

1900 METRE RAKIMDA HEMOGLOBİN YÜKSEKLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN OLGULARIN ETİYOLOJİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**ETIOLOGY OF PATIENTS WHO ADMINISTERED BY THE ELEVATED HEMOGLOBIN LEVEL AT 1900 METER RAKIM: ONE CENTER EXPERIENCE**Gülden SİNCAN¹, Suat SİNCAN², Ömer TOPDAĞI³, Beyza YÜKSEL⁴, Fuat ERDEM¹, Rahşan YILDIRIM⁵**ÖZET**

AMAC: Hemoglobin yüksekliğinin nedenleri primer, sekonder ve idiyopatik olup; en önemli sekonder nedenlerden birisi yüksek rakımdır. Biz bu çalışmada 1900 metre rakımda olan Erzurum ilinde, hematoloji polikliniğine hemoglobin yüksekliği nedeniyle başvuran hastaların etiyojik nedenlerinin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 180 hasta dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı polisitemia vera tanı kriterlerine uygun olarak; hemoglobin değeri kadınlarda >16 g/dl, erkeklerde >16,5 g/dl ise yüksek olarak kabul edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve yaş, cinsiyet, hemogram parametreleri, eritropoietin değeri, dalak boyutu, JAK2 mutasyon varlığı, kemik iliği biyopsi sonuçları, komorbid hastalıkları ve sigara alışkanlığı kaydedildi.

BULGULAR: Olguların yaş ortalaması 50,35±15,97 olup; 50 (%27,8) olgu kadın, 130 (%72,2) olgu erkek idi. Olguların 176'sın da (%97,8) mutlak, 4'ün de (%2,2) rölatif hemoglobin yüksekliği saptandı. Hemoglobin değerinin üst sınırı rakıma göre düzeltildiğinde 12 (%6,7) kadın, 16 (%8,9) erkek olgunun hemoglobin değeri normaldi. Olguların 17'sin de (%9,4) polisitemia vera, 152'sin de (%84,4) sekonder polisitemi saptanırken; 7 (%3,9) olgu idiyopatik olarak değerlendirildi. 15 (%8,3) olguda JAK2V617F, 1 (%0,6) olguda ekson 12 pozitif idi.

SONUÇ: Yüksek rakımda bulunan yerleşim yerlerinde, hemoglobin değerinin rakıma göre düzeltilerek ileri tetkike karar verilmesi, gereksiz tetkik yapılmasını engelleyip maliyeti azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer polisitemi, sekonder polisitemi, yüksek hemoglobin

ABSTRACT

AIM: The causes of elevated hemoglobin are primary, secondary and idiopathic; one of the most important secondary reasons is high altitude. We aimed to investigate the etiological causes of patients who applied to the hematology outpatient clinic because of the elevated hemoglobin in Erzurum (1900 meters).

MATERIAL AND METHOD: 180 patients were included in our study. In accordance with the diagnostic criteria of polycythemia vera published by the World Health Organization; hemoglobin value was considered high if >16 g/dl in women and >16.5 g/dl in men. The files of the patients were analyzed retrospectively and the age, gender, hemogram parameters, erythropoietin level, spleen size, the presence of JAK2 mutation, bone marrow biopsy findings, comorbid diseases and smoking habit were recorded.

RESULTS: The mean age of the patients was 50.35±15.97, 50 (27.8%) of them were women and 130 (72.2%) were men. Absolute and relative hemoglobin elevation were determined in 176 (97.8%) cases and 4 (2.2%) cases, respectively. When the upper limit of hemoglobin value was corrected for altitude, 12 (6.7%) female and 16 (8.9%) male cases had normal hemoglobin value. While polycythemia vera was detected in 17 (9.4%) of all cases and secondary polycythemia in 152 (84.4%) of all cases; seven (3.9%) cases were evaluated idiopathically. JAK2V617F was positive in 15 (8.3%) cases and exon 12 positive in 1 (0.6%) case.

CONCLUSION: In cities at high altitudes, the correction of the hemoglobin value according to the altitude and the decision for further investigation can prevent unnecessary investigations and reduce the cost.

Keywords: Primary polycythemia, secondary polycythemia, elevated hemoglobin

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁵ Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Haziran 2020 / June 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gülden SİNCAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Palandöken, Erzurum, Türkiye

Gsm: +90 505 272 42 64

E-posta: guldensincan@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Gülden Sincan (ORCID:0000-0002-7671-7628),

Suat Sincan (ORCID:0000-0003-3170-2753) Gsm: +90 505 218 31 80

E-posta: suatsincan@gmail.com,

Ömer Topdağı (ORCID: 0000-0002-9690-4447) Gsm: +90 532 252 48 78

E-posta: omer_topdagi@hotmail.com,

Beyza Yüksel (ORCID: 0000-0003-3112-9467) Gsm: +90 506 272 99

E-posta: beyzayuksel@trakya.edu.tr,

Fuat Erdem (ORCID: 0000-0002-0377-7291) Gsm: +90 533 778 81 76

E-posta: fuaterdem@yahoo.com,

Rahşan Yıldırım (ORCID: 0000-0002-5717-3936) Gsm: +90 533 438 49 11

E-posta: rahsanyildiri@hotmail.com,

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/85 numarası ile etik kurul onayı alındı ve çalışma dizaynı Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

GİRİŐ

Hemoglobin (hb) değeri için, normal aralık yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında polisitemia vera tanısı için hb cut-off değerini kadınlarda hb>16,5 g/dl ve erkeklerde hb>18,5 g/dl olarak belirlemiştir. Ancak DSÖ tarafından 2016 yılında bir revizyon yapılmış ve polisitemia vera tanısı için hb değeri, kadınlarda hb>16 g/dl ve erkeklerde hb>16,5 g/dl' ye indirilmiştir (1). Bu durum polisitemi etiyolojisi için daha fazla hastanın tetkik edilmesine yol açmıştır. Bu nedenle hb yüksekliği nedeniyle hematoloji polikliniklerine başvuru da artmıştır. Hb yüksekliği ile başvuran bir hastada öncelikle stres eritrositozu ve hemokonsantrasyona bağlı yalancı (rölatif) eritrositozun dışlanması gerekir. Gerçek polisitemi ise primer, sekonder veya idyopatik olabilir. Primer polisitemi nedenleri eritropoietin (EPO) reseptör mutasyonları ile ilişkili olarak konjenital veya polisitemia vera (PV) gibi edinsel olabilir. PV insidansı ABD de 1.9/100000/yıl olup, primer polisiteminin en sık nedenidir (2). Sekonder polisitemi methemoglobinemi, eritrosit 2,3 bifosfogliserat eksikliği, hemoglobinopatiler (yüksek oksijen afiniteli hemoglobin) gibi konjenital nedenlere bağlı olabilir. Sekonder polisitemi daha sıklıkla yüksek rakım, kronik akciğer hastalığı, uyku-apne hastalığı, sağdan sola şantlarla seyreden kardiyak hastalıklar, eritropoietin salgılayan tümörler (Wilms tümörü, renal adenom, serebellar hemanjioblastom, hepatoselüler karsinom, uterus fibromyomu), böbrek hastalıkları (polikistik böbrek hastalığı, Bartter sendromu, postrenal transplantasyon) ve androjen tedavisi ile ilişkili olan edinsel nedenlere bağlıdır. Tüm tetkikler yapılmasına rağmen idyopatik eritrositozlu vakalar olabilir. Prevalansı 110/100000'dür (3).

Yüksek rakımda hb değeri hipoksi nedeniyle kompan-satuvar olarak artar. Bu nedenle, DSÖ rakıma göre hemoglobin değerinin düzeltilmesini önermektedir. Erzurum yaklaşık 1900 metre rakımda olup; DSÖ 2000 metre rakım için hb değerinde 0,8 g/dl e kadar olan yüksekliği normal kabul etmektedir. Dolayısıyla Erzurum ili için eritrositoz açısından hb değerinin üst sınırını kadınlarda 16,8 g/dl, erkeklerde ise 17,3 g/dl olarak kabul etmek daha doğru olacaktır. Biz, bu çalışmada yüksek rakımda bulunan Erzurum ilinde, hb yüksekliği nedeni ile polikliniğimize başvuran hastaların etiyolojik nedenlerinin incelenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ATA.0.01.00/85 numarası ile etik kurul onayı alındı ve çalışma dizaynı Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. 1 Ocak 2017 - 1 Ocak 2018 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne hemoglobin yüksekliği nedeni ile başvuran hastaların, hastane otomasyon sistemi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Farklı zamanda bakılan iki ayrı hemogram değerlendirmesinde, erkeklerde hb >16g/dl, kadınlarda hb >16,5 g/dl olan 180 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamından bilgilendirilmiş onam

formu alındı. Demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan olgular çalışmaya alınmadı. Olgular öncelikle rölatif polisitemi nedeni olabilecek kusma, ishal, diüretik kullanımı ve dehidratasyon bulguları açısından değerlendirildi. Dehidratasyon bulguları saptanan olgular hidrate edildi. Hidrasyonla hemoglobin değerleri düzelirse rölatif polisitemi olarak kabul edildi. Rölatif polisitemi saptanmayan olgularda ise EPO düzeyine bakıldı. EPO düzeyi yüksek ve kliniği PV ile uyumlu olmayan olgular sekonder polisitemi etiyolojisi açısından değerlendirildi. EPO düzeyi yüksek olmayan veya klinik olarak PV düşünölen olguların JAK2V617 mutasyonuna bakıldı. Pozitif saptanırsa kemik iliği biyopsisi yapıldı. Negatif saptanırsa JAK2 ekson 12 testi istendi. JAK2 ekson 12 testi pozitif saptanan olgulara da kemik iliği biyopsisi yapıldı. Negatif saptanan olgularda ise polisiteminin diğer nedenleri araştırıldı. Hastaların hb (referans aralığı: 11,9-15,9 g/dl), hct, EPO (referans aralığı: 2,59-18,5 mIU/ml), batin ultrasonografisindeki (USG) dalak boyutu, JAK2V617F ve ekson 12 mutasyonu varlığı durumu, kemik iliği biyopsi bulguları, sigara alışkanlığı, komorbid hastalık durumu kaydedildi. PV tanısı DSÖ'nün 2016 yılında revize ettiği kriterlere göre konuldu. Bu revizyona göre;

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 kütleli
- 2) Kemik iliği biyopsisinde yaşa göre hipersellöler kemik iliği
- 3) JAK2 mutasyon varlığı

Minör kriter:

- 1) Subnormal EPO düzeyi'dir.

Tanı için 3 major kriter veya ilk 2 major ve 1 minör kriter gereklidir.

İstatiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) 20 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Hasta özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması Student T testi ile yapıldı. Fisher'in kesin testi ise gruplar arası kategorik sonuçları karşılaştırmak için kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 50,35±15,97 yıl (minimum: 20 yıl, maksimum: 91 yıl) olup; 50 (%27,8) olgu kadın, 130 (%72,2) olgu erkek idi. Kadın olguların yaş ortalaması 54,09±14,54 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 48,93±16,31 yıl olup; erkek ve kadınların yaş dağılımı anlamlı farklı değildi (p=0,06). Olguların 176'sın da (%97,8) mutlak, 4'ün de (%2,2) rölatif hb yüksekliği saptandı. Rölatif hb yüksekliği saptanan olguların tamamı kadın idi.

On iki kadın (%6,7), 16 erkek (%8,9) olgunun hb değeri

rakıma göre düzeltilince normaldi. Olguların 17'sin de (%9,4) PV, 152'sin de (%84,4) sekonder polisitemi saptanmış olup; 7 (%3,9) olgu ise idyopatik olarak değerdendirildi. PV ve sekonder polisitemili olguların özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. PV'lı olguların 12'si (%70,6) erkek, 5'i (%29,4) kadın idi ve bu olguların 15'in de (%88,2) JAK2V617F, 1'in de (%5,9) ekson 12 pozitif olup; olguların tamamının eritropoietin değeri düşüktü. Kemik iliği biyopsi bulguları hiperselüler kemik iliği ile uyumluydu. Sekonder polisitemi nedenleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Olguların tamamının hb değeri $18,4 \pm 1,09$ g/dl, RBC $6,6 \pm 0,87$ $10^6/\mu\text{L}$, lökosit: $10,06 \pm 4,01$ $10^3/\mu\text{L}$, trombosit: $285,03 \pm 181,66$ $10^3/\mu\text{L}$, MCV: $87,93 \pm 8,48$ fl, eritropoietin: $11,97 \pm 12,38$ IU/L, hematokrit % $57,61 \pm 4,12$ idi. Hb, hct, lökosit ve trombosit sayıları kadın ve erkek grupta anlamlı farklı idi (**Tablo 3**).

Sekonder polisitemi nedeni olan hastalıklar dışında 24 (%13,3) olguda hipertansiyon, 14 (%7,8) olguda koroner arter hastalığı, 9 (%5) olguda diyabetes mellitus, 3 olguda atriyal fibrilasyon (%1,7), 1'er (%0,6) olguda pulmoner tromboemboli ve epilepsi mevcut idi.

TARTIşMA

Eritrositoz primer, sekonder veya idyopatik olabilir. Rumi ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada izole eritrositozlu 102 olguyu incelemişler ve olguların %13'ün de polisitemia vera, %49'un da sekonder polisitemi ve %31'in de idyopatik eritrositoz saptamışlardır. Desnoyers ve arkadaşları (5) 16-35 yıl yaş aralığında olan 56 olguyu incelemiştir. Hb değeri $>18,5$ g/dl ve/veya hematokrit >52 olan erkek olguları, hb $16,5$ g/dl ve/veya

hematokrit >48 olan kadın olguları çalışmaya dahil etmişlerdir. Yedi (%12,5) olguda rölatif eritrositoz, 25 (%44,6) olguda sekonder eritrositoz, 24 (%42,9) olguda idyopatik eritrositoz saptamışlar ve hiçbir olguda primer polisitemi tesbit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %10,7'sinde PV saptanmış olup, Rumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Desnoyers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece 16-35 yaş arası olguların incelenmesi ve PV'nın sıklıkla 60 yaş civarında görülmesi nedeniyle çalışma sonuçlarımız farklı olabilir. Bizim çalışmamızdaki idyopatik eritrositoz vakaları %3,88 olup, literatüre göre daha düşüktür. Bunun nedeni hastanemizde eritropetin, JAK2 mutasyonu, batın ultrasonografisi ve kemik iliği biyopsisi işlemlerine kolay ulaşım nedeniyle vakaların etiyolojik nedenlerinin sıklıkla saptanabilmesi ile açıklanabilir.

Jang ve arkadaşları 89 eritrositozlu hastayı incelemişler ve 38 olguda PV, 51 olguda PV dışı nedenler saptamışlardır (6). Bu çalışma da PV'lı olguların yaş ortalaması 61 yıl, PV dışı grubun yaş ortalaması 45 yıl olup istatistiksel anlamlı fark vardı. Schwarcz ve arkadaşları ise 43 PV ve 27 sigara ile ilişkili sekonder polisitemi olgusunu karşılaştırmışlar ve iki grup arasında yaş bakımından anlamlı fark saptamamışlardır (7). Çalışmamızda da PV ve sekonder polisitemi grubu yaş bakımından benzerdi. Jang ve arkadaşları PV grubunda lökosit ve trombosit sayısının PV dışı gruba göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Schwarcz ve arkadaşları da PV grubunda sekonder polisitemi grubuna göre trombosit sayısını anlamlı yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak PV grubunda, sekonder polisitemi grubuna göre lökosit ve trombosit değerleri anlamlı yüksek saptandı.

Tablo 1 Polisitemia vera ve sekonder polisitemili olguların özellikleri

	Polisitemia Vera (n:17)	Sekonder Polisitemi (n:152)	p değeri
Yaş	57,13 \pm 8,87	49,68 \pm 16,37	p=0,08
Hemoglobın (g/dl)	18,14 \pm 1,07	18,43 \pm 1,09	p=0,32
Hematokrit (%)	58,36 \pm 2,78	57,54 \pm 4,23	p=0,46
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	13,19 \pm 2,22	9,76 \pm 4,56	p<0,01
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	486,93 \pm 244,13	265,11 \pm 162,19	p<0,01
Eritropoietin (mIU/ml)	2,18 \pm 0,76	13,48 \pm 12,64	p<0,01

Tablo 2 Sekonder polisitemi nedenleri

Hastalık	Kadın Olgu Sayısı (%)	Erkek Olgu Sayısı (%)	Toplam Olgu Sayısı (%)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	10 (%5,6)	23 (%12,8)	33 (%18,3)
Obstrüktif Sleep-Apne Sendromu	6 (%3,3)	8 (%4,4)	14 (%7,8)
Polikistik Böbrek Hastalığı	0	1 (%0,6)	1 (%0,6)
Sigara Kullanımı	15 (%8,3)	89 (%49,4)	104 (%57,8)

Tablo 3 Cinsiyete göre laboratuvar parametreleri

Parametre	Kadın	Erkek	p değeri
Hemoglobın (g/dl)	17,3 \pm 0,93	18,82 \pm 0,83	p<0,01
Hematokrit (%)	55,18 \pm 4,13	58,54 \pm 3,73	p<0,01
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	11,32 \pm 5,96	9,59 \pm 3,74	p=0,02
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	375,15 \pm 245,57	250,77 \pm 36,9	p<0,01
Eritropoietin (mIU/ml)	9,93 \pm 16,77	12,64 \pm 10,56	p=0,31

Polisitemia verada JAK2V617F mutasyonu %95-97 vada görülür (8,9). Ekson 12 mutasyonu ise PV olgularının %3-4'ün de görülür (10,11). Bizim çalışmamızda da PV'lı olguların %88,2'sinde JAK2V617F ve %5,9'un da ekson 12 mutasyonu saptanmıştır. Literatüre göre çalışmamız da JAK2V617F mutasyonu pozitiflik oranı düşük, ekson 12 mutasyonu varlığı daha sıktır. Bu durum olgu sayımızın az olmasına bağlı olabilir. PV erkeklerde daha sık görülür. Bizim çalışmamızda da PV'lı olguların %70,6'sı erkek olup literatür ile uyumlu idi.

Yüksek rakımda hipoksinin tetiklediği sekonder polisitemi görülür. Kaya ve arkadaşlarının (12) Erzurum'da yapmış olduğu çalışmada, yüksek rakımın hemogram üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Ortalama RBC, hematokrit ve hemoglobin değerleri deniz seviyesindeki referans değerlere göre hafif daha yüksek iken; ortalama MCV değeri ise daha düşüktür. Bostancı ve arkadaşları (13) Ardahan (rakım: 2000 metre) ve Ankara (rakım: 750 metre) ilinde yaşayan toplam 1600 çocuğu incelemişlerdir. Ardahan ve Ankarada yaşayan çocuklar arasında hemoglobin, hematokrit ve MCHC değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Akdağ ve arkadaşları (14) Erzurum'da 6-14 yaş arasındaki çocuklarda hb, hct, MCV ve RBC değerlerini deniz seviyesindeki çocuklara göre daha yüksek saptamışlardır. Çalışmamızın yapıldığı Erzurum ili orta derecede yüksek rakımdadır. DSÖ anemi ve polisitemi değerlendirmesi yapılırken, rakıma göre hemoglobin cut-off değerlerinin düzeltilmesini önermektedir. Bizim çalışmamızda da rakıma göre hemoglobin değeri hesaplandığında; kadınların %24'ünde, erkeklerin %12,3'ünde rakıma göre hemoglobin değerlerinin normal olduğu saptanmıştır.

İlk olarak, Smith ve Landaw (15) 1978 yılında sigara içen 22 hastada artmış kırmızı kan hücre volümü tesbit etmişlerdir. Ardından yapılan çalışmalarda sigara kullanımının karbonmonoksit inhalasyonu yoluyla hipoksiye neden olarak hemogloblin değerini artırdığı belirtilmiştir (16). Alkhedaide (17) sigara içen 40 kişi ve sigara içmeyen 40 kişiyi karşılaştırmıştır. Sigara içen grupta Hb değerini sigara içmeyen gruba göre anlamlı yüksek saptamıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise sigara içen 50 vaka ve sigara içmeyen 50 vaka karşılaştırılmış ve sigara içen grupta hb değeri anlamlı yüksek saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da olguların %57,8'inde sigara ilişkili sekonder polisitemi saptanmıştır.

SONUÇ

DSÖ 2016 yılında yaptığı revizyonla PV tanısı için, hem hb değerini daha düşük değere indirmiş, hem de tanı için genetik inceleme ve kemik iliği biyopsisini mutlaka önermiştir. Ancak JAK2V617F mutasyon testi pahalıdır ve kemik iliği biyopsisi invaziv bir işlemdir. Bu nedenle hemoglobin yüksekliği ile başvuran hastalarda, öncelikle rakıma göre hemoglobin cut-off değeri belirlenmelidir. Ayrıca sekonder polisiteminin çalışma-

mızda da en sık görülen nedeni olan sigara alışkanlığı değerlendirilmelidir. Bu şekilde gereksiz ileri tetkik yapılmayarak hem ekonomik yük azaltılabilir, hem de kemik iliği biyopsisi gibi invaziv bir işlem sadece gerekli durumlarda yapılır.

KAYNAKLAR

- 1.) Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018; 8: 15
- 2.) Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol.* 1994; 47: 89-93
- 3.) Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, et al. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* 2016; 95: 233-37
- 4.) Rumi E, Passamonti F, Pagano L, et al. Blood p50 evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. *J Intern Med.* 2009; 265: 266-74
- 5.) Desnoyers A, Pavic M, Houle PM, et al. Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. *Journal of Hematology.* 2018; 7: 43-50
- 6.) Jang G, Choi DR, Jung HA, et al. Analysis of patients with erythrocytosis in a single center: comparison between polycythemia vera and non-polycythemia vera. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9: 4599-604
- 7.) Schwarcz TH, Hogan LA, Endean ED, et al. Thromboembolic complications of polycythemia: Polycythemia vera versus smokers' polycythemia. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 518-23
- 8.) Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2452-66
- 9.) Horn T, Kremer M, Dechow T, et al. Detection of the activating JAK2 V617F mutation in paraffin-embedded trephine bone marrow biopsies of patients with chronic myeloproliferative diseases. *J Mol Diagn.* 2006; 8: 299-304
- 10.) Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 459-68
- 11.) Butcher CM, Hahn U, To LB, et al. Two novel JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythaemia vera patients. *Leukemia.* 2008; 22: 870-73
- 12.) Kaya H, Kiki İ, Akarsu E, et al. Haematological values of healthy adult population living at moderate altitude (1869m, Erzurum, Turkey). *Turk J Haematol.* 2000; 17: 123-28
- 13.) Bostancı M, Aydın M. Orta Derecede Yüksek Rakımda (Ardahan ~ 2000m) Yaşayan Çocuklarda Yüksekliğin Hematolojik Değerlere Etkisi. *Haydarpaşa Numune Medikal Journal.* 2014; 54: 181-87
- 14.) Akdağ R, Energin M, Kalaycı G, et al. Reference limits for routine haematological measurements in 7-14-years-old children living at an moderate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Scand J Clin Lab Invest.* 1996; 56: 103-109
- 15.) Smith JR., Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 6-10
- 16.) Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, et al. Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93: 337-43
- 17.) Alkhedaide AQ. Tobacco smoking causes secondary polycythemia and a mild leukocytosis among heavy smokers in Taif City in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2019; 27: 407-11
- 18.) Shah BK, Nepal AK, Agrawal M, et al. The Effects of Cigarette Smoking on Hemoglobin Levels Compared Between Smokers and Non Smokers. *Sunsari Technical College Journal.* 2012; 1(1): 42-44