



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Esansiyel Trombositozda Transkranyal
Doppler Ultrasonografi ile Beyin Kan
Akım Hızı Ve Mikroembolik
Sinyallerin Tespiti

Dr.Ahmet ÇINAR

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜVEN ÇETİN

İSTANBUL 2015



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Esansiyel Trombositozda Transkranial
Doppler Ultrasonografi ile Beyin Kan
Akım Hızı Ve Mikroembolik
Sinyallerin Tespiti

Dr.Ahmet ÇINAR

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜVEN ÇETİN

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince eğitimimde katkısı olan anabilim dalımızdaki sayın hocalarım Prof. Dr. Reha ERKOÇ, Prof. Dr. Rumezra KAZANCIOĞLU, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Ahmet DANALIOĞLU, Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK, Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ, Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Doç. Dr. Ali Tüzün İNCE, Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU, Doç. Dr. Mesut ŞEKER , Yrd. Doç. Dr Cumali KARATOPRAK ve tez danışmanım Yrd Doç. Dr. Güven Çetin teşekkür ederim. Ayrıca bu tezin hazırlanmasında katkı ve önerileriyle bana destek olan Sayun Doç Dr Ahmet Bacaksız, Prof. Dr Talip Asıl ve Dr Özge Altıntaş' a teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım tüm uzman, asistan, hemşire, sekreter ve diğer görevli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde sonsuz destek ve sevgileriyle yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime ve her zaman yanımda olan sevgisinden güç aldığım biricik eşim Dr. Ayşe Ruhkar Kurt Çınar 'a, teşekkür ederim.

Dr.Ahmet ÇINAR

ESANSİYEL TROMBOSİTOZDA TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE BEYİN KAN AKIM HIZI VE MİKROEMBOLİK SİNYALLERİN TESPİTİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Myeloproliferatif sendromlardan biri olan esansiyel trombositoz (ET), kendini izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlarla gösterir. Tedavi ile ET’da trombohemorajik komplikasyonları önlemek ve mikrovasküler semptomları azaltmak amaçlanmaktadır. 2013 yılında ET ile serebrovasküler hastalık arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, ET ’un erken tanı ve tedavisinin serobrovasküler hastalıkları önleyebileceği üzerinde durulmuştur. Biz de bu noktada artmış mikroemboli riski var mıdır? Sorusu na cevap aramak için transkranial doppler ultrasonografi (TCD) ile beyin kan akım hızı ölçümleri ve mikroembolik sinyallerin (MES) sağlıklı insanlar ile ET’ lu hastalarda karşılaştırdık.

Materyal-Metod: Takibimizdeki ET hastalarından çalışmaya alınma kriterlerine uygun ve gönüllü olan 40 kişiyle; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından benzer olan 40 kişiden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışma yapıldı. Çalışmaya alınan kişilere TCD ile MES leri ve beyin kan akım hızı parametreleri incelendi. MES leri etkilediği bilinen ve etkileyebilecek olan komorbiditeler (diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, anlamlı karotis darlığı, 65 yaşından büyük olmak) dışlama kriterleri olarak değerlendirildi. Hastanın sağlığını etkilememek ve etik nedenlerden dolayı mevcut tedavi altında iken ölçümleri yapıldı

Bulgular: ET’lu hasta grubu ve kontrol grubu TCD ile MES tespiti açısından karşılaştırıldığında; sağ orta serebral arter (MCA-R) ölçümünde MES’ler ET’lu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p: 0.005). MES saptananların % 18,1 trombosit (PLT) değeri 400.000’in altında, %72,7 PLT değeri 400.000-1.000.000 ve %9,09 ise PLT değeri 1.000.000’un üstünde saptandı. ET’lu hasta grubu ve kontrol grubu TCD ile beyin kan akım hızı parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise; MCA-R’da diastolik akım hızı ET’lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.005). MCA-R’da pulsatil index, rezistans index, sistolik /diastolik oran ve MCA-L’da pulsatil index, rezistans index, sistolik /diastolik oran, ortalama kan akım hızı, sistolik akım hızı ise ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.005).

Sonuç: TCD ile saptanan MES lerin ET'lu hastalarda tedavi altında olmasına rağmen daha fazla gözlenmekte olduğunu, ET'un serebrovasküler hastalıklar açısından daha yakından izlenmesi gerektiğini ve risk altındaki kişilere klasik tedaviye ilave olarak yeni antiagregan tedavi eklenebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Esansiyel Trombositoz, Serebrovasküler Hastalık, Mikroembolik Sinyal, Pulsatile İndeks, Transkranyal Doppler Ultrasonografi, Trombohemorajik Komplikasyon

DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW VELOCITY AND MICROEMBOLIC SIGNALS IN ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS BY TRANSCRANIAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

ABSTRACT

Introduction: Essential thrombocytosis (ET) is one of the myeloproliferative disorder that can present with as isolated thrombocytosis and thrombohemorrhagic complications. Presently treatment for essential thrombocytosis aims at reducing thrombohemorrhagic complications and microvascular symptoms. A study in 2013 which examined the relationship between ET and cerebrovascular disease concluded that early treatment of ET can lead to the prevention of cerebrovascular disease. Based on these study we asked ourselves whether there was increased risk of microembolism in our study transcerebral doppler ultrasonography (TCD) was used to measure cerebral blood flow velocity of patients with ET and there microembolic signal (MES) compared with those of healthy people, we thought that TCD could be used in the treatment and follow up of patients with ET.

Method: A total of 40 patients with ET and 40 healthy volunteers with similar age, sex and body mass index were included in the study as control group. Participants with affected MES or those with comorbidities (diabetes mellitus, atrial fibrillation, symptomatic carotid stenosis) and those older than 65 years were excluded from the study. Microembolic signals and cerebral blood flow velocity was measured by TCD in all patients. In order not to affect the health of the patients and for ethical reasons all measurements were done under current treatments.

Results: Transcranial doppler ultrasonographic findings of two groups were compared, MES of the right middle cerebral artery was notably higher in ET patients than control group ($p<0.005$). MES was detected in %18.1 of patients with platelet (PLT) count below 400.000 %72.7 with PLT count between 400.000 – 1.000.000 and %9.09 patients with PLT count over than 1.000.000 respectively. Cerebral blood velocity measured by TCD were compared between two groups and end diastolic volume- right in were significantly lower in ET groups ($p<0.005$). On the other hand pulsatile index-right, pulsatile index-left, resistance index-right, resistance index-left, systolic/diastolic-right, systolic/diastolic-left, mean blood flow velocity-left, systolic blood flow velocity-left was considerably higher in ET in comparison to control group ($p<0.005$)

Conclusion: More MES was detected by TCD in patients with ET although under treatment than healthy people. ET should be monitored closely for possible cerebrovascular disease. We believe that in patients at risk, the new antiplatelets can be added to classic treatment.

Keywords: Essential thrombocytosis, cerebrovascular disease, microembolic signal, pulsatile index (PI), transcranial doppler ultrasonography, thrombohemorrhagic complication.

İÇİNDEKİLER

	<u>SayfaNo</u>
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
TABLolar LİSTESİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	2
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR	4
2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZİS	5
2.2.1.EPIDEMİYOLOJİ	5
2.2.2.PATOGENEZ	6
2.2.3. TANI	8
2.2.4. KLİNİK BULGULAR	11
2.2.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	13
2.2.6. PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ	13
2.2.7. TEDAVİ	15
2.3.TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6.KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

AF	: Atrial Fibrilasyon
AG	: Anagrelid
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BASO	: Bazofil
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDV	: End Diastolik Hız
ET	: Esansiyel Trombositoz
EO	: Eozinofil
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HL	: Hiperlipidemi
HR	: Kalp Hızı
HT	: Hipertansiyon
HÜ	: Hidroksiüre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LYMH	: Lenfosit
MCA	: Orta Serebral Arter
MCH	: Ortalama Korpuskular Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Korpuskular Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpuskular Hacim
MEAN	: Ortalama Kan Akım Hızı
MES	: Mikro Embolik Sinyal
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MKP	: Mitral Kapak Prolapsusu
MONO	: Monosit
MPH	: Myeloproliferatif Hastalık
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi

NEUT	: Nötrofil
PCT	: Plateletkrit
PDW	: Trombosit Dağılım Aralığı
PEAK	: Pik Sistolik Akım
PG	: Prostoglandin
PI	: Pulsatil İndeks
PLT	: Trombosit
PFO	: Patent Foramen Ovale
RBC	: Eritrosit
RI	: Rezistans İndeks
S/D	: Sistolik / Diastolik
TCD	: Transkranyal Doppler Ultrasonografi
TEE	: Transözefagial Ekokardiografi
TXA2	: Tromboksan A2
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
vWH	: Von Willebrand Hastalığı
WBC	: Lökosit

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Jak-2 Gen Mutasyonu ve Klonal Hücre Proliferasyonu	6
Şekil 2.2. MPH'lerde ve ET'de Trombofili	7
Şekil 2.3. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD)	19
Şekil 2.4. ET Hasta Grubunda Saptanan MES Örneği	22
Şekil 4.1. MES Saptanan Hastaların Trombosit Sayılarına göre Dağılımı	28

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Myeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması	4
Tablo 2.2. Reaktif Trombositoz Nedenleri	9
Tablo 2.3. PSVG'nin ET Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.4. DSÖ 2008 ET Sınıflandırma Kriterleri	10
Tablo 2.5. Post-ET Miyelofibroz İçin Dünya Sağlık Örgütü 2008 Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.6. ET de Sağkalım Üzerine Olumsuz Faktörler	14
Tablo 2.7. ET'de Risk Kategorileri	17
Tablo 2.8. PI Yükseldiği Durumlar	20
Tablo 2.9. TCD nin En Çok Kullanım Alanları	20
Tablo 2.10. MES lerin Görüldüğü Klinik Durumlar	22
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri	23
Tablo 4.1. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı	25
Tablo 4.2. Gruplara Göre Yaş Dağılımı	25
Tablo 4.3. Grupların Vücut Kitle İndeksinin Karşılaştırılması	26
Tablo 4.4. TCD ile ET ve Kontrol Grubunun MES Açısından Karşılaştırılması	26
Tablo 4.5. TCD ile ET ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	27
Tablo 4.6. MES Saptanan ile Saptanmayanlar Arasında Anlamlı Hemogram Parametreleri	28
Tablo 4.7. MES Saptanan Hastaların PLT Değerine Göre Dağılımı	28
Tablo 4.8. Sigara İçme İçin ET ve Kontrol Grubu	29
Tablo 4.9. Esansiyel Hipertansiyon İçin ET ve Kontrol Grubu	29
Tablo 4.10. Hemogram İçin ET ve Kontrol Grubu	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Myeloproliferatif sendromlardan biri olan esansiyel trombositoz (ET), primitif multipotansiyel hematopoetik hücreden köken alan, açıklanabilir reaktif bir neden veya tanımlanmış kronik miyeloid bir hastalık olmaksızın trombosit sayısında artış ile karakterize klonal bir hastalıktır (1,2). Epidemiyolojik çalışmalarda insidans hızı yılda 100.000 kişide 2,5 vaka olarak bildirilmiştir (3).

ET kendini izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlarla gösterir. ET olgularının bir kısmında akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü ortaya çıkmaktadır (4). ET, eritromelalji gibi, mikrovasküler semptomlar ve artmış trombohemorajik olay riski ile karakterizedir (5). Mikrovasküler semptomların patogeneğinde arteriollerde, trombosit tüketimine yol açan, anormal trombosit-endotel etkileşimi ve anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi yatmaktadır (6). Bunun klinik kanıtı aspirin ile bu semptomların dramatik olarak düzelmesidir.

ET’de tedavinin amacı, miyelofibroze ve lösemiye dönüşüm olasılığını arttırmadan, trombohemorajik komplikasyonları azaltmaktır. Risk yönetimi hemorajiden çok trombozu etkileyen faktörler üzerinden yapılmaktadır. Trombozu ön görmede herkesin uzlaştığı en önemli iki faktör: Yaşın 60 dan büyük olması ve daha önce tromboz geçirmiş olmaktır (7,8).

ET’da yüzeysel veya derin trombozların genel sıklığı %20-40 iken majör trombozlar (serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüs, derin ven trombozu, pulmoner emboli, dijital arter oklüzyonu) %10-20 hastada görülmektedir. ET’da tedavi trombohemorajik komplikasyonları önlemek ve mikrovasküler semptomları azaltmayı amaçlamaktadır. 2013 yılında ET ile serebrovasküler hastalık arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, ET’nin erken tanı ve tedavisinin serobrovasküler hastalıkları önleyebileceği üzerinde durulmuştur. Özellikle modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin sıkı takip ve tedavisinin ET hastalarında serobrovasküler hastalıkların görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (9).

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD) büyük çapta intrakraniyal arterlerin proksimal kısımlarındaki kan akım hızlarını ölçebilen ve hasta başında uygulanabilen non-invaziv bir tanı yöntemidir. Orak hücreli anemi (OHA) ve inme arasında ilişkiyi değerlendirmek için yapılan uzun süreli bir kohort çalışmada, TCD ile saptanan intrakraniyal internal karotid arter veya proksimal orta serebral arterin ortalama kan akım hızlarının 200 cm/s' den büyük olmasının inme ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10). OHA' li hastalarda intrakranial damarlarda oklüzyona sekonder beyin kan akım hızının arttığı ve bu hastalarda kan transfüzyonu uygulanmasında TCD' in kullanılmasının inme görülme riskini %92 azalttığı bildirilmiştir (11). 2000 yılında yapılan bir vaka sunumunda iskemik stroke sonrası tetkik edilen bir hastada ET tanısı konulmuş. Tanı konulduktan sonra yapılan TCD ile mikroembolik sinyaller tespit edilmiş ve asetilsalisilik asit tedavisi başlandıktan sonra mikroembolik sinyallerin azaldığı saptanmış (12).

ET' da artmış trombosit sayısı ve artmış tromboz riski olduğu için bu noktada artmış mikroemboli riski var mı? Sorusu nun cevabını araştırmak için TCD ile beyin kan akım hızı ölçümleri ve MES leri sağlıklı insanlar ile ET' lu hastalarda karşılaştırdık; ET' un takip ve tedavisinde TCD kullanabileceğini düşündük.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

Kronik myeloid hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendromlar olmak üzere 2 ana grupta incelenir (13). Myeloproliferatif hastalıklar(MPH); kemik iliğinde yer alan multipotent hematopoetik progenitör hücrenin klonal çoğalması ile bir ya da birden fazla olgun ve fonksiyonel elemanın fazla üretimi ile karakterizedir (14). Myeloproliferatif neoplazmlar, klasik ve atipik olarak iki ana grupta sınıflandırılır.

Klasik myeloproliferatif neoplazmlar: Polisitemia vera, Esansiyel trombositoz, Kronik myeloid lösemi ve Primer myelofibrozis'dir. Atipik myeloproliferatif neoplazmlar: Kronik nötrofilik lösemi, Kronik eozinofilik lösemi, Mast hücre hastalığı ve Sınıflandırılmayan myeloproliferatif neoplazmlar'dır (15). Klasik myeloproliferatif neoplazmlar Philadelphia (Ph) translokasyonu ve bcr-abl füzyon genine sahiplik durumuna göre ikiye ayrılır. Bcr-abl geni pozitif olanlar: Kronik myeloid lösemi iken Bcr-abl geni negatif olanlar: Polisitemia vera, Esansiyel trombositoz ve Primer myelofibrozis'dir.

Tablo 2.1.Myeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması

I. Klasik Myeloproliferatif Hastalıklar	II. Atipik Myeloproliferatif Hastalıklar
1. BCR-ABL pozitif A. Kronik myeloid lösemi 2. BCR-ABL Negatif A. Polisitemia vera B. Esansiyel trombositemi C. İdiyopatik myelofibrozis	1. Kronik myelomonositik lösemi 2. Juvenil myelomonositik lösemi 3. Kronik nötrofilik lösemi 4. Kronik eozinofilik lösemi 5. Hipereozinofilik sendrom 6. Kronik bazofilik lösemi 7. Sistemik mastositoz 8. Myelodisplazi/MPH birlikteliği

2.2. ESANSİYEL TROMBOSİTOZİS (ET)

Myeloproliferatif sendromlardan biri olan esansiyel trombositoz (ET), primitif multipotansiyel hematopoetik hücreden köken alan, açıklanabilir reaktif bir neden veya tanımlanmış kronik myeloid bir hastalık olmaksızın trombosit sayısında artış ile karakterize klonal bir hastalıktır.

ET, polisitemia vera (PV) ve primer myelofibrozis (PMF) ile beraber diğer Philadelphia kromozomu (BCR-ABL1 translokasyonu) negatif olan klasik myeloproliferatif kanserlerden birisidir.

ET kendini izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlarla gösterir. Diğer myeloproliferatif hastalıklardan farklı olarak ET sitogenetik ya da morfolojik olarak çok iyi tanımlanamaz ve günlük pratikte tanısı halen büyük ölçüde diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır (1,2). Diğer myeloproliferatif hastalıklar ile ET karşılaştırıldığında, ET kadınlarda daha sık gözlenir ve prognozu daha iyidir (16).

2.2.1.EPIDEMİYOLOJİSİ

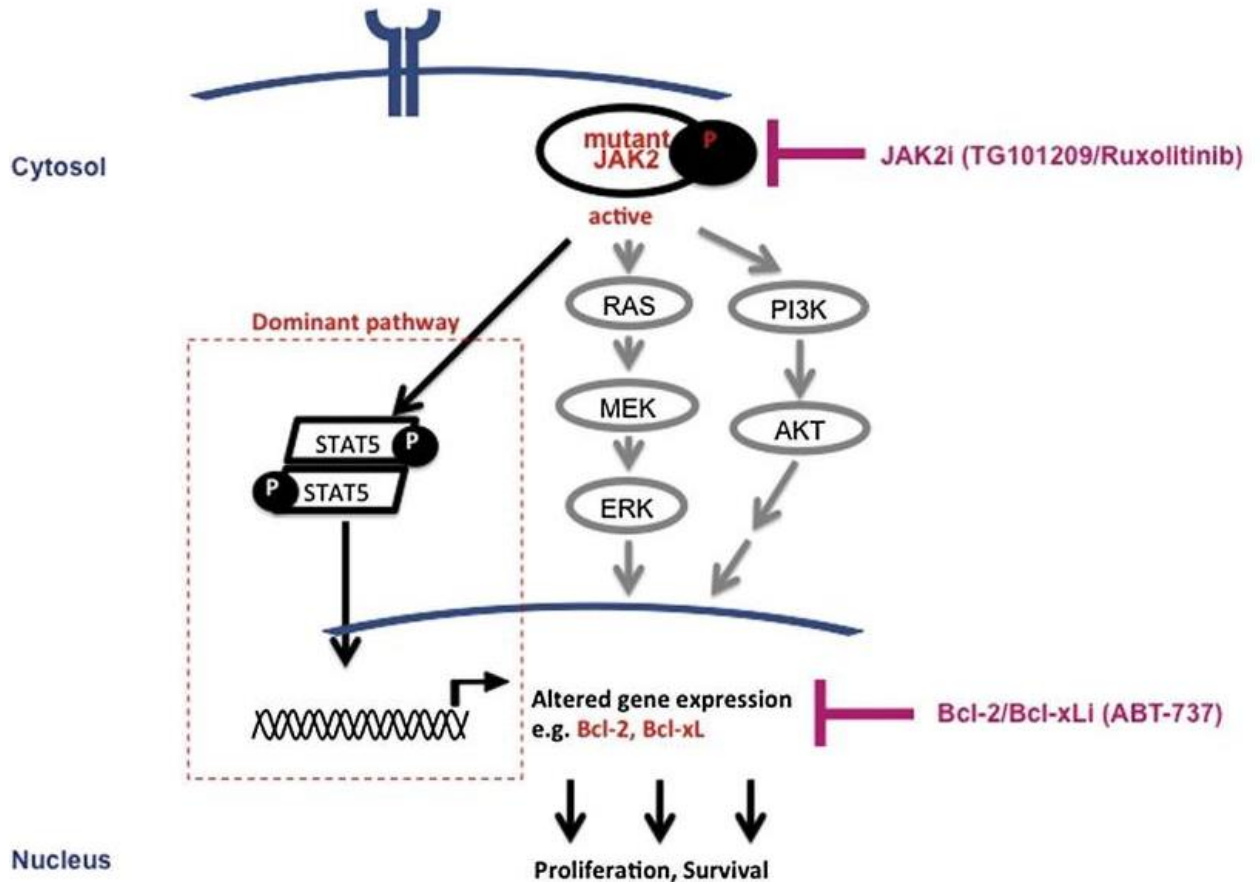
Epidemiyolojik çalışmalarda insidans hızı yılda 100.000 kişide 2,5 vaka olarak bildirilmiştir. Amerika'da her yıl yaklaşık 6.000 yeni Esansiyel trombositoz (ET) vakası bildirilmektedir (3).

Birkaç çalışmada ET'de bayan/erkek oranının yaklaşık 2/1 olduğu gösterilmiştir (16). Hastaların ortalama tanı konma yaşı geniş bir aralıkta değişmekle birlikte 50-70 arasında zirve yapar ve sadece %20'si 40 yaş altındadır (17). 5 yıllık yaşam beklentisi %74-93; 10 yıllık yaşam beklentisi %61-84 arasında olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (18).

2.2.2.PATOGENEZ

ET, kemik iliğindeki klonal hücre proliferasyonu sonucunda megakaryositlerin progresif olarak birikmesi ve periferik kanda trombositoz ile ortaya çıkar (19). ET'nin etiyolojik nedeni ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Çevresel faktörler arasında, uzun süreli saç boyalarına ve gama ışınımına maruz kalma potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (20,21).

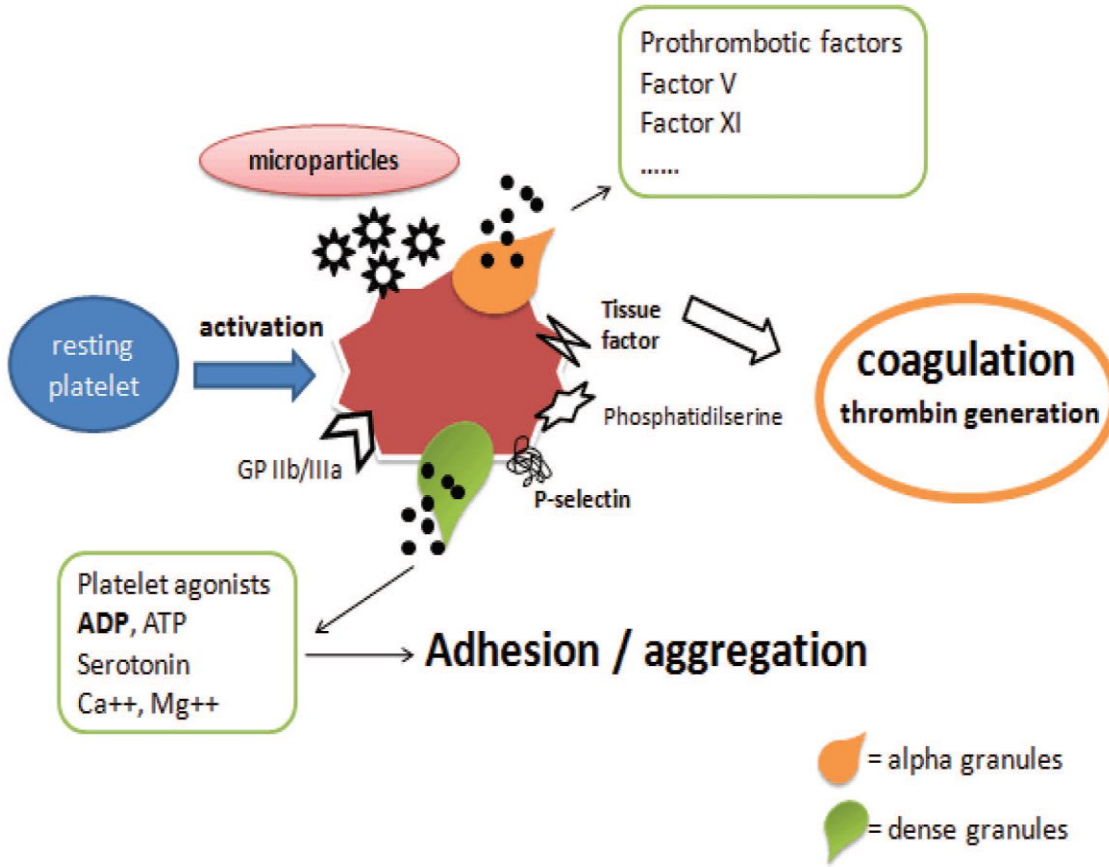
ET'ye neden olan spesifik mutasyon henüz tanımlanmamış, ancak 2005 yılında ET'li olgularda %50-60 oranında bulunan edinsel JAK2-V617F mutasyonu keşfedilmiştir (22,23). JAK2-V617F mutasyonu tirozin kinaz aktivitesinin artışına yol açıp klonal hücrelerde DNA hasarını artırmakta, bununla birlikte normal Bcl-XL proteininde deaminasyon cevabı inhibe edilmektedir. Sonuçta apoptozis mekanizmasının çalışmamasıyla klonal hücrede proliferasyon meydana gelmektedir (24,25).



Şekil 2.1. Jak-2 gen mutasyonu ve klonal hücre proliferasyonu(25)

Jak-2 mutasyonunun kronik miyeloid kanserlerde bulunabilmesi ve her zaman görülmemesi diğer hastalık başlatıcı mutasyon varlığına işaret eder. JAK2-V617F mutasyonu dışında, ET olgularının yaklaşık %5'inde trombopoetin reseptör mutasyonları (MPL-W515K/L) bulunmuştur. JAK2 ve MPL dışında, BCR-ABL1-negatif Kronik myeloproliferatif hastalıklarda, TET2, LNK, IDH1/IDH2, ASXL1, EZH2, CBL, IKZF1 ve DNMT3A genlerinde mutasyonlar saptanmıştır (26,27).

ET'de ileri derecede trombositoz varlığında meydana gelen edinsel von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı kanama diatezi ortaya çıktığına inanılmaktadır (28). ET'de diğer kalitatif trombosit kusurları arasında epinefrin, kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda defekt, ATP sekresyonunda azalma ve kazanılmış depo eksikliği varsa da bunların kanamada çok sınırlı rolü bulunmaktadır (29). ET, eritromelalji gibi, mikrovasküler semptomlar ve artmış trombohemorajik olay riski ile karakterizedir (5). Mikrovasküler semptomların patogenezinde arteriollerde, trombosit tüketimine yol açan, anormal trombosit- endotel etkileşimi ve anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi yatmaktadır (6). Bunun klinik kanıtı aspirin ile bu semptomların dramatik olarak düzelmesidir.



Şekil 2.2 MPH'lerde ve ET'de trombofili(30)

MPH'lerde ve ET'de trombotik komplikasyonların patagonezinde yüksek trombosit sayısından daha çok hiperkoagülopatide anormal trombositler suçlanmıştır. Meydana gelen trombozda p-selektin, trombospondin ve Gp 2b/3a'nın artmış olduğu saptanmıştır. Aktive olmuş trombositler ile mikropartiküller trombosit-lökosit agregatlarını oluşturmakta ve tromboz patagonezinde bu sorumlu tutulmaktadır. Şekil 2.2 de MPH'lerde ve ET'de meydana gelen trombofilik mekanizması gösterilmektedir (30).

ET olgularının bir kısmında akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü ortaya çıkmaktadır. Bu dönüşümde JAK2-V617F mutasyonu sonucu artmış DNA hasarı ve onarım bozukluğu arasında bir paralellik bulunmuştur. Genetik lezyonların birikimi sonucu AML'ye dönüşüm için uygun bir ortam sağlanmış olur (4,31).

2.2.3.TANI

İlk kez trombositoz saptananlarda psödotrombositopeninin ekarte edilmesi için testin tekrar edilmesi ve periferik yaymanın yapılması gerekir. Daha sonra reaktif, otonom ve klonal trombositoz ayırımı yapmak için ayrıntılı anamnez alınır, fizik muayene ve basit laboratuvar tetkikleri yapılır. Tablo 2'de reaktif trombositoz oluşturan durumlar listelenmiştir (32).

ET, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 myeloid kanserler sınıflamasına göre BCR-ABL1- negatif KMH'lar grubunda yer alır. Polisitemia Vera Çalışma Grubu'nun (PVSG) ET için tanısal kriterleri Tablo 3'te gösterilmiş olup 2008'e kadar kullanımı devam etmiştir (33). DSÖ 2008'e göre, ET tanısı için kalıcı şekilde artmış trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9/L$ olup, diğer myeloid kanser kriterlerine uygunluk bulunmaması şartı konmuştur (34). Tanı konması için DSÖ 2008 ET dört majör kriterin hepsi karşılanmalıdır (Tablo 2.4).

Tablo 2.2. Reaktif Trombositoz Nedenleri

1-Malign olmayan hematolojik durumlar Akut kan kaybı Akut hemolitik anemi Demir eksikliği anemisi B12 vitamini eksikliği tedavisi İTP tedavisinden sonra rebound etki Etanole bağlı rebound etki	6-Akut ve kronik enflamatuvar durumlar Romatolojik bozukluklar, vaskülitler Enflamatuvar barsak hastalığı Çölyak hastalığı Fonksiyonel ve cerrahi aspleni Osteosklerotik miyelom
2-Maligniteler Metastatik kanser Lenfoma Myelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki	7-Medikasyonlar Vinkristin Epinefrin, glukokortikoidler İnterlökin-1B All-trans-retinoic acid Trombopoetin ve mimetikleri
3-Kronik renal hastalık Renal yetmezlik Nefrotik sendrom	8-Enfeksiyonlar Kronik enfeksiyonlar Tüberküloz
4-Egzersiziz	9-Allerjik reaksiyonlar
5-Doku hasarı Yanıklar Miyokard enfarktüsü Ağır travma Akut pankreatit Cerrahi sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası Koroner arter bypass cerrahisi	

Tablo 2.3.PSVG'nin ET Tanı kriterleri

1. Trombosit sayısı >600.000/mikroL
2. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde megakaryosit hiperplazisi olması
3. Philadelphia kromozomu bulunmaması
4. İnflamasyon, infeksiyon ve reaktif trombositoz'un diğer sebeplerinin olmaması.
5. Normal eritrosit kitlesi veya hemoglobin (Hgb) <13gr/dl olması.
6. Kemik iliği aspirasyonunda boyanabilir demir deposunun olması veya 1 aylık oral demir tedavisinden sonra Hb konsantrasyonunda ≤ 1 gr/dl artış olması

Tablo 2.4.DSÖ 2008 ET sınıflandırma kriterleri

1. Altı aydan uzun süredir trombosit sayısının > 450.000/mm³ olması
2. Megakaryositik seride büyük ve matür morfolojide proliferasyon olması, granülositik veya eritroid seride proliferasyon olmaması veya çok az olması
3. DSÖ kriterlerine göre KML, PV, PMF, MDS veya başka bir miyeloid neoplazinin dışlanması
4. JAK2V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

ET nin ortalama tanı yaşı 60 olup tanı alanların yaklaşık %20'si 40 yaş altındadır. Olguların çoğu tanı esnasında asemptomatiktir. ET, mikrodolaşımı etkileyen vazomotor semptomlar ile fatal olabilen tromboz, kanama, miyelofibroza veya AML'ye transformasyon şeklinde karşımıza çıkabilir. Tanı konduktan sonraki süreçte hemorajik olay hastaların % 13-37'sinde görülürken, tromboembolik komplikasyonlar hastaların % 22-84'ünde görülmektedir (35).

Mikrodolaşımı etkileyen semptomlar olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Bu semptomlar baş ağrısı, görme semptomları, baş dönmesi, atipik göğüs ağrısı, akral disestezi ve eritromelaljidir. Eritromelalji el ve ayaklarda kırmızılık ve sıcaklık hissi ile birlikte yanma şeklinde ağrı ile ortaya çıkar ve düşük doz aspirine yanıt verir. Eritromelaljinin mekanizmasında anormal trombosit-endotel etkileşiminin rol oynadığına inanılmaktadır ve histopatolojik çalışmalar endotelial inflamasyon ve intimal proliferasyonla birlikte olan trombosit zengin arteriyoller mikrotrombüsü sorumlu göstermiştir (36).

Trombotik olaylar genellikle mikrovasküler yapıyı tutmakla beraber inme, geçici iskemik atak (TİA), retinal damar oklüzyonları, koroner arter iskemisi, pulmoner emboli, portal ven trombozu, derin ven trombozu, şeklinde büyük damar trombozları da görülebilmektedir (37,38).

ET'li hastalarda hastalığın başlangıcında hemorajik problemler daha sıktır. Kanamalar sıklıkla çok ciddi değildir ancak trombosit sayısı 1 milyon/microL'nin üzerine çıkınca kazanılmış von Willebrand eksikliği meydana gelmektedir. Bu hastalar aspirinle tedavi edildiğinde kanama meydana gelebilir (39).

ET'nin fizik muayenede en önemli bulgusu, hastaların %25-48'inde gözlenebilen splenomegalidir. ET'de hepatomegali ve lenfadenopati nadir bulgulardır (40).

ET'li hamile kadınların %30-40'ında ilk trimester düşükleri gerçekleşmektedir. Toplam 133 gebe olguyu içeren bir seride canlı doğum oranı %61 olarak bildirilmiş, erken doğum (%12), birinci trimester gebelik kaybı (%27), ölü doğum (%11) oranında görülmüştür (41).

Maternal trombo-hemorajik komplikasyonlar %4.5 olarak bildirilmiştir. Özellikle JAK2-V617F pozitif olgularda düşük doz aspirin ile komplikasyon oranı azalmış olup, aspirine kontrendikasyonu olmayan gebe olgularda düşük doz aspirin kullanılmaktadır (42).

ET'de miyelofibroza dönüşüm tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra olguların %4-8'inde görülebilir (Table 5) (7). PV'ye dönüşüm %2-3 arasında ortaya çıkabilir. Akut myelositer lösemiye dönüşüm ise >10 yıl üzerindeki takipten sonra ender olarak görülür ve <%5 altındadır (7,43)

Tablo 2.5. Post-ET miyelofibrozu için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 tanı kriterleri (7)

<p>Gerekli kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Daha önce WHO kriterlerine göre ET tanısı bulunması2. Kemik iliği fibrozu grade 2-3 (0-3 arasında) veya 3-4 (0-4 arasında)
<p>İki kriter daha gereklidir:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anemi veya hemoglobinde ≥ 2g/dL düşme2. Çevre kanında lökoeritroblastoz3. Yeni splenomegali veya artan splenomegali (>5cm kosta altında)4. Artmış LDH5. >1 semptom bulunması (>10% kilo kaybı 6 ay içinde, gece terlemesi, nedeni bilinmeyen ateş $>37.5^{\circ}\text{C}$)

2.2.5. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

ET'lu hastalarda trombosit sayısı normalin hafif üst sınırı ile mikrolitrede birkaç milyon arasında değişmektedir. Trombositlerde sıkça anizositoz, küçülme veya büyüme, dev trombosit oluşumu görülür. Bazı hastalarda hafif dereceli lökositoz ve anemi vardır.

Hafif eozinofili ($> 400/mm^3$) ve bazofili ($> 100/mm^3$) hastaların %30'un da görülebilir. Hastaların %65'in de kemik iliğinde belirgin megakaryosit hiperplazisi ile beraber morfolojik olarak nükleer pleomorfizm olan ve kümeleşme eğiliminde olan megakaryositler sıktır (44). Multilobule büyümüş megakaryositler ve sinüsler boyunca uzanan küçük gruplar halinde kümeler oluşturma eğiliminde olan megakaryositler ET'nin temel bulgusudur (45). Artmış hücre sayıları dışında belirgin granülopoez ve eritropoez yoktur. Kemik iliğinde retikulin hastaların % 25'inde artmıştır fakat belirgin fibrozis yoktur (44).

Hastaların % 10-20'sinde kanama zamanı uzamıştır (46). Trombositlerin epinefrin, ADP ve kollajene agregasyon yanıtı bozulmuştur fakat araşidonik asit ve ristosetin yanıtı normaldir (46). ET'li hastaların tanı sırasında yaklaşık % 25'in de ürik asit seviyeleri yüksektir. Hastaların % 23'ünde pseudohiperkalemi ve artmış fosfor konsantrasyonları vardır (47). ET'li hastaların trombosit sayıları 1.5 milyon/mikroL'i aştığında kazanılmış von Willebrand sendromunun klinik bulgularına yol açar, kanama zamanı uzar, faktör VIII koagülan aktivitesi normaldir. Ayrıca von Willebrand antijeni normalken von Willebrand riscosetin kofaktör aktivitesi azalmış, büyük von Willebrand multimerleri azalmış veya yoktur. Bunlar tip 2 von Willebrand eksikliği ile uyumludur (48).

2.2.6. PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

ET, normale yakın yaşam beklentisi olan, baş ağrısı ve akral parestezi gibi mikrovasküler komplikasyonların yaşandığı, ayrıca yaş ve tromboz öyküsüne dayalı olarak tromboembolik komplikasyonların arttığı bir hastalıktır (16).

ET'li hastaların sağkalım süreleri, normal nüfusa yakındır. Tanıdan sonraki ilk on yılın ötesinde sağkalım süresinde azalma olabileceği öne sürülmüştür (49). Geç dönemdeki bu artış tromboz, miyelofibroz ya da AML'ye dönüşümden kaynaklanmaktadır. Fakat son iki dekatta tedavi paradigmaları değiştiğinden bu retrospektif verinin günümüzdeki geçerliliği tartışmalıdır. Median 7 yıl izlenen 605 olguyu içeren bir serideki 155 ölüm incelendiğinde sağkalım üzerine olumsuz faktörler tablo 6 da gösterilmiştir (50).

Tablo 2.6. ET de sağkalım üzerine olumsuz faktörler (50)

1- Düşük hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12g/dl, erkeklerde <13.5g/dl),
2- Yaş>60,
3- Lökosit sayısı>15 000/ μ L,
4- Sigara,
5- Diyabetes mellitus
6- Venöz tromboz öyküsü

Wolanskyj ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ET'li olgularda ölüm nedenleri arasında tromboz %26, lösemi %8, kanama %1 olarak bulunmuş. Tanı esnasında sağ kalım üzerine olumsuz faktörlerden bir yada daha fazlasına sahip olanların, yine aynı çalışmada bu faktörleri taşımayanlara göre sağkalım süresi belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (49).

Bazı yazarlar sağkalımı yaş ve lökosit sayısına göre basitleştirmiş ve oluşturdukları modelde median sağkalımı her iki risk faktörünü taşıyanlarda 10 yıl, sadece birini taşıyanlarda 17 yıl, ikisini de taşımayanlarda ise 25 yıl bulmuşlardır (50).

ET'de tedavinin genel amacı, miyelofibroz ve lösemi dönüşüm olasılığını arttırmadan, trombohemorajik komplikasyonları azaltmaktır. Risk yönetimi hemorajiden çok trombozu etkileyen faktörler üzerinden yapılmaktadır. Trombozu öngörmeye herkesin uzlaştığı en önemli iki faktör: Yaşın 60 dan büyük olması ve daha önce tromboz geçirmiş olmaktır (7,8).

Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı gibi genel ateroskleroz risk faktörleri de ET’de tromboz riskini belirlemede önemlidir (51,52). Ancak ateroskleroz risk faktörleri, ET’da yüksek risk özelliği taşımaz ve tedaviye etkisi net değildir. Tanıda lökosit sayısı trombotik olaylar için bağımsız risk faktörü kabul edilse de bununla ilgili prospektif veri yoktur (49,53). Lökosit sayısının tedavi ile azaltılmasının tromboz riski ile ilişkisi henüz net değildir. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ET hastalarında tromboz oranları, taşımayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Oysa ki, JAK2V617F mutasyonu pozitifliği ile arteriyel trombozun direkt ilişkisi kanıtlanamamıştır (54).

Tanıda artmış kemik iliği fibrozisi, tromboz riskini arttırmaktadır (55). Trombosit değeri çok yüksek olan hastalarda (trombosit $>1.500.000/mm^3$) klinisyenlerin çoğu sitoredüktif tedavi başlamaktadır (51). Trombotik komplikasyonlara zıt olarak miyelofibroz veya akut lösemiye progresyon olacağını düşündüren sadece birkaç faktör vardır. Her iki komplikasyonun insidensi, hastalık süresi ile artış göstermektedir (49,56).

Sonuç olarak, ET’li hastaların çoğunluğu tedavi gerektirmemektedir ve ilaç tedavisinin yaşam süresini uzattığı veya lösemik transformasyonu önlediği gösterilememiştir. Günümüzde ET’de tedavi, yüksek riskli hastalarda trombohemorajik olayları önlemek veya baş ağrısı ve eritromelalji gibi mikrovasküler semptomları geriletmek için kullanılır (57).

2.2.7. TEDAVİ

ET hastalarında tedavi planı yapılmadan önce risk durumunun belirlenmesi gerekir. ET’de tromboz olasılığını belirleyen iki majör risk faktörü gösterilmiştir. Bunlardan biri yaşın 60 yaş ve üstü olması, diğeri geçirilmiş tromboz öyküsü olmasıdır (51,58). Bu faktörlerden herhangi birinin varlığı ‘yüksek risk’ kategorisini tanımlamaktadır.

Son yıllarda yapılan meta-analizler, JAK2V617F mutasyonu varlığı ve/veya lökosit sayısının $10.000/mm^3$ ’den fazla olmasını tromboz için yüksek risk faktörleri olarak kabul etmiştir (59).

Baş ağrısı veya eritromelalji gibi semptomları ortadan kaldırmak için ileri derecede trombositoz dışlandıktan sonra düşük doz aspirin (40-100 mg/gün) önerilmektedir (5). Günümüzde aspirin, kontrendikasyon olmadığı sürece tüm ET tanılı hastaların da önerilmektedir. Prospektif randomize bir çalışmada, yüksek riskli ET hastalarında (yaşın 60 ve üstünde olması veya tromboz öyküsü olması) trombozu önlemek için hidroküüre ile sitoredüktif tedavinin rolü net olarak ortaya konmuştur (57).

Günümüzde, ET'de tromboz riskine dayalı olarak sitoredüktif tedavi düzenlenmektedir. Düşük riskli grupta (yaşın 40'ın altında olması) önemli bir koruyucu etki sağlamadığı için sitoredüktif tedavi önerilmemektedir. Günümüzde, orta riskli grupta (yaşın 40-60 yaş arasında olması) tedavi kararını yönlendiren az sayıda kanıt bulunmaktadır.

Hidroksiüre(ribonükleotid redüktaz inhibitörü), ET'nin ilk basamak tedavisinde kullanılır. Randomize kontrollü bir çalışmada trombotik olayları önlediği kanıtlanan tek sitoredüktif tedavidir (53). Başlangıç dozu günde 500-1000 mg'dır. Tedavideki hedef, trombosit değerini 400.000/mm³'in altına düşürmektir. Bu ilacın majör komplikasyonları, geriye dönüşümlü miyelosüpresyon ve mukozal ülserasyondur. Orta uzun vadede lökomojenik etkisi olup olmadığı tartışmalı bir konu olup yapılan çalışmaların bazılarında akut lösemiye dönüşüm saptanırken bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir (60,61).

Anagrelid(quinazoline derivesi), megakaryosit farklılaşmasını inhibe ederek trombosit sayısını azaltır. Bu ilacın kullanımı sonucunda lökosit değerinde değişiklik beklenmezken anemi sıklıkla görülür (19). Başlangıç dozu günde 0,5 - 1 mg'dır. Başlangıç dozu en az bir hafta devam edilmeli daha sonra trombosit değerini 600.000/mm³'in altın da tutacak şekilde mümkün olan en az doz da devam edilir. Birçok hastada 1,5 - 3 mg/gün dozunda yeterli yanıt elde edilmektedir. Bu ilaç, yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü yan etki olarak taşikardi ve aritmiler, sıvı retansiyonu, kalp yetersizliği ve baş ağrısı yapabilir. Primer Trombositemi-1 çalışması ve İtalyan prospektif çalışmalarında hidroküüreği tolere edemeyen hastalarda, anagrelidin ikinci basamak tedavide kullanılması gerektiği belirtilmiştir (60).

ET’de trombosit değerini kontrol altına almakta rekombinant interferon alfa da kullanılmaktadır. Fakat trombozu önlemede etkili olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir (62). Başlangıç dozu haftada 3 kez 3 milyon ünitedir. Grip benzeri semptomlar ve psikiyatrik bozukluklar gibi tedaviyi kesmeyi gerektirebilecek önemli yan etkiler görülebilir. Rekombinant interferon alfa’nın yan etki profilinden dolayı yaşlı hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak lökomojenik veya teratojenik yan etkileri olmadığı için genç hastalarda veya gebelik planlayan hastalar ve hamilelerde kullanılabilir. Alkilleyici ajanların, ET’de trombosit değerini kontrol altına aldığı ancak bu ilaçların özellikle hidroksiüreyi takiben kullanıldığı zaman akut lösemiye progresyon riskini arttırdığı bilinmekte ve potansiyel olarak daha az yan etkisi olan ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (63,64).

Rosane Isabel Bittencourt ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ET’de risk kategorileri yüksek, orta ve düşük riskli olarak gruplandırılmıştır (Tablo 7). Tedavi algoritması bu üç gruba göre oluşturulmuştur (65).

Tablo 2.7. ET’de risk kategorileri

Yüksek risk <ul style="list-style-type: none">–60 yaş ve üstü olması–Geçirilmiş kanama veya tromboz öyküsü ve/veya–Trombosit sayısının 1.500.000/mm³’den fazla olması
Orta risk (Bu grup halen tartışılmaktadır ve genel kabul görmemiştir.) <ul style="list-style-type: none">–Yaşın 40-60 yaş arasında olması–Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus)–Trombosit sayısının 1.500.000/mm³’den az olması
Düşük risk <ul style="list-style-type: none">–Yaşın 40’ın altında olması–Tromboz öyküsü olmaması–Kardiyovasküler risk faktörlerinin olmaması–Trombosit sayısının 1.500.000/mm³’den az olması

1-Düşük riskli grup: Asemptomatik hastalarda gözlem önerilmektedir (kanıt düzeyi evre B). Bazı çalışmalar aspirinin trombotik komplikasyonları önlediğini ve mikrovasküler hastalıkları azalttığını desteklemektedir (59). Fakat bu tedavinin etkili profilaksi sağlayıp sağlamadığı kanıtlanmamıştır.

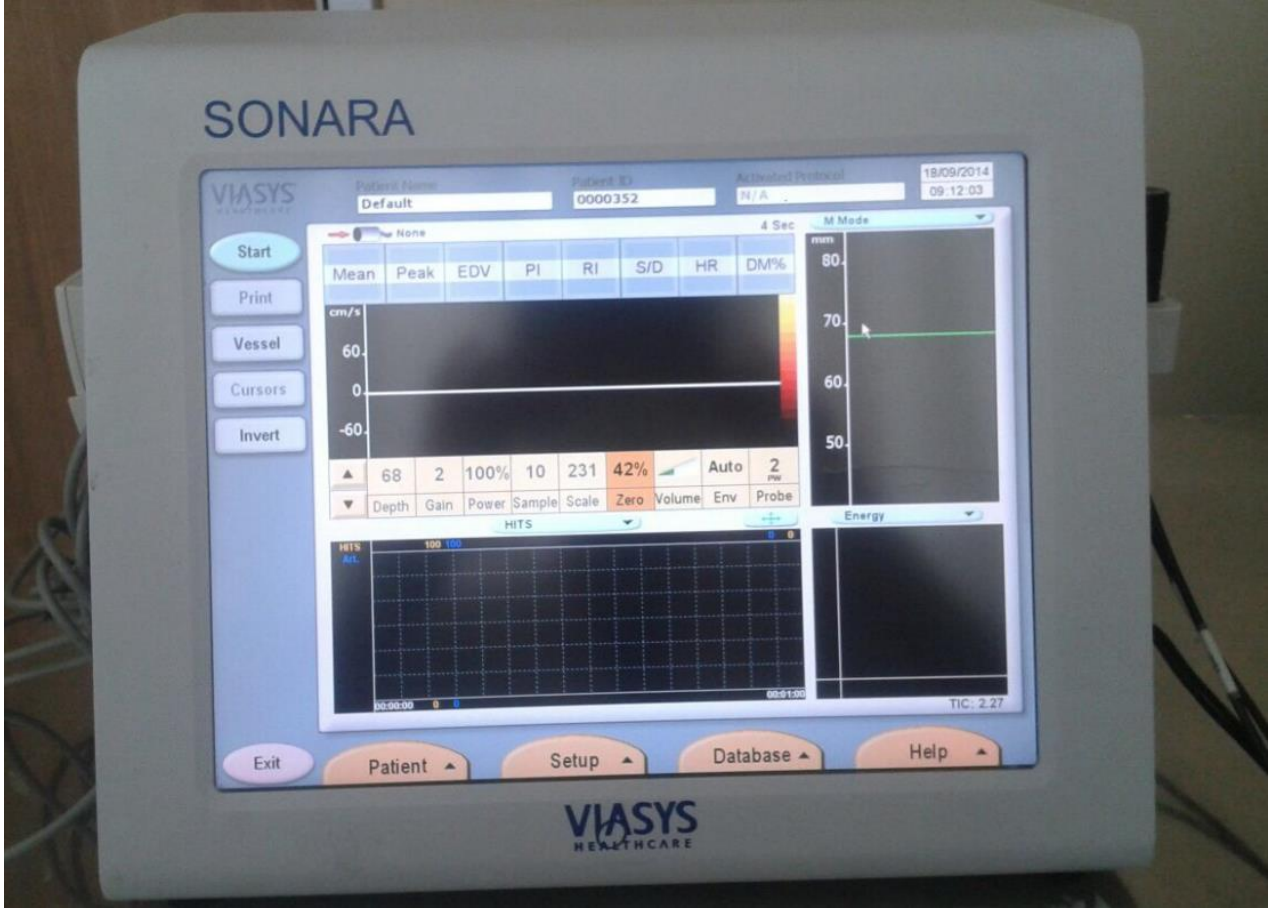
2-Orta riskli grup: Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında trombosit sayısı 600.000/mm³'ün üstünde ise aspirin 100 mg/gün tek başına kullanılabilir veya aspirin tedavisine ek olarak trombosit değerini düşürücü ajanlar eklenebilir (kanıt düzeyi evre C) (66).

3-Yüksek riskli grup: Yüksek risk faktörlerini taşıyan hastalarda trombosit sayısı 600.000/mm³'ün üstünde ise tedavi başlanmalıdır. İlk basamak tedavide hidroksiüre önerilmektedir. Hedef trombosit sayısı 450.000/mm³'ün altıdır (67). Hidroksiüreyi tolere edemeyen veya dirençli hastalarda anagrelid ve interferon alfa gibi ikinci basamak tedaviler önerilmektedir (68).

2.3. TRANSKRANİYAL DOPLER ULTRASONOGRAFİ

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD) büyük çaplı intrakraniyal arterlerin proksimal kısımlarındaki kan akım hızlarını ölçebilen ve hasta başında uygulanabilen non-invaziv bir tanı yöntemidir. TCD özellikle serebrovasküler hastalıkların incelenmesinde kullanılır.

TCD' nin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Başlıca avantajları; yatak başında uygulanabilmesi, taşınabilir olması, gerektiğinde tekrar edilebilmesi, monitorizasyona olanak sağlayıp verileri kaydedebilmesi, diğer tanı yöntemlerine göre daha ucuz olması ve herhangi bir radyo kontrast maddeye ihtiyaç duymaması olarak sayılabilir. Dezavantajları ise; sadece büyük damarların proksimal bölümlerinden ölçüm yapılabilmesi, damarların distal bölümleri hakkında sadece indirek verilerin elde edilebilmesi ve yöntemin başarısının yapan kişinin deneyimine bağımlı olmasıdır (69).



Şekil 2.3. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD)

Beyin kan akım hızında sağ-sol hemisferler arasında ve kadın erkek arasında fark yoktur. Yaşlandıkça ortalama hızın tüm arterlerde azaldığı bilinmektedir. 70 yaş üstü ile 30 yaş altındaki erişkinler arasındaki hız farkı %33'ü bulmaktadır (70).

Beyin kan akım hızı; yaş, hematokrit, PaCO₂, kardiyak output, beyin dokusunun çalışma derecesi, sistemik tansiyon, kafa içi basınç, kan viskozitesi, kollateral dolaşımın durumu, otonöregülasyonun durumu gibi değişkenlere bağlıdır.

Pulsatile İndeks (PI periferik vasküler direncin (PVD) bir ölçüsü olarak kullanılmakta olup kardiyak siklus boyunca kan akım hızı değişikliğini ifade eder. PVD ile PI arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.

Vasküler direnç damar yarıçapına ve kan viskozitesine bağlıdır. Kan viskozitesi ise; hematokrite, eritrosit şekil değiştirebilme özelliğine, eritrositlerin agregasyonuna ve plazma viskozitesine bağlıdır. PI'in yüksek saptandığı durumlar tablo 5.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.8.PI yükseldiği durumlar

Kafa içi basıncın artması	IV nöröadrenalin infüzyonu
Hipertansiyon	Hipokapni
Ateş	Hepatik yetmezlik
Sepsis	Presenkop

Tablo 2.9. TCD nin başlıca kullanım alanları

<ul style="list-style-type: none">-Değişik etyolojilere bağlı vazopsazmın tanı ve takibinde-Vertebrobaziler yetmezliğin tanı ve takibinde-Serebrovasküler hastalıkların tanı ve takibinde-Post travmatik beyin ödemi, beyin kontüzyonunun takibinde-Beyin ölümü ön tanısı konulan vakalarda intrakranial kan akımlarının tespitinde.
--

TCD özellikle serebrovasküler hastalıkların incelenmesinde kullanılır. Serebrovasküler hastalıklarda başlıca kullanım alanları;

1-Orak Hücreli Anemi: TCD ile saptanan intrakraniyal internal karotid arter veya proksimal orta serebral arterin ortalama kan akım hızlarının 200 cm/s'den büyük olmasının inme ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10). Orak hücreli anemi'li hastalarda kan transfüzyonu uygulanmasında TCD' in kullanılmasının inme görülme riskini %92 azalttığı bildirilmiştir (11).

2-Sağ-sol şantın tespiti: Şantların saptanmasında en iyi yöntemin trans-özofajial ekokardiografi (TEE) olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kontrastlı TCD ile kabarcık sayımının şantların tespitinde TEE ile yüksek benzerlik saptanmıştır (71).

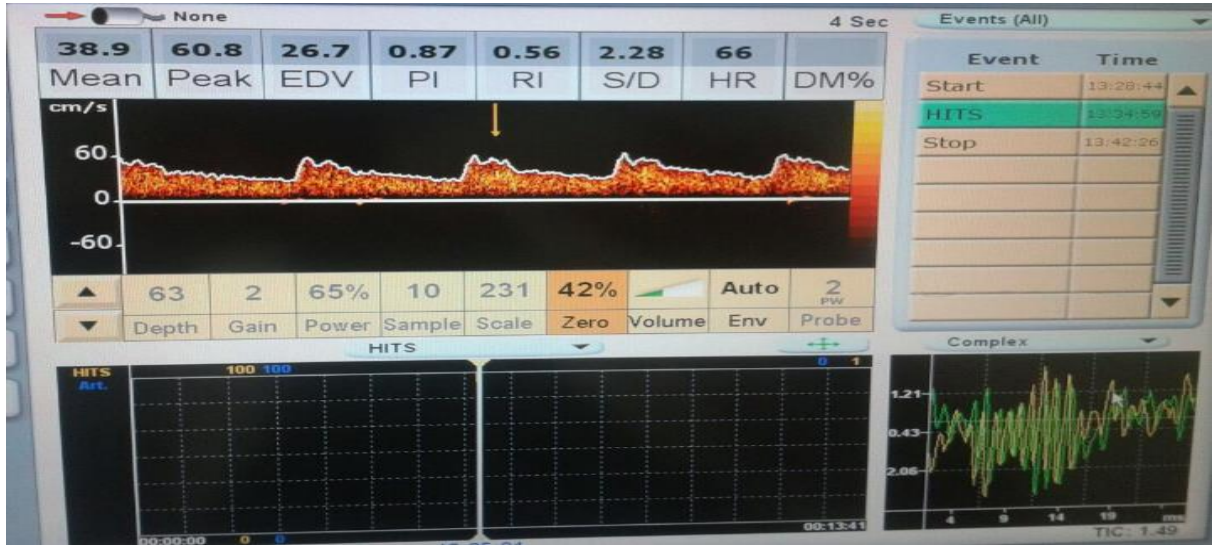
3-İntrakranial darlıkların tespiti: TCD ile intrakraniyal internal karotid arter, vertebral arter, baziler arter, proximal orta serebral arter, posterior serebral arterin proksimal segmentindeki darlıklar saptanabilir (72).

4-Ekstrakranial internal karotid arter darlığının tespiti ve vazomotor reaktivite ölçümü: Karotis endarterektomi planlanan hastalarda operasyon öncesinde ve operasyon esnasında serebral hemodinaminin değerlendirilmesi için TCD kullanılabilir. Operasyondan sonraki dönemde antiagregan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde TCD ile mikroembolik sinyal takip yapılabileceği bildirilmiştir (73).

5- Mikro embolik sinyallerin tespiti: Serebrovasküler hastalıklar içinde iskemik stroklar yaklaşık %80 yer almakta ve bunların büyük çoğunluğu da emboli nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Emboliler serebral dolaşımdan geçerken mikroembolik sinyal olarak TCD ile saptanabilmektedir. Aterom, trombus veya platelet-fibrin agregatlar ultrasonografik sinyalleri oluştururlar.

Hastalar ölçüm esnasında istirahat ve yatar pozisyonda olmalıdırlar. Her iki orta serebral arterin proximal bölümü 55-65 mm derinlikte bulunur ve problemler bu derinlikte sabitlenir. Her iki kapı arasında 5 mm lik mesafe olmalıdır. TCD ile veri kaydı en az 20 dakika yapılmalıdır. Yüksek dansiteli sinyallerin mikroembolik sinyal olarak kabul edilebilmesi için; 100 ms'de kısa, zemin aktivitesinden en az 8 dB daha gürültülü, çoğunlukla tek yönlü olmalı, TCD dalga formunda değişken yerleşimli ve tipik “chirp” sesinde eşlik etmesi gerekmektedir. Her iki derinlikte elde edilen sinyal arasında zaman farkı olmalıdır.

MES saptanması, emboli kaynağını araştırmak için yüksek riskli hastaları tanımlamada, invazif girişimler sırasında hastaların izlenmesinde ve antitrombotik ajanların etkisini takip etmekte önemlidir. MES ler çok çeşitli klinik durumlarda gözlenebilmektedir. Tablo 2.9 da MES'lerin görüldüğü klinik durumlar gösterilmiştir.



Şekil 2.4 : ET hasta grubunda saptanan MES örneği

Tablo 2.10. MES lerin görüldüğü klinik durumlar

Kardiak Nedenler	Aterosklerotik Nedenler
Atrial fibrilasyon (AF)	Karotis Stenozu
Patent Foramen ovale (PFO)	Aortik Kapak Ateromları
Prostatik Kalp Kapakları	İntrakranial Darlıklar
Myokard Enfarktüs (MI)	Trombolitik Tedavi Sırasında
İnfektif Myokardit	Karotis Endarterektomi Esnasında
Mitral Kapak Prolapsusu (MKP)	Karotis Stent Uygulama Esnasında
Dilate Kardiomyopati	Karotis Anjioplasti İşleminde
Kardiak Trombüs	
Vaskülitler	
Koagülasyon	

6-Akut iskemik inmede infarkt alanın tespiti: TCD ile anjiografik olarak tespit edilen oklüzyonların yaklaşık %90'ını belirlemek mümkündür (72).

7- Serebral trombolizis izlemi: TCD ile trombolitik tedavi sırasında ve sonrasında tedavinin başarısını non-invazif bir şekilde yatak başında yapılabilir (69).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Mart 2014-Ağustos 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde WHO 2008 tanı kriterlerine göre ET tanısı ile takipli 136 hastadan 80 gönüllü kişi çalışmaya dahil edilmek için anemnez, fizik muayene ve tetkikleri yapıldı. Bu hastalardan 40 kişi çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladığı için çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen ET lu hastalar asetilsalisilik asit, hidroksiüre ve anegralid tedavilerinden bir ya da birkaçını kullanmakta iken yapılmıştır. Etik nedenlerden dolayı hastaların tedavileri kesilmeden çalışma devam edilmiştir. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından benzer olan ve ET olmayan, Mart 2014-Ağustos 2014 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllü 40 kişi kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri
Gönüllü olmak	Gönüllü olmamak
ET hastası olmak	65 yaşından büyük olmak
Kontrol grup için kronik hastalığı olmayan	DM hastası olmak
65 yaşından küçük olmak	Atrial fibrilasyonu olması
DM hastası olmamak	Karotis arterlerinde anlamlı darlık (%70) olması
Atrial fibrilasyonu olmaması	
Karotis arterlerinde anlamlı darlık (%70) olmaması	

Hastaların kardiovasküler risk faktörleri belirlendikten sonra öncelikle Karotis Doppler USG yapıldı. Karotis doppler USG Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinin demirbaşlarından olan Esaote marka Karotis Doppler USG (Esaote Europe B.V.6227 AJ Masstricht The Netherlands) kullanılarak nöroloji kliniği ekibince yapıldı. Karotis Doppler USG ile bilateral karotis sistemde anlamlı darlık (>%70) ve akım hızlanması olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmek istenen 80 gönüllü hastanın 9'un da karotis sistemde anlamlı darlık (>%70) ve akım hızlanması saptanarak çalışmadan dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji kliniğinin demirbaşlarından Sonara marka transkranyal doppler USG cihazı (Sonara TCD system Care Fusion, San Diego, CA, USA) ile orta seberal arterdeki kan akım hızı ve mikroembolik sinyaller tespit edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) DuBois formülüne göre VKİ: $[Kilo(kg)]/[Boy(m)]^2$ hesaplandı. Çalışmaya dahil edilmek istenen her hastanın özgeçmişi, soygeçmişi ve kullandığı ilaçlar sorgulanıp fizik muayenesi yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, glukoz, ldl, trigliserid, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum ve gerektiğinde görüntüleme tetkikleri kullanılarak komorbiditeleri değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirilerek uygun olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilenlerin kardiyovasküler risk değerlendirmesi Framingham Risk Skorlamasına göre yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen kişiler ET ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Daha sonra iki gruptaki normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için ise grupları karşılaştırılmayanlar pearson Ki-kare testi, beklenen değer problemi için ise Fisher Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı bilgiler median (minimum-maximum) şeklinde ifade edilmiştir. İki kuyruklu p değeri < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırmamız Bezmialem Vakıf Üniveristesesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak yapıldı (Etik Kurul onay tarihi:19.03.2014, Etik Kurul numarası: 6/9). Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamız 2009 Helsinki Bildirgesine göre gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

Araştırmamız 53 tanesi kadın, 27 tanesi erkek olmak üzere toplam 80 gönüllü kişi ile gerçekleştirildi. ET hasta grubunda 40 kişi (30 kadın,10 erkek), kontrol grubunda ise 40 kişi (23 kadın,17erkek) çalışmaya dahil edildi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.098$).

Tablo4.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	ETgrubu(n:40)	Kontrol grubu(n:40)	p değeri
Cinsiyet, Kadın/Erkek	30/10	23/17	0.098

ET grubunun yaş ortalaması 43.95 ± 11.09 , kontrol grubunun yaş ortalaması 39.67 ± 10.80 olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.133$). Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması ise 41.81 ± 11.09 olarak tespit edilmiştir.

Tablo4.2:Gruplara göre yaş dağılımı

	ETgrubu (n:40)	Kontrol grubu(n:40)	
	Ortalama \pm s.sapma	Ortalama \pm s.sapma	p değeri
Yaş	43.95 ± 13.94	39.67 ± 10.80	0.133

ET grubunun VKİ ortalaması $26,07 \pm 4,04$ kg/metrekare, kontrol grubunun VKİ ortalaması 24.92 ± 2.39 kg/m²olaraktespitedilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,363$). VKİ normal dağılım gösteren sürekli sayısal değişken olarak saptandı.

Tablo4.3.Grupların Vücut Kitle İndeksinin Karşılaştırılması

	ET grubu (n:40)	Kontrol grubu(n:40)	
	Ortalama \pm s.sapma	Ortalama \pm s.sapma	p değeri
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.07 \pm 4.04	24.92 \pm 2.39	0.363

ET ve kontrol grubu transkranyal doppler ultrasonografi ile mikroembolik sinyal tespiti açısından karşılaştırıldığında; sağ MCA ölçümünde mikroembolik sinyal (MES-R) ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p: 0.005). ET grubunda 40 hastadan 8 in de MES-R tespit edilmiştir. Sol MCA ölçümünde mikroembolik sinyal (MES-L) ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark yoktur. Ancak sınırdan anlamlılık tespit edilmiştir. (p:0.055). ET grubunda 40 hastadan 5 in de MES-L tespit edilmiştir.

Tablo4.4.TCD ile ET ve Kontrol grubunun MES açısından karşılaştırılması

	ET grubu(n:40)	Kontrol grubu (n:40)	
	MES Var/Yok	MES Var/Yok	p değeri
MES-R	8 / 32	0 / 40	0.005
MES-L	5 / 35	0 / 40	0.055

ET ve kontrol grubu transkranyal doppler ultrasonografi beyin kan akım hızı parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise; Sağ MCA diastol sonu akım hızı (EDV-R) ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.005). Sağ MCA pulsatile indeks (PI-R), Sol MCA pulsatile indeks (PI-L), Sağ MCA rezistans indeks (RI-R), Sol MCA rezistans indeks (RI-L), Sağ MCA sistolik kan akım hızının diastolik kan akım hızına oranı (S/D-R), Sol MCA sistolik kan akım hızının diastolik kan akım hızına oranı (S/D-L), Sol MCA ortalama kan akım hızı (MEAN-L), Sol MCA pik sistolik akım hızı (PEAK-L), Sol MCA akım hızı ölçülürken saptanan kalp hızı (HR-L) ise ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.005). Sol MCA end diastolik akım hızı (EDV-L), Sağ MCA akım hızı ölçülürken saptanan kalp hızı (HR-R), Sağ MCA pik sistolik akım hızı (PEAK-R), Sağ MCA ortalama kan akım hızı (MEAN-R) ise her iki grupta benzer olarak sonuçlandı (p>0.005). Tablo 4.5 de ET ile kontrol grubunun TCD parametreleri gösterilmiştir.

Tablo4.5 . TCD ile ET ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	ET grubu(n:40)	Kontrol grubu (n:40)	
	Ortalama \pm s.sapma	Ortalama \pm s.sapma	p değeri
MEAN-R (cm/s)	42.6 \pm 12.4	45 \pm 14	0.265
PEAK-R (cm/s)	73.4 \pm 26.6	69.6 \pm 17.2	0.516
EDV-R (cm/s)	23.7 \pm 8.6	29.6 \pm 12.6	0.046
PI-R	1.16 \pm 0.5	0.93 \pm 0.39	<0.001
RI-R	0.64 \pm 0.10	0.56 \pm 0.11	<0.001
S/D-R	4.68 \pm 7.5	2.6 \pm 1.09	<0.001
HR-R (/dk)	80.7 \pm 15.5	74.1 \pm 17.8	0.058
MEAN-L (cm/s)	46 \pm 15.7	38.7 \pm 12.6	0.046
PEAK-L (cm/s)	77.5 \pm 30.1	59.4 \pm 20.2	0.003
EDV-L (cm/s)	25.7 \pm 11	24.8 \pm 9.5	0.538
PI-L	1.1 \pm 0.45	0.88 \pm 0.2	<0.001
RI-L	0.63 \pm 0.10	0.57 \pm 0.07	0.001
S/D-L	4.28 \pm 6.03	2.45 \pm 0.613	<0.001
HR-L (/dk)	80.6 \pm 15.7	73.3 \pm 20	0.027

Çalışmaya dahil edilen kişilerde transkranyal doppler ultrasonografi ile mikroembolik sinyal saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında; monosit oranı (MAO %) MES saptananlarda MES saptanmayanlara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p: 0,001). Trombosit sayısı (PLT) ve Plateletkrit (PCT) MES saptananlarda MES saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,005).

Tablo 4.6. MES saptanan ile saptanmayanlar arasında anlamlı hemogram parametreleri

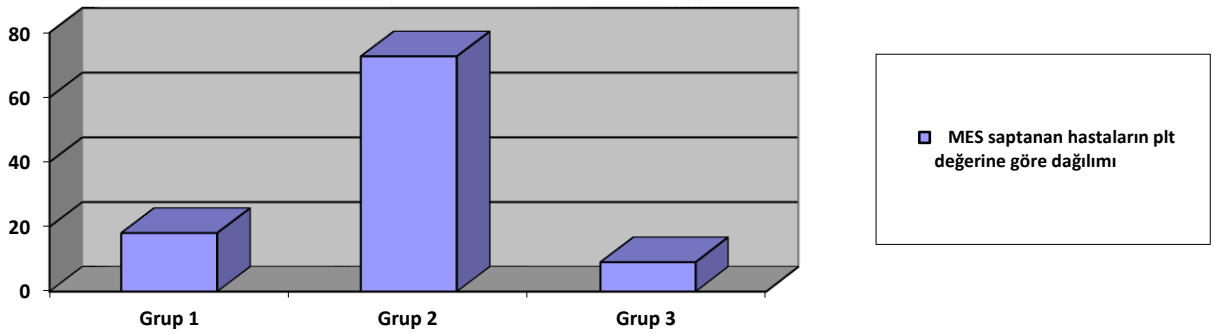
	MES Saptanan (n:11)	MES Saptanmayan(n:69)	
	Median - (Minimum - Maximum)	Median - (Minimum - Maximum)	p degeri
MONO %	6 - (4.9-9.1)	7.6 - (5-12.4)	0.001
PLT, K/mL	436 - (378-1046)	333 - (105-1274)	0.003
PCT, %	0.44 - (0.34-1.02)	0.32 - (0.12-35.2)	0.006

ET hasta grubunda mikroembolik sinyal tespit edilen hastalar ile tespit edilmeyen hastaların sigara içme durumları göre, HT eşlik etme durumlarına göre, Asetilsalisilik asit, Hidroksiüre ve Tromboredüktin kullanımı karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

MES saptanan toplam 11 hastanın 2 tanesinin (% 18,1) PLT değeri 400.000 nin altında, 8 tanesinin(%72,7) PLT değeri 400.000-1.000.000 ve 1 tanesinin (%9,09) PLT değeri 1.000.000 üstünde saptandı.

Tablo 4.7.MES saptanan hastaların PLT değerine göre dağılımı

	Grup 1 (PLT: <400.000)	Grup 2 (PLT: 400.000-1.000.000)	Grup 3 (PLT: >1.000.000)
Sayı/Yüzdesi	2 / % 18.1	8 / % 72.7	1 / % 9.09



Şekil 4.1. Mes Saptanan Hastaların Trombosit Sayılarına göre Dağılımı

ET ve kontrol grubu sigara içenler açısından karşılaştırıldığında ET grubunda sigara içen kişi sayısı 5, kontrol grubunda ise sigara içen sayısı 4 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 1,0).

Tablo4.8. Sigara İçme için ET ve kontrol grubu

	ET grubu(n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
Sigara içenler	5	4	1,0

ET ve kontrol grubu esansiyel hipertansiyonu olan hasta sayısı açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:1,0). ET grubunda esansiyel hipertansiyonu olan hasta sayısı 5, kontrol grubunda ise 5 olarak bulunmuştur.

Tablo4.9. Esansiyel Hipertansiyon için ET ve kontrol grubu

	ET grubu(n:40)	Kontrol grubu (n:40)	p değeri
Esansiyel hipertansiyon	5	5	1,0

ET ve kontrol grubu hemogram değerleri açısından karşılaştırıldığında ise; lenfosit oranı (LYMPH%), Monosit oranı (MONO%) ve Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.005). Beyaz kan hücresi (WBC), Nötrofil oranı (NEUT%), Bazofil oranı (BASO%), Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), Trombosit sayısı (PLT), Plateletkrit (PCT), Eritrosit dağılım genişliği aritmetik ortalama (RDW-CV), Eritrosit dağılım genişliği standart sapma (RDW-SD) ise ET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.005). Eritrosit (RBC), Hemoglobin (HGB), Hemotokrit (HCT), Eozinofil oranı (EO%), Ortalama trombosit genişliği (MPV), Trombosit dağılım genişliği (PDW), Trombosit büyük hücre oranı (P-LCR) ise her iki grupta benzer olarak sonuçlandı (p>0.005). Tablo 4,4 de ET ve kontrol grubunun hemogram parametreleri gösterilmiştir.

Tablo4.10.Hemogram için ET ve kontrol grubu

	ET grubu(n:40)	Kontrol grubu (n:40)	
	Ortalama \pm s.sapma	Ortalama \pm s.sapma	p değeri
WBC ($10^9/L$)	12.43 \pm 17.29	6.44 \pm 1.59	<0.001
NEUT (%)	60.08 \pm 10.56	53.4 \pm 5.74	<0.001
LYMPH (%)	30.48 \pm 9.94	35.38 \pm 6.91	0.012
MONO (%)	7.09 \pm 1.82	8.08 \pm 1.35	<0.001
BASO (%)	0.54 \pm 0.32	0.420 \pm 0.27	0.033
EO (%)	1.79 \pm 0.70	2.72 \pm 2.29	0.365
RBC ($10^3/uL$)	4.16 \pm 0.68	4.40 \pm 0.57	0.128
HGB (g/dL)	12.8 \pm 1.96	13.1 \pm 0.83	0.365
HCT (%)	39.1 \pm 4.94	39.1 \pm 2.53	0.758
MCV (fL)	95.3 \pm 13.07	87.0 \pm 5.13	0.003
MCH (pg)	31.2 \pm 5.13	29.07 \pm 1.36	0.003
MCHC (g/dL)	32.70 \pm 1.49	33.58 \pm 0.59	0.001
PLT (K/mL)	546.1 \pm 224	280 \pm 46.3	<0.001
MPV (fL)	9.45 \pm 0.85	9.69 \pm 0.51	0.590
PDW (fL)	11.09 \pm 1.88	10.9 \pm 1.01	0.862
PCT (%)	0.51 \pm 0.21	0.27 \pm 0.05	<0.001
RDW-SD (fL)	50.98 \pm 9.13	40.52 \pm 4.11	<0.001

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmayı tamamlayana kadar ki bu dönemde literatürde bir örneği olmayan bu çalışma ile ilk defa serebrovasküler tromboembolinin bir öngördürücüsü olarak kabul edilen, TCD ile ölçülen MES'lerin ET'lu hastalarda tedavi altında olmasına rağmen benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve hematolojik değerlerden yüksek trombosit sayısı ve yüksek PCT yüzdesi olanlarda daha fazla gözlendiğini, düşük monosit yüzdesi olanlarda ise daha düşük olduğunu saptadık. MES; TCD ile tespit edilen emboliyi gösteren aterom, trombus veya platelet-fibrin agregatlarıdır. MES'lerin tedavi altındaki ET hastalarında tespit edilmesi bu hastaların iskemik inme gibi serebrovasküler hastalıklar açısından daha riskli olduğu tezini desteklemektedir.

Michael Goertler ve ark. 1999 yılında asetilsalisilik asid ve MES arasındaki ilişkiyi araştırmış. Bu çalışmada 9 tane iskemik inmeli hastada, intravenoz asetil salisilik asid tedavisi sonrasında TCD MES sıklığının azaldığını tespit etmişler. Antitrombositer tedavinin izlenmesinde, TCD ile MES varlığının değerlendirilmesinin klinik pratikte kullanılabileceği üzerinde durmuşlar (74). Yaptığımız bu çalışmada ET'lu hastaların hepsi asetilsalisilik asit kullanmasına rağmen %27,5'inde MES tespit edildi ve bu hastaların %72 sinin trombosit değeri 400.000 ile 1.000.000 arasında idi. Bizde bu sonuçtan esinlenerek ET tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde TCD'nin de kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Posfai ve ark. ET'da inme etyolojisi araştırmak için yaptıkları bir çalışmada 1999-2012 yılları arasında 102 tane ET hastasını rektospektif olarak incelemişler. Takip ettikleri bu hastalarda HT, HL, DM, Obezite, Periferik arter hastalığı, Sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri bulunmaktaymış ve 102 hastanın 11 inde (%11,2) inme gelişmiş (9). Sonuç olarak ET'da inmeyi önlemek için ET'un erken tespit edilerek antitrombositer tedavisinin başlanması ve değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisini önermişler (75). Bizim çalışmamızda tedavi altındaki ET'lu hastalarda ve kontrol grubunda değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri benzer olmasına rağmen ET'lu hastalarda MES daha fazla saptanmıştır.

David C.tong ve ark. 1995 de iskemik inmeli hastalarda TCD ile MES saptanmasına dayalı çalışmasında MES saptanan iskemik inmeli hastaların daha önce daha fazla sayıda geçici iskemik atak (TIA) geçirdikleri ve MES saptanan hastaların daha fazla semptomatik olduğunu saptamışlar (76). Bizde ET'lu hastalarda ASA kullanmasına rağmen MES saptadığımız için iskemik inme açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünüyoruz.

Till Blaser ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir vaka sunumunda ET tanısı alan hastada asetil salisilik asit tedavi sonrası MES ve TIA sıklığının azaldığını bildirmişler (12). Bizim çalışma grubumuzdaki 40 ET hastasının tamamı ASA ile tedavi altındayken 11 inde MES saptandı. MES saptanan hastaların %90,8 sinin trombosit değeri 1.000.000'dan azdı. Çalışma grubumuzdaki hastalar asetilsalisilik asit, hidroksiüre ve anegrelid tedavilerinden bir ya da daha fazlasını aynı anda kullanmaktaydı. Çalışmamızda MES değerlendirmesi için yeterli sayıda hidroksiüre ve anegrelid kullanan hasta sayısına sahip değildi. Bu sonuçlardan yola çıkarak daha fazla sayıda ET hastasının katıldığı çalışmaların yapılması gerektiğini ve bu çalışmalarda TCD'nin kullanılabilceğini düşünüyoruz.

Weber ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada miyeloproliferatif hastalıklarda MES saptanmasında MES ile trombosit agregatları (trombosit-lökosit, trombosit-nötrofil) arasında bir korelasyon olmamasını bu hastaların asetilsalisilik asit kullanmasına bağlamışlar. Çalışmanın sonucunda ise myeloproliferatif hastalarda flow sitometri ile saptanan trombosit agregatları ile MES arasında ciddi bir korelasyon olduğu savunmuşlar (77). Biz yaptığımız bu çalışma ile myeloproliferatif hastalıklardan biri olan ET'lu hastalarda tedavi altında olmasına rağmen kontrol grubuna göre daha fazla MES saptadık. Antiplatelet tedavi alıp istenilen trombosit değerlerine ulaşılmasına rağmen ET lu hastaların %27,5 de asemptomatik MES gözlenmesi, ET'lu hastaların serebrovasküler hastalıklar açısından daha yakın izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Markus ve ark tarafından 2005 yılında yapılan CARESS çalışmasında semptomatik karotis darlığının iskemik inme için bir risk faktörü olduğu, bu grup hastalar için MES in inme risk göstergesi olduğu kabul edilerek bu hastalara TCD yapılmış (78). Semptomatik karotis darlığı olan hastalarda klopidogrel ve asetilsalisilik asit tedavisinin sadece aspirin

tedavisine göre asemptomatik MES azaltmada daha etkili olduğunu görmüşler. Bu çalışmada ikili antiplatelet alanlarda inme sıklığı ortalama %8 iken tekli antiplatelet alanlarda %20 oranında saptanmış. Yine bu çalışmada kanama sıklığı ikili antiplatelet alanlarda %4 oranında tekli tedavi alanlarda %2 oranında minör kanama olarak saptanmış ve majör kanama gözlenmemiş. Sonuç olarak da TCD ile MES sıklığı bakılarak tedavinin izlenebileceğini savunmuşlar (78). Biz de çalışma grubumuzdaki ET hastalarında tedavi altında olmasına rağmen %27,5 de asemptomatik MES saptadık. ET hastalarında ikili antiplatelet tedavi ile asemptomatik MES'lerin azaltılabileceğini gelecekte yapılacak çalışmalar ile ortaya koyulabileceğini düşünüyoruz.

Lau ve ark. 2013 de yaptığı CLAIR çalışmasında TIA ve minör iskemik inme geçiren hastalarda ikili antiplatelet tedavi ile monoterapinin etkinliğini araştırmışlar. Erken dönemde başlanılan klopidogrel ve asetilsalisilik asidin birlikte kullanılmasının, tekli antiagregan tedaviye göre TIA ve minör iskemik inme geçiren hastalarda kanamaya yol açmadan MES'lerin sıklığını azalttığını savunmuşlar (78,79). Bizim çalışmamızda tekli anti agregan tedavi ve ikili anti agregan tedavi alan hasta grupları yeterli sayıda değildi. Ancak gelecekte tekli ve ikili anti agregan tedavilerin karşılaştırıldı çalışmalarda TCD den faydalanılabileceğini düşünüyoruz.

Aldono warsz-wiannecka ve ark. 2012'de sol ventrikül segmenter duvar hareket kusuru olan hastalarda serebral mikroembolileri araştırmışlar. Çalışmada sol ventrikül segmenter duvar hareket kusuru olup iskemik inmeli hastalarda MES'leri daha fazla saptamışlar. MES saptanan hastalarda daha yüksek fibrinojen düzeyi ve lökositoz ile birlikteliğini saptamışlar. Sonuç olarak TCD ile saptanan MES lerin inme risk faktörü olarak bir klinik belirteç olabileceğini düşünmüşler (80). Tromboza yatkınlığı ve trombozun yüksek risk faktörü sayıldığı ET hastalarında MES sıklığını araştırdık. Çalışmamıza katılan hastaların tedavi altında olmasına rağmen %27,5'inde MES saptadık. MES saptanan hastalarda kontrol grubuna göre lökosit değerinde istatistik olarak anlamlı yükseklik saptadık ($p<0.001$). Çalışmamız süresince ET'lu hastalarda tedavi altında iken iskemik inme gözlenmediği ancak bu hastalarda MES lerin daha fazla olduğu tespit ettik. Bu nedenden dolayı yüksek riskli hastalara ikinci bir antiagregan tedavi verilebileceğini düşünüyoruz.

Ritter ve ark. 2009 yılında akut iskemik inmeli hastalarda ve asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda MES'lerin etyolojisi için trombosit aktivasyon markerlarına, trombositlerle ve lökositlerle arasındaki ilişkiye bakmışlar (69). MES in tam olarak neye bağlı olduğu saptanamamakla birlikte trombosit ve lökosit agregatlarına bağlı olabileceğini düşünmüşler. MES'in saptandığı hastalarda soluble p-selectin (sPS) daha fazla bulunarak serebral embolinin ana elementi trombosit hücreleri olarak görülmüş (69). Biz de trombosit hücrelerinin normalden daha fazla olduğu ET hastalarında tedavi altında olmasına rağmen TCD ile MES sıklığını kontrol grubuna göre daha fazla saptadık.

Çetin ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 268 tane ET'lu hastayı rektospektif olarak incelemişler ve jak-2 gen mutasyonu pozitif olan hastalar ile jak-2 gen mutasyonu negatif olan hastaları karşılaştırmışlar. Jak-2 gen mutasyonu pozitif olan hasta grubunda trombohemorajik komplikasyonların daha fazla olduğu, hematolojik parametrelerden ise WBC, NEUT, EO, RBC, HB, HCT daha yüksek saptamışlar (80). Bizim çalışmamızda ise jak-2 gen mutasyonuna bakılmaksızın ET tanısı ile takipli ve çalışmaya uygun hastalar çalışmaya dahil edildiğinden jak-2 gen mutasyonunun MES ile ilişkisi incelemede yetersiz kalmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda ET'lu hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında hemogram parametreleri karşılaştırılmış. ET'lu hasta grubunda WBC, NEUT, PLT, MCH değerleri yüksek saptanmıştır. Jak-2 gen mutasyonu pozitif olan ET' lu hastalarda trombohemorajik komplikasyonlar daha fazla gözlenmekte olup gelecekteki çalışmalarda jak-2 gen mutasyonu ile MES'lerin ilişkisinin gösterilebileceğini düşünüyoruz (81).

Kwang yeol Park ve ark. 2013 de yapmış oldukları bir çalışmada iskemik inmeli hastalarda intrakranial arter kalsifikasyonu ile TCD ile ölçülen yüksek PI arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (82). ET hastalarda mikrovasküler belirtiler ve trombohemorajik olaylar daha yüksek oranda gözlenmektedir. Mikrovasküler belirtilerin sebebi anormal TXA2 üretimi ve anormal trombosit-endotel etkileşimi olduğu düşünülmektedir (83). Trombohemorajik olayların patagonezinde trombositden ziyade artmış lökosit sayısı ve akkiz von willebrand hastalığı bulunmaktadır (84).Çalışmamızda ET'lu hastalar tedavi altında olmasına rağmen kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada periferik vasküler direnç ile pozitif korelasyon gösteren PI değerinin ET'lu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. ET'un tanı aşamasında ve tedavi süresince TCD'nin tekrarlandığı yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

PI'nin normal değeri 0,6-1,1 arasında değişmektedir (85). Çalışmamızda ET hasta grubunun sağ MCA PI ortalama \pm S.sapma değeri: 1.16 ± 0.5 , sol MCA PI ortalama \pm S.sapma değeri ise $1.1 \pm 0,45$ saptanmıştır. ET'da kanda trombosit hucelerinin normalden fazla olması ve periferik dolaşımda trombosit-lökosit agregatlarının normalden daha fazla olmasından dolayı PI'in kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığını düşunyoruz.

Sonuç olarak TCD ile saptanan MES lerin ET'lu hastalarda tedavi altında olmasına rağmen daha fazla gözlenmekte olduğunu, ET'un serebrovasküler hastalıklar açısından daha yakından izlenmesi gerektiğini ve risk altındaki kişilere klasik tedaviye ilave olarak yeni antiagregan tedavi eklenebileceğini düşunyoruz.

6.KAYNAKLAR

1. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73:1177-84.
2. Harrison CN. Current trends in essential thrombocytemia. *Br J Haematology.* 2002; 117:796.
3. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, ve ark. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.*1999 May; 61(1):10-15.
4. Plo I, Nakatake M, Malivert L, et al. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 112:1402-12.
5. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128:275-90.
6. Bocca B, Ciabattini G, Tartaglione G, et al. Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocytemia. *Thromb Haemost* 1995; 74:1225-30.
7. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, yelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008; 93:1645-1651.
8. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.* 2005; 19:243-52.
9. Posfai E, Marton I, Szöe A, Borbenyi Z, Vecsei L, Csomor A, Sas K. Stroke in essential thrombocythemia. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 336(1-2):260-262.

10. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol* 1997; 42:699-704.
11. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1988; 339:5-11.
12. Blaser T, Krueger S, Kross R, Lutze G, Franke A, Wieker K, Goertler M. Acetylsalicylic acid induced cessation of transient ischaemic attacks and mikroembolic signals detected by transcranial Doppler in a patient with essential trombocythaenia. *J Neurol*. 2001; 248:67-68.
13. Greer JP, Foerster J, Lukens J, ve ark. *Wintrobe's Clinical Hematology* Eds.11 th edition. Lippincott, Williams & Wilkins Co. Philadelphia 2004; 1713-58.
14. Goldman JM, Melo JV:Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003; 349:1451-64.
15. Tefferi A, Gilliland DG:Classification of myeloproliferative disorders: from Dameshek towards a semi-moleculer system. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006; 19:535-569.
16. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, ve ark. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990; 8(3):556-562.
17. Gugliotta L, ve ark. Epidemiological, diagnostic, therapeutic, and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997; 90:348a.
18. Fenaux P; Simon M; Caulier MT, ve ark. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66(3):549-556.

19. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011; 29:761-770.
20. Mele A, Visani G, Pulsoni A, et al. Risk factors for essential thrombocythemia: A case-control study. Italian Leukemia Study Group. *Cancer* 1996; 77:2157-61.
21. Falchetta R, Sacerdote C, Bazzan M, et al. Occupational and environmental risk factors for essential thrombocythemia. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25:9-12.
22. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352:1779-1790.
23. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005; 7:387-397.
24. Beer AP, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 621-628.
25. Michaela Waibel, Vanessa S. Solomon, and Ricky W. Johnstone. Combined Targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to Cure Mutant JAK2-Driven Malignancies and Overcome Acquired Resistance to JAK2 Inhibitors 2013; 5(4): 1047–1059.
26. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009; 360:2289-2301.
27. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010; 24:1128-1138.

28. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23(5):425-31.
29. Zahavi J, Zahavi M, Firsteter E, Frish B, Turleanu R, Rachmani R. An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. *Eur J Haematol.* 1991; 47(5):326-32.
30. Anna Falanga and Marina Marchetti. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *American Society of Hematology, Hematology* 2012; 1:571-581.
31. Zhao R, Follows GA, Beer PA, et al. Inhibitions of the Bcl-xL deamination pathways in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2008; 359:2778-89.
32. Harrison CN: Current trends in essential thrombocytemia. *Br J Haematol.* 2002; 117: 796.
33. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, et al. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23:177-182.
34. 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(1):14-22. Comment in: *Leukemia.* 2008; 22(11):2118-9.
35. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005; 353(1):33-45.

36. Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, van Vliet HH. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. *Leuk Lymphoma*. 1996 Sep; 22 Suppl 1:47-56.
37. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:656-664.
38. Gao W, Shen W, Luo X, Shi H, Jiang X, Pan J. ST-segment elevation myocardial infarction in patient with essential thrombocythemia without associated risk. *Int J Cardiol*. 2015; 180:223-5
39. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):425-31.
40. Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006; 1785-1794.
41. Elliott MA, Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16:227-242.
42. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy: Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol*. 2009; 84:629-630.
43. Bhatt VR. Leukemic transformation in essential thrombocythemia. *Future Oncol*. 2014; 10(16):2593-602
44. Iland HJ, Laszlo J, Peterson P, et al. Essential thrombocythaemi: Clinical and laboratory characteristics at presentation. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96:165-174.

45. Imbert M, Pierre R, Thiele J, ve ark. Essential thrombocythaemi. In Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2003; 72:150-154
46. Finazzi G, Budde U, Michiels JJ, ve ark. Bleeding time and platelet function in Essential thrombocythaemi and other myeloproliferative syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996; 28(suppl):71-78.
47. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorous concentrations. *Am J Med Sci* 1994; 307:255-258.
48. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, ve ark. Acquired von Willebrand syndromes: Clinical features, aetiology, patophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:401-436.
49. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:159-166.
50. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007; 21:270-6.
51. Besses C , Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, Woessner S, Sans-Sabrafen J, Rozman C, Montserrat E. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia.* 1999; 13(2):150-4.
52. Lekovic D, Gotic M, Milic N, Miljic P, Mitrovic M, Cokic V, Elezovic I. The importance of cardiovascular risk factors for thrombosis prediction in patients with essential thrombocythemia. *Med Oncol.* 2014; 31(10):231

53. Artoni A, Bucciarelli P, Martinelli I. Cerebral thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14(11):496
54. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica.* 2007; 92(1):135-6.
55. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27(18):2991-9
56. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32(4 Pt 2):417-21.
57. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995; 332(17):1132-6.
58. Watson KV, Key N. Vascular complications of essential thrombocythemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol.* 1993; 83(2):198-203.
59. 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 thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2009; 124(4):409-17.
60. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, Finazzi G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2732-6.

61. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000; 110(3):577-83.
62. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008; 22(11):1990-8.
63. Nielsen I, Hasselbalch HC: Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol* 74:26, 2003.
64. Geyer HL, Mesa RA, Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how. *Blood.* 2014; 124(24):3529-37
65. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille Mde L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC, De Souza CA, Chiattonne CS. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. 2012; 34(2):140-9.
66. Landolfi R, Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2008; 93(3):331-5.
67. Beer P, Erber W, Campbell P, Green A. How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2011; 117(5):1472-82.
68. Sloan MA, Aleksandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldman E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1468-81.
69. Kılıç K, Tümer B, Keser N, Görgülü A, Tevruz M : Transkranyal Doppler ve Nöroşiroji de Klinik Uygulamaları: *Türk Nöroşiruji Dergisi.*1993; (3):67-79

70. Nemecek JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davison MB, Chimowitz MI, Litowitz H, et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991; 68:1498-502.
71. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994; 25:1931-4.
72. Lennard N, Smith JL, Dumville J, Abbott R, Evans DH, London NJ, et al. Prevention of postoperative thrombotic stroke after carotid endarterectomy: the role of transcranial Doppler ultrasound. *J Vasc Surg* 1997; 26:579-84.
73. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke*. 1999 Jan; 30(1):66-9.
74. Ritter MA¹, Jurk K, Schriek C, Nabavi DG, Droste DW, Kehrel BE, Bernd Ringelstein E. Microembolic signals on transcranial Doppler ultrasound are correlated with platelet activation markers, but not with platelet-leukocyte associates: a study in patients with acute stroke and in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurol Res*. 2009 Feb; 31(1):11-6.
75. David C.Tong, Gregory W. Transcranial doppler Detected microemboli in patients with acute stroke. *American stroke association* 1995 ; 26 1588-1592
76. Weber CA¹, Matzdorff AC, Gerriets T, Villmow T, Stolz E. Circulating microemboli in patients with myeloproliferative disorders. *Eur J Neurol*. 2007 Feb; 14(2):199-205
77. Markus Hugh S, Droste Dirk W, Kaps M, Larrue V, Less Kennedy R, Siebler M, Ringelstein B. Letter regarding article by Markus et al, "Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic cardiac stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial". *Circulation*. 2005 Nov 15; 112(20):e325

78. Lau AY1, Zhao Y, Chen C, Leung TW, Fu J, Huang Y, Suwanwela NC, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Markus HS, Wong KS; for the CLAIR Study Investigators. Dual antiplatelets reduce microembolic signals in patients with transient ischemic attack and minor stroke: subgroup analysis of CLAIR study. *Int J Stroke*. 2013; (9):127-132
79. Aldona Warsz-Wianecka, Anetta Lasek-Bal, zofia Kazibutowska. Cerebral microembolism in patients with segmental left ventricular wall motion abnormalities. *Neurologia Neurochirurgia polska* 2014; (48):98-104
80. Cetin G, Ozkan T, Turgut S, Çikrikcioglu MA, Ar MC, Ayer M, Unlu A, Celik RS, Sekin Y, Karatoprak C, Evaluation of clinical and laboratory findings with JAK2 V617F mutation as an independent variable in essential thrombocytosis. *Mol Biol Rep* 2014; 41:6737–6742
81. Takata Y, Seki R, Kanajii T, Nohara M, Koteda S, Kawaguchi K, Nomura K, Nakamura T, Morishige S, Oku E, Osaki K, Hashiguchi E, Mouri F, Yoshimoto K, Nagafuji K, Okamura T. Association between thromboembolic events and the JAK2 V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. *Kurume Med J*. 2014; 60(3-4):89-97
82. Park KY, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Yoon WT. Increased pulsatility index is associated with intracranial arterial calcification. *Eur Neurol* 2013; 69:83-88
83. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patient with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2010; 85-97.
84. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984; 64:981-5.
85. Lindegaard KF. Indices of pulsatility. In: Aaslid R, Newell DW, editors. *Transcranial ultrasound*. New York: Raven. 1992; 68-82.