösterebilir. Göz dibi muayenesinde damarlarda dolgunluk, kıvrımlaşma ve çap düzensizliği yan-ında venlerde koyu pembe görünüm olabilir. Papil ödemi ve retinal arterde tromboz gelişebilir. Ekstremitelerde karın-calanma ve uyuşma hissi duyulabilir. Serebral enfarktüs ve kanama, geçici iskemik atak, demans, konfüzyon, koreik sendrom gözlenebilir. Serebrospinal sıvı basıncında artma saptanabilir. Ekstremitelerde ortaya çıkan ağrı hiperplastik kemik iliği ile ilişkilidir. Santral sinir sistemine ait semptom-lar genellikle hematokrit seviyesi 0.53 ve 0.62 arasında olan hastalarda gerçekleşmektedir (4,17,20).

Respiratuvar sistem: Egzersiz dispnesi olağandır. PV'lı hastalarda akciğer radyogramında vaskülerite de artma göz-lenir. Kan viskozitesinin oksijenizasyonu engellememesi se-bebiyle oksijen saturasyonu normaldir. Yineleyen akciğer tromboembolizmi sebebi ile ventilasyon-perfüzyon sintigra-fisinde farklılık bulunabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişme olasılığı yüksektir (17,19).

Postpolisitemik myeloid metaplazi (PPMM): Genellikle PV teşhisi konulduktan 10 yıl sonra hastaların %5-50'sinde; splenomegalide artma, lökoeritroblastik kan tablosu, kemik iliği fibrozisi, periferik yaymada göz yaş hücrelerinin varlığı, normal ya da azalmış eritrosit kitlesinin varlığı ile kendini gösteren PPMM gelişmektedir. Hastalar asemptomatik oldu-ğu gibi halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve iştahsızlık şikaye-ti ile hekime başvurabilir. Splenik infarktlara bağlı ağrı ola-ğandır. Bu dönemde ortaya çıkan anemi splenik göllenme, inefektif eritropoez ve eritrosit yarı ömründe kısalma ile bir-likte olan ekstremitelerde hematopoeze bağlı olabilir. Hastalı-ğa nadiren folat ve demir eksikliği anemisi eşlik edebilir. Bu dönemdeki hastalarda trombositopeni veya kalitatif trombosit bozukluklarına bağlı kanama sık olarak gözlenir. Bu dö-nemde hastaların %70'i 3 yıl içinde ölmektedir.(4,21)

Akut leukemik dönüşüm: PPMM faza giren hastalarda akut leukemiya dönüşme oranı %20-50 dir. Başlangıçta le-ukemik dönüşüm sebebi olarak ilaç tedavisi düşünüldü ise

de günümüzde diğer myeloproliferatif hastalıklar gibi PV'nun klonal malign hemopoietik bir hastalık olduğu bilin-mektedir. Ancak özellikle alkilleyici ajanların kullanılması le-ukemik dönüşümü hızlandırabilir(%17.5'a karşılık %10). Klo-rambusile nazaran hidroksiüre kullanımında leukemik dö-nüşüm daha azdır. Leukemik dönüşüm genellikle myeloid daha az oranda lenfoid karakterdedir. Bazı olgularda myelo-displastik sendrom veya non-Hodgkin lenfoma'ya dönüşüm olmaktadır. Non-hematolojik malign hastalıkların arttığı bi-linmektedir (16,22).

LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ

Hematokrit (Hct):PV'da hemoglobinden ziyade hct dü-zeyinin ölçülmesi daha doğru bilgi verir. Analizörler arasın-da küçük farklılıklar olduğu için her laboratuvar kendi refe-rans değerini saptamalıdır. Kapiller metotla ölçülen hct daha sağlıklı bilgi verir. Düşük ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCHb) olduğunda düzel-tilme yapılmalıdır. Hct'in üst sınırı erkek için %51; kadın için ise %48'dir. Bu değerlerin üzeri eritrositoz olarak kabul edil-melidir. Ancak yine de ileri araştırma için iki farklı zamanda yapılan tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Demir eksikli-ğinde hct değeri diğer eritrosit indeksleri ile uyumsuzluk gösterebilir ve eritrosit indekslerine göre yüksek olma eğili-minindedir. Bu tür hastalar demir tedavisi sonrası yeniden de-ğerlendirilmelidir. Hct düzeyinde sabit artma eritrosit kitlesi-nin ileri araştırılmasını gerektirir. Hct düzeyinin erkek için %60, kadın için %56'nın üzerinde olanlar mutlak eritrositoz olarak değerlendirilir (23).

Eritrosit kitlesi: Radyoaktif P32 veya Cr51ile işaretli erit-rositlerin ölçülmesine dayanır. Sonuç ml/kg olarak tanımlanır. Adipoz dokunun vasküleritesi az olduğundan eritrosit kitlesine katkısı olmaması sebebi ile eritrosit kitlesi total vü-cut ağırlığından çok vücut kitlesi ile ilişkilidir. Standart yön-tem ile yapılan eritrosit kitle ölçümünde hata payı %5'den az-dır. Bir hastada beklenen değer %25 den daha fazla mut-lak eritrositoz olarak değerlendirilir. Hct düzeyi %50-52 olan-larda mutlak eritrositoz oranı %18 iken hct düzeyi %56-58 olanlarda mutlak eritrositoz oranı %65'e çıkmaktadır. Hct düzeyi %60'ın üzerinde olanlarda mutlak eritrositoz olasılığı %100'dür. Eritrosit kinetiği ile ilgili çalışmalarda; PV'lı hasta-larda hemoglobin yapımında artma yanında, eritrosit ömrü-nün normal veya kısalması ve bazı hastalarda splenik sekest-rasyon olduğunu gösterilmiştir. (17,23).

Tam kan: Periferik yaymada eritrositlerin görünümü genellikle normaldir. Hafif hipokromi, mikrositoz, anizosi-toz, polikromatofili ve bazofilik noktalanma olabilir. Nadiren normoblast görülebilir. Eğer bir kanama yok ise retikülosit sayısı artmamıştır. Fetal hemoglobin düzeyinde artma saptanabilir. Hastaların 2/3'ünde lökosit; 1/2'inde trombosit sayı-sı artmıştır. Nötrofil efektif yapım oranı 5 kat artmıştır. Lökosit sayısı çok nadiren 50x10⁹/l'in üzerindedir. Lökositler ge-nellikle normal morfolojidedir. Ender olarak genç myeloid seri elemanları, eozinofil ve bazofillerde artma gözlenebilir. Trombosit kinetik çalışmalarında ise trombosit yapımının 2-13 kat arttığı bulunmuştur. Trombosit sayısı genellikle 500/x10⁹/l'den fazladır. Genellikle büyüktür (megatrombo-sit). Trombosit dağılım genişliği (PDW) artmış olabilir. Peri-ferik kanda megakaryosit parçacıkları bulunabilir. PPMM fa-zı oluştuğunda lökoeritroblastik kan tablosu ortaya çıkar (7,8).

Koagülasyon: Trombosit agregasyonu ve kanama zama-nı genellikle anormaldir. Protrombin (PZ), parsiyel trombop-lastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen düzeyi genellikle normal-dir. PV'lı hastalarda gözlenen PT ve aPTT de olan farklılıklar

sıklıkla sodyum sitratla antikoagüle edilmiş standart çaptaki tüplerde yapılmaktadır. Bu durumda plazmaya oranla sitrat oranı yüksek kaldığı için PT ve aPTT uzun çıkabilir. Bu durumu engellemek için standart tüplere sitratı bağlamak amacıyla kalsiyum ilave edilmelidir. Hastalarda trombosit sayısındaki yükselme belirgin ise tipki esansiyel trombositopeni de olduğu gibi normal veya uzamış kanama zamanı, normal F8 düzeyi, normal vWF antijen düzeyi ancak büyük VWF multimerlerinde azalma veya yokluk ile karakterize akkiz VW defekti saptanabilir. Bu defekt tip 2 VW hastalığına benzer. Bu özellik trombositlerin dolaşımında VWF absorpsiyonu yaptığını ve VWF' ün daha sonra trombosit proteazları ile parçalanması ile ilgilidir. Hastalarda tromboksan yapımında artma, PAF'ın indüklediği trombosit agregasyonunun da bozulma ve trombosit faktör 3 düzeyinde azalma gözlenebilir. Protein C, protein S, AT III eksikliği ve aktive protein C direnci hastalarda hiperkoagulabl konuma katkıda bulunabilir (4,15,18).

Nötrofil alkale fosfataz: Hastaların %70'inde yükselmiştir. Ancak bu teknik semi-kantitatifdir. Dolayısı ile laboratuvar hata olasılığı mevcuttur ve standart kontrolü bulunmamaktadır. Bu sebeple mümkünse sonuçlar akım sitometrisi ile teyit edilmelidir (1).

Ferritin/Vit B12/folat düzeyi: Ferritin düzeyi sekonder konjenital ve akkiz eritrositozlara göre düşük olma eğilimindedir. B12 düzeyi artmış nötrofil kitlesinden salgılanan transkobalamin varlığı nedeniyle yüksek olabilir. Folat düzeyi genellikle azalmıştır(7).

Serum eritropoietin düzeyi: Karakteristik olarak düşüktür ve tedavi ile hemoglobin değerleri normale getirilse bile düşük kalır. Sekonder eritrositozlarda eritropoietin düzeyi genellikle yüksektir. Ressesif veya dominant geçen familial eritrositozda otonom yapım sebebiyle eritropoietin düzeyi yüksek bulunur (17,20).

Kemik iliği : Tüm mutlak eritrositozlu hastalarda diğer myeloproliferatif hastalıklar, sekonder eritrositoz ve normal konumdan ayırım için önemlidir. Mikroskop altında değerlendirme küçük büyültme ile aspirasyon ve trefin biyopside yapılmalıdır. Kemik iliği karakteristik olarak hipersellülerdir. Hipersellülerite genellikle eritroid, myeloid ve megakaryositik serinin üçünü de kapsar. Eritroid/myeloid oranı normaldir. Hücre morfolojisi genellikle normaldir. Eritroid seride pronormoblastlar ve bazofilik normoblastların kümelenmesi gözlenebilir. Çekirdekli eritrosit oran artmış bulunabilir. Myelosit ve myeloblast oranında ve bazofil ile eozinofil sayısında artma saptanabilir. Megakaryositlerin sayı ve çapı sıklıkla artmıştır. Flebotomi yapılsa bile kemik iliği demirinde azalma vardır. Özellikle hastalığın ilk evrelerinde kemik iliği fibrozisi geri plandadır ve hastaların ancak %10-15'inde gözlenir. Kemik iliği hastaların %13'ünde normal olabilir. Hastalığın PPMM fazında kemik iliğine fibrozis ön plana geçerken leukemik dönüşümde kemik iliğinde %30'un üzerinde blastik hücre görülür (8,17).

Kemik iliği karyotipi: Hastaların %10-20'inde başvuru anında karyotipik değişiklikler; tipik olarak 20q-, trizomi 8 ve 9, 13q- bulunabilir. Floresan insitu hibridizasyon (FISH) çalışmaları ile düşük oranda yeni kromozomal anormallikler bulunmuştur (9,24).

Kemik iliği kültürü: PV'lı hastalardan elde edilen pürifiye progenitorların klonik elde edilmesi ile oluşturulan BFU-E; kök hücre faktörü, IL-3, eritropoietin ve insüline benzer büyüme faktörü-1'e (ILGF) duyarlıdır. Hastaların periferik kanından veya kemik iliğinden elde edilen hücreler kültür ortamında eritropoietine ihtiyaç duymaksızın endojen eritroid kolonileri oluşturabilir. Bu özellik sekonder polisitemilerde gözlenmediği için güvenilir bir diagnostik marker olarak

kullanılması önerilmektedir. Ancak zahmetli, pahalı ve kötü standardize olması sebebi ile yaygın kullanılmamakta bunun yerine daha kolay ve ucuzluğu sebebi eritropoietin düzeyine bakılmaktadır (10,12).

Oksijen saturasyonu : Sekonder polisitemilerden ayırımında önemlidir. Part O2 saturasyonunu ölçmede pulse oksimetre güvenilir bir yöntemdir. Part O2 saturasyonu %92'nin altında olanlarda mutlak eritrositoz için bir neden araştırılmaktadır. Ancak Part O2 saturasyonunun stabil olmadığını hastaların %20'inde nokturnal O2 desaturasyonu olabileceğini unutmamak gerekir. Özellikle ağır sigara içicilerinde ve obeslerde karbonmonoksit-hemoglobin düzeyi yüksek olabilir. Bazı konjenital 2,3 DPG eksikliği olanlarda oksijen dissosiasyon eğrisinin değerlendirilmesi yararlı olabilir (1,4).

Böbrek ve karaciğer testleri: Mutlak eritrositozu olan hastalarda renal fonksiyon testlerinde hafif bozulma olabilir. Basit böbrek kisti, polikistik hastalık, hidronefroz renal iskemiyeye sebep olarak eritropoietin yapımını artrabilir. Siroz ve aşırı alkol alımı karaciğer fonksiyonlarını bozarak; eritropoietin sentezinde artma veya katabolizmasında azalma yolu ile eritrositozu sebep olabilir (25,26).

Abdominal ultrasonografi: Gerek karaciğer ve gerekse böbrekte eritrositozu sebep olacak lezyonlar yanında tanı kriterleri içinde yer alan dalak büyümelerinin değerlendirilmesi için gereklidir.

TANI ve AYIRICI TANI

Bir erkek hastada hct>%51, kadında>%48 'in üzerinde ise PV düşünülerek araştırılmalıdır. PV tanısını koyduracak tek bir diagnostik marker yoktur. Çeşitli kriterlerin bir araya gelmesi ile tanı koymak mümkün olmaktadır. Polisitemi çalışma gurubunun önerdiği kriterler yanında daha kolay uygulanabilir tanı kriterlerinin kullanılmasının gerekliliği önerilmektedir (Tablo 3 ve 4) (4, 17,26). Önerilen her iki tanı kriterlerinde de esas olan total eritrosit kitlesinin ölçümüdür. Eğer hastada eritrosit kitlesi normalde olması gerekenden %25 daha fazla ise hastada PV olasılığı güçlüdür. Nötrofil alkale fosfataz, Serum B12 ve B12 bağlama kapasitesi sensitivitesi düşük testlerdir. Palpabl splenomegali polisitemi vera çalışma gurubunun majör kriterlerindedir. Ancak günümüzde PV'nın daha erken evrelerde tanınması sebebi ile splenomegali muayene de saptanamaz ise ultrason veya sintigrafi görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır. Splenomegali plazma volümünde artmaya sebep olarak eritrositozu maskeleyebilir. Bu sebeple izole lökositoz, portal ven trombozu ve splenomegali varlığında hematokrit düzeyi normal bile olsa eritrosit kitlesi ölçülmelidir. Kemik iliği kültüründe ekzojen eritropoietin olmaksızın eritroid kolonilerini (BFU-E ve CFU-E)

Tablo 3: Polisitemi Vera tanısında klinik ve laboratuvar kriterleri *

1. Eritrosit kitlesinde normal ortalama değerinin >%25
2. Normal arteriyel O2 saturasyonu (\geq %92)
3. Splenomegali
4. Trombosit \geq 400x103/mm3 ve lökosit \geq 10x103/ mm3
5. Kemik iliğinde hipersellülerite, lobule nükleuslu megakaryosit hiperplazi ve demir depolarında azalma
6. Artmış eritrosit kitle varlığında eritropoietin düzeyinde azalma (<3 Ü/l)
7. Kemik iliğinde ekzojen eritropoietin yokluğunda eritrosit kolonilerinin oluşması

* 1 . kriter varlığında herhangi diğer 3 kriter varlığı PV tanısı koydurur.

Tablo 4. Polisitemia Vera çalışma gurubunun önerdiği klasik tanı kriterleri

Kategori A	Kategori B
A1. Eritrosit kitlesi: Erkek ≥ 36 ml/kg, Kadın $32 \geq$ ml/kg	B1. Trombositoz: Trombosit sayısı $>400,000/\mu$
A2. Normal arterial O ₂ saturasyonu $\geq \%92$	B2. Lökositoz $>12,000/\mu$
A3. Splenomegali	B3. Nötrofil alkalın fosfataz >100 veya Serum B ₁₂ >900 pg/ml veya Serum B ₁₂ bağlama kapasite >2200 pg/ml

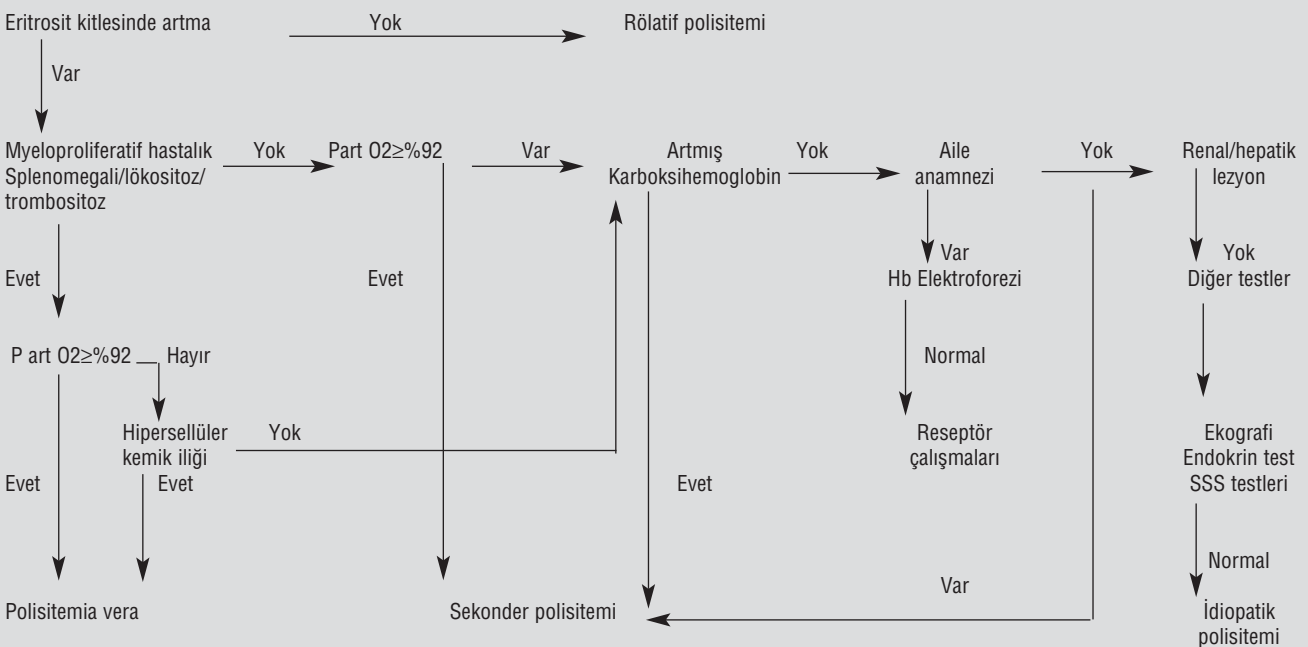
*Tanı aşağıdaki kombinasyonları varlığında mümkündür.
A1 + A2 + A3 veya A1 + A2 + Kategori B'deki herhangi iki kriterin varlığı

oluşabildiğinin gösterilmesi PV tanısını güçlü bir şekilde destekler. Ancak bu yöntem pahalı ve kolay uygulanabilir bir teknik değildir, belirli bir deneyim gerektirmektedir. Periferik kanda eritropoietin düzeyinin ELISA veya RIA ile ölçülmesi sekonder eritrositoz ayırımında yararlı olabilir. PV'lı hastaların %30'unda periferik kan veya kemik iliğinde anormal kromozom karyotipisi saptanır. Özellikle restriction fragment length polymorphism (RFLP) yöntemi ile ayrıntılı bilgi elde edilebilir. Kemik iliği biyopsilerinde genellikle eritroid, myeloid ve megakaryositik hiperplazi PV tanısında oldukça yararlıdır. Ancak benzer özellikler hipersplenizmi hastalarda da gözlenebilir. Oksijen saturasyonun, 2.3 DPG düzeyinin ölçülmesi ve bazan anormal hemoglobinlerden (Hb Chesapeake ve hemoglobin) şüphelenildiğinde hemoglobin elektroforezi veya polimeraz zincir reaksiyonu önemlidir.

İzole pür eritrositozlu hastaları değerlendirmek güç olabilmektedir. Bu hastalarda eritrosit kitlesi artmış olmasına rağmen; lökositoz, trombositoz, splenomegali ve sekonder eritrositoza sebep olabilecek herhangi bir sebep yoktur. İzole pür eritrositozlu hastalarda da trombotik vasküler epizotla-

rın sıklığı artmıştır. Bu sebeple bu hastaların klinik seyri kısken polisitemi verayı andırmaktadır. Bu sebeple komplikasyon gelişen izole pür eritrositozlu hastalar PV gibi tedavi edilmesi önerilmektedir. formu eritropoietine karşı eritroid progenitörlerin artmış hassasiyeti ile karakterizedir. Primer familial konjenital polisitemi genellikle çocukluk çağında görülür. İzole eritrositoz şeklindedir ve aile anamnezi mevcuttur. PV'ya zıt olarak kemik iliği progenitör hücreleri koloni oluşturabilmek için şiddetle eritropoietine ihtiyaç duymaktadır ve eritropoietin yokluğunda eritroid kolonilerin gelişmesi mümkün olmamaktadır. Hastalarda İzole pür eritrositozlu hastalarda olduğu gibi tromboz riski artmıştır. Primer familial konjenital polisitemi Rusya'nın Chuvash popülasyonunda endemik tarzda görülebilir.

PV; kronik myeloid leukemia (KML), esansiyel trombositemi (ET) ve agnojenik myeloid metaplazi (AMM) ile karıştırılmamalıdır. KML'den ayırımında Philadelphia kromozomu önemli olabilir. Özellikle FISH ile bcr-abl gen füzyonu araştırılmalıdır. Nötrofil alkalın fosfataz testi PV'lı hastalarda artmış iken KML'li hastalarda genellikle düşüktür. Ayrıca KML'de total eritrosit kitlesi azalmıştır. PV'da esas sorun PPMM fazında hastalığın AMM ile ayırımında olmaktadır. Ancak ba-

Şekil 2. Eritrositozlu hastaya yaklaşım

zan bu ayırımı mümkün olmayabilir. PV anamnezinin varlığı yardımcıdır. PPM'de yaşam süresi AMM'e göre oldukça kısadır. Eğer PV'lı hastalarda trombositoz belirgin ise ET ayırımı güç olabilir. ET'li hastaların %50'inde eritropoietine ihtiyaç göstermeden oluşabilen eritrosit kolonilerinin gelişimi söz konusudur. PV'lı hastalarda genellikle kanama veya flebotomiye bağlı demir eksikliği söz konusudur. ET'li hastalarda demir eksikliği anemisi genellikle yoktur ve eritrosit kitle si sıklıkla azalmıştır(1,17,27).

TEDAVİ

PV' da tedavinin amacı eritrosit kitesini azaltarak en uzun yaşam süresini elde etmek, komplikasyon gelişimini azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. İlk yapılan çalışmalarda tedavi edilmeyen hastalarda tromboz gelişme riskin arttığı ve ortalama yaşam süresinin 18 ay olduğu bildirilmiştir (28). Flebotomi veya kemoterapi ile elde edilen sitoredüktif tedavi trombotik komplikasyonlarda belirgin azalma sağlamış ve yaşam süresi uzamıştır. Bazı kemoterapötiklerin akut leukemik dönüşümü hızlandırdığına dair bilgiler yanında hastalıklı klonun eradike edilmediği bilinmektedir. Hastalıklı klonun ancak hemotopöietik kök hücre nakli ile eradike edildiğine dair ön raporlar mevcuttur. Ancak transplantasyon genç ve yüksek riskli hastalarda düşünülebilir. Allojenik kök hücre nakli yapılan bir kaç hasta yayımlanmıştır. Her ne kadar kemoterapötiklere bağlı leukemik transformasyon olduğu biliniyorsa da flebotomi uygulanan hastalarda 3.5 yıl içinde ölüm olasılığı %50 iken kemoterapi uygulanan hasta gurubunda aynı oranda ölüm olasılığı 7-13 yılda ortaya çıkmaktadır. Tromboza bağlı oluşan ölümlerin %90'ını serebral, koroner, pulmoner ve mezenterik artere olan trombozlar oluşturmaktadır. Bu sebeple PV'lı hastalarda günümüzdeki yaklaşım 1.Trombotik komplikasyon 2. Myelofibrotik veya leukemik transformasyon gelişimini engellemeye yönelik olmaktadır. PV'lı hastalarda kullanılan tedavi seçenekleri: 1. Hematokrit seviyesi \leq %45 olacak şekilde flebotomi 2.İntravenöz P32 tedavisi ve alkilleyici ajanlar 3.Hidroksiüre ve anagrelid 4.İnterferon 5.Antitrombotik tedavi'nin bazan tek veya kombinasyonlar şeklinde kullanılmasını kapsamaktadır.

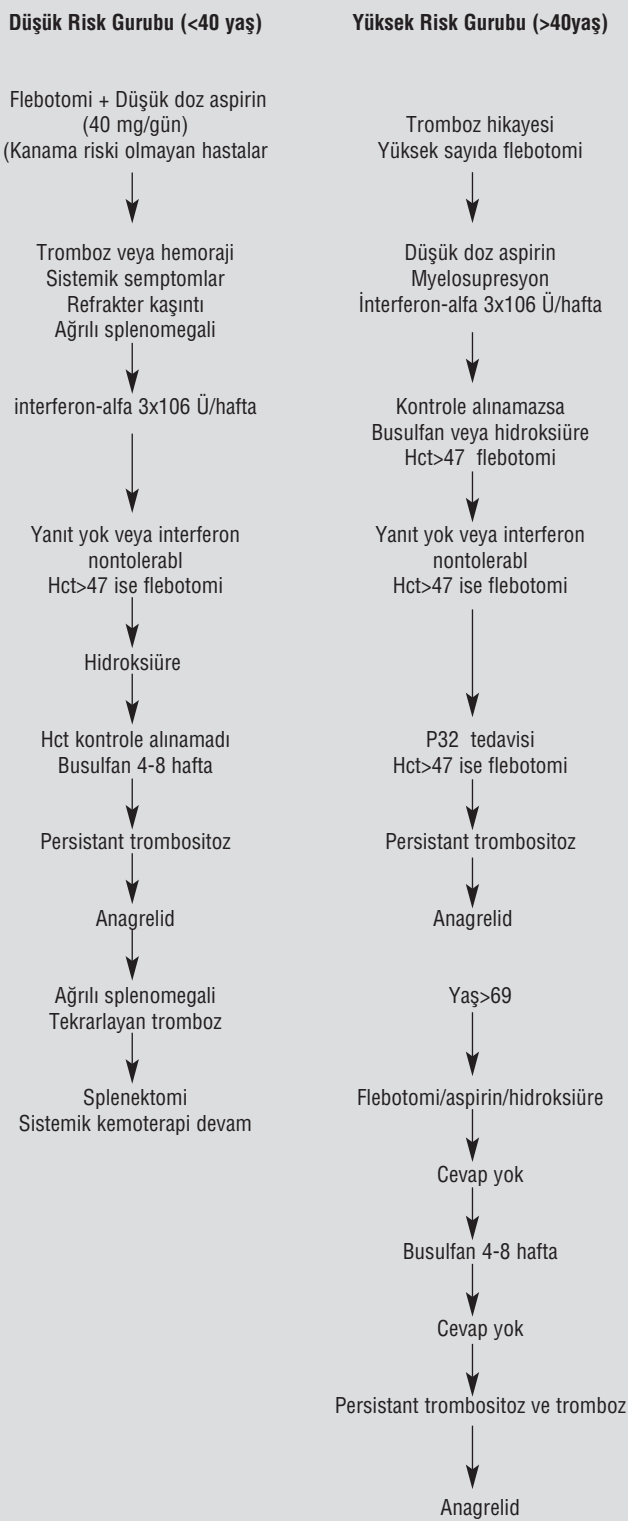
Flebotomi: Kan volümünü hızlı ve etkin bir şekilde normal değerlere getirir. Hematokrit değeri normale gelinceye dek haftada 2-3 kez yapılır. Daha sonra her hastaya uygun olan sıklık ile devam edilir. Hiperürisemi ve kaşıntı yalnız başına flebotomi ile kontrol altına alınamayabilir. Yaşlılarda bazan damar yolu bir sorun oluşturabilir. Bunun yanında kan sebebi ile eritropoez uyarılabilir. Ancak oluşan demir eksikliği eritropoez üzerinde baskılayıcı etki yapmaktadır. Flebotomi ile hematokrit düzeyi %45'in altında tutulmaya çalışılmalıdır. Flebotomi ve diğer tedavi seçeneklerini karşılaştıran bir çalışma mevcut olup 20 yıl evvel polisitemia vera çalışma gurubu tarafından yapılmıştır (17,29). Bu çalışmada 430 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar yalnız flebotomi, flebotomi ve radyoaktif fosfor, flebotomi ve klorambusil tedavisi karşılaştırılmıştır. Yalnız flebotomi yapılan hastalarda ilk üç yıl içinde tromboz oranının belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Üçüncü yıldan sonra tromboz oranları aynı olmaktadır. Tedaviden 3-5 yıl sonra P32 ve klorambusil kullanan hastalarda akut leukemia, lenfoma, deri ve gastrointestinal sistem kanser görüle oranları artmıştır. Bu çalışmada sadece flebotomi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi daha uzun olarak (flebotomi 13.9, klorambusil 8.9, P32 11.8 yıl) bildirilmiş ise de bu durum daha sonraki çalışmalar ile teyit edilmemiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda yalnız flebotomi yapılan hasta gurubunda vasküler olayların ve trombositozun aşikar olarak ortaya çıkması üzerine çalışmalar yanında

kesilmek zorunda kalınmıştır. Uzun süreli gözlemlerde de yalnız flebotomi yapılan gurupta tükenme fazı ve myelofibrozis gelişiminin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak PV' da flebotomi temeldir ancak hastaların çoğunda myelosupresif tedavi gereklidir (1,17,30).

P32 ve alkilleyici ajanlar: İntravenöz verilimi müteakiben metabolize olan fosfor normal hücrelerden ziyade bölünmekte olan hücreler tarafından uptake edilir. Yarı ömrü 14.3 gündür. Önerilen doz 2.3 mCi/m²'dir. Etkisi 30-60 gün sonra başlar. Bu sebeple bu dönemde eritrositozu kontrol altına almak için flebotomi yapılmalıdır. Kümülatif etkiden kaçınmak için 3 ay sonra 2. bir doz verilmesi önerilmez. Ancak 3 ay sonra lökopeni ve trombositopeni yoksa ikinci kez P32 4 mCi dozunda verilebilir. Çok nadiren 12-18 ay sonra 3. kez ilacın verilmesi gerekebilir. EORTC çalışmaları 293 hastayı busulfan ve P32 tedavisi ile karşılaştırmıştır. Ortalama 8 yıl hastaların izlendiği bu çalışmada 10 yıllık yaşama olasılığı busulfan tedavisinde daha iyidir (%77 e karşılık %55). Her iki kolda akut leukemia, myelofibroz ve kanser gelişme riski aynıdır. Bu sonuçlar P32 ve busulfan tedavisinin PV tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Hidroksiüre ve P32'ye ilave hidroksiüre ile yapılan çalışmada ortalama yaşam süresi anlamlı olmamakla beraber yalnız P32 tedavisi alan hastalarda daha iyidir. Her iki gurupta da vasküler olaylar aynı oranda iken kombinasyon tedavisinde hematolojik ve nonhematolojik kanser gelişme riski daha yüksektir. Klorambusil yalnız veya kombine tedavide lökomojenik riskinin yüksek olması sebebi ile kullanılmamaktadır (17,31,32).

Hidroksiüre ve anagrelid: Alkilleyici olmayan myelosupresif ajan hidroksiüre ribonükleozid reduktaz enzimini inhibe ederek eritrosit, lökosit ve trombosit sayısını kontrol altına almada etkilidir. Etkisi günler içinde başlar. Hidroksiüre kullanılan hastalarda trombotik komplikasyonların görülme olasılığı oldukça azdır. Kümülatif etki yapmaz. İlacın kesilmesinden sonra etkisi çabuk ortadan kalkar. 30 mg/kg/lık 1 hafta yükleme dozundan sonra idame olarak 15 mg/kg dozunda kullanılır. Alkilleyici ajanlardan farklı mekanizma ile etkilidir. Emilimi kolay ve güvenli bir ilaçtır. Hidroksiüre ile PV'lı hastalarda elde edilen sonuçlar yapılan flebotomi ile elde edilen sonuçlar benzerdir. Polisitemia vera çalışma gurubunun hidroksiüre ile 51 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalarda akut leukemia riskinin artmakla beraber myelofibrozis gelişme oranında azalma olduğunu göstermiştir (4,33). Anagrelid oral imidazokinazolin türevidir. Sıklık AMP fosfodiesterazı inhibe eder. Megakaryositler üzerine etki ile trombosit sayısını azaltır. Trombositozu kolay kontrol altına alırken splenomegali üzerine etkili olmayabilir. Etkisi 5-7 günde başlar. Plasentadan kolay geçmesi sebebi ile gebelerde kullanılmamalıdır. Bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Bu sebeple yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (34).

İnterferon: Rekombinant interferon alfa kemik iliği fibroblast progenitör üzerine inhibe edici özelliğe sahiptir. PDGF, TGF-beta ve diğer sitokinlerin etkisini antagonize eder. Bu etkisi sebebi ile tüm myeloproliferatif hastalıklarda teorik olarak myelofibrozis gelişmesini geciktirdiği veya azalttığı düşünülür. Doz 2-70x10⁶ Ü/hafta arasında değişmekle beraber genellikle 10x10⁶ Ü/hafta yeterli olmaktadır. Genellikle tedavinin 2. yılından sonra daha düşük dozlara ihtiyaç duyulur. Yapılan nonrandomize çalışmalarda hastaların %60'ından fazlasında hematokrit düzeyi %45'in altına inmiş, splenomegali ve kaşıntı 3/4 hastada kontrol altına alınmıştır. İnterferon tedavisinde başlıca sorun ilacın kullanım şekli yanında yan etkileri ve maliyetinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Ateş, üşüme, titreme, adale ağrıları gibi

Tablo 5. Polisitemili hastalara yaklaşım (4)

yan etkiler sebebi ile hastaların 1/3'ü tedaviyi terk etmektedir. Uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmemektedir (35,36).

Antitrombotik tedavi: Aspirin veya diğer antiagregan ilaçların myeloproliferatif hastalıklarda kullanımı ile ilgili bilgilere yakın zamanda sahip olunmuştur. Flebotomi ile beraber aspirin ve dipiridamol (900 mg) kullanılan 163 PV'lı

Tablo 6: Polisitemi vera'lı 192 hastada ölüm sebepleri (2)

Ölüm sebebi	no (%)	Hastalar	
		no (%)	no (%)
Kardiyovasküler	70 (36.4)		
Arteriyel tromboz		46 (24)	
Myokard enfarktüsü			14 (7.3)
Ani ölüm			15 (7.8)
İskemik inme			17 (8.8)
Venöz tromboembolizm		10 (5.2)	
Serebral sinüs tromboembolizmi		2 (1.0)	
Pulmoner embolizm			6 (3.1)
Splanik tromboz			2 (1.0)
Diğer Kardiyovasküler		14 (7.3)	
Hemorajik	6 (3.1)		
GİS kanaması		5 (2.6)	
Serebral kanama		1 (0.5)	
Kanser	57 (30)		
AML		28 (14.6)	
Diğer		29 (15.1)	
Polisitemi komplikasyonu	5 (2.6)		
MDS ve PPM			
Diğer	54 (28.1)		
Respiratuvar yetmezlik		14 (7.3)	
Hepatik yetmezlik		4 (2.1)	
Diğer		36 (18.9)	
Total	192 (100)		

hastada yapılan ve 1.6 yıllık izlemde bulunulan bir çalışmada 6 kanama ve 7 trombotik epizot gözlenmiştir. Bu sebeple çalışma belli risk gurubundaki hastalarda antiagregan ilaçların etkisiz olduğu düşünülerek durdurulmuştur. Ancak bu çalışmada belirgin tromboz olmaması umut vermiştir. Kanamalarda aspirinin yüksek doz olmasına bağlanmıştır. 1997 yılında düşük doz aspirin (40 mg/gün) kullanılan hastalarda tromboz olasılığı ve kanama azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları halen alınmaya devam edilmektedir. Halen PV'lı hastalarda eğer kanama belirtileri yok ise antiagregan tedavi genel kabul gören görüştür (37,38).

PPMM ve leukemik fazda tedavi: Tükenme fazındaki anemi multifaktöryeldir. Splenik göllenme ve plazma volümünde genişleme eritrosit sayısı normal ancak hematokrit düzeyi düşük olan hastalarda hatırlanmalıdır. Folik asit ve demir eksikliği anemiye katkıda bulunur. PPMM fazında hastaların %15-20'inde hemolitik anemi gelişebilir. Hemolizi olan hastalar steroidden yarar görebilir. Diğer hastalarda androjen tedavisi yaralı olabilir. Ancak genellikle transfüzyona ihtiyaç olmaktadır. Hastalarda bu dönemde dalak büyümesi artar ve tekrarlayan dalak enfarktüsleri oluşabilir. Bu dönemde splenik irradiasyon, düşük doz busulfan, hidroksiüre veya interferon tedavisi semptomları azaltabilir. Splenektomi kanama riski sebebi ile komplike olabilir. Bu dönemde trombositopeni hayatı tehdit edici olabilir. Genellikle trombosit süspansiyonuna gereksinim duyulur. İnektif trombo-poeze ve dalakta göllenmeye bağlı ortaya çıktığı bilinir. Splenektomiye cevap verebilir. Nadir de olsa dissemine intravasküler hemoraji gelişebilir. Leukemik dönüşüm genellikle AML'ye olmaktadır. Leukemik dönüşümde blastik hücrelerin fenotipine bakmaksızın vinkristin ve prednison tedavisi etkin olabilir. Bazı yazarlar prognostik faktörlere göre dokso-rubisine ilave normal ya da yüksek doz sitozin arabinozid kombine kemoterapisini önermektedirler (4,37).

Gebelik ve polisitemi: PV doğurganlık çağında nadiren ortaya çıkmaktadır. Hastaların 1/3'ünde spontan abortus gelişir. Polisitemi genellikle hamilelik sırasında azalır ve tedavi-

ye gerek duyulmaz. Burada hamilelikte yüksek olan östrojen seviyesi etkili olmuş olabilir. Doğumdan hemen sonragözlenen hematokrit değerindeki yükselme bu durumu teyit etmektedir. Kanama ve tromboz riski azdır. Hastalar vaginal yol ile doğum yapabilir. Eğer tedavi gerekliliği olursa lökomojenik etkisi bilinen kemoterapötiklerden ziyade lökomojenik veya teratojenik etkisi tam olarak bilinmeyen interferon kullanılmalıdır (4,39).

Cerrahi işlemler: Yüksek morbidite ve mortaliteyi içerir. Elektif cerrahi kan değerleri normale gelene kadar bir kaç ay geciktirilmelidir. Eğer acil cerrahi işlem gerekirse hematokrit değeri normale gelene kadar hasta flebotomize edilmelidir. Flebotomi seyrinde elde edilen kan ve trombosit ameliyat esnasında kullanılabilirliği göz önüne alınarak saklanmalıdır. Hasta post operatif mümkün olduğu kadar erken mobilize edilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanılmalıdır. Dental prosedürler hasta hematolojik açıdan kontrole alınana kadar yapılmamalıdır (4,17).

Kaşıntı: Üst gastrointestinal sistem semptomları ve ürtikarial belirtilerle beraber kan histamin düzeyi ile ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Kan bazofil seviyesi bu hastalarda yüksektir. Antihistaminikler (ciproheptadin 4 kez 4 mg/gün) yararlı olabilir. Simetidin, ve hidroksiüre olguların %40'unda etkindir. İnatçı kaşıntılarda interferon yararlı olabilir. Aspirinin yararlı olduğuna dair görüşler vardır (4,37).

Hiperürisemi: Myeloproliferatif hastalıklarda idrarda ürik asidin fazla atılmasına bağlı urat taşları gelişebilir. Hastaların 1/5'inde gut oluşabilir. Bu sebeple hastalık kontrol altına alınana dek allopürinol kullanılması tavsiye edilmektedir (17).

PROGNOZ

PV'lı hastalarda prognoz komplikasyon varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Ayrıca eritrositik faz süresi, PPMM veya akut leukemiya geçiş süresi önemlidir. Eritrositik fazda uygun tedavi başlanıp başlanmadığı da prognozu etkilemektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda ortalama yaşam süresi 1.5 yıldır. PV'lı hastalar uygun şekilde tedavi edildiği zaman 10-15 yıllık yaşam süresi elde edilebilir. Klorambusil ile tedavide ortalama yaşam süresinin P32 veya flebotomiye nazaran daha kısa süreli olduğu anlaşılmıştır. Flebotomi ile tedavi edilen hastalarda tromboz riski artarken kemoterapötik kullanılan hastalarda malign hastalık gelişme ihtimali artmaktadır. Bu sebeple PV'lı hastalarda optimal yaklaşım hala ortaya konulamamıştır. Genç hastalarda flebotomi ve düşük doz aspirin kullanılabilir. İleri yaş gurubunda P32 tedavisi önerilmelidir. Kemoterapi verilmek zorunda kalan genç hastalarda lökomojenik etkinin olmaması veya düşüklüğü sebebi hidroksiüre, anagrelid ve interferon-alfa ile tercih edilmelidir (1,28,36).

KAYNAKLAR

1. Pearson TC. (Chair), Messinezy M, Westwood N, Green AR., et al. A Polycythemia Vera Update: Diagnosis, Pathobiology, and Treatment. American Society of Haematology. Hematology 2000;51-69.
2. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: The naturel history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 1995;123:656-664.
3. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et all. Trends of incidence of polycythemia vera among Olmstead Country, Minnesota, residents, 1935-1989. Am J Hematol 1994;47:89-93.

4. Hoffman R. Polycythemia Vera. In: Hoffman R, Benz EJ, Shaail SJ (eds) Hematology, Basic Principles and Practice. Churchill-Livingstone Pennsylvania, 2000, PP:1130-1151.
5. Ratnoff WD and Gress RE. The familial occurrence of polycythemia vera: report of a father and son, with consideration of the possible etiologic role of exposure to organic solvents, including tetrachloroethylene. Blood 1980; 233-236.
6. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, et al. Red cell mass and plasma volume interpretation in normal adults. Br J Haematol. 1995;89:748-752.
7. Pearson TC. Diagnosis and classification of erythrocytoses and thrombocytoses. Baillières Clin Haematol. 1998;11:695-701.
8. Hinshelwood S, Bench AJ, Green AR. Pathogenesis of polycythemia vera. Blood Rev. 1997;11:224-228.
9. Asimakopoulos FA, Gilbert JG, Aldred MA, Pearson TC and Green AR. Interstitial deletion constitutes the major mechanism for loss of heterozygosity on chromosome 20q in polycythemia vera. Blood 1996; 88:2690-2698.
10. Li Y, Hetet G, Maurer A-M, et al. Spontaneous megakaryocyte colony formation in myeloproliferative disorders is not neutralizable by antibodies against IL3, IL6 and GM-CSF. Br Haematol. 1994;87:471-475.
11. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM, Lenfant M, Corvol P, Menard J: Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. J Clin Invest 1996;97:839-850.
12. Dai CH, Krantz SB, Dessypris EN, et al. Polycythemia vera. Hypersensitivity of bone marrow erythroid, granulocyte-macrophage and megakaryocyte progenitor cells to interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood. 1992;80:891-895.
13. Silva M, Richard C, Benito A, et al. Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with polycythemia vera. N Engl J Med. 1998;338:564-571.
14. Turrito VT, Weiss HJ. Red blood cells:their dual role in the trombus formation. Science 1989; 207:541-547.
15. Kubota K, Tamura J, Shirakura T et al. The behavior of red cells in narrow tubes invitro as a model of the microcirculation. Br J Haematol 1996; 94:266-273.
16. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. N Eng J Med 1981; 304:441-447.
17. Means RT. Polycythemia Vera. In: Lee GR, Foerster J, Luken J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds) Wintrobe's Clinical Hematology. Williams-Wilkins Baltimore, 1999, PP:2374-2389.
18. Pearson TC, Messinezy M: The diagnostic criteria of polycythemia rubra vera. Leuk Lymphoma 1996; 22 (suppl1):87-99.
19. Reisner SA, Rinkevich D, Markiewicz W, et al. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. Am J Med 1992; 93:498-504.
20. Lamy T, Devillers A, Bernard M et al. Inapparent polycythemia :an unrecognized diagnosis. Am J Med 1997; 102:14-21.
21. Messinezy M, Pearson TC. Incidence of myelofibrosis following treatment of primary polycythemia. Br J Hematol 1995; 89:228-235.
22. Fruchtmann SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficiency to safety:a polycythemia study group report on hydroxyurea therapy with polycythemia vera. Semin Hematol 1997; 34:17-28.
23. Pearson TC. Apparent polycythaemia. Blood Rev. 1991;5:205-213.
24. Montella L, Scalise A, Fruchtmann S, Najfeld V. Interphase FISH (I-FISH) in polycythemia vera (PV): A new tool for diagnosis and for providing insights into the biology of abnormal clones. Blood 1999;4 (Suppl 1):113a (abstr).
25. Hoppin EC, Depner T, Yamuchi H, Hopper J. Erythrocytosis associated with diffuse parenchymal lesions of the kidney. Br JHaematol. 1976;32:557.
26. Wolfe JD, Tashkin DP, Holley FE, et al. Hypoxemia of cirrhosis:detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. Am J Med. 1977;635:746-751.
27. Perarson TC, Wetherley-Mein G. The course and complications of idiopathic erythrocytosis. Clin Lab Haematol 1978; 11:189-193.

28. Chievitz E, Thiede T: Complication and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med Scand* 1962; 172:513-521.
29. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986;23:132-143.
30. Najean Y, Rain J-D. The very long term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32 P between 1969 and 1981. *Semin Hematol.* 1997;34:6-13.
31. Haanen C, Mathe G, Hayat M. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: A randomized clinical trial. *Br J Cancer.* 1981;44:75-81.
32. Najean Y, Rain JD for the French Polycythemia Study Group. Treatment of polycythemia vera: use of 32 P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood.* 1989;89:2319-2328.
33. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety: a polycythemia vera study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997;34:17-23.
34. Petit RM, Silverstein MK. Anagrelide for control of thrombocytopenia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997; 34:51-56.
35. Elliott MA, Tefferi A. Interferon- α therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Haemost.* 1997;23:463-468.
36. RT Silver. A new treatment for polycythemia vera: recombinant interferon alfa. *Blood* 1990;76: 664-665.
37. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1986;23:172-179.
38. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Low-dose aspirin in polycythemia vera: A pilot study. *Br J Haematol.* 1997;97:453-459.
39. Landaw SA. Acute leukemia in polycythemia vera. In Wasserman R, Berk PO, Berlin NI (eds). *Polycythemia vera and myeloproliferative disorders.* W.B. Saunders, Philadelphia, 1995:166-211.