



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE
ASİRİN DİRENCİ SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya PEHLİVAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK

Ankara- 2016

ÖNSÖZ

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ihtisasıma başladığım günden itibaren bilgi ve klinik tecrübesini her fırsatta aktararak eğitimime katkı sağlayan, tez danışmanım ve çok değerli hocam Doç. Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK'a,

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyerek iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım, Prof. Dr. Ali AKÇAY, Prof. Dr. Cansel TÜRKAY, Prof. Dr. Osman KAFTAN, Prof. Dr. Ali KOŞAR, Prof. Dr. Hamide Kart KÖSEOĞLU, Doç. Dr. Işıl NADİR, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ, Doç. Dr. Nüket RÜZGARESEN, Doç. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ'e,

Çalışmalarım sırasında her daim yardımlarını eksik etmeyen Doç. Dr. Benan KASAPOĞLU'na,

Kardiyoloji, Radyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıklarında rotasyonel olarak geçirdiğim toplam 8 aylık süre zarfında bilgilerinden faydalandığım kıymetli hocalarıma ve 4 yıl boyunca uyum içinde çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu zamana kadar üzerimde emeği olan ve her daim yanımda hissettiğim muhterem anneme ve babama, sevgisini ve desteğini hep hissettiren eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Derya PEHLİVAN

ÖZET

Kronik miyeloproliferatif neoplazilerde aspirin direnci sıklığı
Derya PEHLİVAN

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; kronik miyeloproliferatif neoplazilerde (KMN) vasküler bulgu ve komplikasyonların önlenmesi için tedavide önemli bir rolü olup, hastaların çoğunda kullanılan aspirine karşı gelişen direnç sıklığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Aspirin direnci çalışmak üzere KMN tanısı konulmuş ve en az son 1 aydır 100 mg aspirin kullanan 31 adet hasta ile kontrol grubu olarak, KMN'i olmayan ve aspirin kullanmayan 22 gönüllü ve KMN'ı olmayan ve düzenli 100 mg aspirin kullanan 18 gönüllü seçilmiştir. Tam kanda impedans agregometri yöntemi ile aspirin direnci çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda 100 mg aspirin kullanan 31 hastadan 1 tanesinde aspirin direnci gözlenmiştir (%3.3). Aspirin kullanmayan 1. kontrol grubunda 22 gönüllüden 7'sinde direnç görülürken, aspirin kullanan 18 gönüllüden oluşan, 2. kontrol grubunda direnç saptanmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda düzenli 100 mg aspirin kullanan KMN hastalarında aspirin direnci oranının düşük olduğu saptandı. KMN tanısı ile aspirin tedavisi alan ve tedavi esnasında trombotik komplikasyon görülmeyen hastalarda aspirinin etkinliğini değerlendirmek için aspirin direnci testinin rutin olarak yapılmasının gerekli olmadığı kanaatine varıldı. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması ve literatürde bu konuda az sayıda çalışma olması nedeniyle kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neoplazi, aspirin direnci, tromboz, kronik miyeloproliferatif neoplazilerde aspirin tedavisi, aspirin direnci sıklığı

ABSTRACT

The prevalence of aspirin resistance in chronic myeloproliferative neoplasms

Derya PEHLİVAN

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate the prevalence of resistance to aspirin which is being used from the majority of the patients and has an important role in treatment to prevent the complications and vascular symptoms of chronic myeloproliferative neoplasms.

MATERIAL and METHOD: To study aspirin resistance, 32 patients who were diagnosed as CMN and using 100 mg aspirin for at least the last one month were selected and as control group, 22 non- CMN volunteers not using aspirin and 18 non-CMN volunteers using regularly 100 mg aspirin were selected. Aspirin resistance has been studied with whole blood impedance aggregometry method.

FINDINGS: In our study, aspirin resistance was observed in 1 out of 31 patients treated with 100 mg of aspirin (3.3%). In the first control group not using aspirin, resistance was detected in 7 of 22 volunteers while no resistance was detected in the second, aspirin using, control group with 18 volunteers.

CONCLUSION: In our study, a low rate of aspirin resistance has been detected in patients using 100 mg, regular aspirin. In CMN patients having aspirin treatment and with thrombotic complications were not observed during aspirin therapy, it has been concluded to evaluate the effectiveness of aspirin, it is not necessary to conduct routine aspirin resistance test. However, due to the restricted number of patients and the few studies on this subject in the literature, there is need for more comprehensive studies.

Keywords: Chronic myeloproliferative neoplasm, aspirin resistance, thrombosis, aspirin therapy in chronic myeloproliferative neoplasms, prevalence of aspirin resistance

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA LİSTESİ.....	v
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER.....	2
2.1.1. Polisitemia Vera	3
2.1.2. Esansiyel Trombositoz	14
2.1.3. Primer Miyelofibrozis	18
2.2. TROMBOSİTLER	23
2.2.1. Trombosit İnhibitörleri.....	24
2.3. ASİRİN	25
2.3.1. Aspirinin Tarihçesi.....	25
2.3.2. Aspirinin Etki Mekanizması	26
2.3.3. Aspirinin Farmakokinetiği	27
2.4. ASİRİN DİRENCİ	28
2.4.1. Aspirin Direnç Mekanizmaları:.....	28
2.4.2. Aspirin Direncinin Tespiti İçin Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR LİSTESİ

AHKHN	: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli
ARU	: Aspirin reaksiyon ünitesi birimi
ASPRDRC	: Aspirin Direnci
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ET	: Esansiyel trombositoz
EPO	: Eritropoietin
ELN	: European Leukemia Net
GM-CSF	: Granülosit- makrofaj koloni stimulan faktör
G-CSF	: Granülosit koloni-stimulan faktör
HPH	: Hematopoietik progenitör hücreler
HU	: Hidroksiüre
IFN	: İnterferon
IE	: İdiyopatik eritrositozlu
JAK2	: Somatik Janus kinase 2
KKH	: Kırmızı kan hücresi
KMN	: Kronik miyeloproliferatif neoplazi
KML	: Kronik miyeloid lösemi
LMWH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
MPH	: Miyeloproliferatif hastalıklar
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
PMF	: Primer miyelofibrozis
Ph	: Philadelphia
PV	: Polisitemi vera
PVSG	: Polisitemia Vera Çalışma Grubu
PDGF	: Platelet derived growth factor
Peg	: Pegylated
RPFA	: Hızlı platelet fonksiyon analizatörü
SNP	: Single-nükleotid polimorfizimleri
vWF	: von Willebrand's faktör
WBA	: Whole Blood Aggregometry

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü PV tanı kriterleri (2008).....	6
Tablo 2. PV risk değerlendirmesi.....	10
Tablo 3. PV Tedavi Yönetimi	13
Tablo 4. Reaktif trombositoz nedenleri	14
Tablo 5. 2008 DSÖ tanı kriterleri:.....	16
Tablo 6. ET’da risk gruplaması	17
Tablo 7. PMF’de risk sınıflaması	19
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen vakaların genel özellikleri	35
Tablo 9. Eşlik eden kronik hastalıklar ve APSDRC arasında korelasyon analizi.....	36
Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu (91).....	27
Şekil 2. Gruplara göre aspirin direnci saptanan hastalar.....	37

1. GİRİŞ AMAÇ

Kronik Miyeloproliferatif neoplaziler (KMN) pluripotent hematopoietik kök hücre bozuklukları olup, hematopoietik öncül hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile birlikte sekonder miyelofibrozis ve nadiren de lösemik dönüşümle karakterize klonal hematolojik hastalıklardır (1). KMN'lar esas olarak Philadelphia (Ph) t(9;22) translokasyonu/BCR-ABL füzyon geni taşıyan KML ile Ph/bcr-abl negatif PV, PMF ve ET'dan oluşur. Bu hastalıkların kliniğinde mikrosirkülasyon bozuklukları, arteriyel ve venöz trombozlara neden olan trombofilik olaylar söz konusudur ve tedavisinde koruyucu amaçlı olarak aspirin ilk tercih edilen ajandır.

Aspirin, trombositlerde siklooksijenaz-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe edip tromboksan A2 (TXA2) üretimini önleyerek etkisini gösteren bir ajandır. Yapılan çalışmalarda düşük doz aspirinin (75-100 mg), pek çok hastada tıkalı vasküler olaylarda risk artışı yönünden koruyucu olduğu belirtilmiştir. Fakat aspirin kullanımının koruyuculuğu hususundaki güçlü kanıtlara rağmen, aspirin tedavisi bazı hastalarda klinik (trombotik) olayları önlemede başarısız olur. Bu hastalar aspirin tedavisine yeterli yanıt vermez. Bu durum da aspirin direnci olarak tanımlanır. Klinik olarak, aspirin direnci profilaktik dozlarda aspirin tedavisine rağmen trombotik olayların ortaya çıkması durumunda değerlendirilir.

Aspirin direnci, koruyucu amaçlı kullanıldığı pek çok hastalıkta (koroner vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon gibi...), yapılan çalışmalarla değerlendirildiği gibi kronik miyeloproliferatif neoplazilerde de değerlendirilmiştir fakat bu konuda literatürde yapılmış yeterince çalışma yoktur. Bizim amacımızda kronik miyeloproliferatif hastalıklarda vasküler bulgu ve komplikasyonların önlenmesi için tedavide önemli bir rolü aspirin direnci sıklığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER

Kronik Miyeloproliferatif neoplaziler (KMN) pluripotent hematopoietik kök hücre bozuklukları olup, hematopoietik öncül hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu granülosit, eritrosit veya trombosit sayısında artış ile birlikte sekonder miyelofibrozis ve nadiren de lösemik dönüşümle karakterize klonal hematolojik hastalıklardır (1). KMN'lerde hematopoietik büyüme faktörlerinin klonal sürece olan katkısı gösterilememiştir. MPN'ler büyüme faktörüne ihtiyaç olmayan hematopoietik koloni oluşumu ile karakterize neoplazilerdir (2). Bu hastalıkların temel özelliği olgun, fonksiyonel kan hücrelerinin aşırı yapımı ile giden uzun bir klinik süreç olmasıdır (3).

Polisitemia vera (PV), Vaquez tarafından 1892'de, primer miyelofibrozis (PMF) ile yakın zamanlarda, esansiyel trombositoz (ET) ise 1930'larda tanımlandı (4,5,6). 1951'de William Dameshek, bu hastalıkların klinik bulguları arasında ortak noktaları fark ederek kronik miyeloid lösemi (KML) ve diğer nadir bozukluklarla beraber, birbiriyle ilişkili bir hastalık spektrumu oluşturduğunu ileri sürdü ve "miyeloproliferatif bozukluklar" terimini ortaya attı (7).

KMN genel olarak 'klasik' ve 'atipik' şeklinde sınıflandırılır. Klasik KMN'lar esas olarak Philadelphia (Ph) t(9;22) translokasyonu/BCR-ABL füzyon geni taşıyan KML ile Ph/bcr-abl negatif PV, PMF ve ET'dan oluşur. Atipik MPN'lar ise kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, hipereozinofilik sendrom, sistemik mastositoz ile sınıflandırılmamış MPN'lar olarak tanımlanır ve daha nadir görülürler (8,9,10,11).

Kronik miyeloid neoplazilerin sınıflandırması 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeniden düzenlenmiş ve eskiden miyeloproliferatif hastalık

olarak isimlendirilen bu gruptaki hastalıklar miyeloproliferatif neoplaziler şeklinde yeniden adlandırılmıştır. Bununla beraber, BCR/ABL hücrelerde lösemik hücre proliferasyonunu artırıp apoptozu önleyerek gösterir. KML'nin BCR-ABL'ye dayanan patogenezinin aydınlatılması ile selektif bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib adlı ilaç geliştirilmiştir (15,16). Sonuçta BCR-ABL negatif diğer KMN'larda benzer bir moleküler defekt araştırılmıştır ve 2005 yılında BCR-ABL negatif olgularda Janus Kinaz 2 (JAK2- V617F) mutasyonu saptanmıştır (8,9,17). Janus kinaz 2, birtakım hematopoetik büyüme faktörü reseptörlerinden alınan uyarıları algılanmasında önemli rol oynayan bir sitoplazmik tirozin kinaz enzimidir (18). JAK2; eritropoetin, trombopoetin, interlökin-3, granüosit koloni-stimulan faktör (G-CSF) ve granüosit- makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) reseptörlerinden sinyalizasyonun başlaması için temel bir rol üstlenir (19,20). JAK2 endoplazmik retikulumda bulunan eritropoetin reseptörüne bağlanır ve onun hücre yüzeyi ekspresyonu için gereklidir (22). Eritropoetin, reseptörüne bağlandıktan sonra, JAK2'nin fosforilasyon ve aktivasyonu ile beraber yapısal bir değişikliği uyarır (23-25). Aktive JAK2, intrasellüler sinyalizasyon zincirinin başlaması için reseptörün sitoplazmik kısmını fosforiller (20,21). JAK2 V617F mutasyonu ise büyüme faktöründen bağımsız anormal hematopoeze yol açar. JAK2 geninin 1849. nükleotid 14. eksonunda G-T değişimi ile beraber V617F mutasyonu JAK2 proteininin 617. aminoasid pozisyonunda valinin fenilalaninle yer değiştirmesine neden olur (26). Bu mutasyonun PV'da %96, ET'de %55 ve PMF'de yaklaşık %65 oranında görüldüğü anlaşılmıştır (27).

2.1.1. Polisitemia Vera

Normal koşullarda insanlarda kırmızı kan hücresi (KKH) kitlesi sıkı bir şekilde kontrol altındadır ve bireylere özgü olarak nispeten sınırlı kalmaktadır. Yaşlanan çok sayıda kırmızı kan hücresi büyüme faktörleri ile progenitor hücrelerin dikkatli bir şekilde kontrol edilen ağı sayesinde yenileri ile değiştirilir. Eritropoez oksijenin dokulara taşınmasını arttıran çeşitli stimulanlar ile uyarılır. Bu hassas denge pek çok patolojik durum ile bozulabilir ve hem KKH'nin sayılarının azalması

(anemi) hem de aşırı artışı (polisitemi) ile sonuçlanabilir. Hematokrit düzeylerinin; erkeklerde %52, kadınlarda %48'in üzerinde olması anormaldir ve hastanın KKH kitlesinde mutlak bir artış olup olmadığını saptamak, nedenine yönelik araştırma yapmak için ileri değerlendirme gereklidir. KKH kitlesi, cinsiyet ve vücut kitlesine göre beklenenden %25 daha fazlaysa artmış olarak tanımlanır. KKH kitlesinin ölçümü, diğer tanısal çalışmaları; artmış hematokrit seviyeleri olan hastaları değerlendirmede önemli kılan, az sayıda üçüncü basamak merkezde mümkün olan bir tanısal bir çalışmadır. Polisitemik durumlar, çok sayıda patofizyolojik mekanizmaya dayandırılabilir çeşitli bozukluklarla meydana gelebilir. Herhangi bir bireyin polisitemisine yönelik etyolojiyi saptamak, hastaya uygun tanıyı ve tedavi planını tanımlamak açısından, kritik bir basamaktır. Primer polisitemiler, düşük eritropoietin (EPO) seviyeleri ile beraber olan, KKH'nin temelde fazla üretimine sebep olan hemotopoitik progenitörleri ve kök hücrelerini içeren, doğuştan anormalliklerin sonucudur. Aksine, sekonder polisitemiler, KKH'nin aşırı üretimini için normal progenitörler üzerine etkili, artmış EPO üretimine yol açan, bir dizi koşulun sonucudur. Az sayıda hastada eritrositozun nedeni saptanamayabilir ve bu hastalar idiyopatik eritrositozlu (IE) olarak sınıflandırılırlar. Hastaların yaklaşık üçte birinin düşük EPO düzeyleri vardır ve kalan hastaların EPO düzeyleri normal veya artmıştır. Bu ikinci grupta, mutlak eritrositoza neden olan mekanizma çoğunlukla tanımlanamasa da, muhtemelen eritrositozun ikincil bir formuna sahipler.

Polisitemi terimi Yunancadan, aslına uygun olarak yapılmış, kanda çok fazla hücre anlamında bir çeviridir ve KKH kitlesinde bir artışı tanımlar. Genellikle eritrositoz terimi ile birbirinin yerine kullanılır. Polisitemi çok sayıda nedene bağlı olabilir .

Polisitemiler rölatif ve mutlak olarak sınıflandırılabilir. Rölatif polisitemi, daha çok plazma hacminin daralması nedeniyle KKH kitlesinde bir artış olmadan hastanın hematokrit seviyesinde ılımlı bir yükselme ile karakterize bir bozukluktur. Mutlak polisitemilere dolaşan KKH kitlesinde gerçek bir artış eşlik eder. Polisitemiler ayrıca eritroid progenitör hücrelerin büyüme faktörlerine karşı veya bu büyüme faktörlerinin dolaşan seviyelerine karşı duyarlılığına göre de

sınıflandırılabilir. Primer polisitemiler, hematopoietik progenitör hücreler (HPH) tarafından sunulan kalıtsal germline veya kazanılmış somatik mutasyonların bir sonucu olarak regülatuar büyüme faktörlerine eritroid progenitörlerin artmış duyarlılığı ile karakterizedir. Aksine sekonder polisitemiler, özellikle EPO gibi regülatuar büyüme faktörlerinde bir artışla ve bu büyüme faktörlerine eritroid progenitörlerin normal duyarlılığı ile karakterizedir. Bu durumlar, genellikle serum EPO seviyelerinin oranının, eritroid progenitör hücrelerin in vitro ölçümleri ve somatik JAK2 mutasyonlarının saptanması ile ayrılabilir. Az sayıda hastada eritrositozun nedeni saptanamaz ve bu hastalar idiyopatik eritrositoz olarak sınıflanır (28).

PV, kemik iliğindeki multipotent hematopoietik hücrelerin klonal ve malign pro-liferasyonu sonucu, eritrosit başta olmak üzere, granülosit ve trombositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir KMN'dır. Tedavisiz ortalama yaşam süresi tanı sonrası 6-18 ay olarak tahmin edilirken tedavi ile hastalarda bu süre 10 yıldan fazladır (29,30).

PV'lı hastaların hemen hepsinde bulunan JAK2 gen mutasyonu PV'nın patogenezinde en önemli sebeptir. Tanı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konulur. Tromboz riskine göre PV'da bazı risk grupları belirlenmiştir. 60 yaş üstü ve/veya tromboz öyküsü olması yüksek risk grubu olarak, bu iki faktörün olmaması düşük risk grubu olarak tanımlanmıştır. Tedavi genel olarak kardiovasküler risk faktörlerin düzeltilmesini, flebotomi, antiagregan ve sitoredüktif ilaçları kapsar.

Epidemiyoloji:

PV, primer eritrositozların en sık nedenidir. Asemptomatik hastaların çoğu nedeniyle hastalığın insidansının bilinenden daha yüksek olduğu kabul edilir. Tüm yaş gruplarında ve toplumlarda görülebilen PV'nın insidansı, erkeklerde kadınlardan hafifçe daha yüksektir (100.000'de 2,8'e karşı 1,2) (31). Ortalama tanı yaşı 60'tır. Otuz yaş altı bayan hastalarda da seyrek değildir. Yapılan pek çok geniş çaplı çalışmada, PV'lı hastaların %5'i 40 yaşından ve %1'i tanı anında 25 yaşından

gençtir. Çok az sayıda hasta çocukluk yaşında bildirilmiştir. Daha da önemlisi bu çocukların çoğunda hepatic ven trombozu (Budd Chiari sendromu) hastalığının başlangıç bulgusudur. Hastalığın insidansı, Doğu ve Orta Avrupa kökenli Aşkenaz Yahudilerinde, Araplara ve Sefarad Yahudilere göre daha fazladır. İlginçtir ki Japonya’da oranlar çok düşük bulunmuştur. PV’nın prevalansı pek çok araştırmacı tarafından Amerikalı Yahudilerde yüksek bulunurken Afrikalı Amerikalılarda daha düşük olarak bildirilmiştir (28).

Tanı:

PV için tanı kriterleri ilk olarak 1960 yılı sonlarında PVSG tarafından düzenlenmiştir ve bu tanı kriterlerinde eritrosit kitle ölçümü zorunlu kabul edilmiştir. 2001 yılında DSÖ tarafından düzenlenen kriterlerde eritrosit kitle ölçümü yine yer almasına rağmen, zorunluluk çıkarılmış ve yüksek hemoglobin kriter olarak kullanılmıştır. 2008 yılında ise, JAK2 mutasyonun hemen her PV’lı hastada bulunması nedeni ile DSÖ tarafından revize edilmiştir ve günümüzde ilk önerilen tanı sistemidir. Buna göre, tanı için 2 majör ve 1 minör kriter veya 1 majör ve 2 minör kriter gereklidir (32) (Tablo1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü PV tanı kriterleri (2008)

<p>Majör Kriterler A1. Hemoglobin erkek için >18.5 gr/dl, kadın için 16.5 gr/dl veya eritrosit kitlesi artışının diğer bulguları* A2. JAK2 V617F veya JAK2 ekson 12 mutasyonu gibi diğer fonksiyonel olarak benzer mutasyonların varlığı</p>
<p>Minör Kriterler 1.Yaşa göre hipersellüler kemik iliği biyopsisi; belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik çoğalma ile karakterize panmiyelozis 2.Normal referans aralığının altında serum eritropoetin düzeyi 3.İn vitro endojen eritroid koloni oluşumu</p>
<p>Tanı için 2 majör ve 1 minör kriter veya 1 majör kriterin varlığında 2 minör kriter gerekir.</p>

* Cinsiyet, yaş, yaşanan yerin rakımına göre belirlenen referans aralığının 99 persentil üzerindeki hemoglobin veya hematokrit düzeyi veya demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, en az 2 gr/dl seviyesinde dökümente edilmiş ve devamlılık gösteren bir artışın varlığında erkekte > 17 gr/dl,

kadında >15gr/dl hemoglobin değeri veya eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerinden % 25'den fazla artması.

Epo düzeyi normal ise kemik iliği biyopsisi ve JAK2 V617F mutasyon analizi ile tanıya ulaşılabilir (33,34).

PV tanısı için yaygın olarak kullanılan diğer bir sınıflama da PVSG tarafından hazırlanmış olandır. Buna göre her üç majör kriterin, ya da ilk iki majör kriter ile birlikte herhangi iki tane minör kriterin bulunması PV tanısını doğrulamaktadır (29,35).

Majör kriterler :

1. Artmış kırmızı hücre kitlesi (erkeklerde ≥ 36 mL/kg, kadında ≥ 32 mL/kg)
2. Arteriyel oksijen saturasyonu \geq % 92
3. Splenomegali

Minör kriterler :

1. Platelet sayısı $> 400 \times 10^9/L$
2. Beyaz küre sayısı $> 12,000/\mu L$
3. Lökosit alkalın fosfataz skoru > 100
4. Serum vitamin B12 seviyesi > 900 pg/mL veya serum serbest B12 bağlama kapasitesi $> 2,200$ pg/mL

Serum EPO seviyesi primer ve sekonder polisitemilerin ayırımında kullanılan bir test olup, PV'da düşük, sekonder polisitemilerde yüksektir. JAK2 V617F mutasyonu oldukça sensitif olup (sensitivite %97), düşük serum EPO birlikteliği ile beraber spesifite %100' dür. Düşük EPO seviyesinin yanısıra JAK2 V617F mutasyonu negatif ise (PV'lı hastalarda %3'ü) ekson 12 JAK2 mutasyonu bakılmalıdır (36).

Klinik Özellikler

PV'da hastaların çoğunda tanı herhangi bir nedenle yapılmış olan kan sayımında hemoglobin/hematokrit seviyelerin normalden yüksek saptanması ile konurken diğer hastalarda ise tanıya trombotik bir olay sonrasında ya da ortaya çıkan bir hastalıkla ilgili semptomların araştırılmasıyla konulur (37). PV semptomları artmış kan viskozitesi, kanama, splenomegali ve hipermetabolik olaylara bağlı olabilir (38). En sık görülen semptomlar; baş ağrısı (%48), halsizlik (%47), kaşıntı (%43), baş dönmesi (%43), kilo kaybı (%29), parestezi (%29), nefes darlığı (%26), eklem semptomları (%26), epigastrik rahatsızlık hissi(%24) şeklindedir (38). Hastaların bazılarında kırmızı-mor renk değişikliğini ile karakterize pletorik yüz görünümü vardır. Major bulgular splenomegali ve hepatomegali olup tanı anında hastaların %70'inde splenomegali ve %50'sinde hepatomegali görülür. Göz dibi muayenesinde küçük damar yırtılmaları ve/veya venlerin genişlemesi, deri döküntüleri, daha önce olan tromboembolik olaylara (inme, derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, vb) sekonder sekeller ve gut artriti olabilir.

Venöz ve arteriyel tromboz PV'lı hastalarda sık görülür. Trombozun, nötrofil aktivasyonu ve nötrofil-trombosit kompleksleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. JAK2 mutasyonunun, trombosit-nötrofil agregatlarının meydana gelmesi için uygun bir protrombotik durum olduğu bildirilmiştir (42). Trombozların yaklaşık %25'i venöz, %75'i arteryeldir. Arteriyel komplikasyonların büyük kısmını iskemik inme ve geçici iskemik atak oluşturur. Diğer major trombotik olaylar; miyokard infarktüsü, derin ven trombozu ve pulmoner embolidir. Çalışmalar 10 yıllık bir periyot içerisinde hastaların %40-60'ının en az bir trombotik olay geçirdiğini göstermiştir.

Batın içi venöz tromboz (Budd-Chiari sendromu, portal, mezenterik ve splenik ven trombozu) gelişen olgularda hipersplenizm ve kanama nedeniyle PV tanısı atlanabilir. Tam kan sayımı normal olan ve polisitemik olmayan bu hastaların pek çoğunda EPO-bağımsız eritroid koloni oluşumu gösterilmiştir (43).

PV'da kanamalar %2-10 arasındadır. En sık ekimoz, epistaksis ve diş eti kanaması görülür. Nadiren ölümcül sonlanan ciddi gastrointestinal ve başka hemorajik komplikasyonlar da olabilir. Kanamalar, aşırı trombositoz durumlarında meydana gelen kazanılmış Von Willebrand hastalığı nedeniyle de olabilir (44).

Hastaların %60-80'inde nörolojik semptomlar vardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, görme bozuklukları, parestezi görülebilir. Ekstramedüller hematopoeze ikincil spinal kord kompresyonu bildirilmiştir.

Kaşıntı yaklaşık %40 hastada görülür. Genellikle sıcak bir duş veya banyodan sonra ortaya çıkar (aquajenik pruritus). Kaşıntı hastanın yaşam kalitesini etkileyecek şiddette olabilir ve nedeni bilinmemektedir. Kaşınıtıda, mast hücre sayısında artış, histamin salınımı, fibrinolitik faktörler, prostoglandinler veya interlökin-31'in rolü olabilir. Bazı hastalarda aspirin kullanımının kaşınıtıda olumlu etkisinin olması prostoglandinlerin önemli bir rolü olabileceğini düşündürür (39).

Eritromelalji, ayaklarda ve ellerde şiddetli ağrı, yanma, eritem ve sıcaklık artışı ile karakterize, nadir görülen (%5) ve klinisyenlerce gözden kaçırılabilen bir sendromdur. İleri vakalarda, parmaklarda iskemik nekroz gelişebilir ve amputasyonla sonuçlanabilir. Trombosit agregatları tarafından geçici mikrovasküler oklüzyonun bu olaya neden olduğu gösterilmiş olup bu hastalarda trombosit sayısı genellikle $400 \times 10^9/L$ 'nin üzerindedir. Düşük doz aspirin ve immünosupressif tedavi, semptomlarda saatler içerisinde gelişen dramatik bir düzelme sağlar (40). Bu sonuçlar PV'lı hastaların trombositlerinde araşidonik asit metabolizmasının anormal olabileceğini düşündürür.

Kardiyovasküler semptomlar nadir olup angina, miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği ile ilgilidir. PV'lı hastalarda artmış kan viskozitesinin bir sonucu olarak hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon beklenenden daha siktir ve aktive trombositlerden salınan platelet derived growth factor (PDGF)'ün neden olduğu düz kas hiperplazisi, megakaryositler tarafından pulmoner dolaşımın obstrüksiyonu, ekstramedüller hematopoez ve tanımlanmamış tekrarlayan trombotik

olaylar sebebiyle meydana geldiği gösterilmiştir. Ancak, bu etiolojilerin hiç biri net değildir.

Gastrointestinal şikayetler PV'da yaygındır. Şikayetler en sık dispepsi, peptik ülser ve gastroduodenal erozyonlar şeklindedir. Peptik ülser sıklığı genel popülasyona oranla 4-5 kez daha sık görülür. Bu şikayetlere kan viskozitesindeki değişiklikler, doku bazofillerinden artmış histamin salınımını nedeniyle gastrik mukozanın kan akımındaki değişiklikler katkı sağlar. Helicobakter pylori infeksiyonunun insidansı PV'lı hastalarda yüksek olup, portal hipertansiyon ve varisler yaygın değildir (45).

PV'lı hastalarda tromboz en sık görülen komplikasyondur. Tedavi planı yaparken trombotik komplikasyonların gelişimi açısından hastalarda risk değerlendirilmesi yapılması önemlidir (Tablo 2) (31).

Risk Faktörleri:

Aşırı yüksek trombosit sayısı (>1.500x10⁹/L) kanama için risk faktörüdür. Yüksek lökosit sayısı ve JAK2 allel tromboz açısından risk faktörü olarak bildirilmiş olup bu konuda daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

Tablo 2. PV risk değerlendirmesi

Risk kategorisi	Yaş>60 veya tromboz hikayesi var	Genel kardiyovasküler risk faktörleri*
Düşük	Yok	Yok
Orta	Yok	Var
Yüksek	Var	Var veya Yok

*Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara

60 yaş üstünde veya daha önce tromboemboli öyküsü olan hastalar yüksek riskli kabul edilir ve bu hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır.

Hipertansiyon, obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri orta risk grubu olarak kabul edilmiştir. Literatürde bu risk faktörlerden yalnızca sigaranın PV'da tromboz riskini arttırdığına dair çalışma vardır (46).

Tedavi:

Tedavi bireysel olup esas amaç hastalık sürecinde oluşabilecek komplikasyonları (trombotik olaylar, kanamalar, miyelofibrozis, akut lösemi, diğer maligniteler gibi) önlemek, geciktirmek ve semptomları gidermektir.

Flebotomi, hematokriti düşürmek için, tromboz riski düşük olan ve myeloproliferasyon bulguları belirgin olmayan hastalarda önerilen tek tedavi yöntemidir. Yüksek riskli hastalarda ve özel durumlarda flebotomiye ek olarak sitoredüktif tedavi de eklenebilir. Flebotomi hematokrit %40-45'e ulaşıncaya kadar her seferde 250-400 ml (ileri yaş veya kardiyovasküler risk faktörü olanlarda daha az miktar ve uzun aralıklarla) kan almak suretiyle, gün aşırı yapılmalıdır. Hastanın hematokriti 4-8 haftada bir kontrol edilmelidir. Flebotomiler sonrası oluşulabilecek demir eksikliği ve buna bağlı gelişen reaktif trombositozun tromboembolik olaylarda etkisi bilinmemektedir. Bu vakalarda demir replasmanı semptom gelişen çok az hasta haricinde önerilmez. Demir replasmanı 5-10 gün gibi kısa bir süre için yapılmalıdır (37).

PV'lı hastalarda tromboksan biosentezinin arttığı rapor edilmiştir. Aspirin tromboksan biyosentezini suprese eder. İtalya'da ya düşük doz aspirin (40 mg/gün) ya da plasebo alan 112 PV'lı hasta değerlendirilmiş. Düşük doz aspirin iyi tolere edilmiş ve kanama insidansı artmamış. 518 PV'lı hastanın değerlendirildiği ECLAP çalışmasında aspirinin tromboemboliye bağlı ölümleri ve komplikasyonları önemli derecede düşürdüğü rapor edilmiştir. Aspirin kullanımı için bir kontrendikasyon yoksa PV'lı tüm hastalara düşük doz aspirin (40-100 mg/gün) başlanması önerilmektedir. Gastrointestinal kanama veya aspirine karşı gastrik intolerans oluşur ise kesilmelidir (31).

Tanı anında tromboz açısından yüksek riskli hastalar (60 yaşından daha büyük ve/veya tromboz hikâyesi olan) sitoredüktif tedavi için kesin endikasyon grubundadır. Tanı anında semptomatik splenomegali, $>1.500 \times 10^9/L$ trombosit sayısı, $>20-25 \times 10^9/L$ ve sebebi açıklanamayan lökosit sayısı veya hastalıkla ilgili semptomların varlığına göre sitoredüktif tedavi gündeme gelir. Yine hastalığın ilerlemesi (yüksek riskli gruba geçiş, lökosit veya trombosit sayısında artış, splenomegali, semptomların kontrol edilmemesi) ve flebotominin tolere edilemediği veya gereksinimin artması durumlarda sitoredüktif tedavi düşünülmelidir (37).

Hidroksiüre (HU) ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozmaktadır ve kullanımı esnasında TNF- α , IL6, IL-10 gibi sitokinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Sitoredüktif tedavi düşünülen hastalarda ilk seçenektir. Trombozu önlemek açısından etkindir. Trombosit sayısı, dalak boyutu ve diğer hastalık semptomlarını düzeltir. 15-20 mg/kg dozunda başlanıp doz, trombosit ve lökosit sayısı normal olacak şekilde titre edilmelidir (44). HU tedavisinin değerlendirilmesi European Leukemia Net (ELN) kriterlerine göre yapılır. Bu kriterler; tam yanıt (flebotomi olmaksızın <45 hematokrit, $<400 \times 10^9/L$ trombosit, $<10 \times 10^9/L$ lökosit, görüntüleme ile normal dalak boyutu ve hastalıkla ilgili semptomların olmaması), parsiyel yanıt (tam yanıt sağlanamaması, flebotomi olmaksızın <45 hematokrit veya diğer kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması) ve yanıtızlık (parsiyel yanıt kriterlerinin sağlanamaması) olarak tanımlanmıştır (47). En önemli yan etkisi kemik iliği toksisitesidir ve kontrol amaçlı tam kan sayımı ayda bir ile başlanıp toksisite gelişmezse 3 ayda bir şeklinde devam edilir. Diğer yan etkileri; tırnak distrofileri, bacak ülserleri, kusma ve ishaldir. Uzun süreli kullanımda direnç gelişebilen HU teratojeniktir ve hamile kalmadan 3 ay önce kesilmelidir. HU'ye direnç durumlarında, hasta genç ise interferon (IFN), yaşlı ise pipobroman veya busulfan önerilir (48).

IFN- α kemik iliği fibroblast progenitör inhibitörü olup beklenen yanıtı ulaşıncaya kadar haftada 3 gün, 3 milyonU/gün dozunda cilt altı uygulanır. Hastaların pek çoğunda eritrositoz, splenomegali ve hastalıkla ilgili şikayetleri

kontrol altına alır. Ateş, kırgınlık, bulantı ve kusma gibi yan etkiler olabilir. Hastaların %35'i IFN- α 'yı tolere edemezler (49).

Randomize olmayan çalışmalarda PV hastalarında IFN (veya peg-IFN) ile moleküler remisyona sağlanabileceği bildirilmektedir (Tablo 3) (50).

Tablo 3. PV Tedavi Yönetimi

	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak
< 60	IFN- α / HU	HU	Anagrelide*	
60-75	HU	IFN- α	Anagrelide*	
> 75	HU	Kombine Tedavi	Busulfan	32 P

IFN: Interferon, HU: Hidroksiüre, 32P: Radyoaktif fosfor, Komb tdv: Kombine tedavi (HU+Anagrelid veya INF)

* Anagrelide trombositoz nedeniyle tedavi gereksinimi olan ve ilk seçenek tedavileri tolere edemeyen veya ilk seçenek tedavilerle trombositozu kontrol edilemeyen hastalarda kullanılır (51).

Pegylated (Peg) IFN- α -2a, IFN- α 'nın protein pegilasyonu ile elde edilmiştir. Farmakokinetiği ve farmakodinamisi standart IFN'a üstün ve uzun etkilidir. IFN- α göre, yan etkiler önemli ölçüde azdır. Hastaların birçoğu 45-90 μ g/hafta dozunu iyi tolere etmektedir. İlaça istenilen yanıt alındıktan sonra, yanıt sürdüreceği en düşük dozda devam edilmeli ve takip IFN-spesifik kılavuzlara göre yapılmalıdır. Peg IFN'un bir kısım hastada moleküler düzeyde yanıt sağladığı saptanmıştır (31).

Ruxolitinib ABD'de FDA tarafından miyelofibrozis tedavisinde kullanımı onaylanan JAK1-2 inhibitörüdür. PV'da JAK2 inhibitörleri ilgili içerisinde faz 3'de olan çalışmalar devam etmektedir. HU tedavisine intoleran veya refrakter PV hastalarında busulfan ve IFN- α ile alınan sonuçlar oldukça iyidir. JAK2 inhibitörlerinin henüz, JAK2 allel yükünü azalttığı gösterilememiştir. Hatırlanması gereken başka bir durumda PV'da lösemi gelişmesi genellikle JAK2 V617F negatif progenitörlerden kaynaklandığı ve gerçekte JAK2 V617F'in fibrotik sürece karşı koruyucu etkisi olabileceğidir (44). Bu nedenle kullanımı için devam eden

çalışmaların sonuçların beklemek doğru olacaktır. Mevcut tedavilerle yanıt alınmayan veya semptomatik splenomegali gelişen, tedaviye yanıt vermeyen kaşıntı durumlarında verilebilir (31).

PV gebelerde düşük oranını arttırabilir. Sitoredüktif tedavi gerektiren hastalara HU yerine IFN- α verilmelidir. Flebotomi ile hematokrit %45'in altında tutulmalı ve kontredikasyon yoksa her hastaya düşük doz aspirin başlanmalıdır. Düşük riskli hasta gebelere doğumdan sonra 6 hafta süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin LMWH uygulanmalıdır (31).

2.1.2. Esansiyel Trombositoz

Esansiyel trombositoz (ET), kemik iliğinde megakaryositer serinin kontrolsüz çoğalması, trombosit sayısının devamlı artışı ile tanımlanan klonal bir hemopoyetik kök hücre neoplazmi olup tanımlanmış herhangi bir özgül kromozomal bozukluk veya klinik bulgu olmadığından, tanı dışlama ile konulmaktadır. Bu özelliği ile diğer KMN'lerden ayrılır. İnflamatuvar sitokinler, ilaçlar, splenektomi gibi durumlarla ortaya çıkan trombositozlar, altta yatan nedenler ortadan kalkınca düzelir ve ekzojen trombositoz veya reaktif trombositoz olarak da tanımlanırken, ET'a bağlı trombositoz endojen trombositoz olarak tanımlanır (Tablo 4).

Tablo 4. Reaktif trombositoz nedenleri

<p>Akut hemoraji Trombositopeninin iyileşme dönemi İnfeksiyonlar İnflamatuvar hastalıklar Doku hasarı Demir eksikliği anemisi Hemolitik anemi Splenektomi sonrası Kriyoglobulinemi İlaçlar (steroidler, adrenalin, trans-retinoik asit) Neoplaziler 5q delesyonu ile beraber miyelodisplazi</p>

KMN'in genel özellikleri miyeloid hiperplazi, megakaryosit kümelenmesi ve retikülin lif artışıdır (52). Esansiyel trombositozda, megakaryositler büyük, çekirdekleri hiperlobüle ve olgun görünümlü olup primer miyelofibroza ve prefibrotik PMF fazında megakaryosit çekirdekleri hiperkromatik düzensiz, katlanarak kümeler oluşturmuştur ve olgunlaşmalarında anormallikler görülür. PV'da ise, büyüklü küçüklü, pleomorfik görünümlü megakaryositler görülürken, olgunlaşma bozuklukları yoktur (53). KMN'ların kendi içerisinde ayırıcı tanısının ve histopatolojik tanılarının doğru konulması hastanın yaşam süresi açısından da önemlidir (48,54).

JAK2 V617F mutasyonu ET olgularının yarısına yakınında saptanabilmektedir. Ancak %50 olguda bu mutasyon saptanamadığından patogeneze sadece bu mutasyona dayandırılmamaktadır. JAK2 mutasyonu (ekson 14) dışında, olguların %2-5 oranında MPL (miyeloproliferatif lösemi virüs onkogeni; MPL-W515K/L) mutasyonu, JAK2 V617F ekson 12 mutasyonu, LNK'yi de kapsayan diğer JAK/STAT yolak mutasyonları görülebilir. Bunlarla beraber hücre içi iletim yolları ve TET2, LNK, IDH1/IDH2, ASXL1, EZH2, CBL, IKZF1, DNMT3A, CBL, IKZF1, TP53 ve SF3B1 mutasyonları gibi hücre döngüsünde rol oynayan transkripsiyonel faktör gen mutasyonları da belirlenmiştir (55,56).

Epidemiyoloji:

Esansiyel trombositemi yıllık görülme sıklığı 100.000'de 2,5-10 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülür. Gerçek görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir (48). Görülme yaşı ortalama 60 yaştır fakat 40 yaş altında da yaklaşık % 20 görülürken çocukluk çağlarında nadirdir (57).

Tanı:

2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında ET için majör ve minör kriterler tanımlanmıştır (Tablo 5) (12). JAK2 V617F mutasyonunun keşfinden sonra bu mutasyon ile birlikte kemik iliği histolojisinin

kullanımındaki artış ET'de trombosit sayısındaki eşik değerin 600X10⁹/L'den 450X10⁹/L'e düşmesine neden olmuştur (12).

Tablo 5. 2008 DSÖ tanı kriterleri:

<p>1. Altı aydan uzun süredir trombosit sayısının > 450X10⁹/L olması 2. Megakaryositik seride büyük ve matur morfolojide poliferasyon olması, granülositik veya eritroid seride poliferasyon olmaması veya çok az olması 3. DSÖ kriterlerine göre KML, PV, PMF, MDS veya başka bir myeloid neoplazinin dışlanması 4. JAK2V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması</p>
<p>Tanı: Tanı konması için dört kriterin hepsi karşılanmalıdır.</p>

Klinik:

Tanı aldıklarında hastaların yarısı asemptomatiktir. Bunun dışında 40 hastada vazomotor şikâyetler, trombotik veya hemorajik komplikasyonlar olabilir. Çeşitli çalışmalarda trombotik olaylar %9-22 oranında görülürken, hemoraji hastaların %3-27'sinde görülür (58,59). Trombotik olaylar sıklıkla arteryeldir. Vazomotor şikâyetler baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, parmak uçlarında parestezi, livedo retikularis, geçici görme kaybı (amorozis fugaks, oftalmik migren) ve eritromelaljidir. Düşük doz aspirin semptomatik iyileşme sağlar. Splenomegali ise %25-50 oranında görülür (59).

ET'da sık görülen trombotik ve hemorajik olaylar iskemik inme, geçici iskemik atak, renal arter ve ven tıkanmaları, iskemik koroner arter hastalığı, pulmoner emboli, intra abdominal tromboz ve derin ven trombozu şeklindedir. Raynaud fenomeni ile karışabilen dijital iskemi uzun sürdüğünde terminal falanksalarda nekroza dönüşebilir. Arteryel tromboz için risk faktörleri; > 60 yaş, tromboz öyküsü, kardiyovasküler hastalık riski taşımak, lökosit sayısı >11.000/mm³ ve JAK2 mutasyonudur. Venöz tromboz için risk faktörü erkek cinsiyettir (59). Hemorajik komplikasyonlar için risk faktörleri ise trombosit sayısının aşırı artışı (>1.000x10⁹/L), aspirin, nonsteroid ilaç kullanımı ve edinsel VWF hastalığıdır.

Tedavi:

ET’da esas amaç, sistemik semptomların kontrolü, trombotik ve hemorajik komplikasyonların engellenmesi, akut lösemi ve miyelofibroza dönüşüm riskini en aza indirmektedir (48). ET’da tromboz olasılığını belirleyen risk faktörleri vardır (Tablo 6).

Tablo 6. ET’da risk gruplaması

Yüksek risk	- 60 yaş ve üstü olması - Geçirilmiş kanama ve tromboz öyküsü ve/veya - Trombosit sayısının 1.500X10 ⁹ /L den az olması
Orta risk Bu grup halen tartışılmaktadır ve genel kabul görmemiştir	- Yaşın 40-60 arasında olması - Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus) - Trombosit sayısının 1.500X10 ⁹ /L den az olması
Düşük Risk	-Yaşın 40’ın altında olması -Tromboz öyküsü olmaması -Kardiyovasküler risk faktörlerinin olmaması - Trombosit sayısının 1.500X10 ⁹ /L’den az olması

Son üç yıl içinde yapılan meta-analizler, JAK2 V617F mutasyonu varlığı ve/veya Lökosit sayısının 10.000/mm³’den fazla olmasını tromboz için yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.

Tedavi risk faktörlerine göre genel olarak üç gruba bölünebilir:

1-Düşük riskli grup: Asemptomatik hastalarda ‘bekle ve gör’ şeklinde izlem önerilmektedir. Bazı çalışmalar aspirinin trombotik komplikasyonları önlediğini ve eritromelalji, akrosiyanoz, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, parestezi gibi mikrovasküler hastalıkları azalttığını saptamıştır (60). Fakat bu tedavinin etkili profilaksi sağlayıp sağlamadığı kanıtlanmamıştır (61).

2-Orta riskli grup: Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında trombosit sayısı 600X10⁹/L’nin üstünde ise aspirin 100 mg/gün tek başına kullanılabilir veya aspirin tedavisine ek olarak trombosit değerini düşürücü ajanlar eklenebilir (62). Yaş 60’ın altında, trombosit sayısı 600X10⁹/L ile 1.000X10⁹/L arasında olan ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda

trombohemorajik olayların yokluğunda tedavi ile ilişkili net bir konsensus yoktur (61).

3-Yüksek riskli grup: 60 yaş ve üstü olup, kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda trombosit sayısı $600 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde tedavi başlanmalıdır. İlk basamak tedavide başlangıç dozu olarak 15 mg/kg/gün HU önerilir. Hedef trombosit sayısı $450 \times 10^9/L$ 'nin altıdır (63). HU'yi tolere edemeyen veya dirençli hastalarda anagrelid ve IFN- α gibi ikinci basamak tedaviler önerilmektedir (61,64).

2.1.3. Primer Miyelofibrozis

Primer myelofibrozis (PMF) kemik iliği fibrozisi, anormal sitokin salınımı, anemi, splenomegali, ekstremitallerde hematopoez ile karakterize klonal bir KMN'dır ve ilk olarak "İki lösemi hastası, özgün kan ve kemik iliği bulguları" başlığı altında Heuck G. tarafından 1879'da tanımlanmıştır. Ph kromozomunun KML için spesifik olduğunun tanımlanmasının ardından, Ph (-) KMN'lar arasına girmiştir. IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment-Uluslararası myelofibrozu araştırma ve tedavisi çalışma grubu) tarafından PMF ismi kabul edilmiş ve DSÖ 2008'de KMN arasında bu isimle yayınlanmıştır (65-67).

Epidemiyoloji

PMF ortalama 65-70 yaş civarı görülmekte olup her yaşta bu hastalığa rastlanabilir. Kadın erkek oranı eşit ve hastalık insidansı 0,4-1,5/100.00 arasında değişmektedir. Nadir olmakla birlikte benzer veya yüksek doz iyonize radyasyon gibi çevresel etkenler nedeniyle gelişebilmektedir (68). PMF'de dinamik uluslararası skorlama sistemi (DIPSS) ile risk faktörlerine göre ortalama sağ kalım zamanları belirlenmiştir (Tablo7).

Tablo 7. PMF’de risk sınıflaması

Risk grupları	Ortalama Yaşam Süresi
Düşük risk (Risk faktörü yok)	15,4 yıl
Orta risk-1 (1 risk faktörü)	6,5 yıl
Orta risk-2 (2-3 risk faktörü)	2,9 yıl
Yüksek risk (≥ 4 risk faktörü)	1,3 yıl

Tanı:

PMF’de tanı, fizik muayene, periferik kan bulguları, kemik iliği morfolojisi, sitogenetik inceleme, moleküler belirteçler ve diğer hastalıkların dışlanması dayalı olarak konulmaktadır (12). Periferik yaymada tipik olarak lökoeritroblastozis ve gözyaşı şeklinde eritrositler görülür. Hastalık prefibrotik evre (%25) veya daha sık olarak fibrotik evrede tanı alır. Prefibrotik evre, retikülin lif artışı olmadan veya az miktarda retikülin lif artışı ile birlikte granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile karakterizedir. Tanı, kemik iliği incelemesinde yoğun kümelenmiş hipolobüle ve hiperkromatik nükleus içeren morfolojik olarak atipik megakaryositlerin varlığı ile konur. Prefibrotik PMF, trombositemi, sınırda anemi, hafif splenomegali varlığı ve lökoeritroblastozisin yokluğu nedeni ile yanlışlıkla ET tanısı alabilmektedir. Prefibrotik PMF’de belirgin hastalığa progresyonun, megakaryositik displazinin varlığına bağlı ortaya çıktığına inanılmaktadır (69,70).

Splenomegali ve anemi, lökositoz ve/veya trombositoz varlığında PMF’den şüphelenilmelidir. Kollagen lif artışı olmaksızın retikülin liflerinde orta dereceli artış olabilmektedir. Megakaryositlerdeki değişiklikler oldukça ayırt edicidir. Bu morfolojik değişiklikler arasında pleomorfizm, büyük, hiperkromatik nükleusa bağlı nükleus/sitoplazma oranında artış, nükleer lobulasyonda bozulma ve maturasyon duraklaması vardır. PMF, kemik iliği fibrozisine neden olan diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir (70).

Hastaların çoğunda JAK2 V617F mutasyonu (%50-65) ve daha azında MPL, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1 veya EZH2 mutasyonları bulunur (71).

Klinik:

PMF'li hastaların %25'i tanı anında asemptomatik iken sıklıkla anemi ve splenomegaliye bağlı halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, karında dolgunluk hissi gibi semptomlarla da başvurabilirler. Bununla beraber kilo kaybı, gece terlemesi, hafif ateş gibi şikayetlerin yanı sıra kaşıntı, kemik ağrıları, ekimoz, ödem ve lenfadenopati de izlenir. %80 hastada splenomegali, %50 hastada hepatomegali izlenir. Trombositoya bağlı tromboz yada kanama saptanabilir. Daha nadiren extrameduller hematopoez nedeniyle portal hipertansiyon ve asit, plevral effüzyon, spinal kord basısı, pulmoner hipertansiyon ve yaygın ekstremitte ağrıları da görülebilmektedir (67,72). Hastaların büyük bir kısmında anemi (Hb<10 g/dL) mevcuttur ve bunların da yarısında transfüzyon ihtiyacı olmaktadır.

Kemik iliği aspirasyonu fibrozis nedeniyle (dry tap) ilik alınamayabilir. Sellüler fazda hipersellüler, fibrotik fazda hiposellüler olarak izlenen kemik iliğinde eritroid seri azalmış olup myeloid ve megakaryositer seri hâkimdir. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri, myeloid öncüller ve beraberinde eritroid öncüllerin olduğu lökoeritroblastik tablo PMF için karakteristiktir (65,67).

Tedavi:

PMF için güncel ilaç tedavisi tedavi edici olmadığı ve yaşam süresinde uzama gösterilemediği için yeni ilaçlarla tedaviye yönlendirilmiştir. Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), küratif potansiyeli olan tek tedavi modalitesidir fakat hastaların yarısında transplantasyona bağlı ölüm veya ciddi morbidite görülmektedir (73) . Bunun yanında pekçok hasta da tedavisiz izlenebilmektedir ve mevcut ilaç tedavisinden yarar görmektedir.

PMF’de tedavi planlaması ve prognoz için ilk defa 2009’da IWG-MRT bir skorlama yapmıştır ve skorlama 2011 yılında güncellenmiştir (74).

Semptomatik anemi, splenomegali, karaciğer ve dalak dışındaki ekstramedüller hematopoez, kemik ağrısı, ekstramedüller hematopoez ilişkili pulmoner hipertansiyon veya konstitüsyonel semptomların (örneğin halsizlik, gece terlemesi ve pruritis) varlığında tedavi başlanması gerekmektedir (70). Belirgin lökositoz veya trombositozu olan hastalarda sitoredüktif tedavi başlanabilir. Anemi varlığında androjenler (haftada bir intramüsküler 400-600 mg testosteron veya günde 3 kez 10 mg oral fluoksimesteron), prednizon (0.5 mg/kg/gün), danazol (600 mg/gün), talidomid (50 mg/gün) ± prednizon veya lenalidomid (10 mg/gün) ± prednizon ile tedavi planlanabilir (75,76). Del(5q31) varlığında lenalidomid etkilidir (77). Androjenlerin en önemli yan etkileri hepatotoksisite ve virilizan etkiler, talidomidin başlıca yan etkisi periferik nöropati ve lenalidomidin yan etkisi miyelosüpresyondur (70). Anemisi olup splenomegalisi olmayan hastalarda eritropoetin tedavisi faydalı olabilir. Anemisi olan hastaların serum EPO düzeyinin 125 U/L'nin altında olması ve transfüzyon bağımlı olmaması durumunda eritropoetin tedavisinden fayda gördükleri saptanmıştır (70). Splenomegalisi olan hastalarda ilk basamak tedavi hidroksiüre olup hastaların yaklaşık %40’ında dalak boyutu hidroksiüre ile yarı yarıya azalmaktadır (78). Hidroksiürenin yan etkileri miyelosüpresyon ve mukokutanöz ülserlerdir. Talidomid ve lenalidomidin splenomegaliyi gerilettiği ve trombositopeniyi düzelttiği gösterilmiştir (79).

Yüksek veya orta-2 risk grubundaki hastalarda deneysel ilaç tedavisi veya AHKHN önerilir. Prognozu kötü olan hastalarda (monozomal karyotip, inv(3)/i(17q) anormalliklerinin olması veya dolaşımdaki blast sayısının %9’un üzerinde olması, lökosit değerinin $\geq 40.000/mm^3$ olması veya diğer kötü prognozlu karyotip anormalliklerinin ikisinin varlığı) acil AHKHN önerilir (80).

PMF ve PV/ET dönüşümlü miyelofibroz ile ilgili birçok deneysel ilaç araştırılmış olup bunların içerisinde umut verici ilaçlar bulunmaktadır. Çalışmaları devam eden JAK-2 inhibitörü ATP mimetikler, pomalidomid ve mTOR inhibitörleri

gibi hedefe yönelik yeni tedaviler PMF tedavisinde kullanılmaktadır. JAK-2 inhibitörü ATP mimetikler, JAK-STAT yolağını yarışmalı inhibisyonla indirekt olarak etkileyen ilaçlardır. Halen kullanılan veya çalışmaları devam eden JAK inhibitörleri, ruxolitinib (Jakavi, INCB018424), SAR302503 (TG101348), CYT387, lestaurtinib (CEP- 701), SB1518, AZD1480, BMS911543, LY2784544, XL019' dir. Orta ve yüksek riskli hastalarda önerilen bu ilaçlardan ruxolitinibin, 2011 yılında FDA tarafından PMF tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Ruxolitinib, JAK-1 ve JAK-2'yi inhibe eder. JAK2 V617F mutasyonunun varlığından bağımsız olarak JAK-1 inhibisyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin azalmasını sağlar ve JAK-2 inhibisyonu yoluyla da fosforile STAT-3 sinyalini baskılar. JAK-2'nin hem wild hem de mutant formu için etkilidir.

Ruxolitinibin günde iki defa 25 mg dozunda veya günde bir kez 100 mg olarak kullanımı önerilir ve yan etkileri trombositopeni, anemi ve ilacın kesilmesi sonrası sitokin artışına bağlı semptomların akut alevlenmesi ile splenomegalinin artışıdır.

Ayrıca panobinostat (LBH 589) ve givinostat (ITF2357) gibi JAK-STAT yolağı üzerinden etki gösteren histon deasetilaz inhibitörlerinin PMF tedavisinde çalışmaları halen devam etmektedir (125).

Sonuç olarak etkili bir ilaç tedavisinin olmadığı bilinen, ortalama yaşam süresinin 5 yıldan kısa ve lösemik transformasyon riskinin %20'den fazla olduğu düşünülen PMF'li hastalarda nakil ilişkili komplikasyon riski göze alınmalıdır. HU'ye dirençli splenomegali sıklıkla splenektomi ile tedavi edilmektedir. Dalak ışınlaması (5-10 fraksiyon 100 cGy) dalak boyutunda geçici azalma sağlamasına rağmen ciddi pansitopeniye neden olabilir. Dalak ve karaciğer dışında vertebra, lenf nodları, plevra ve peritonda ekstramedüller hematopoez görülebilir ve düşük doz radyoterapi ile etkili tedavi edilebilir (5-10 fraksiyon 100-1000 cGy). PMF ilişkili pulmoner hipertansiyonda tek fraksiyon (100 cGy) akciğer ışınlamasının etkili olduğu gösterilmiştir (70).

2.2. TROMBOSİTLER

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden köken alan, çekirdeği olmayan, pıhtı oluşumundan sorumlu hücreler olup; 7-10 gün yaşam süresine sahiptir. Trombositler, trombosit plağının geliştiği hemostazın ilk fazından, yara iyileşmesi için gerekli olan lökosit toplanmasına kadar hemostazın her aşamasında görev alan çok önemli kan elemanlarıdır. Bu hücrelerin sayıca eksik veya fonksiyonel olarak yetersiz olmaları; peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal ve girişim yerlerinde kanamalar gibi özellikle deri ve mukozaları ilgilendiren kanamalara yol açar. Trombositlerin dış katmanı, trombositlerin adezyonun ve agregasyonuna aracılık eden çok sayıda glikoprotein (integrinler ve lösinden zengin glikoproteinler) içerir. Trombositlerde dört adet depo granülü bulunur. Alfa granülü, dens cisim, lizozomal granül ve mikroperoksizom olarak bilinen bu granüllerin içerisinde çok sayıda vazoaktifamin, reseptör, prokoagulan ve antikoagulan faktörler ve büyüme hormonu bulunur.

Trombositlerin başlıca işlevi hemostazın sağlanmasıdır. Damar duvarının zedelenmesi ile hasar bölgesinde tıkaç oluştururlar. Hasarı takip eden milisaniyeler içinde trombositler, damar bütünlüğünün bozulması ve endotel tabakasının zedelenmesi ile açığa çıkan subendotelyal kollajene adhere olurlar (81). Erozyona uğramış endotelden kollajen, von Willebrand faktör (vWF) ve az miktarda trombin açığa çıkar ve bu primer trombosit aktive edici faktörler trombosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar (82,83). Kollajenin Glikoprotein Ia/IIa ve vWF'ün Glikoprotein Ib/V/IX reseptörlerine bağlanması ile kalsiyum salınımı meydana gelir (84). Kalsiyum trombosit yüzeyindeki Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörlerinde konformasyonel değişikliğe yol açarak fibrinojenin bu reseptörlere bağlanmasına neden olur. Kalsiyum aynı zamanda α -granüller ve yoğun granüllerin içeriğinin salınımına da yol açar. α -granüllerden sentezlenen bir protein olan P selektin aktive olmuş trombositler ile monosit ve nötrofillerin adezyonuna aracılık eder (85). Yoğun granüllerden salınan adenosin difosfat (ADP) trombosit üzerindeki G-protein bağımlı purinerjik reseptörüne (P2Y12 ve P2Y1) bağlanarak trombosit aktivasyonuna neden olmakla birlikte membran fosfolipidlerinden araşidonik asit

sentezlenmesini sağlayan fosfolipaz A2 enzim aktivitesini de tetikler (85). Araşidonik asitten trombosit içerisinde COX-1 ve tromboksan sentaz enzim yoluyla TXA2 üretilir (86). TXA2 trombosit yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak trombositlerin aktivasyonuna yol açar. Aynı zamanda trombosit yüzeyindeki fibrinojen reseptör (Glikoprotein IIb/IIIa) ekspresyonunu da indükler (85). Aynı zamanda hemostazda vazokonstrüksiyon sağlayarakta önemli bir görev almaktadır (Şekil 1).

Ayrıca membran fosfolipidlerinden COX-1 yoluyla üretilen TXA2 ve trombositlerdeki granüllerden sekrete edilen ADP gibi sekonder agonistler parakrin ve otokrin mekanizmalar ile devamlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olurlar (82,83).

2.2.1. Trombosit İnhibitörleri

Antitrombosit tedavi arteriyel trombotik olayları önleme ve tedavi etmede kullanılır. Yapılan çalışmalarda antitrombosit ajanların, koroner, serebral ve periferik arteriyel dolaşımında, morbidite ve mortalite üzerine faydası olduğunu göstermiştir (87,88). Antitrombosit ajanlarda 3 ana sınıf; siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, ADP reseptör antagonistleri ve glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir. Bunlardan ilk ikisi trombosit adezyonunu ve agregasyonunu, agonist inhibisyonu yoluyla inhibe ederken üçüncü grup ise sadece trombosit agregasyonunu inhibe eder. Siklooksijenaz inhibitörleri ve ADP reseptör antagonistleri miyokard infarktı (MI) ve inmenin hem primer hem de sekonder önlenmesinde etkin iken glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri diğerlerine oranla akut arteriyel trombozda daha etkindir.

Aspirin trombositteki COX aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken tienopridin türevi olan tiklopidin ve klopidogrel, ADP reseptör antagonisti olup trombosit adegasyonunu inhibe ederler. Primidoprimidin türevi olan dipiridamol de fosfodiesteraz enzimini inhibe eder ve cAMP'nin birikimine yol açarak trombositin sitozolik kalsiyumunu azaltıp trombosit aktivasyonunu inhibe

eder. Trombosit aktivasyonunun, uyarandan bağımsız, son yolu ortakdır ve trombosit fibrinojen reseptörü olan GP IIb/IIIa'nın açığa çıkması ve aktivasyonunu şekliindedir. Bu reseptörün inhibitörleri (GP IIb/IIIa inhibitörleri) absiksimab, eptifibatid ve tirofibandır. Lepirudin ve bivaluridin de direkt trombin inhibitörleridir.

2.3. ASPIRİN

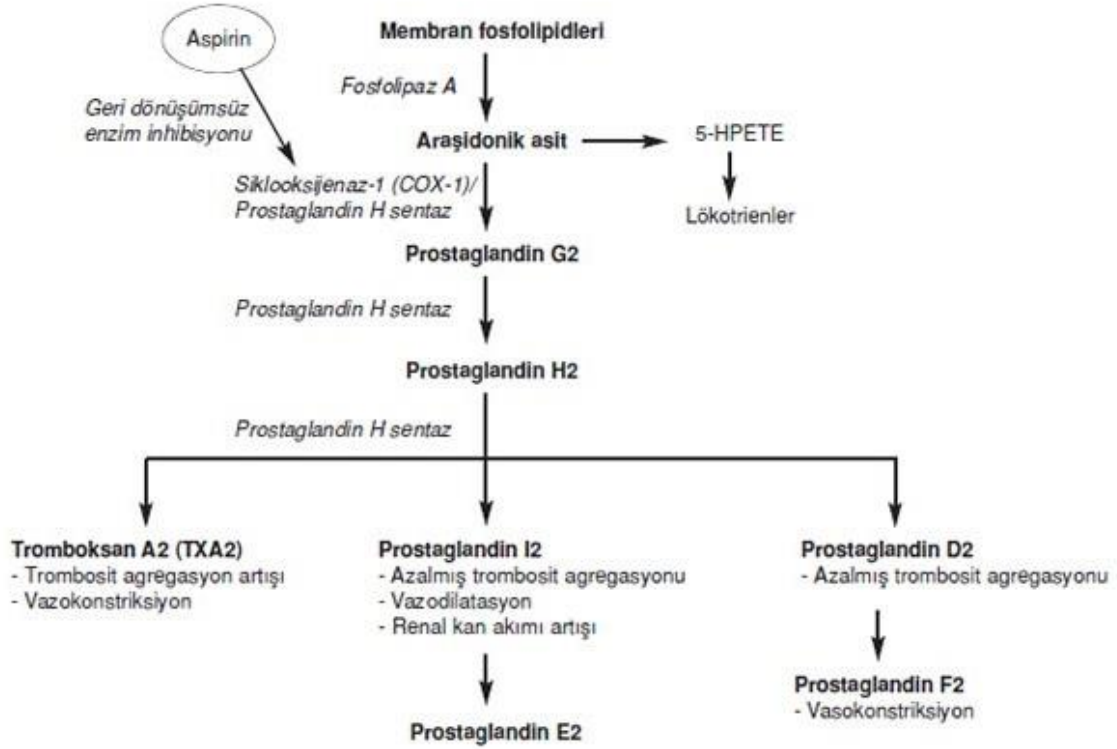
2.3.1. Aspirinin Tarihçesi

Söğüt ağacından elde edilen salisinin sentetik türevi olan asetil salisilik asit (ASA), aspirin molekülündeki aktif bileşendir olan salisinin sentetik türevidir. Söğüt ağacının ağrı kesici ve iltihap giderici etkilerinin keşfedilmesi çok eski yıllara Sümerler ve eski Mısırlılar zamanına dayanır. Hipokrat ve Galen söğüt ağacı kabuğunun analjezik ve antienflamatuvar özellikleri ile ilgili tıbbi kayıtları ilk tutan kişilerdir. Bu konuda ilk bilimsel çalışma 1763'te İngiliz bilim adamı Reverend Edward Stone tarafından romatizmal ateşli 50 hasta üzerinde yapılmıştır (89). 1823 yılında söğüt ağacının kabuğundan "salisin" adı verilen aktif madde elde edilip salisilik asit ilk defa 1838 yılında üretilmiştir. 1853 yılında da salisilik asitin gastrointestinal sistemi irrite ettiği saptanmış ve tamponlayıcı bileşim araştırılmaya başlanmıştır (89). 1897'de Almanya'da Bayer firmasında çalışan Felix Hoffmann, ASA sentezleyen bir yöntem geliştirip patentini almıştır. 1899 yılında "Aspirin" adı ile üretilmeye başlanmıştır (89). 1948 yılında Dr. Lawrence Craven tarafından kardiyovasküler sistemde tromboza karşı koruyucu etkileri olabileceği bildirilmiştir. Aspirinin prostaglandinler üzerine etki mekanizması ise 1971'de John R. Vane tarafından gösterilmiştir ve bu çalışması ile 1982'de Nobel ödülü kazanmıştır (89). 1980'li yılların sonlarından itibaren artık aspirinin birincil ve ikincil korunma için kullanımını araştıran pek çok çalışma yayınlanmış ve aspirinin kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde ve kadınlarda MI, inme ve vasküler ölüm riskini azalttığı net olarak ortaya konulmuştur (87,88,90) ve sonuç olarak aspirin kardiyovasküler ve

serebrovasküler hastalıklarla beraber tromboza eğilim oluşturan hastalıkların tedavisinde koruyucu olarak yerini almıştır.

2.3.2. Aspirinin Etki Mekanizması

Aspirinin temel etki mekanizması, COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Moleküler düzeydeki bu etki COX-1 enziminin 529. noktasındaki serinin, COX-2’de ise 516 noktasındaki serinin asetillenmesi ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşümsüz olarak baskılanır. Trombosit membranındaki fosfolipaz A2 enzim aktivasyonu sonrası, araşidonik asit salınımı artar. Prostaglandinler, araşidonik asidin bioksisjenasyonu ile PG G2’ye ve daha sonra bu molekül peroksidaz reaksiyonu ile PG D2, E2 F2 α , I2 ve Tx A2’nin öncüsü olan PG H2’ye dönüşmesi ile oluşur ve bu reaksiyonlar COX enzimleri tarafından katalize edilir. Aspirin tarafından bu enzim aktivitelerinin inhibisyonu ile PG’lerin oluşumu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör olan TxA2 oluşumu azalır. Aspirinin COX-1’e olan affinitesi COX-2’ye göre 170 kat fazla olduğundan, COX-1’i daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar hücrelerde daha fazla oranda bulunur. COX izoenzimlerin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1’i inhibe edebilirken, COX-2’nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekir ve bundan dolayı aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu (91)

Asetilsalisilik asit prostaglandin üretimi engellemenin yanısıra vitamin-K antagonizması, trombin üretiminin azalması ve pıhtılaşma faktörlerin asetillemesiyle vasküler hastalıkları önlemektedir (92). Ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterir, aterosklerotik plakta inflamasyonu azaltır ve endotel bütünlüğüne katkıda bulunur (93).

2.3.3. Aspirinin Farmakokinetiği

Aspirin, oral olarak alımından 30-40 dakika sonra üst gastrointestinal sistemden hızla emilerek plazmada en üst düzeye ulaşmaktadır ve yaklaşık bir saat sonra trombositler üzerinde inhibitör etkisi görülmektedir. Enterik kaplı aspirinlerin emilim süresi ise yaklaşık 3-4 saattir. Aspirinin oral biyoyararlanımı ortalama %40-50 arasında olup enterik kaplı, uzun salınımlı preparatların biyoyararlanımı daha

düşüktür. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika olan aspirinin etki süresi, yeni COX üretimi yapılamaması nedeniyle, trombositlerin ömrü kadar devam eder (90).

2.4. ASPIRİN DİRENCİ

Aspirin direnci genel olarak iki grupta toparlanabilir. İlk grup klinik olarak değerlendirilir ve bilinen bir koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında, aspirin tedavisi devam ediyorken trombotik yeni bir olay geçirilmesi olarak tanımlanırken laboratuvar olarak direnç; yine aspirin tedavisi devam ederken, trombosit fonksiyon testlerinde, yeterli antitrombosit etkinliğinin gösterilememesi şeklinde yorumlanır. Aspirin direncinin, tromboksan üretiminin ve aktivitesinin azaltılıp, diğer trombosit aktive edici yolların bloke edilmesi ile üstesinden gelinebilir. Sigaranın bırakılması, kilo verilmesi, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile trombosit fonksiyonları geliştirilebilir. Aspirin direnci ile ilişkili olabilecek komorbid durumlar hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklar ve düşük doz aspirin alımının aspirin direncinden sorumlu olabileceği öne sürülmekle beraber yüksek doz aspirin kullanımının aspirin direncinde klinik sonuçlanımlara olan etkisi de net değildir (94).

2.4.1. Aspirin Direnç Mekanizmaları:

Aspirin kullanan hastalarda aspirin direncine neden olan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları:

Klinik:

a) Aspirinin yetersiz alımı (uyumsuzluk): Hasta uyumu tedavi etkinliği açısından önde gelen nedenlerdendir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda %40'a varan oranlarda uyumsuzluk saptanmıştır. 191 post myokard enfarktüsli hastada %3 oranında aspirin tedavisine rağmen direnç görülmüş olup,

hastaların %9'unda ise aspirin tedavisinin hasta tarafından kesildiği gözlemlenmiştir (95).

b) Aspirinin yetersiz dozu: Aspirinin biyoyararlanımındaki farklılıklar nedeniyle etkinliğinin farklı olabileceği bulunmuş olup serebrovasküler hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada aspirin dozunun artırılması ile etkinliğinin arttırılabileceği bulunmuştur (96).

c) İlaç etkileşimleri: İbuprofen, indometazin gibi bazı non steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı muhtemel aspirinin COX-1'e bağlanmasını engelleyerek dirence neden olmaktadır

d) Sigara içilmesi: Sigara içenlerde görülen fazla miktarda makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF)'ün, trombosit- monosit adezyonunu ile TXA2 salınımını kolaylaştırdığı bulunmuştur (97).

e) Diyabet ve hiperkolesterolemi: Hiperlipidemi ve diyabetin, sigara gibi oksidatif strese bağlı TXA2 düzeyi, trombosit agregasyonu ve trombin üretimini arttırarak aspirin direncine neden olduğu düşünülmektedir (98-100).

f) Arterit: Cheng ve arkadaşları stabil koroner hastalığı olan 54 kişide endotel disfonksiyonunu gösteren trombomodilin ve serbest doku faktörü inhibitörü ölçümleri ile aspirin cevabı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (101).

Biyolojik veya hücrel faktörler:

a) Platelet aktivasyonunun alternatif yolları:

1) Aspirin tarafından bloke edilmeyen yollarla platelet aktivasyonu (eritrositlerin indüklediği platelet aktivasyonu, kollajen, ADP, epinefrin ve trombin reseptörlerinin plateletler üzerine stimülasyonu)

2) Kollajen ve ADP'ye karşı artmış platelet duyarlılığı: Yapılan çalışmalarda trombositlerin kollajen ve ADP'ye duyarlılığının arttığı gösterilmiş olup (102) stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada düzenli 160 mg aspirin

kullanan 72 hastada PFA-100 sistemi ile trombosit fonksiyonlarını ölçümü sonucu monoklonal antikor PAC-1 kullanılarak ADP ile aktive olan GpIIb/IIIa düzeyini saptanmış ve aspirin dirençli hastaların trombositlerinde ADP'ye karşı duyarlılığın arttığını gösterilmiş (102).

3) Aspirin tarafından bloke edilmeyen yolaklarla tromboksan biyosentezi (monosit, makrofaj ve vasküler endotel hücrelerde COX-2 ile biyosentez gibi)

b) Artmış platelet döngüsü: Özellikler stresle tetiklendiği öne sürülen artmış platelet döngüsü aspirin direncine sebep olabilir. Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü geçiren ve aspirin kullanan hastalara uygulanan egzersiz stres testi öncesi ve sonrasında periferik kan örneklerinde trombosit sayılarına ve trombositlerin agregasyon düzeylerine bakılmış ve egzersiz sonrası trombosit sayılarında ve agregasyonunda artış olduğunu gösterilmiş (103).

c) Trombositlerde COX-2 mRNA'sının artmış ekspresyonu: Normalde trombositlerde bulunmayan COX-2'nin, inflamatuvar durumlarda endotel hücrelerinde aşırı ekspresyonu sonucu TxA2 oluşumunun artması aspirin direncinin oluşumuna neden olabilir (104).

d) Tromboksan reseptörlerine bağlanan β 2-iso PGF alfa: Artmış isoprostan seviyeleri isoprostanların, plateletlerin tromboksan/endoperoksit reseptörlerini aktive etme kapasiteleri nedeniyle aspirin direncine neden olabilir (105, 106).

Genetik Polimorfizm

a) Platelet glikoprotein Ia/IIa ve IIb/IIIa reseptörleri ile kollajen ve VWF reseptör genlerini de içeren polimorfizm: Platelet reaktivasyonunu etkileyebilen polimorfizimleri içeren bazı ortak reseptörler, GPIIb/IIIa'in (fibrinojen integrin) PLA1/A2 single-nükleotid polimorfizimleri (SNP'ler), GPIV'ün (kollajen integrin) C807T SNP'i ve reseptörü oluşturan aminoasit sekansındaki tekrarlayan farklı kısımları içeren GPIb'in (von Willebrand faktör integrin) A, B, C ve D

varyantlarını kapsar (107). Bu varyantlar ve farklı polimorfizimler aspirin gibi birtakım ilaçların etkinliğinde azalmaya ve direncine neden olabilir.

b) COX-1, COX-2 tromboksan-A2 sentetaz veya diğer araşidonik asit metabolizması enzimlerinin polimorfizmleri: COX1/COX2 kodlamasından sorumlu UDP-glukuronosiltransferaz UGT1A6 enzimi, sitokrom P450 CYP2C9 metabolik enzimi, ksenobiyotik ACSM2 ve PTGS1/2'yi de içeren enzim ve diğer polimorfizimler aspirin direnci için sorumlu tutulmuştur (108).

c) Düşük doz aspirin ile Faktör XIII'un aktivasyonunun çeşitli inhibisyonlara yol açan FACor XIII Val 34 Lev polimorfizmi: Leu34 allelinin varlığında FXIII aktivasyon hızının yüksek olması aktive FXIII ile katalizlenen daha erken bir fibrin ağımı düşündürür ve direncin artmasına neden olur (109).

d) P1A1/A2 or P1A2/A2 polimorfizmlerini gösteren hastaların aspirinin anti-platelet etkisine daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (110).

2.4.2. Aspirin Direncinin Tespiti İçin Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Aspirin direncinin tespiti için birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler trombositlerce üretilen TxA2 miktarına ya da TxA2'ye bağımlı trombosit fonksiyonlarına göreler. Bu testler içinde yaygın olarak kullanılanları:

1- Kanama Zamanı: İn vivo olarak trombosit tıkaçı oluşumu ve kan akımının kesilmesi esasına dayanır. İntra kapiller basıncın sabit tutulması için ön kola 40mmHg basınç uygulayarak antekübital bölgeye yakın ön kol iç yüzünde 5 mm uzunluk ve 1 mm derinlikte bir kesi yapılır ve her 30 saniyede bir kurutma kağıdı ile kan temizlenir. Bu işlem kanama durana kadar tekrarlanır ve sonuçta geçen süre ölçülür (111). Duyarlılığının düşük olması ve ölçümün yapan kişiye bağımlı olması dezavantajlarıdır.

2- TxA2 üretiminin ölçümü: Aspirin kullanan hastalarda TxA2'nin metabolitleri olan, idrarda araşidonik asit yıkım ürünü 11-dehidro-TxB2 ve serumda TxB2'nin ölçümü esasına dayanır. Duyarlılığı düşüktür.

3- PFA-100: Bu cihazla in-vitro kanama zamanını ölçerek aspirin direnci saptanır. Cihazda 147 µm çapındaki bir açıklıktan sodyum sitrat ile antikoagülasyon sağlanan 900 µl tam kan, yüksek akım hızı ile kollajen kaplı bir membrana aspire edilir ve membran ile etkileştikten sonra plateletler yüzeye yapışarak agregate olur. Agregasyon sonrası plateletler bu açıklıktan kan akışını önleyerek tıkaç oluştururlar. Bu tıkaçın oluşana kadar geçen süre ölçülür ve kapanma zamanı (KZ) olarak tanımlanan bu süre in vitro platelet fonksiyonunu gösterir. Cihazda iki tip kartuş kullanılmakta olup birisi kollajen ve ADP (Col/ADP), diğeri ise kollajen ve epinefrin (Col/Epi) içermektedir. Aspirin kullanan hastalarda Col/Epi ölçümü etkilenmekte olup normal referans aralığı Col/Epi için 98- 185 saniye, Col/ADP için 81-113 saniyedir. Aspirin kullanan hastada Col/Epi kartuşu ile yapılan ölçümlerde kapanma zamanının 185 saniyenin altında saptanması aspirin direnci olarak kabul edilir (112). Bu yöntemin kolay ve hızlı bir yöntemdir.

4- Optik agregometri: Trombosit fonksiyonlarını incelemede kullanılan ve trombositten zengin plazma örneklerinin alınıp enkübasyon, karıştırma ve agregasyonu uyaran maddelere maruz bırakıldıktan sonra kan örneğinin spektrofotometri ile değerlendirilmesine dayanan bir yöntemdir. Trombositlerin agregasyonu sonrası kan örneğinin optik dansitesinde meydana gelen değişimin saptanmasına dayanır ve ADP, epinefrin, kollajen ve araşidonik asid infüzyonu agregasyonu uyarıcı olarak kullanılır. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artar ve ışığın geçirme derecesi %0-100 arasında değerlendirilir. Aspirin kullanımı ile plateletlerin agregasyonunda azalma olur ve test sonucu bozulur. Direnç varsa aspirine rağmen 10 mM ADP ile \geq %70 ve 0.5 mg/ml, araşidonik asid ile \geq %20'lik ortalama platelet agregasyonu meydana gelir. Optik agregometri testi kişiye bağımlı ve zaman alıcı bir test olup teknik elemanın eğitimi yeterli olması gerekmektedir. Teknikteki değişkenlik nedeniyle laboratuvarlar arasındaki sonuçlar

birbiriyle uyuşmamaktadır. Total standart deviasyon %3.6-7.7 arasındadır. Bu nedenle yaygın kullanılamamaktadır (113).

5- RPFA (Hızlı platelet fonksiyon analizatörü) :Bu yöntem platelet fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan, hızlı, basit ve doğru sonuç verir ve türbidimetreye dayanarak optik ölçüm yapar. Sitrathlı tam kanda katyonik propil gallat kullanılarak ölçüm yapılır. Cihaz reaksiyon odacıklarında trombin aktive edici peptid içerir. Fibrinojen kaplı yuvalara tam kanın yerleştirilmesi ile agregasyon gerçekleşir. Kan örneği ile optik dansitede meydana gelen fark ölçülür. Platelet adezyonu ile beraber ışık geçirgenliği artar. Sonuçlar aspirin reaksiyon ünitesi birimi (ARU) ile ifade edilir. Sınır değeri olan 550 ARU ve üzerindeki değerler aspirin direnci olarak ifade edilir. Ölçümler testi yapana kişiye bağımlı değildir ve hastanın ilaçlar, hematolojik parametreler ve demografik verilerden etkilenmez (114,115).

6- Tam Kanda İmpedans Agregometri (Whole Blood Aggregometry- WBA) : İmpedans Agregometri testi antikoagüle edilmiş tam kanda iki adet elektrodun yüzeyinde toplanan plateletlerin elektrodulara bağlanmasının ardından iki elektrot arasındaki elektriksel impedansı arttırması esasına dayanan bir yöntemdir. İmpedans agregometri testi ile trombosit zengin plazmanın ayrılmasına ihtiyaç duyulmaz ve fizyolojik şartlarda ölçüm yapılır. İmpedans agregometri fazla kan hacmi gerektiren, zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir (116-118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.06.2015-31.12.2015 tarihleri arasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerini karşılayan Ph(-) kronik miyeloproliferatif neoplazm (KMN) tanısı konulmuş aspirin kullanan 31 hasta dahil edilmiştir ve tam kanda impedans agregometri yöntemi ile sertifikalı özel bir laboratuvarında aspirin direnci çalışılmıştır. Dahil edilme kriterleri hasta grubu için, bilinen KMN tanısı ile takip edilmekte olmak, en az son 1 aydır terapötik dozda (100 mg) aspirin tedavisi almak ve 18-80 yaş arasında olmak olarak belirlenmiştir. 1 aydan daha kısa bir süre aspirin kullananlar, belirlenen yaş aralığına girmeyenler ve aspirin dışında antikoagülan veya antitrombotik tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu amaçla hastaların demografik bilgilerine ek olarak hemoglobin, lökosit, trombosit, tromboz öyküleri, sitogenetik incelemeleri (JAK2 V617F mutasyonu), özgeçmişleri ve kullanılan ilaçlar taranmıştır. Aspirin kullanmayan, 22 hasta “aspirin almayan hasta grubu” olarak ve aspirin kullanan ancak KMN tanısı olmayan 18 hasta çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilip aynı yöntemle aspirin dirençleri çalışılmıştır. Çalışmamız Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilip onaylanmıştır.

3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Çalışmanın istatistiksel analizi “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 17.0 kullanılarak yapıldı. Bulgular Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi ve Pearson korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KMN tanısı ile izlenen ve en az son 1 aydır düzenli asetilsalisilik asit kullanmakta olan 31 hasta (17 kadın, 14 erkek) alındı. Kontrol grubu olarak ise, aspirin kullanmayan ve KMN olmadığı bilinen 22 vaka (13 kadın, 9 erkek) (kontrol-1) ve KMN olmadığı bilinen ancak en az son 1 aydır düzenli asetilsalisilik asit kullanmakta olan 18 vaka (9 kadın, 9 erkek) (kontrol-2) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0,92). Hastaların genel özellikleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen vakaların genel özellikleri

	Kronik miyeloproliferatif neoplazm (n:31)	Kontrol-1 (n:22)	Kontrol-2 (n:18)	
Cinsiyet (K/E)	17/14	13/9	9/9	0,84
Yaş (yıl)	63,26 ± 13,79	64,05 ± 14,21	64,89 ± 12,73	0,92
Hemoglobin	12,90 ± 2,65	13,41 ± 1,14	13,39 ± 1,46	0,58
Platelet	435,74±212,07	256,27 ± 47,82	214,72 ± 45,93	0,001
Hipertansiyon	19 (% 61,3)	13 (% 59,1)	15 (% 83,3)	0,17
Diabetes mellitus Tip 2	6 (% 19,3)	7 (% 31,8)	9 (% 50,0)	0,08
Hiperlipidemi	2 (% 6,5)	2 (% 9,1)	1 (% 5,6)	0,89
Koroner arter hastalığı	2 (% 6,5)	1 (% 4,5)	1 (% 5,6)	0,33
Aspirin Direnci	1 (% 3,3)	6 (% 27,2)	0	0,04

Çalışmaya dahil edilen vakalardan; aspirin direnci açısından değerlendirildiğinde çalışma grubu ile kontrol-1 grubu arasında (p:0,01) ve kontrol-1 grubu ile kontrol-2 grubu arasında (p:0,02) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Şekil-2).

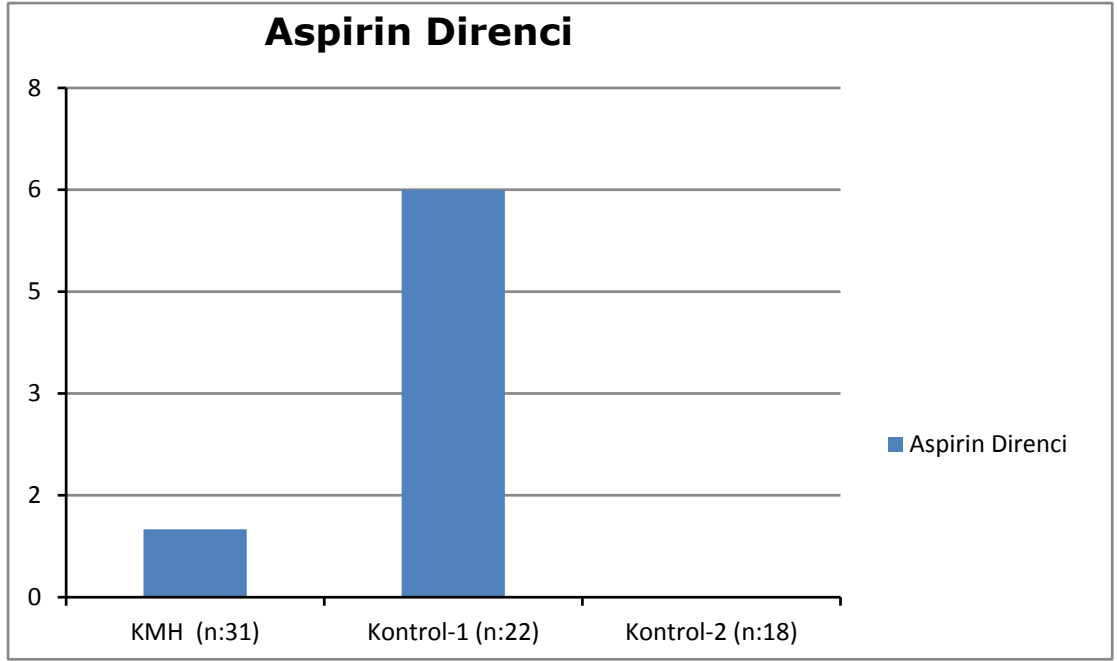
Çalışma grubuna dahil edilen hastaların 18'inde ET, 4'ünde PMF ve 11'inde PV mevcuttu. Hastaların 21'inde JAK2 mutasyonu mevcuttu; esansiyel trombositozu olan 1 hasta ve polsitemia verası olan 1 hasta takiplerinde primer miyelofibroze dönüştü. Hastaların 22'si HU, biri İNF ve 10'u Anagralid kullanmaktayken; 6'sı da HU ve Anagralidi kombine olarak kullanmaktaydı.

Çalışma grubunda aspirin direnci saptanan bir hastada sadece hipertansiyon mevcuttu ve JAK 2 mutasyonu pozitif olan bu hasta polisitemia vera tedavisi için HU tedavisi almaktaydı. Kontrol grubundaki aspirin direnci saptanan 6 hastanın, 3'ünde hipertansiyon, 1'inde hiperlipidemi, 2'sinde diyabet ve 1'inde koroner arter hastalığı mevcuttu.

Tablo 9. Eşlik eden kronik hastalıklar ve APSDRC arasında korelasyon analizi

	Korelasyon katsayısı	p
Hipertansiyon	-0,06	0,60
Hiperlipidemi	0,09	0,44
Diabetes mellitüs tip 2	-0,17	0,88
Koroner arter hastalığı	0,12	0,30

Eşlik eden kronik hastalıklar ve APSDRC arasında korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.



Şekil 2. Gruplara göre aspirin direnci saptanan hastalar

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tarihte bilinen en eski ilaçlardan olan ve 100 yılı aşkın bir süredir de ticari olarak üretilen aspirinin çeşitli hastalıklarda tromboza karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Myeloproliferatif neoplazmların, % 1.1 ile % 6.6 arasında değişen bir insidans aralığında artmış arteriyel ve venöz riske sahip olduğu gösterilmiştir (119). Bu amaçla makrovasküler ve diğer bazı mikrovasküler bulgulara karşı bilinen etkisi nedeniyle aspirin yaygın olarak kullanılmaktadır Aspirinin biyolojik etkisi bireyler arasında farklılık gösterir. Önerildiği gibi antitrombotik dozda aspirin kullanımına rağmen, trombotik olayların tekrarlaması, aspirin etkinliği hususundaki yetersizliğini ifade etmeye yönelik “aspirin direnci” kavramı gündeme gelmiştir. Aspirin direnci sıklığı çeşitli hastalıklarda çalışılmış olup genel olarak bildirilen antitrombotik dozlarda direnç %5,5-40,3 arasındadır (120,121). Aspirin direnci önemli bir klinik sorundur ve bu konuda çeşitli nedenler öne sürülmekle beraber tam olarak aydınlatılamamıştır.

Biz çalışmamızda 3 grubu karşılaştırdık. KMN’ı olup en az son 1 aydır aspirin kullanan 31 hasta ile kontrol grubu olarak, benzer demografik verilere sahip KMN’ı olmayan, aspirin kullanmayan 22 gönüllüyü ve yine benzer demografik verilere sahip KMN’ı olmayan fakat aspirin kullanan 18 gönüllüyü karşılaştırdık.

Fransa’da 2012 ve 2014 yılları arasında tedavi amaçlı optimal aspirin dozunu saptamak için, Ph(-) KMN hastaları arasında yapılan bir çalışmada, 75 mg aspirin kullanan 53 hastanın 12’sinde direnç saptanmıştır (% 23) ve bu hastaların 8 tanesinde doz 100 mg’a çıkarılıp tekrar değerlendirildiğinde direncin yenildiği gözlenmiştir. 100 mg aspirin kullanan 24 hastadan 2 tanesi (% 8) aspirine dirençli çıkmıştır ve doz 160 mg’a çıkarılınca değişikliğin olmadığı gözlemlenmiştir (122). 75 ila 160 mg aspirin kullanan 46 KMN hastası ile yapılan başka bir çalışmada 20 hastada (%43) direnç saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda 100 mg aspirin kullanan 31 hastadan 1 tanesinde direnç gözlenmiştir (%3.3). Bu çalışmalar ışığında 100 mg’ın altında aspirin kullanımı ile direnç sıklığının arttığı sonucuna varabiliriz.

Çalışmamızda aspirin kullanmayan, KMN'ı olmayan 1. kontrol grubunda 22 gönüllüden 7'sinde direnç görülürken 18 gönüllüden oluşan, düzenli 100 mg aspirin kullanan ve KMN'ı olmayan 2. kontrol grubunda aspirin direnci saptanmamıştır. Benzer demografik özelliklere ve eşlik eden kronik hastalıklara (DM, HT, KAH, HL) sahip kontrol grupları ile karşılaştırıldığında aspirin direnci sıklığı, aspirin kullanan hasta grubunda, aspirin kullanan 2. kontrol grubu ile benzerdi (istatistiksel fark yoktur). Ancak ASA kullanmayan 1. kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ASA kullanmayanlarda direnç istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu durum da bize uzun süre teröpatik dozda (en az 100 mg) aspirin kullanımının direnç gelişimi üzerinde olumlu etkisi olduğunu ve yine çalışmamızda aspirin tedavisi alan hastalarımızın takip süreçlerinde de tromboembolik olayların gözlenmemesi bize bu durumun aspirinin vasküler komplikasyonlardaki koruyucu etkisinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda, düzenli olarak 100 mg aspirin kullanan KMN hastalarında aspirin direnci oranının düşük olduğu saptandı. KMN tanısı ile aspirin tedavisi alan hastalarda aspirinin etkinliğini değerlendirmek için aspirin direnci testinin rutin olarak yapılmasının gerekli olmadığı kanaatine varıldı. Aspirin tedavisi almasına ve yeterli hematolojik hastalık kontrolü olmasına rağmen trombotik komplikasyonlar gelişen hastalarda aspirin direnci testi akla gelmelidir. Yapılan çalışmalarda direncin daha düşük dozlarda, daha yüksek saptanması da, uygun dozun belirlenmesi ve hastaların aspirinin antitrombotik etkisinden yararlanması için trombosit fonksiyon testleri kullanımının fayda sağlayabileceğini bize göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısı ve zaman gibi kısıtlılıklar ve literatürde bu konuda yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- 1- Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, editors. Williams Hematology. Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001; 1085-1123
- 2- Siitonen T, Zheng A, Savolainen ER, Koistinen P. Spontaneous granulocyte-macrophage colony growth by peripheral blood mononuclear cells in myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 1996; 20:187-195.
- 3- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
- 4- Vaquez H. Sur une forme speciale de cyanose s' accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C R Soc Biol (Paris)*. 1892;44:384-8.
- 5- Heuck G. Falle von Leukaemie mit eigenthumlichen Blut-resp. Knochenmarksbefund. *Virchow's Archiv*. 1879;78:475-81.
- 6- Epstein E, Goedel A. Haemorrhagische thrombocythamie bei vascularer schrumpfmilz. *Virchow's Archiv Abteilung*. 1934;293:233-47.
- 7- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951 Apr;6(4):372-5.
- 8- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.
- 9- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352 (17):1779–1790.
- 10- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7(4): 387–397.
- 11- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434(7037): 1144–1148.
- 12- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22
- 13- Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia: A therapeutic challenge. *Ann oncol*. 1995;6: 637-644
- 14- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-501.
- 15- Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer* 2008;112(10): 2112-8.
- 16- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.

- 17- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myelo- proliferative disorders. *Blood* 2005;106(6): 2162-8.
- 18- Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G, Eugenio AM, Ribeiro DD, Gomes FM et al. JAK2 V617F Mutation in Patients with Splanchnic Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci.* 2009Jun;55(6):1770-7.
- 19- Sandberg EM, Wallace TA, Godeny MD, VonDerLinden D, Sayeski PP. Jak2 tyrosine kinase: a true jak of all trades? *Cell Biochem Biophys.* 2004;41(2):207-32.
- 20- Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene.* 2002 Feb 20;285(1-2):1-24.
- 21- Huang LJ, Constantinescu SN, Lodish HF. The N-terminal domain of Janus kinase 2 is required for Golgi processing and cell surface expression of erythropoietin receptor. *Mol Cell.* 2001 Dec;8(6):1327-38.
- 22- Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand- induced conformation change. *Science.* 1999 Feb 12;283(5404):990-3.
- 23- Lu X, Gross AW, Lodish HF. Active conformation of the erythropoietin receptor: random and cysteine-scanning mutagenesis of the extracellular juxtamembrane and transmembrane domains. *J Biol Chem.* 2006 Mar 17;281(11):7002-11.
- 24- Seubert N, Royer Y, Staerk J, Kubatzky KF, Moucadel V, Krishnakumar S et al Active and inactive orientations of the transmembrane and cytosolic domains of the erythropoietin receptor dimer. *Mol Cell.* 2003 Nov;12(5):1239-50.
- 25- Er TK, Lin SF, Chang JG, Hsieh LL, Lin SK, Wang LH et al Detection of the JAK2 V617F missense mutation by high resolution melting analysis and its validation. *Clin Chim Acta.* 2009 Oct;408(1-2):39-44.
- 26- Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29(5):573-82.
- 27 - Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355 (23):2452-66.
- 28- Hoffman R, Benz E, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 2013.
- 29- Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23(2):132-43.
- 30- Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004;117(10):755-61.
- 31- Kaya H, Polisitemia Vera, *Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;6(2)
- 32- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009;115(17):3842-7.

- 33- Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092- 1097.
- 34- Tefferi A, Pardanani A. Evaluation of "increased" hemoglobin in the JAK2 mutations era: A diagnostic algorithm based on genetic tests. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:599-604.
- 35- Prchal JT, Beutler E. Primary and Secondary Polycythemia (Erythrocytosis). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:779-802.
- 36- Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21(9): 1960-3.
- 37- Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120(2):275-84.
- 38- Means Jr. Polycythemia Vera. In: Greer JP, Foerrster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr, Robert T. *Wintrobe's Clinical Hematology* Twelfth edition. 2008;2031-2045.
- 39- Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol*. 2008;83:491-497.
- 40- Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113(23): 5942-50.
- 41- Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5):441-54.
- 42- Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2006;132(2): 244-5.
- 43- De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndromes or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5): 411-8.
- 44- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3):285-93.
- 45- Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, et al. Gastrointestinal lesions in polycythemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol* 2002; 117(1):198-202.
- 46- Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109(12):5104-11.
- 47- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer- Marín F, 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):1363-9.
- 48- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761-770.

- 49- Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011; 117(18):4706-15.
- 50- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, 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 Nov 10;27(32):5418-24
- 51- Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G et al (2007) A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 21:277–280.
- 52- Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman JW, Orazi A, Franco V, Gisslinger H, et al. Bone marrow fibrosis and diagnosis of essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2009;27(34): 220-1
- 53- Demir AM, Ümit EG. Esansiyel trombositemi. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;6(2)
- 54- Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61(1):10-5.
- 55- Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118(7):1723-35.
- 56- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24(6):1128-38.
- 57- Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and longterm outcome. *Blood* 2012;119(10): 2219-27.
- 58- Arcasoy M. Esansiyel trombositoz. XXXVIII. Ankara: Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşma metinleri kitabı; 2012. p.101-6.
- 59- Tefferi A. Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia 2013, www.uptodate.com.
- 60- Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Buller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009; 124(4):409-17.
- 61- Yönel İ, Sargın FD. Esansiyel trombositemi: patogenezi, teşhis ve tedavinin güncellemesi. *İst Tıp Fak Derg* 2014; 77:1.
- 62- Landolfi R, Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008;93(3):331-5.
- 63- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood*. 2003;101(9):3749.
- 64- Beer P, Erber W, Campbell P, Green A. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011;117(5):1472-82.

- 65- Tefferi A. Primary Myelofibrosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2009. p. 2045-53.
- 66- Thiele J, Kvasnicka HM, Tefferi A. Primary myelofibrosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. *WHO Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2008. p.44.
- 67- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342(17): 1255-65.
- 68- Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75(1):4-9.
- 69- Buhr T, Büsche G, Choritz H, Länger F, Kreipe H. Evolution of myelofibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis as evidenced in sequential bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(1):152-8.
- 70- Yönel İ, Sargın FD. Primer miyelofibrozis: patogenezi, teşhis ve tedavide güncel bilgiler. *İst Tıp Fak Derg* 2014; 77: 4.
- 71- Tefferi A, Lasho TL, Huang J, Finke C, Mesa RA, Li CY, Wu W, Hanson CA, Pardanani A. Low JAK2 V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia*. 2008;22(4):756-61.
- 72- Cervantes F, Pereira A. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. *Curr Opin Oncol* 2011;23(6):665-71.
- 73- Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA, Arora M. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(3):358-67.
- 74- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392-7.
- 75- Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *Cancer J*. 2007;13(6):377-83.
- 76- Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108(4):1158-64. Epub 2006 Apr 11.
- 77- Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2 V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007;21(8):1827-8. Epub 2007 Apr 26.
- 78- Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1233-7.

- 79- Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, O'Brien SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Pierce S, Zeldis J, Kantarjian HM. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*. 2006;106(9):1974-84.
- 80- Eriksson KA, Sigvaldason A, Lindholm A, Safai- Kutti S, Kutti J. Platelet activation in response to phlebotomy. An experimental study of healthy blood donors. *Acta Med Scand*. 1982;212(3):121-3.
- 81- Ersöz G. Trombosit aktivasyonu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1997;50(3):163-172
- 82- Ruggeri ZM: Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 8: 1227-34, 2002.
- 83- Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al: Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2: 535-45, 2004.
- 84- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49.
- 85- Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-51.
- 86- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-17.
- 87- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 88- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 89- www.aspirin-foundation.com
- 90- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 234-264.
- 91- Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:156-63.
- 92- Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):39S-63S.
- 93- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101: 1206-18.
- 94- Aktürk E, Topal E, Aksoy y. *Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33:480-487
- 95- Schwartz, K. A., Schwartz, D. E., Barber, K., Reeves, M., & De Franco, A. C. (2008). Noncompliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J. Transl. Med.* 6, 46.
- 96- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*; 35:175-178, 2004.
- 97- McAdam BF, Byrne D, Morrow JD, Oates JA. (2005) Contribution of cyclooxygenase-2 to elevated biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin in cigarette smokers. *Circulation* 112 (7), 1024-9.

- 98- Narvaez I, Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, Lafita M, Monica S, de Lafuente JP, Molinero E, Iriarte JA. Prevalence and biologic profile of aspirin resistance in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res*, 2007.
- 99- Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ*; 326: 82-83, 2003.
- 100- Szczeklik A, Musial J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation*; 106: e181-182; author reply e181-182, 2002.
- 101- Cheng G, Shan J, Xu G, Liu P, Zhou Y, Zhu Y, Lu X. Relationship between endothelial dysfunction, oxidant stress and aspirin resistance in patients with stable coronary heart disease. *J Clin Pharm Ther*; 32: 287-292, 2007.
- 102- Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res*; 107: 45-49, 2002.
- 103- Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res*; 99: 487-494, 2000.
- 104- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*; 14: 51-58, 2002.
- 105- Khasawneh FT, Huang JS, Mir F, Srinivasan S, Tirupathi C, le Breton GC. Characterization of isoprostane signaling: evidence for a unique coordination profile of 8-iso-PGF₂ α with the thromboxane A₂ receptor, and activation of a separate cAMP-dependent inhibitory pathway in human platelets. *Biochemical Pharmacology*. 2008;75(12):2301–2315.
- 106- Martin CP, Talbert RL. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):942–953.
- 107- Calvete JJ. On the structure and function of platelet integrin α (IIb) β 3, the fibrinogen receptor. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1995;208(4):346–360.
- 108- Agúndez JAG, Martínez C, Pérez-Sala D, Carballo M, Torres MJ, García-Martín E. Pharmacogenomics in aspirin intolerance. *Current Drug Metabolism*. 2009;10(9):998–1008.
- 109- Ariëns RA, Philipou H, Nagaswani C, Weisel JW, Lane DA, Grant PJ. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of FXIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000;96:988–936.
- 110- Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;66(2):222–332.
- 111- Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis*; 23: 213-222, 2007.
- 112- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*; 88: 230-235, 2001.
- 113- Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, Feigen LP, Lansky DM, Salyers AK. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J*; 135:S170-178, 1998.

- 114- Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, et al. Rapid platelet function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-25.
- 115- Wheeler GL, Braden GA, Steinhubl SR, Kereiakes DJ, Kottke-Marchant K, Michelson AD, Furman MI, Mueller MN, Moliterno DJ, Sane DC The Ultegra rapid platelet-function assay: comparison to standard platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention with abciximab therapy. *Am Heart J*. 2002 Apr;143(4):602-611
- 116- Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2008; 10 (suppl A): A28- A34.
- 117- Michelson A. Methods for the Measurement of Platelet Function. *Am J Cardiol* 2009; 103[suppl]: 20A–26A.
- 118- Harrison P, Keeling D. Clinical tests of platelet function. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press, 2007: 445– 74.
- 119- Patrono C, Rocca B, De S tefano V. Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;121(10): 1701-1711.
- 120- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56
- 121- Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
- 122- Ajzenberg N vd. 3200 Aspirin in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: What Is the Optimal Dose ?. *American Society of Hematology, 634. Myeloproliferative Syndromes: Clinical: Poster II.*
- 123- Demory JL, Bruge J, Cambier N, Rose C, Charpentier A. High Prevalence Of Aspirin-Resistance In Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* 2013;122(21): 5250 – 52
- 124- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus : a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 392-7
- 125- Ermantaş N, Özbaş HM, Sönmez M. Primer myelofibrozis. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;6(2):26-32