





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTİROİDİ HASTALARINDA  
HEMOREOLOJİNİN DEĞERLENDİRMESİ  
VE TEDAVİNİN HEMOREOLOJİK  
PARAMETRELERE ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**SENA EBRU ÇAĞLAR**

**TEZ DANIŐMANI  
DOÇ. DR. MUHTEREM ERCAN**

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI  
FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ  
MART/2022**

## TEŞEKKÜR

Pek kıymetli danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Muhterem ERCAN'ın mezun ettiği belki de son öğrencilerden biri olmak benim için övünç kaynağı oldu. Bütün emekleri için kendisine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Sayın hocalarım Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK, Doç. Dr. Alpaslan TANOĞLU ve Prof. Dr. Fatih Gültekin'e tez çalışma sürecimde göstermiş oldukları her türlü destek ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasındaki kıymetli katkılarından dolayı Haydarpaşa Numune EAH'ın değerli hocası Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a ve desteğini hiç esirgemeyen, gerek hastalarına yaklaşımıyla gerekse beraber çalıştığı ekiptekilere olan davranışlarıyla örnek aldığım Uzm. Dr. Seher TANRIKULU'na teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimde büyük-küçük emeği geçen tüm Haydarpaşa Numune EAH asistan doktorlarına ve hemşirelerine de teşekkür ederim.

Doktora eğitimi süresince zaman zaman birbirimizi eğittiğimiz, beraberce zorlu tez süreçlerini tamamlamaya çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarım; Aişe Rümeysa MAZI, Muhlise Tuğba OKYAY'a her türlü destekleri için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemdeki en büyük maddi ve manevi destekçim olan ailemin her bir ferdine, annem Dt. Şennur ÇAĞLAR'a, babam Dr. Necmettin ÇAĞLAR'a, kardeşlerim Dr. Öğr. Üy. Hifa Gülru ÇAĞLAR, Uzm. Dyt. Tuba Rana ÇAĞLAR ve Mim. Muhammed Tarık ÇAĞLAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ÖZET .....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TİROİT BEZİNİN MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK YAPISI .....	3
2.2. TİROİT HORMONLARI VE TİROİT BEZİNİN İŞLEVİ .....	4
2.2.1. İyot İçeren Tiroit Hormonlarının Sentezlenmesi.....	5
2.2.2. Sentezlenen Tiroit Hormonlarının Dolaşıma Taşınması .....	6
2.2.3. İyodun Geri Dönüşümü .....	6
2.2.4. Tiroit Hormonlarının Etki Mekanizması ve Vücuttaki Etkileri .....	7
2.2.5. Tiroit Hormonlarının Salınımının Düzenlenmesi.....	8
2.3. HİPERTİROİDİ İLE İLGİLİ GENEL KAVRAMLAR .....	9
2.3.1. Hipertiroidi Epidemiyolojisi.....	10
2.3.2. Hipertiroidi Tanısı .....	11
2.3.3. Hipertiroidinin Etiyolojisi ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tetkikler.....	12
2.3.4. Hipertiroidide Klinik Tablo .....	14
2.3.5. Hipertiroidi Tedavisi .....	15
2.4. REOLOJİ (AKIŞBİLİM) .....	17
2.5. HEMOREOLOJİ.....	17
2.5.1. Hemoreoloji ile İlgili Temel Kavramlar .....	17
2.5.2. Kanın Akışkanlığını Belirleyen Faktörler .....	21
2.5.2.1. Hematokrit .....	21
2.5.2.2. Eritrositler .....	22
2.5.2.3. Viskozite .....	27
2.6. HİPERTİROİDİ HEMOREOLOJİ İLİŞKİSİ .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ .....	30

3.2. NUMUNE TOPLANMASI .....	31
3.3. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	31
3.4. HEMATOKRİT ÖLÇÜMÜ VE DÜZELTİLMESİ.....	32
3.5. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ ÖLÇÜMÜ .....	32
3.6. ERİTROSİT AGREGASYON ÖLÇÜMÜ .....	35
3.6.1. Sillektogram.....	37
3.7. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ ÖLÇÜMÜ.....	39
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR .....	42
4.2. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	43
4.2.1. Hematolojik Bulgular .....	43
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular .....	44
4.2.3. Görüntüleme Tetkikleri .....	45
4.3. HEMOREOLOJİK BULGULAR .....	45
4.3.1. Eritrosit Deformabilitesi Bulguları.....	45
4.3.2. Eritrosit Agregasyon Bulguları.....	49
4.3.3. Tam Kan ve Plazma Viskozitesi Bulguları .....	51
4.3.4. Korelasyon Analizleri.....	53
5. TARTIŞMA .....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR .....	63
EKLER.....	66

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 2. 1:</b> Tirotoksikoz/hipertiroidiye sebep olan bazı durumlar .....	10
<b>Tablo 2. 2:</b> Hipertiroidinin neden olduğu hemodinamik değişiklikler.....	28
<b>Tablo 4. 1:</b> Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun demografik verileri .....	42
<b>Tablo 4. 2:</b> Grupların tam kan sayımı değerleri .....	43
<b>Tablo 4. 3:</b> Grupların tiroit ilişkili testleri.....	44
<b>Tablo 4. 4:</b> Grupların Uzama İndeksi (EI) değerleri .....	46
<b>Tablo 4. 5:</b> Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası farklı “shear stress” seviyelerine maruz bırakılan eritrositlerin Uzama İndeksi (EI) değerleri .....	47
<b>Tablo 4. 6:</b> Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun eritrosit deformabilitesi değerleri. .	48
<b>Tablo 4. 7:</b> Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası eritrosit deformabilitesi değerleri. ....	49
<b>Tablo 4. 8:</b> Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun agregasyon değerleri.....	50
<b>Tablo 4. 9:</b> Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası agregasyon değerleri ...	50
<b>Tablo 4. 10:</b> Hipertiroidi ve kontrol gruplarının tam kan ve plazma viskozitesi değerleri .	51
<b>Tablo 4. 11:</b> Klinik Hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası viskozite değerleri ....	52
<b>Tablo 4. 12:</b> Korelasyon analizi sonuçları.....	53

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1: Tiroit bezinin anatomik yerleşimi ve yapısı .....	3
Şekil 2. 2: Tiroit bezinde bulunan hücre grupları .....	4
Şekil 2. 3: Tiroit hormonlarının folikül hücresinde sentezlenmesi ve iyodun geri dönüşümü .....	5
Şekil 2. 4: Tiroit hormon seviyelerine bakılarak hipertiroidi tanısı konması .....	12
Şekil 2. 5: Akışkanın silindirik alanda ilerleyişi. a) Laminar akım, b) Türbülant akım .....	18
Şekil 2. 6: Couette akış modeli .....	19
Şekil 2. 7: Eritrositin enine kesit görünümü ve antero-posteriyor görünümü .....	22
Şekil 2. 8: Deforme olmuş eritrosit .....	22
Şekil 2. 9: a) Rulo şeklinde kümelenen eritrositler b) Üç boyutlu agregat görünümü .....	24
Şekil 3. 1: Lorrca ektasitometre cihazının Couette sistemi. ....	33
Şekil 3. 2: Lazerli ektasitometre cihazı .....	34
Şekil 3. 3: Deformabilite eğrisi (EI-Shear stress) .....	34
Şekil 3. 4: Lorrca cihazı deney düzeneği .....	36
Şekil 3. 5: Sililektogram eğrisi .....	37
Şekil 3. 6: Sililektogram eğrisi, agregasyon parametreleri .....	38
Şekil 3. 7: Cone-plate viskozimetre cihazı .....	40
Şekil 4. 1: Görüntüleme tetkiklerinden elde edilen bulgular .....	45

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b><math>\eta</math></b>	: Viskozite
<b>T</b>	: Tau
<b>°C</b>	: Celsius derece
<b><math>\Delta P</math></b>	: Basınç Farkı
<b>AI</b>	: Aggregation Index (Agregasyon İndeksi)
<b>AMP</b>	: Aggregation Amplitude (Agregasyon Genliği)
<b>Anti-TPO</b>	: Anti-tiroit Peroksidaz Antikoru
<b>Au</b>	: Arbitrary Units
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Cc</b>	: Cubic Centimeter (Mililitreye eşdeğer hacim birimi)
<b>cP</b>	: Centipoise (Santipoys)
<b>CPCS</b>	: Common Progenitor Cell Series (Hematopoetik Progenitör Genel Hücre Serisi)
<b>DIT</b>	: Diiodotirozin
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EA</b>	: Eritrosit Agregasyonu
<b>ED</b>	: Eritrosit Deformabilitesi
<b>EI</b>	: Elongation Index (Uzama İndeksi)
<b>EI<sub>max</sub></b>	: Maximum Elongation Index (Maksimum Uzama İndeksi)
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HbO<sub>2</sub></b>	: Oksihemoglobin
<b>hCG</b>	: Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropini)
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HPT Aksı</b>	: Hipotalamik-Pituiter-Tiroit Aksı
<b>K</b>	: Potasyum
<b>L</b>	: Boy, Uzunluk

<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
<b>MCH</b>	: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Korpusküler Hemoglobin)
<b>MCHC</b>	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu)
<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
<b>MIT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>mIU/L</b>	: Mili International Units/Litre
<b>MMZ</b>	: Metimazol
<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>N/m<sup>2</sup></b>	: Newton/Metrekare
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>ng/dL</b>	: Nanogram/Desilitre
<b>Pa</b>	: Pascal
<b>PRTH</b>	: Pituitary Resistance to Thyroid Hormones (Tiroit hormonlarına hipofiz bezinin direnç göstermesi)
<b>PTU</b>	: Propiltiourasil
<b>PV</b>	: Plazma Viskozitesi
<b>PVP</b>	: Polivinilpirolidon
<b>Q</b>	: Akım
<b>r</b>	: Yarıçap
<b>RAI</b>	: Radyoaktif İyot
<b>RBC</b>	: Red Blood Cell Count (Eritrosit Sayısı)
<b>RDW</b>	: Red Blood Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>Rpm</b>	: Rotations per Minute (Dakikada Dönme Sayısı)
<b>RXR</b>	: Retinoid X Reseptörü
<b>s<sup>-1</sup></b>	: Resiprok Saniye
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SS<sub>1/2</sub></b>	: Shear Stress 1/2 (Maksimum Uzama İndeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress)
<b>sT3</b>	: Serbest Triiodotironin

<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>t½</b>	: Aggregation Half-Time (Agregasyon Yarı Zamanı)
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TKV</b>	: Tam Kan Viskozitesi
<b>TR</b>	: Tiroit Hormon Reseptörleri
<b>TRAb</b>	: TSH Reseptör Antikoru
<b>TRE</b>	: Thyroid Hormone Response Element
<b>TRH</b>	: Thyrotropin Releasing Hormone/Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroit Stimulan Hormon
<b>TSI</b>	: Tiroit Stimule Edici İmmunoglobulin
<b>WBC</b>	: White Blood Cell Count, Lökosit Sayısı

# HİPERTİROİDİ HASTALARINDA HEMOREOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve TEDAVİNİN HEMOREOLOJİK PARAMETRELERE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada; yetişkin hipertiroidi hastalarında görülebilecek hemoreolojik değişimlerin, eritrosit deformabilitesi (ED), eritrosit agregasyonu (EA), tam kan viskozitesi (TKV), plazma viskozitesi (PV) ve tam kan sayımı parametreleri üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hipertiroidi tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesi de hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 55 yeni tanı almış hipertiroidi hastası dahil edildi. Bunlardan 36'sı klinik hipertiroidi, 19'u subklinik hipertiroidi hastası idi. Kontrol grubu olarak çalışmaya 66 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan tedavi öncesinde kan örneği alınarak rutin biyokimyasal testler ile hematokrit, ED, EA, PV, TKV değerleri çalışıldı. Hastaların hemoreolojiyle ilgili değerleri kontrol grubu verileriyle kıyaslandı. Tedavi sonrası ötiroid hale gelen klinik hipertiroidi hastalarından tekrar kan örnekleri alınarak hemoreolojik parametrelere bakıldı. Tedavinin etkileri, tedavi öncesi ve sonrası veriler kıyaslanarak gösterilmek istendi.

**Bulgular:** Tedavi sonrası hastaların maksimum uzama indeksi( $EI_{max}$ ) değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edildi ( $p=0,045$ ). Agregasyon indeksi, hasta gruplarında kontrol grubuna göre artış ( $p<0,001$ ) gösterirken, agregasyon yarı zamanı ve agregasyon genliği/amplitüdü azaldı ( $p<0,001$ ). PV değeri hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gösterdi ( $p<0,05$ ). TKV değeri klinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre artarken (dört basamaklı ölçümde TKV değerleri için p değerleri: 0,025; 0,010; 0,013; 0,009), subklinik hipertiroidi grubuyla diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Hipertiroidi kanın EA, PV, TKV değerlerini etkilemektedir. Bu etkinin oluşmasında eritrositlerde meydana gelen yapısal değişiklik ve plazma protein konsantrasyonlarındaki artış rol oynayabilir. Bunun yanında Metimazol tedavisi kemik iliğinde öncül hücreleri baskılayarak periferik dolaşımda yaşlı eritrositlerin baskın olmasına yol açarak eritrosit deformabilitesini azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Eritrosit Agregasyonu, Eritrosit Deformabilitesi, Hemoreoloji, Hipertiroidi, Plazma Viskozitesi, Tam Kan Viskozitesi



# INVESTIGATION OF HEMORHEOLOGY IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM AND EVALUATION OF THE EFFECTS OF TREATMENT ON HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS

## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to investigate the changes in hemorheological properties via erythrocyte deformability (ED) and aggregation (EA), whole blood viscosity (WBV) and plasma viscosity (PV) in hyperthyroidism patients. In addition, the effect of anti-thyroid treatment on blood rheology was also studied.

**Material-methods:** Fifty-five patients with hyperthyroidism were included in our study. Thirty-six of which was diagnosed with overt hyperthyroidism while 19 of which presented with subclinical hyperthyroidism. Sixty-six healthy individuals included in the control group. Hematocrit, ED, EA, PV and WBV values were measured before treatment. Hemorheological values of the patients were statistically compared with the control group. The impact of treatment on hemorheology investigated by comparing before and after treatment results of overt hyperthyroidism.

**Results:** Maximum elongation index ( $EI_{max}$ ) was statistically decreased after treatment ( $p:0,045$ ). Aggregation index was increased in patient groups compared to control group ( $p<0,001$ ) while amplitude of aggregation and aggregation half-time were decreased ( $p<0,001$ ). PV was significantly increased in patient groups ( $p<0,05$ ). WBV was significantly increased in overt hyperthyroidism group compared to the control ( $p$  values of 4 step WBV measurement: 0,025; 0,010; 0,013; 0,009).

**Conclusion:** It's concluded that thyroid hormones effect the EA, PV, WBV values. These effects thought to be resulted from thyroid hormones causing structural changes on erythrocytes and changes in plasma protein concentrations. In addition, the post-treatment decrease in  $EI_{max}$  thought to be due to Metimazol's effect, as it causes old erythrocytes to be dominant in peripheric circulation by suppressing the progenitor cells bone marrow.

**Key Words:** Erythrocyte Aggregation, Erythrocyte Deformability, Hemorheology, Hyperthyroidism, Whole Blood Viscosity

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, tiroit dokusunun metabolik olarak aşırı çalışması sonucu tiroit bezinden normalden fazla tiroit hormonlarının sentezlenip salgılanmasıdır. Hipertiroidide tiroit hormonlarının bir kısmı veya tamamının plazma düzeyi yüksektir. Bununla beraber hipertiroidi olmadığı halde tiroit hormonlarının yükseldiği tirotoksikoz adı verilen tablolar olabilir. Hipertiroidi tirotoksikozun sebeplerinden sadece birisidir. Bununla birlikte, dışarıdan tiroit hormonlarının alınması, vücutta başka bir odaktan tiroit hormonları salınması veya tiroit bezinin hasarlanması sonucu önceden üretilmiş hormonların dolaşıma katılması gibi sebepler de tirotoksikoza yol açabilir (1-3). Hipertiroidide çarpıntı, iştah artışıyla birlikte kilo kaybı, halsizlik, sıcak intoleransı, bağırsak hareketlerinde artış ve aşırı terleme gibi metabolik aktivite artışına bağlı semptomlar görülmektedir. Fizik muayenede ellerde tremor, nemli ve incelmış cilt, taşikardi, anksiyete, sinirlilik hali ve kilo kaybı bulguları bulunabilir. Laboratuvar tetkiklerinde TSH (tiroit stimulan hormon) değeri normal değerlerden daha düşük, serbest T3 (triiodotironin) ve/veya serbest T4 (tiroksin) değerleri ise daha yüksektir (2,4). Klinik hipertiroidi vakalarında hastanın şikayetleri ve fizik muayene bulguları subklinik hipertiroidiye göre daha belirgin, TSH değeri daha düşüktür. Subklinik hipertiroidide ise TSH normal düzeyin hafif altında iken, serbest T3 (sT3) ve/veya serbest T4 (sT4) değerleri normal aralıklardadır (4).

Reoloji yani akışbilimi, sıvı ve gaz maddelerin akışkanlık özelliklerini, yumuşak katı maddelerin ise şekil değiştirebilme (deformabilite) özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Hemoreoloji ise kanın akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Hemoreoloji başlığı altında, kanın akışkanlık özelliklerini etkileyen yapısal faktörler ile damar duvarından ve damarların oluşturduğu kapalı sistemin özelliklerinden kaynaklanan diğer faktörler incelenir (5,6). Bu çalışmada vasküler sistemin özelliklerinden kaynaklanan faktörler incelenmemiş olup hemoreolojik durum, kanın yapısal özelliklerini gösteren eritrosit deformabilitesi (ED), eritrosit agregasyon özelliği (EA), tam kan viskozitesi (TKV) ve plazma viskozitesi (PV) parametreleri üzerinden incelenmiştir.

Eritropoezin artışı, hiperkoagülasyona eğilim, plazma protein içeriğinde artış gibi durumların hipertiroidiye eşlik ettiği dikkati çekmektedir. Bu değişikliklerin hemoreolojik parametreleri etkileyeceği düşünülmüştür.

Şekilli elemanların sayı ve hacmindeki artış hemoreolojiyi doğrudan etkiler. Hipertiroidide hemoreoloji bu yolla etkilenmiş olabilir. Nitekim Gao ve ark., tiroit hormonunun eritropoezin son basamağı olan retikülositlerden eritrosite dönüşümde etkili olduğunu, tiroit hormon yokluğunda bu dönüşümün durduğunu ve retikülositlerden çekirdeksiz eritrositlerin oluşmadığını göstermişlerdir (7). Benzer şekilde, hematopoetik öncül hücrelerde tiroit hormon reseptörlerinin bulunması, bir diğer ifadeyle tiroit hormonlarınca bu hücrelerin uyarılması sonucu eritropoezde artmakta ve bunun sonucunda eritrosit sayısında artış olmaktadır. Eritrosit sayısındaki artışla birlikte eritrosit hacminde ve hematokritte de artış olduğu gözlenmektedir (8).

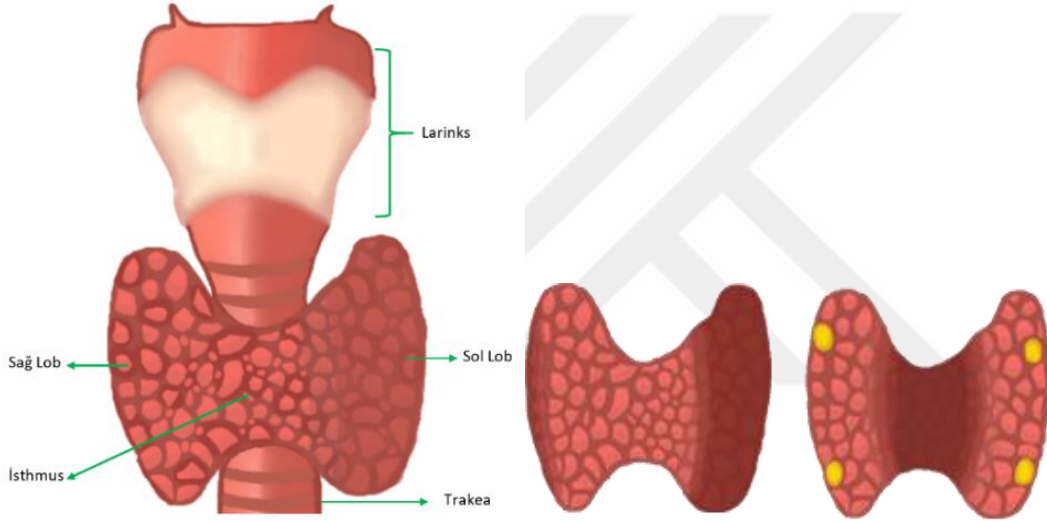
Tiroit Stimulan Hormonun baskılandığı subklinik hipertiroidi hastalarında plazma fibrinojen konsantrasyonunun artmış olduğu bildirilmiştir (9). Plazma fibrinojen miktarındaki artış plazma viskozitesinde artışa neden olarak hemoreolojinin bozulmasında rol oynar. Shih ve ark. çalışması da benzer sonuçlara işaret etmektedir (10). Yaptıkları gen çalışmasıyla T3 hormonunun fibrinojen ve diğer bazı koagülasyon faktörleriyle birlikte enflamasyon ilişkili faktörlerin sentezinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte köprüleme modelinde açıklandığı üzere, plazmada bulunan makromoleküllerin yoğunluğunun artması eritrositlerin agregasyona eğiliminde artışa sebep olur (11). Bu çalışmalardan yola çıkarak, hipertiroidi hastalarında hiperkoagülatif durum eşliğinde artmış plazma ve tam kan viskozitesi ile agregasyona eğilimde artış olduğundan söz etmek mümkündür. Tiroit hormonlarının tüm bu etkileri hemoreolojinin bozulmasında rol oynayan faktörlerdendir.

Literatüre bakıldığında, hipertiroidinin, periferik kanda eritrosit sayısı, hematokrit değeri ve plazma proteinleri gibi kan değerlerine olan etkilerini ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Tiroit hormonlarının fazlalığından etkilenen bu değerlerin ise hemoreoloji üzerine doğrudan etkili oldukları bilinmektedir. Ancak hipertiroidinin hemoreolojiye etkisini bütüncül olarak inceleyen yeterli ve tatmin edici çalışmaların olmadığı dikkati çekmektedir. Bu bağlamda, bu tez çalışması, hipertiroidi hastalarında görülebilecek hemoreolojik değişiklikleri, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesi, tam kan sayımı parametreleri üzerinden incelemeyi amaçlamıştır. Ayrıca hipertiroidi tedavisini takiben oluşan ötiroidi durumunda yapılan ölçümlerle, tedavinin hemoreoloji parametrelerine etkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TİROİT BEZİNİN MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK YAPISI

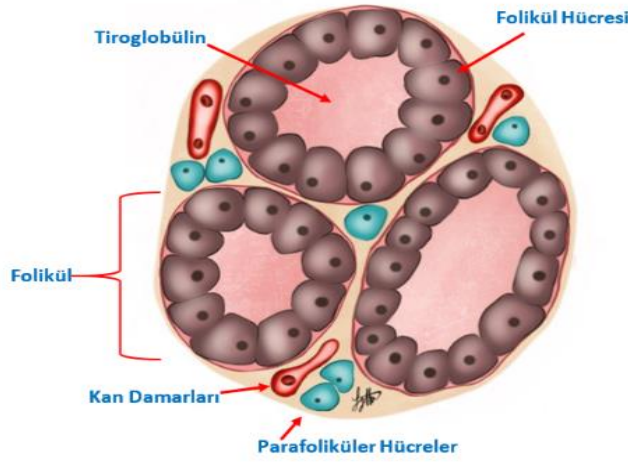
Tiroit bezi boyunun ön kısmında trakeanın anteriorunda yer alan, 15-25 gr ağırlığında olan, iki lob ve bu lobları ortada birleştiren istmus kısmından (Şekil 2.1) meydana gelen bir endokrin bezdir (12).



**Şekil 2. 1:** Tiroit bezinin anatomik yerleşimi ve yapısı

*(Bu görsel özgün olup Rabia Sökütlü tarafından çizilmiştir.)*

Histolojik olarak incelendiğinde Şekil 2.2’de görüldüğü gibi 3 temel yapı göze çarpar, bunlar; foliküler hücreler, foliküler hücrelerin meydana getirdiği foliküller, foliküller arası alanı dolduran parafoliküler hücrelerdir (13,14).



**Şekil 2. 2:** Tiroit bezinde bulunan hücre grupları

*(Bu görsel özgün olup Rabia Sökütlü tarafından çizilmiştir.)*

Foliküller; tiroit bezinin fonksiyonel en küçük yapıtaşıdır. Tek sıra epitel hücrelerin (foliküler hücreler) meydana getirdiği küresel yapılardır. Küresel foliküllerin orta kısmında yer alan boşluğu “koloit” adı verilen, tiroit hormon öncü proteinleri olan tiroglobulin ve diğer glikoproteinleri içeren yapı doldurur.

Foliküler hücreler TSH'ye duyarlı olup, uyarıldıklarında tiroit hormonlarını sentezleme özelliğine sahiptir. Bunu folikül içerisinde yer alan koloit yapıda bulunan tiroglobulini metabolize ederek yaparlar. Foliküler hücreler aktivite gösterdikleri duruma göre düz epitel, kübik epitel veya kolumnar epitel olarak şekil değiştirebilirler.

Parafoliküler hücreler; foliküler hücrelerle birlikte folikül duvarında veyahut foliküller arası alanda yer alan hücrelerdir. Kalsitonin (calcitonin) salgıladıkları için C hücresi olarak da adlandırılırlar (15).

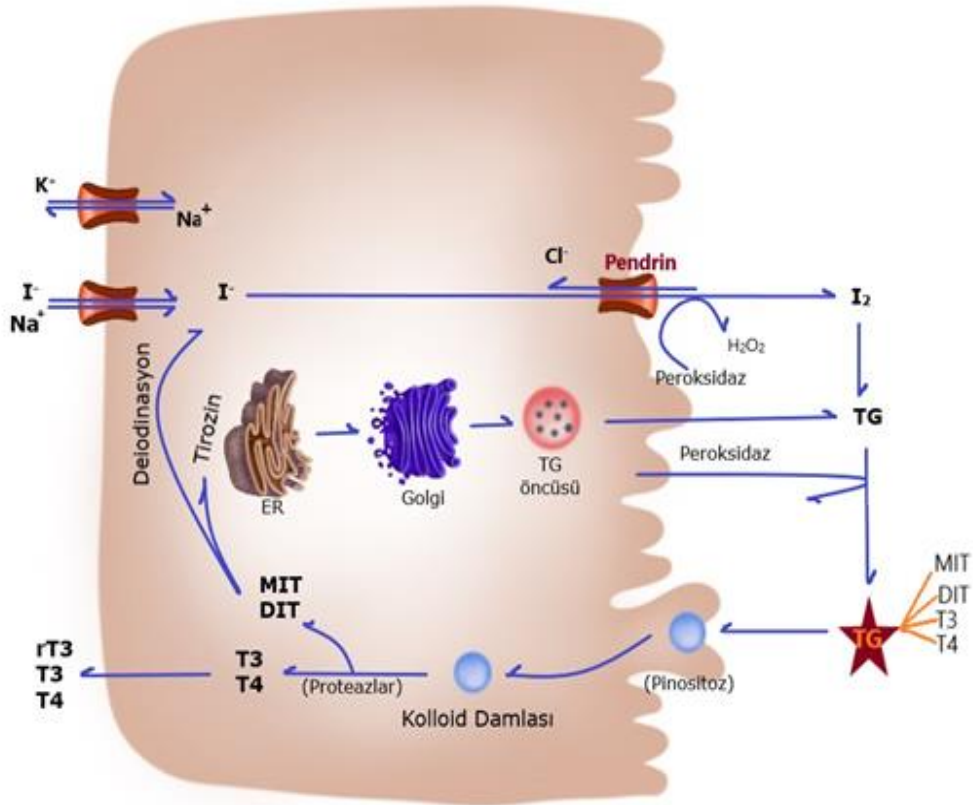
## **2.2. TİROİT HORMONLARI VE TİROİT BEZİNİN İŞLEVİ**

Tiroit bezinde 3 çeşit hormon sentezlenir ve salınır, bunlar; iyot içeren hormonlar triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) ile peptit yapıdaki kalsitonin hormonudur. T3 ve T4 hormonları foliküler hücrelerce sentezlenirken, kalsitonin parafoliküler hücreler tarafından sentezlenir. Kalsitonin kalsiyum metabolizması üzerinde etki eder (15,16).

### 2.2.1. İyot İçeren Tiroit Hormonlarının Sentezlenmesi

Triiyodotironin ve T4 (tetraiyodotironin veya tiroksin) hormonları vücut metabolizması üzerinde etkili olduklarından günlük olarak sentezlenir ve salınırlar. Bu hormonlar sentezlenirken aşağıda bahsedilen aşamalar gerçekleşir.

1- Tiroit epitel hücreleri (foliküler hücreler) tarafından tiroglobulinin sentezlenmesi ve folikül içine sekresyonu: Foliküler hücreler geniş bir glikoprotein olan tiroglobulini sentezleme ve folikül içine salgılama özelliğine sahiptirler. Tiroglobulin proteinleri, tiroit hormonlarının yapıtaşı olan tirozin amino asidini içerir. Tirozin aminoasidi, iyot ile bağlanarak tiroit hormonlarını meydana getirir. T3 ve T4 hormonları dolaşıma salgılanmadan önce tiroglobulinin bir parçası olarak foliküler koloit içerisinde bulunur (15,16).



**Şekil 2. 3:** Tiroit hormonlarının folikül hücresinde sentezlenmesi ve iyodun geri dönüşümü

(ER: Endoplazmik retikulum, TG: Tiroglobulin, MIT: monoiyodotirozin, DIT: Diiyodotirozin, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin,  $H_2O_2$ : Hidrojen peroksit)

(Bu görsel özgün olup Rabia Sökütlü tarafından çizilmiştir.)

2- İyodür iyonunun oksidasyonu: İyodür asidinin oksidasyonu ile tirozin amino asidine bağlanabilen form olan  $I_2$  iyonu meydana gelir. Oksidasyon işlemi peroksidaz enzimi ve ona eşlik eden hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimin eksikliğinde veya herediter yokluğunda tiroit hormon sentezi gerçekleşemez.

3- Tiroglobulin proteininin organifikasyonu: Tiroglobulin molekülünün oksidize olmuş iyodür ile bağlanması olayına denir. Bu bağlanmanın daha hızlı ve saniyeler/dakikalar gibi daha kısa bir sürede gerçekleşebilmesi için tiroit peroksidaz enzimine ihtiyaç vardır. Aksi takdirde tiroit peroksidazın yokluğunda bağlanma çok daha yavaş gerçekleşir. Tiroglobulin yapısındaki tirozin aminoasidine 1 adet iyot bağlanması sonucu monoiyodotirozin (MIT) molekülü, 2 adet iyot bağlanması sonucu ise diiyodotirozin (DIT) molekülü meydana gelir. Daha sonra MIT ve DIT molekülleri bir araya gelerek 3 iyotlu T3 hormonunu (MIT+DIT) ve 4 iyotlu T4 hormonunu (DIT+DIT) meydana getirir (15,16).

### **2.2.2. Sentezlenen Tiroit Hormonlarının Dolaşıma Taşınması**

Sentezlenen tiroit hormonlarının fazlası folikül içerisinde tiroglobulin molekülünde depo edilerek tiroit bezinde saklanır. Böylelikle sentezin durması halinde bile vücuda birkaç ay yetecek kadar tiroksin, tiroit bezinde hazır bulunur. Dolaşımda tiroit hormonları tiroglobuline bağlı olarak değil serbest halde bulunur. Bunu sağlayan tiroit hücrelerinin pinositik veziküller oluşturması, sonrasında bunların sitoplazmadaki lizozomlarla birleşip proteaz enzimleri yoluyla tiroglobulini sindirmesidir. Tiroglobulinin sindirilmesi tiroksinin ve triiyodotironinin serbestleşmesi ile sonuçlanır. Serbest kalan T3 ve T4 hormonları dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan serbest T3 ve T4 hormonları hedef dokulara plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Tiroit hormonlarını taşıyan plazma proteinleri; *tiroksin bağlayıcı globülin*, *tiroksin bağlayıcı prealbümin* ve *albümin*dir (14,15).

### **2.2.3. İyodun Geri Dönüşümü**

İyot bağlanmış olan tirozin aminoasitlerinin dörtte üçü MIT ve DIT olarak kalır, T3 ve T4 hormonlarının yapımına katılmaz. Tiroglobulin sindirilmesi ve T3 ve T4 hormonlarının açığa çıkması esnasında MIT ve DIT molekülleri de serbestleşir. Ancak bu moleküller dolaşıma katılmak yerine *deiyodinaz* enzimi tarafından yıkılarak

yapılarındaki iyot, tekrar T3 ve T4 hormonlarının yapımında kullanılmak üzere hücre içerisindeki kullanılabilir iyot havuzuna aktarılır.

#### **2.2.4. Tiroit Hormonlarının Etki Mekanizması ve Vücuttaki Etkileri**

Tiroit hormonları etkilerini hücre çekirdeğinde gen transkripsiyonunu aktifleştirerek gösterir. Vücudun hemen her hücresinde bulunan Tiroit Hormon Reseptörleri (TR) ile bağlanarak protein sentezini uyarır. Böylelikle vücut genelinde fonksiyonel aktivite artışı gözlemlenir ve metabolizma hızı artar.

Dolaşıma katılan T4 hormonunun büyük bir kısmı T3 hormonuna dönüşür. İntraselüler tiroit reseptörlerinin T3 hormonuna bağlanma afinitesi daha yüksektir.

Tiroit hormon reseptörleri çekirdek içerisinde DNA zincirine bitişik olarak veya civarında yer alır. Tiroit hormon reseptörü, DNA sarmalında kendisi için spesifik ve belirli olan, TRE (thyroid hormone response element) olarak adlandırılan bölgelerle etkileşime geçer. Bu etkileşimi Retinoid X Reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturarak yapar. Yani tiroit hormonlarının DNA transkripsiyonunu başlatması için TR-RXR-TRE etkileşimi gerçekleşmelidir (17). Daha sonra T3 hormonu çekirdek içerisine taşınır ve burada TR'ye bağlanır. Bağlanma sonucu transkripsiyon işlemi başlamış olur. Transkripsiyon ile çok sayıda mRNA meydana getirilir. Bunu sitoplazmadaki ribozomlarda RNA translasyonu takip eder. Sonuç olarak yüzlerce yeni proteinin sentezi gerçekleşir. Tiroit hormonunun gen transkripsiyonunu uyarması, onun *genomik etkisi* olarak bilinir.

Tiroit hormonunun bazı etkileri dakikalar içerisinde görülebilir. Bu hızlı etki, protein sentezi ile açıklanamayacak kadar kısa sürede gerçekleşir ve gen transkripsiyon inhibitörlerinin varlığında da görülebilir. Tiroit hormonunun gen transkripsiyonuyla ilişkili olmayan bu etkilerine *genomik olmayan etki* denir. Tiroit hormonunun genomik olmayan etkileri hücre zarı, sitoplazma ve belki de mitokondri gibi organellerde gerçekleşir (18). Genomik olmayan etkileri arasında mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesi, glikoz alımının artırılması yönünde uyarılma, anjiogenezin tetiklenmesi, hücre zarındaki iyon kanallarının yoğunluğunun düzenlenmesi, osteogenezin düzenlenmesi sayılabilir (14,15).

Tiroit hormonunun vücuttaki etkisi genel olarak metabolizma hızının artması olarak özetlenebilir. Bu etkilerini şu şekilde gösterir:

- Hücresel aktiviteyi artırır. (Mitokondri sayı ve aktivitesini artırır. Hücre zarından iyon geçişini artırır.)
- Büyüme hızını artırır. (Çocukluk çağında büyümeyi hızlandırır. Epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Fetal yaşamda beyin gelişimini etkiler.)
- Karbonhidrat ve yağ metabolizmalarını hızlandırır. (Glikoliz ve glukoneogenezi hızlandırır. Yağ dokusundan lipitlerin mobilize olmasını sağlar. Serbest yağ asidi oluşumunu artırır.)
- Bazal metabolik hızı artırır, kilo kaybına neden olur.
- Kan akımını, kardiyak debiyi, kalp atım hızını yükseltir.
- Solunum hızını ve gastrointestinal motiliteyi artırır.
- Merkezi sinir sisteminde uyarılabilirliği artırır.
- Duygu durum bozuklukları, anksiyete, sinirlilik, paranoya gibi durumlara neden olur.
- Omurilikte kas tonusunun dengelendiği sinaptik alanlarda uyarılabilirliği artırarak ellerde tremor görülmesine neden olur (14,15).

### **2.2.5. Tiroit Hormonlarının Salınımının Düzenlenmesi**

Tiroit hormonlarının kandaki seviyelerinin düzenlenmesi geribildirim mekanizmaları ile sağlanır. Bu geribildirim döngülerinin en tepesinde hipotalamus yer alır. Hipotalamusun hipofiz ve tiroit bezleri ile oluşturduğu bu kontrol mekanizmasına “Hipotalamik-Pituiter-Tiroit (HPT) Aksı” denir. Hipotalamus, hipofiz üzerindeki etkisini TRH (Thyrotropin Releasing Hormone/Tirotropin Salgılatıcı Hormon) aracılığı ile gösterir. Hipotalamustan salgılanan TRH, ön hipofiz bezine hipotalamo-hipofizer portal sistem yolu ile taşınır. TRH etkisi ile hipofiz bezinden TSH (Tiroit Stimulan Hormon) hormonu salgılanır. Dolaşımda bulunan T3 ve T4 hormonlarında azalma olması, hipotalamustan TRH salınımını artırır, dolayısıyla TSH salınımı da artar ve dolaşıma daha fazla tiroit hormonları katılması için tiroit bezi uyarılmış olur (14–16).

Hipofiz bezinden salınan TSH, tiroit bezi üzerinde etkisini gösterir ve tiroit bezinden T3 ve T4 hormonlarının salınmasını indükler. Tiroit bezi büyük oranda T4

hormonu salgılamak, T3 hormonunun büyük çoğunluğu perifer dokularda (yağ dokusu, karaciğer, kaslar vb.) T4 hormonun T3'e dönüşmesi (deiyodinasyon) ile dolaşıma katılmış olur. TSH hormonu, tiroit bezi üzerine hormon salgılatıcı etkisini birkaç farklı mekanizma ile gösterir:

- Folikül içerisinde depo halde olan tiroglobulinlerin proteolizini artırır, böylelikle tiroit hormon yapısına katılacak olan tirozin aminoasiti miktarı artar.
- İyot pompasının aktivitesini artırır, böylelikle tirozin ile bağlanacak iyot miktarı artar.
- Tirozinin iyodinasyon döngüsünü artırır ve tiroit hormonlarının üretilmesi sağlanır.
- Tiroit hücrelerinin büyüklüğünde, sayısında ve salgılama aktivitesinde artışa neden olur.

Tiroit Stimulan Hormonun tüm bu etkileri sonucunda dolaşıma T3 ve T4 hormonları katılır. Ancak kanda T3 ve T4 hormonlarında normalin üzerinde bir artış söz konusu olduğunda hipofiz bezi uyarılır ve TSH salgısı baskılanır. Eş zamanlı olarak hipotalamus da uyarılır, TRH salgısı azaltılarak dolaylı yoldan yine TSH salınımı azaltılmış olur. Böylelikle tiroit bezinden daha fazla T3 ve T4 hormon salınmasının önüne geçilir. Bu negatif geribildirim mekanizması hipertiroidi gelişmesini engeller.

Benzer şekilde T3 ve T4 hormon seviyelerindeki düşüş hipotalamusu uyararak TRH salınımı, hipofizi uyararak da TSH salınımını artırır ve tiroit bezinden daha fazla tiroit hormonunun dolaşıma katılması yönünde etki gösterir. Bu pozitif geribildirim mekanizması da hipotiroidi gelişmesinin önüne geçmeye yarar (14–16).

### **2.3. HİPERTİROİDİ İLE İLGİLİ GENEL KAVRAMLAR**

Tirotoksikoz, herhangi bir nedenden ötürü dolaşımda normalden fazla tiroit hormonu bulunması sonucunda ortaya çıkan klinik durumdur. Tirotoksikozda olan kişiler, dokularda genel olarak artmış tiroit hormon aktivitesine bağlı bazı bulgular gösterirler. Bunlar taşikardi, çarpıntı, ellerde tremor, iştah kaybı olmadan kilo kaybı gibi artmış metabolik aktivite bulgularıdır (4). Bunların yanı sıra bazı psikolojik bulgular, duygu durum bozuklukları da görülebilir (19).

Hipertiroidi terimi ise tiroit bezinin fazla çalışmasından kaynaklanan fazla tiroit hormonu sentezlenmesini ve salgılanmasını ifade eder. Hipertiroidi bir çeşit tirotoksikozdur. Tirotoksikoz ve hipertiroidiye neden olan durumlardan bazıları aşağıdaki tabloda sıralanmıştır (20).

**Tablo 2. 3:** Tirotoksikoz/hipertiroidiye sebep olan bazı durumlar

<b><i>TİROTOKSİKOZ/HİPERTİROİDİYE SEBEP OLAN BAZI DURUMLAR</i></b>	
<b><i>NORMAL VEYA ARTMIŞ RADYOAKTİF İYOT TUTULUMU GÖRÜLEN DURUMLAR</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Grave's Hastalığı</li><li>-Toksik Multinodüler Guatr</li><li>-Toksik Adenom</li><li>-İyot fazlalığı (Jod-Basedow)</li><li>-Fonksiyonel Tiroit Kanserleri</li><li>-Gestasyonel Hipertiroidizm</li><li>-TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu</li><li>-TSH Reseptör Direnci</li></ul>
<b><i>AZALMIŞ RADYOAKTİF İYOT TUTULUMU GÖRÜLEN DURUMLAR</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Hashitoksikozis</li><li>-Subakut Tiroidit</li><li>-Sessiz Tiroidit</li><li>-Yatrojenik Tirotoksikoz</li><li>-Amiodarona Bağlı Tiroidit</li><li>-Egzojen Tiroit Hormon Kullanımı (tirotoksikozis faktisia)</li><li>-Struma Ovari</li><li>-Subakut Tiroidit</li><li>-Primer Tiroit Kanserleri Yaygın Metastazları</li></ul>

Artmış radyoaktif iyot tutulumu, tiroit bezinin artmış aktivitesinin göstergesidir. Tiroit aktivitesi artmadığı halde tirotoksikoz görülen durumlarda radyoaktif iyot tutulumu azalmış olarak görülür. Bunun sebebi tirotoksikoza neden olan durumun tiroit bezi yıkımı veya dışardan tiroit hormonu alınması gibi, tiroit bezinde aktivite artışına bağlı olmayan nedenlerden kaynaklanmasıdır. Bu durumlar, tiroit bezinin aktivitesini baskılar ve radyoaktif iyot tutulumu azalmış olarak tespit edilir (21).

### **2.3.1. Hipertiroidi Epidemiyolojisi**

Hipertiroidi prevalansı Avrupa ülkelerinde %0,8 olarak gösterilirken bu oran ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de %1-3 olarak ifade edilmektedir (4). Hipertiroidi görülme sıklığı bölgenin iyot bakımından yeterliliği ile orantılı olarak seyreder. İyot

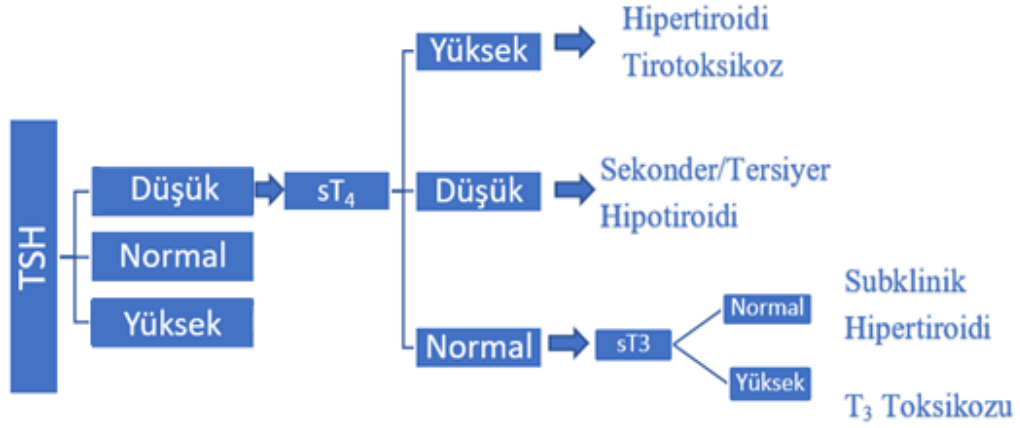
bakımından fakir olan bölgelerde hipertiroidi daha nadir görülür. İyottan fakir olmayan bölgelerde klinik hipertiroidi prevalansı %0,2 ile 0,3 arasında değişmektedir (22). Avrupa ülkelerini kapsayan bir meta-analize göre kadın ve erkek bireylerin tamamında hipertiroidi vakalarının ortalama prevalansı %0,75 olarak bulunmuş insidans ise yıllık 100.000 kişide 51 vaka olarak belirtilmiştir (23).

Hipertiroidi vakaları kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür. Avrupa’da kadınlarda hipertiroidi prevalansı %1,37 iken erkeklerde bu oran %0,31 olarak görülmektedir. Kadınlarda hipertiroidi insidansı da erkeklere oranla daha yüksek olarak seyretmektedir. Yıllık 100.000 kişiden kadınlarda 82,47 vaka, erkeklerde ise 16,24 vaka görüldüğü belirtilmiştir (23).

### **2.3.2. Hipertiroidi Tanısı**

Hipertiroidi tanısı tiroit fonksiyon testlerinin ve hastanın klinik durumunun birlikte değerlendirilmesi ile koyulur. TSH düşükken serbest T3 (sT3) ve/veya serbest T4 (sT4) hormonları yüksek seyrediyorsa klinik hipertiroidi veya tirotoksikoz düşünülür. TSH hafif düşük olduğu halde sT3 ve sT4 değerleri normal aralıkta ise subklinik hipertiroidi varlığından bahsedilir (4). TSH düzeyi normalken T4 düzeyinde artış görülüyorsa tiroit hormonlarına hipofiz bezinin direnç göstermesi gibi santral bir sebep akla gelmelidir (24,25).

Tedaviyi takiben tiroit hormonları normal düzeylere, hatta normalin altına inse bile, TSH düşüklüğü birkaç aya kadar devam edebilir. Bu durumu hipertiroidi devam ediyor gibi değerlendirmemek gerekir (2).



**Şekil 2. 4:** Tiroit hormon seviyelerine bakılarak hipertiroidi tanısı konması

### 2.3.3. Hipertiroidinin Etiyolojisi ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tetkikler

Hipertiroidi/tirotoksikoz etiyolojisini 3 grupta toplamak mümkündür.

- Primer hipertiroidi; en sık görülen örnekleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, fonksiyonel tiroit kanserleri olarak sayılabilir.
- Sekonder hipertiroidiye neden olan durumlar, TSH salgılayan adenom, TSH reseptör direnci, hCG salgılayan tümörler, Gestasyonel tirotoksikozdur (26).
- Bunlara ek olarak hipertiroidi olmadan tirotoksikozla seyreden klinik tablolar arasında tiroit bezinin yıkımına neden olan durumlar (subakut tiroidit, sessiz tiroidit, amiodarona bağlı tiroidit, radyasyon tiroiditi), yüksek doz T4 tedavisi, tirotoksikozis faktisia, metastatik tiroit kanserleri, struma ovarii (overde tiroit foliküler dokusunun bulunması sonucu tiroit hormonu üretiminin artması) sayılabilir (2).

Hipertiroidi tanısı tiroit fonksiyon testleri ile konulduktan sonra etiyolojiye yönelik testler yapılır. Bunlar arasında tiroit sintigrafisi, tiroit ultrasonu gibi görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra bazı antikorların veya belirteçlerin varlığı/yokluğu da ayırıcı tanıda kullanılır (27).

Ayırıcı tanıda yol gösterici olan antikorlar ve diğer parametreler:

- Anti-TPO (Anti-Tiroit Peroksidaz Antikoru)
- Tiroglobulin
- Anti-Tiroglobulin antikorları
- TSH Reseptör Antikoru (TRAb)
- TSI (Tiroit Stimule Edici İmmunoglobulin)

Anti-Tiroit Peroksidaz Antikoru bir tiroit oto-antikoru olup, otoimmün tiroit hastalıkları varlığında kanda tespit edilir. Tiroit bezinin yıkımına neden olan bu oto-antikor, hastalığın başlangıç safhasında yıkım sonucu dolaşıma çok fazla miktarda tiroit hormonu katılmasına ve hipertiroidi tablosuna neden olur. İlerleyen safhalarda ise yeterince tiroit hormonu üretemeyecek olan hasta hipotiroidiye girecektir. Başlangıçta hipertiroidi ile seyreden bu durumun ayırıcı tanısında anti-TPO antikorunun yüksekliği yol göstericidir (14,28).

Tiroglobulin tiroit bezince üretilen bir moleküldür. Bazı tür tiroit kanserleri (papiller ve foliküler karsinoma) sebebiyle tiroidektomi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası düzenli olarak tiroglobulin bakılması gereklidir. Tiroidektomi sonrası kanda tiroglobulin seviyesinin giderek azalması ve daha sonra tespit edilemeyecek duruma gelmesi beklenir. Ancak tiroglobulin seviyesinde artış görülmesi kanser nüksüne işaret eder ve ileri tetkiklerle durum değerlendirilerek nüks araştırılır. Tiroit hormon fazlalığına rağmen tiroglobulin seviyesinin düşük olduğu durumlarda tirotoksikozis faktisiadan (egzojen tiroksin alımına bağlı tirotoksikoz) şüphelenilir. Diğer hipertiroidi bozukluklarında tiroglobulin artmış bez aktivitesine bağlı olarak artış gösterirken, tirotoksikozis faktisiada dışarıdan alım söz konusu olduğu için tiroglobulin üretimi baskılanır (14,20,28).

Anti-tiroglobulin antikoru varlığı tiroglobulin ölçüm metodunu etkiler ve kandaki tiroglobulin değeri doğru olarak tespit edilemez. Bu nedenle tiroglobulin bakılırken beraberinde anti-tiroglobulin antikorlarının bakılması, tiroglobulinin yalancı negatifliği açısından önem arz eder. Anti-tiroglobulin ölçümleri tekrarlanarak ve farklı ölçüm yöntemleri ile ölçüm yapılarak kandaki seviyeleri kesin olarak belirlenebilir (20,28).

Tiroit Stimulan Hormon Reseptör antikorları (TRAb) uyarıcı, bloke edici ve nötr etkili olmak üzere 3 çeşittir. Hipertiroidiye neden olan TRAb uyarıcı özellikte olan antikordur. Tiroit fonksiyon testlerinde hipertiroidi tablosu tespit edilen hastalarda Grave's hastalığından şüphelenildiğinde TRAb varlığı tanıyı Grave's lehine destekler (28).

Tiroit bezi görüntüleme yöntemlerine tanıda sıklıkla yer verilir. Bu yöntemler arasında en temel olan tiroit ultrasonografisidir (tiroit usg). Hem invaziv olmaması nedeniyle hem de kolayca uygulanabilen, maliyeti düşük bir yöntem olması sebebiyle öncelikli olarak tercih edilir. Tiroit usg ile nodül varlığı, soliter veya çok sayıda olması, boyutları ve ekojenitesi, kistik yapıların veya tümörlerin varlığı tespit edilir. Ayrıca tiroit bezi komşuluğundaki yapılardan ileri gelen patolojiler (tiroit bezine bası yapan tümör, lenf nodu vb.) de görüntülenebilir. Usg görüntüleme özelliklerine (soliter olması, kenarlarının düzensiz olması, hipoekojen olması, mikro-kalsifikasyonlar içermesi malignite lehinedir) göre nodülün/kitlenin kansere yatkınlığı hakkında fikir sahibi olunarak biyopsi kararı alınır. Bununla birlikte Doppler görüntüleme kullanılarak incelenen nodülün vasküler özellikleri de malignite olasılığı üzerine fikir verir. Tiroit usg görüntüleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanırken rehberlik etmesi bakımından da önem arz eder (29,30).

Tiroit sintigrafisi, bir radyo-nükleer görüntüleme yöntemidir. Radyoaktif ajanlar kullanılarak tiroit bezi fonksiyonel açıdan incelenir. Hastaya iyot içerikli radyoaktif ajanlar verilir. İyodun tamamına yakını tiroit bezi tarafından kullanılır. Böylelikle radyoaktif görüntüleme tiroit bezinin az/normal/fazla çalıştığı tespit edilir. Radyoaktif izotop olarak, İyot-131 (<sup>131</sup>I) sıklıkla kullanılır. <sup>131</sup>I, tiroit nodüllerini fonksiyonlarına göre soğuk-ılık-sıcak olarak sınıflamada kullanılır. Graves hastalığında da görüldüğü gibi nodül olmadan hiperaktivite gösteren tiroit bezi, sintigrafi görüntülemesinde artmış radyoaktif iyot tutulumu ile belli olur (31).

#### **2.3.4. Hipertiroidide Klinik Tablo**

Hipertiroidide genel şikayetler, artmış metabolik aktiviteye bağlı olarak görülür. En sık karşılaşılan semptomlar; çarpıntı, iştah artışıyla birlikte kilo kaybı, halsizlik, sıcak intoleransı, polidipsi, bağırsak hareketlerinde artış, nemli ve incelmış cilt, aşırı terlemedir. Bunların yanı sıra anksiyete, sinirlilik hali, uykusuzluk, depresyona eğilim, duygu durum

bozuklukları gibi psikiyatrik şikayetler de sıkça görülür. Fizik muayenede ellerde tremor, taşikardi, anksiyete ve sinirlilik hali, kilo kaybı bulguları ön plana çıkan bulgulardandır.

Altta yatan sebebe bağlı gelişen bulgular arasında; Grave's hastalığında görülen oftalmopati, preorbital ödem, diplopi, dermopati, tiroidite bağlı gelişen boyun ağrısı, palpasyonla hassasiyet, nodüler guatrdan kaynaklanan doluluk hissi, yutmada ve nefes almada zorlukla seyreden bası bulguları sayılabilir.

Yüksek mortalite oranı görülen tiroit fırtınası, akut ve acil müdahale gerektiren bir durumdur. Tiroit fırtınasına götüren başlıca sebep düzensiz antitiroit tedaviye bir enfeksiyonun eşlik etmesidir. Bunun haricinde akut rahatsızlıklar, tiroit veya tiroit dışı cerrahi müdahale, travma, stres ve gebelik durumlarında da tiroit fırtınası görülebilir (4,20).

### **2.3.5. Hipertiroidi Tedavisi**

Hipertiroidi hastalarının tedavilerinde; hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile hastaların yaşı, ek hastalıkları ve tedaviye uyumları göz önünde bulundurulur. Tüm bunlar dikkate alınarak antitiroit ilaç tedavisi, radyoaktif iyot ablasyon tedavisi ve cerrahi tedavi seçeneklerinden biri tercih edilir. Tercih edilen tedavi seçeneğiyle birlikte ek olarak semptomatik tedaviler de uygulanır.

- Semptomatik Tedavi: Beta bloker ajanlarla taşikardi, çarpıntı, aşırı terleme gibi adrenerjik semptomların önüne geçilmeye çalışılır. Propranolol perifer dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü de engellediği için ön planda tercih edilir.
- Antitiroit İlaç Tedavisi: Tionamid ajanlar tiroit peroksidazı inhibe ederek T3 ve T4 yapımının önüne geçer. Bu grupta olan başlıca ajanlar metimazol (MMZ) ve propiltiourasildir (PTU). PTU'nun karaciğer hasarı yapma riski MMZ'ye göre çok daha fazla olduğundan, MMZ daha sık tercih edilir (gebeliğin ilk trimesteri hariç). Antitiroit ilaçların kesilmesinden sonra hipertiroidi remisyonu %30-70 arasında olduğundan, antitiroit ilaçlar tiroidektomi veya radyoaktif iyot ablasyon tedavisine bir hazırlık olarak tiroit hormon seviyelerini müdahale öncesi normale çekmek açısından tercih edilir. ST3 ve sT4 seviyeleri, antitiroit ilaç tedavisi başladıktan 4 hafta sonra kontrol edilir ve buna göre doz

ayarlanması yapıldıktan sonra her 4-8 haftada bir tekrar kontrol edilir. Serum TSH seviyesine bakılması tedavinin başlarında anlamlı değildir. sT3 ve sT4 normale gelse dahi TSH seviyesi aylarca baskılanmış olarak kalabilir. Tedavi başladıktan 12-18 ay sonra antitiroit ilaçlar azaltılarak kesilir (14).

- Radyoaktif İyot (RAİ) Ablasyon Tedavisi: Ablasyon işlemi, bir organın veya dokunun, radyasyon ile tahribat, ısı veya lazer ile evaporasyon, küretaj, dondurarak ablasyon gibi çeşitli yöntemler aracılığı ile tahrip edilmesi anlamına gelir. Bu işlem, hedef organın fonksiyonunu düzene sokmak için kullanılabilirdiği gibi kanserli dokuların ortadan kaldırılmasında da başvurulan bir yöntemdir. RAİ ablasyon tedavisi, tiroit bezinin iyodu tutması mekanizmasına dayanır. Normalden fazla çalışan tiroit dokusu, daha fazla iyot tutacağından, RAİ'nin tahribat etkisi fazla çalışan dokuya yönelik gerçekleşir. Düşük dozda, radyoaktif özellikteki iyot (<sup>131</sup>I) ağızdan alınır ve büyük çoğunluğu tiroit bezi tarafından kullanılır. Radyoaktiviteye bağlı olarak tiroit bezi harabiyeti gerçekleşir. Böylelikle fazla çalışan tiroit dokusu ortadan kaldırılmış olur. Geri dönüşü olmayan şekilde harabiyet gerçekleştiği için bu yöntem kesin sonuçlar verir. Ablasyon tedavisinden en az 5 gün önce antitiroit ilaçlar kesilir. RAİ uygulandıktan yaklaşık 12 hafta sonrasına kadar etkileri görülmeyebilir, bu nedenle hormon seviyelerini istenen aralıkta tutabilmek için, uygulama sonrası 3-5 gün içerisinde antitiroit ilaç tedavisine tekrar başlanır. Uygulamayı takiben hormon seviyeleri her 4 haftada bir takip edilir. Gebelikte ve emzirme durumunda kontrendikedir. RAİ uygulaması sonrası kalıcı hipotiroidi gelişebilir ve ömür boyu replasman tedavisine gerek duyulabilir (32).
- Tiroidektomi: Tiroit bezinin tamamının veya bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Guatr ilişkili bası bulguları olan kişilerde özellikle tercih edilir. Antitiroit tedavi veya RAİ ablasyon tedavisi uygulanamayan hastalarda tiroidektomi yapılır (2,4).

## 2.4. REOLOJİ (AKIŞBİLİM)

Reoloji terimi Türk Dil Kurumunun Bilim ve Sanat Terimleri Sözlüğünde “maddenin akış ve biçim bozulmasını inceleyen bir bilim” olarak tarif edilmiştir (33). Sıvı maddeler için bu; değişik shear stress (kayma şiddeti) seviyeleri altında sergiledikleri akışkanlık davranışlarının incelenmesidir. Katılar için ise şekil değiştirme (deformasyon/deformabilite) anlamına gelir.

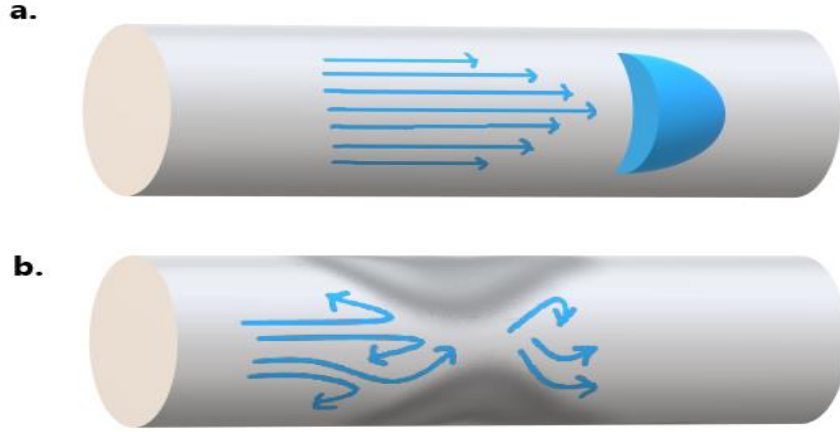
## 2.5. HEMOREOLOJİ

Kanın akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Kan plazmasının, kandaki şekilli elemanların (eritrosit, lökosit ve trombositler) ve bütüncül olarak kanın, mikro ve makro dolaşımdaki akışkanlık özelliklerini inceler. Dokuların kanlanması en iyi şekilde sağlanabilmesi için kanın uygun reolojik özelliklere sahip olması gerekir. Bu şartlar sağlanmadığında özellikle mikro dolaşımın bozulduğu durumlarla karşılaşılabilir.

### 2.5.1. Hemoreoloji ile İlgili Temel Kavramlar

**Viskozite**; akışkanın akmaya karşı gösterdiği direnci ifade eder. Bir sıvı ne kadar viskoz ise akışkanlığı o kadar azdır, akmaya karşı gösterdiği direnç o oranda fazladır. Akışkanların viskozite değerleri konsantrasyon, sıcaklık, moleküler ağırlık gibi faktörlerden etkilenir. Kan sıvısı için de bu etkiler söz konusudur. Hematokritin %40 olduğu durumdaki viskozite değeri 4 cP (centipoise) iken, hematokrit %60 olduğunda tam kan viskozitesi 8 cP olarak ölçülür. Sıcaklık ile kan viskozitesi arasında ise ters ilişki söz konusudur. Sıcaklık artışı ile viskozitede düşüş, sıcaklığın azalması ile de artış olduğu görülür (34,35).

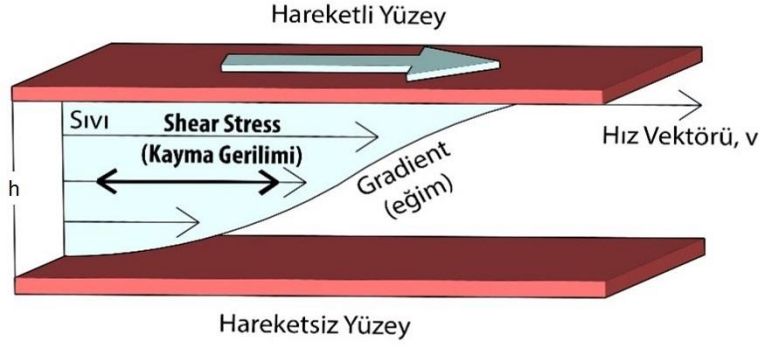
**Laminar akım**; eş merkezli sıvı katmanlarının aynı doğrultuda ve yönde, birbirine paralel şekilde ilerlediği akış durumudur (Şekil 2.5-a). Her bir sıvı katmanının hızı sabittir ve merkeze yakın olan sıvı katmanının hızı periferdeki katmanlara göre daha fazladır. Bunun sebebi sıvının içerisinde ilerlediği yüzey ile temasından kaynaklanan sürtünme kuvveti nedeniyle periferdeki katmanların hız kaybına uğramasıdır. Kan sıvısı damarlar içinde ilerlerken, damar duvarına en yakın olan katmanın hızı, en merkezdeki katmana göre en yavaştır (36).



Şekil 2. 5: Akışkanın silindirik alanda ilerleyişi. a) Laminar akım, b) Türbülan akım

**Türbülan akım;** sıvı katmanlarının farklı yön ve doğrultularda, birbirine paralel olmayan kaotik bir şekilde ilerlediği akış durumudur (Şekil 2.5-b). Kardiyovasküler sistemde türbülant akımın görüldüğü yerlere örnek olarak; basınç farkının belirgin olduğu kalbin odacıkları, damar duvar kalınlığının aterosklerotik alanlar gibi lokal olarak arttığı bölgeler gösterilebilir (37).

**“Shear stress” (kayma gerilimi);** kavramını açıklamak için “*Couette akışı modeli*” (Şekil 2.6) kullanılır. Birbirine paralel iki yüzey ve bunlar arasında kalan akışkan sıvıdan oluşan bir düzende, altta yer alan yüzey hareketsiz kalıp üst yüzey sabit bir hızda hareket ettiği durumda sıvının akış hareketi “*Couette akışı*” olarak adlandırılır. Yüzeyler arasında yer alan ve üstteki yüzeyin hareketi ile akmaya zorlanan sıvı, üst yüzeye bir kuvvet uygular. Bu kuvvet, sıvının yüzeyine paralel şekildedir. Sıvı tarafından hareketli yüzeye uygulanan kuvvetin (F), hareketli tabakanın yüzey alanına (A) bölünmesi ile “shear stress” elde edilir (38).



**Şekil 2. 6:** Couette akış modeli

(h: Yüzeyler arası mesafe, v: Hız vektörü)

(Bu görsel özgün olup Muhammed Tarık Çağlar tarafından çizilmiştir.)

Hemoreolojik açıdan bakacak olursak “shear stress”, kanın damar içerisinde akmakta iken, damar duvarına uyguladığı ve yüzeye paralel olan kuvvetin oluşturduğu gerilimdir. “Shear stress” in sembolü  $\tau$  (tau), birimi  $N/m^2$ ’dir ve bu birim Pascal olarak isimlendirilmiştir. “Shear stress” şu şekilde formülleştirilir (39):  $\tau = \frac{F}{A}$

“**Shear rate**”; kayma hızındaki değişim olarak ifade edilebilir. Couette akışı halinde iken akışkanın “shear rate”i hareket halindeki yüzeyin hızının (v) yüzeyler arası mesafeye (h) bölünmesi ile bulunur. *Couette akışı* sırasında hareketli yüzeye yakın olan sıvı katmanının hızı, hareketsiz yüzeye yakın olan sıvı katmanlarına göre daha fazladır. Hareketsiz yüzeye temas halindeki sıvı katmanı ise durgun halde olacaktır. “Shear rate” sıvı katmanları arasındaki bu hız değişimini ifade eder (Şekil 2.6). Sembolü noktalı gamma ( $\dot{\gamma}$ ), birimi resiprok saniye ( $s^{-1}$ )’dir (40). Şu şekilde formüleştirilir:  $\dot{\gamma} = \frac{v}{h}$

“Shear stress” ve “shear rate” kavramlarının bu sandviç modeli ile hesaplanabilmesi için sıvının laminar şekilde aktığı ve sıvının yüzeylerle temas halinde olduğu varsayılır (38).

Reolojik açıdan incelendiklerinde sıvılar 2 sınıfa ayrılır:

**Newton tipi (Newtonian) sıvılar:** Basıncın ve sıcaklığın sabit olduğu ortamda, su ve yağ gibi sıvıların viskozite ve akışkanlık özellikleri “shear stress” değişiminden etkilenmez. Böyle sıvılara Newton tipi (Newtonian) sıvılar denir. Formülde de görüldüğü

gibi “shear stress” değeri ile Newton tipi akışkanın viskozite değeri doğru orantılı olarak seyredir ( $\tau$ : shear stress,  $\eta$ : viskozite,  $\frac{du}{dx}$ : shear rate).  $\tau = \eta \frac{du}{dx}$

**Newton tipi olmayan (Non-Newtonian) sıvılar:** Sabit basınç ve sıcaklık altında değişen “shear rate” değerlerine göre viskozitesi farklılık gösteren sıvılardır. “Shear rate” arttıkça viskozite de artıyorsa bu akışkan “*shear-thickening*” özelliğe sahiptir. “Shear rate” in artması ile viskozite azalıyorsa “*shear-thinning*” özelliğindedir (38, 39).

Kan, hücresel elemanlar ve plazmadan meydana gelen bir süspansiyon olarak kabul edilir. Kanla taşınan besin maddeleri, artık maddeler, proteinler gibi moleküller plazmada çözülmüş olarak yer alır. Ayrıca kan, “*shear-thinning*” özelliğe sahip “*non-Newtonian*” bir sıvıdır (41). Kanın bu “non-Newtonian” özelliği hücreler ve plazmadan meydana gelen çok fazlı süspansiyon yapısından kaynaklıdır.

Kan plazması ise Newton tipi özelliğindedir. Plazmada bulunan moleküller çözülmüş halde olduklarından süspansiyon özelliği göstermezler. Bu nedenle plazma Newton tipi sıvı davranışı gösterir (38).

**Poiseuille yasası (Hagen-Poiseuille eşitliği):** Bu yasa silindirik tüp içerisindeki akışkanın akımını belirleyen basınç/viskozite oranını etkileyen faktörleri bir formülde toplamıştır. Kanın damarlar içerisindeki akım özellikleri ile ilgili fikir vermesi açısından önem arz eder. Ancak bu formülün uygulanabilmesi için bazı ön kabuller mevcuttur. Bu kapsamda akımın laminar olduğu, sıvının içinde bulunduğu silindirik kabın çapının değişmediği, kabın boyunun çapından fazla olduğu, akışkanın Newton tipi akışkan olduğu kabul edilir. Formüle ( $Q = \frac{\pi}{8} \frac{\Delta P \cdot r^4}{L \cdot \eta}$ ) göre akışkanın akımı (Q), içinde bulunduğu silindirik kabın yarıçapının (r) dördüncü kuvveti ile doğru, silindirin boyu (L) ve akışkanın viskozitesi ( $\eta$ ) ile ters orantılıdır. Yani kanın akımı, damar yarıçapının dördüncü kuvvetiyle doğrusal orantı gösterirken, damar boyu ve kanın viskozitesi ile zıt orantılıdır. Kanın viskozitesindeki bir değişim, damarın iki ucu arasındaki basınç farkına ( $\Delta P$ ) yansır (39).

**Fahreous Etkisi:** Damar çapının küçülmesi ile damar yatağında bulunan kanda eritrosit yoğunluğunun dolayısıyla hematokritin azalması durumu Fahreous Etkisi olarak bilinir. Bunun sebebi damar içerisinde akan kanda eritrositlerin, damar lümenine daha yakın seyretmesidir. Damar duvarına temas eden kısımda, eritrosit yoğunluğu düşük

plazma bulunur. Enine kesitte bakıldığında damarın merkezinde eritrositlerin yoğunluklu olarak bulunduğu görülecektir. Vasküler sistemde geniş çaplı damarlar daha dar çaptaki damarlar ile bağlantı halindedir. Kan dar çaplı olan damara aktığında içerdiği eritrosit yoğunluğu Fahreous Etkisi nedeniyle azalır (42).

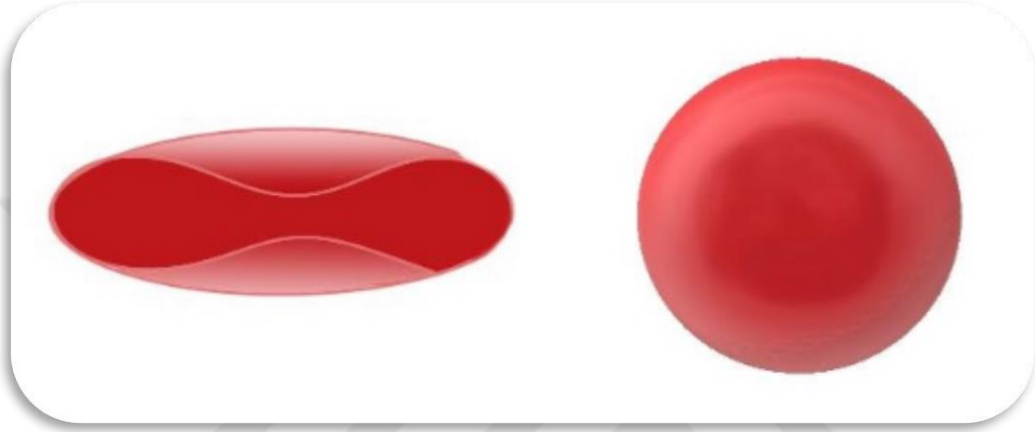
### **2.5.2. Kanın Akışkanlığını Belirleyen Faktörler**

Kanın akışkanlık özelliklerini etkileyen faktörler damar duvarından kaynaklanan etkiler ve kanın fiziksel özelliklerinden köken alan etkiler olarak iki ana başlıkta gruplandırılabilir. Kanın fiziksel özelliklerine bağlı etkiler arasında hematokrit yüzdesi, eritrositlerin esneklik ve agregasyon eğilimlerinden kaynaklanan etkiler, plazma viskozitesi ve tam kan viskozitesi sayılabilir. Bu faktörler çeşitli patogenezlere etkilenebildiği gibi; ortam sıcaklığı, açlık/tokluk durumu, hidrasyon, fiziksel aktivite vb. fizyolojik durumlara bağlı olarak da değişiklik gösterir.

**2.5.2.1. Hematokrit:** Kanda bulunan eritrositlerin tüm kan hacmine oranını ifade eder. Uygun koşullarda santrifüj edilen kan, eritrositler, buffy coat (lökositlerin oluşturduğu katman) ve plazma olarak üç bölüme ayrışır. Eritrositlerin oluşturduğu kolonun tüm kana oranı hematokrit yüzdesini verir. Hematokrit değeri ne kadar yükselirse, kan viskozitesi de o oranda artış gösterir (38). Bu artış, hematokritin %60'tan fazla olduğu durumlarda daha fazladır. Yani doğrusal bir artıştan ziyade logaritmik bir artıştan bahsedilmektedir. Orta ve yüksek shear rate ile bakıldığında, hematokrit değerindeki her bir birim artış kan viskozitesinde %4'lük bir artışa neden olur (38). Dolayısıyla hematokrit değerindeki artış kanın akışkanlık özelliklerini doğrudan etkiler.

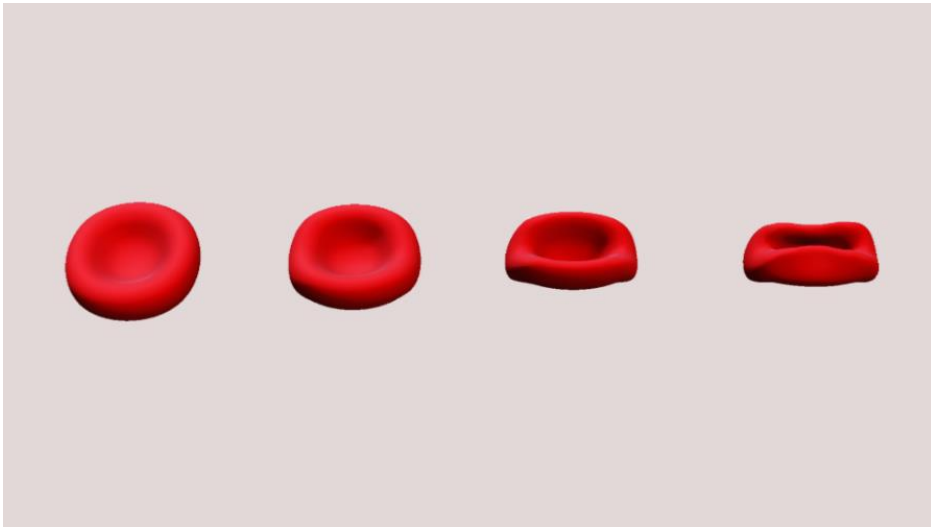
Polisitemi ile seyreden patolojilerde (örneğin: polisitemi vera) viskozite fazla artmış olduğundan dolaşım bozuklukları görülür. Bu hastaların semptomatik tedavisinde, hematokriti düşürmeye yönelik flebotomi yapılır (43).

**2.5.1.2. Eritrositler:** Eritrositler kan sıvısında en fazla sayıda bulunan, esnek bir yapıya sahip olan hücresel elemanlardır. Dolaşıma katılmış eritrositler yaklaşık 8  $\mu\text{m}$  çapında, 2  $\mu\text{m}$  kalınlığında ve bikonkav disk şeklindedir (Şekil 2.7). Küçük çaplı kapiller damarlardan geçerken şekil değiştirerek eğilip bükülme özelliğine sahiptir (Şekil 2.6). Bu sayede kapiller dolaşımında akışın devamlılığını sağlar (43).



**Şekil 2. 7:** Eritrositin enine kesit görünümü ve antero-posterior görünümü

***Eritrositlerin deformabilitesi (ED):*** Deformabilite özelliğini belirleyen başlıca faktörler: eritrositin sitoplazma viskozitesi, membran özellikleri ve eritrositin geometrik yapısal özellikleridir.



**Şekil 2. 8:** Deforme olmuş eritrosit

(Bu görsel özgün olup Rabia Sökütlü tarafından çizilmiştir.)

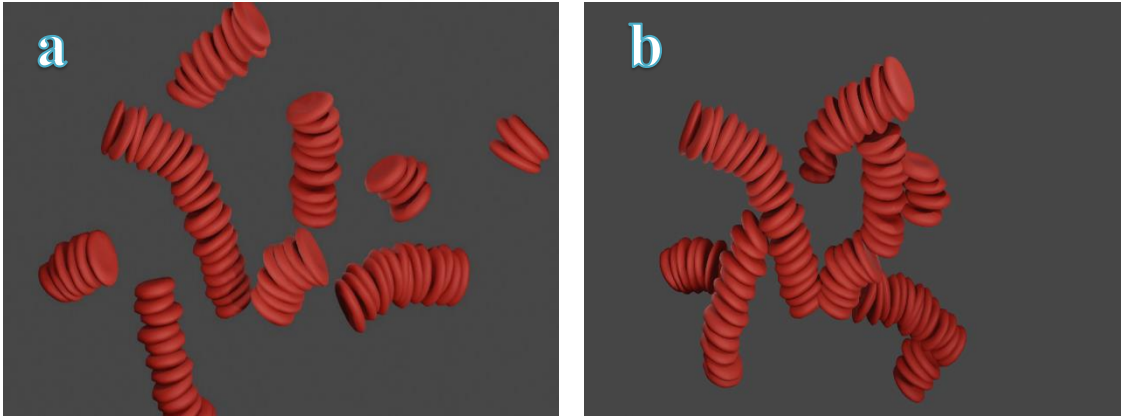
- Eritrosit sitoplazma viskozitesi: Eritrosit internal viskozitesi olarak da bilinir. Eritrosit internal viskozitesini belirleyen başlıca faktör eritrosit hemoglobinin konsantrasyonudur. MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) olarak ifade edilir. MCHC'nin yüksek olduğu yani eritrosit internal viskozitesinin artmış olduğu durumlarda eritrositlerin deformabilite özelliğinin azalmış olduğu söylenir (44).
- Eritrosit membran özellikleri: Mikro dolaşımın efektif olabilmesi için eritrositlerin oldukça esnek ancak aynı zamanda stabil bir membrana sahip olması gerekir. Membran stabilitesi de esnekliği kadar önem arz eder. Gereken ölçüde stabiliteye sahip olmayan eritrositler (herediter sferositoz benzeri eritrosit membran patolojilerinde olduğu gibi) dolaşım esnasında kolaylıkla yıkıma uğrayabilir. Eritrosit membranına optimum stabilite-deformabilite dengesini sağlayan, yapısında bulunan iskelet protein ağını oluşturan proteinler (spektrin, aktin, ankrin, tropomiyozin, protein 4.1 ve 4.9) ve bu proteinlerin birbirleri ile olan etkileşimidir. Membran proteinlerindeki bir defekt varlığında eritrositlerin hem deformabilite hem de stabilitesinin önemli ölçüde azalmış olduğu, hücrelerin kolayca yıkıma uğradığı hemolitik aneminin de eşlik ettiği tablolar görülür (44,45).
- Eritrosit geometrisi ve yapısal özellikleri: Sağlıklı bireylerde, herhangi bir akış hareketi altında değilken eritrositler bikonkav şekillidir. Eritrosit çapı  $\sim 8\mu\text{m}$ , kalınlığı  $\sim 2\mu\text{m}$ , yüzey alanı  $\sim 135\mu\text{m}^2$  ve eritrosit hacmi  $\sim 90\text{ fL}$  olarak ifade edilir. Bu geometrik özellikler akış halinde veya ozmotik basınca bağlı olarak fizyolojik sınırlar içerisinde değişime uğrayabilir ki bu sayede eritrositler esneklik kazanır. Eritrositler bikonkav şekillerinden dolayı belirli bir yüzey alanı/hacim oranına sahiptir (Şekil 2.7). Bu oran sağlıklı eritrositler için 1,5 olarak ifade edilir. Herediter sferositoz, hemolitik anemiler, malarya gibi bazı patolojilerde de görüldüğü gibi yüzey alanı/hacim oranı azaldıkça eritrositler esnekliğini ve deformabilite özelliklerini yitirir (46).

Eritrositlerin deformabilite özelliği dokulara taşınacak oksijen miktarını etkilemesinin yanı sıra eritrositlerin yaşam süresini göstermek bakımından da

önemlidir. Deformabilite özelliğini yitirmiş olan eritrositlerin daha yaşlı olduğu çıkarımında bulunulabilir. Yaşlı eritrositler, deformabilite özelliklerini yitirdikleri için dar çaptaki dalak sinüzoidlerinden geçemeyerek yıkıma uğrar.

Bunun dışında eritrosit deformabilitesi perifer dokularda mikro-sirkülasyonun devamı için oldukça önemlidir. Deformabilitenin bozulduğu bilinen eritrosit membran bozuklukları, enfeksiyonlar, sepsis, metalik sendrom, diabetes mellitus gibi patolojilerde dokulara oksijen taşınmasının da bozulmuş olduğu görülür (47).

**Eritrosit agregasyonu (EA):** Agregasyon, eritrositlerin düşük “shear stress” altında iken yani kan akımının düşük hızda seyrettiği staz durumunda gösterdikleri bir davranıştır. Düşük “shear” altında, rulo (rouleaux) formasyonu adı verilen bir dizi şeklini alarak kümeleşirler. Bu kümelenme birkaç eritrositin bir araya gelmesi ile 2 boyutlu olabildiği gibi ruloların birbirlerine tutunması sonucu 3 boyutlu da gerçekleşebilir (Şekil 2.9.a ve Şekil 2.9.b). Agregasyon geri dönüşü olan bir davranıştır, “shear stress”in artması durumunda eritrositler tekrar serbest hallerine dönerler (11).



**Şekil 2. 9:** a) Rulo şeklinde kümelenen eritrositler b) Üç boyutlu agregat görünümü  
(Bu görsel özgün olup Rabia Sökütlü tarafından çizilmiştir.)

Agregasyon üzerinde etkili olan faktörler arasında eritrositlerin hücresel özelliklerinin yanı sıra plazma kaynaklı faktörler de sayılabilir (48). Plazma içeriğindeki fibrinojen ve von Willebrand faktör, enflamatuvar süreçlerdeki akut faz reaktanlarının oranı eritrositlerin agregasyonu üzerinde etkili olur. Bunların dışında

birçok patolojik durumda da eritrositlerin agregasyon davranışlarının değiştiği görülür (48,49).

Eritrositlerin agregasyon davranışını tanımlamak için iki farklı model öne sürülmüştür: 1) köprüleme modeli, 2) deplezyon modeli.

Köprüleme modeline göre birbirlerine yakın bulunan eritrositlerin yüzeyine tutunan albümin, fibrinojen gibi makromoleküller, disagregasyon güçlerinin önüne geçerek köprü oluşturur ve eritrositlerin kümelenmesini sağlar.

Deplezyon modeline göre ise makromoleküller eritrosit yüzeyinde, ortama oranla daha düşük konsantrasyondadır. Hücre yüzeyinde göreceli deplezyon var olduğu anlamına gelir. Makromoleküllerin bu şekilde eritrosit yüzeyinde seyrek bulunması sonucu bir ozmotik gradyent meydana gelir. Ozmotik gradyent neticesinde hücrelerarası boşlukta sıvı hareketi gerçekleşir. Sıvı hareketi, civarda yakın olan eritrositleri birbirine doğru iter (11,50).

Eritrosit agregasyon mekanizmasını açıklamak üzere öne sürülmüş bu iki model, eritrosit yüzeyindeki makromolekül yoğunluğu hakkında ifade ettikleri öneriler bakımından birbirlerine zıttır. Köprüleme modeli, bu konsantrasyonun fazla olduğundan yola çıkarak oluşturulmuşken, deplezyon modeli tam tersini söyleyerek bu konsantrasyonun düşük olduğunu öne sürer (51).

#### ***Eritrosit Deformabilitesi Ölçüm Yöntemleri:***

- 1) Filtrasyon Modeli: Üzerindeki porların boyutları ve sayısı bilinen bir membrandan eritrositlerin geçiş süresi veya uygulanan basınç-akım ilişkisi üzerine kurulmuş bir yöntemdir. Eritrositlerin “filtrasyon” özelliğini test eder. Filtrasyonun bozulması, deformabilitede bozulmadan kaynaklı olabileceği gibi deformabilite dışı birçok etkene bağlı olarak da değişir.
- 2) Por Transit Analizi: Filtrasyon yöntemine benzer ancak daha gelişmiştir. Tek eritrosit hücresinin, boyutları bilinen silindirik porlardan geçmesi analiz edilir. Eritrositin geçişi esnasında elektriksel iletim kayıt altına alınır. Farklı boyutlarda porlardan geçerken kaydedilen veri üzerinden elde edilen hücre boyutu/por boyutu oranı deformabilitedeki değişimi ifade eder.

- 3) Lazer Difraksiyon Elipsometri (Ektasitometri) Yöntemi: Uygulanan “shear” kuvvetler altında eritrositlerin uzama davranışını inceler. “Shear stress” uygulanan eritrosit süspansiyonuna lazer ışını düşürülür. Eritrositlerin şekil değiştirme oranlarına göre lazerin difraksiyon paterni ortaya çıkar. Bu patern bilgisayardaki yazılım ile analiz edilerek uzama indeksi değeri hesaplanır.
- 4) Mikropipet Aspirasyon Yöntemi: Birkaç farklı aspirasyon tekniği kullanılarak tek bir eritrositin membran elastisitesi, deformabilitesi, şekil geri dönüşüm süresi gibi parametreler ölçülebilir. Tek eritrosit üzerinden bilgi vermesi, ileri derecede teknik yetkinlik gerektirmesi, uygulanmasının çok zaman alması dezavantajlarıdır.
- 5) Mikro-akış Teknikleri: Mikro ve nano düzeyde tekli eritrosit hücrelerin deformabilite özelliğinin ileri teknolojiler (optical traps, stretchers, tweezers) yardımı ile incelenmesi yöntemidir (52).

#### ***Eritrosit Agregasyonu Ölçüm Yöntemleri:***

- 1) Eritrosit Süspansiyonundan Işık Geçişi/Yansıması Ölçülmesi: Numune üzerine düşürülen lazer ışını geçişi (light transmission) agregat varlığında artar. Benzer şekilde lazer ışını yansıması (light reflection) ise agregat varlığında azalır. Lazer ışını yansımalarından yapılan ölçümler ile sillektogram eğrisi çizilir. Sillektogram eğrisinden agregasyona dair çeşitli parametreler elde edilebilir.
- 2) Mikroskopik İnceleme: Video mikroskopi yoluyla eritrositlerin staz halinde ve düşük “shear” altında agregasyon davranışları incelenir. Mikroskopik görüntüde küme oluşturan hücre grupları sayılır. Hacme düşen toplam hücre sayısı/ hücre gruplarının sayısı oranı agregasyona dair bilgi verir.
- 3) Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): Silindirik tüplere yerleştirilen numunelerdeki eritrositlerin çökelme hızının hesaplanmasıdır. 60 dk. süre içerisinde kat edilen mesafe silindirik tüp üzerindeki ölçü işaretlerinden okunur. ESH plazma protein içeriğine bağlı olarak değişir. Plazma proteinlerinin artması agregasyona eğilimi artırır.

- 4) Düşük Shear ile Ölçülen Kan Viskozitesi: 1-5 s<sup>-1</sup> shear rate değeri altında ölçülen kan viskozitesinin artış göstermesi, agregasyonda artış olduğunun belirtisidir. Birçok etkene bağlı olarak değişebilir. Eritrosit deformabilitesindeki minimal azalma düşük “shear” de ölçülen kan viskozitesinde büyük artışlara sebep olabilir. Bu nedenle eritrosit agregasyon özelliklerini bu parametre üzerinden yorumlamak yanıltıcı olabilir.
- 5) Ultrason Yöntemi: Agregasyon davranışı gösteren eritrositlerin ultrason yansıtıcı objeler gibi davranması esasına dayanır. Agregatın büyüklüğü ve agregasyonun yaygınlığı arttıkça ultrason yansıma katsayısı da artar (52).

### 2.5.1.3. Viskozite:

**Plazma viskozitesi (PV):** Kan plazması, kandaki şekilli elemanlar ve hücreler için ortam sağlayan, içerisinde çözülmüş mineraller, plazma proteinleri, vitaminler gibi maddeleri barındıran yapıdır. Plazmanın viskozitesini başlıca olarak içeriğindeki proteinler belirler. Plazma proteinlerinde artışla seyreden multipl miyelom, makroglobulinemi gibi patolojilerde ve enflamatuvar süreçlerde plazma viskozitesinde artış olduğu göze çarpar. Tam tersi düşük fibrinojen veya immünoglobulinlerin olduğu tabloda ise plazma viskozitesinde azalma olduğu görülür (43). Artmış plazma viskozitesi, kan sıvısının vasküler sistemde ilerleyişini zorlaştırır ve mikro-sirkülasyonda tıkanmalara sebep olabilir. Kan plazması Newton tipi akışkan özelliğindedir ve 37°C’de plazma viskozitesi 1,10 - 1,35 cP değerleri arasında ise normal kabul edilir (38).

**Tam kan viskozitesi (TKV):** Kan sıvısı Newton tipi olmayan akışkanlardandır ve viskozitesi düşük “shear rate” seviyelerinde artış gösterir. Bir diğer ifadeyle “shear-thinning” özelliktedir. Tam kan viskozitesi plazma viskozitesindeki artış veya azalmalarla doğru orantılı olarak değişim gösterir. Plazma viskozitesini arttıran her faktör tam kan viskozitesini de artırır. Ancak plazma viskozitesi sabitken de tam kan viskozitesinde değişim görülebilir. Bunun nedeni tam kanın Newton tipi olmayan akışkan özelliklerine sahip olmasıdır. Eritrositlerin deformabilite ve agregasyon özelliklerine bağlı olarak tam kan viskozitesinde değişiklikler görülebilir. Hematokrit değeri de tam kan viskozitesini etkileyen faktörler arasındadır. Vasküler sistemde kan, boyutları denk olmayan damar yapılarından geçerek ilerler. Uygulanan “shear rate” miktarı kılcal damarlarda, çap olarak

daha geniş olan damarlara kıyasla daha fazladır. “Shear rate” in artmasıyla tam kan viskozitesi azalır. Viskoziteyi etkileyen bir diğer faktör de sıcaklıktır. Sıcaklık arttıkça tam kan ve plazma viskozitesinin azaldığı görülür (52).

## 2.6. HİPERTİROİDİ HEMOREOLOJİ İLİŞKİSİ

Tiroit hormonları kardiyovasküler sistemi de içine alan birçok sistemi etkiler. Metabolik hızı arttırmanın yanında atardamar düz kaslarının relaksasyonu ve periferik vasküler sistemde vazodilatasyona neden olurlar (53,54). Bu etkiler sonucunda periferik vasküler dirençte düşüş meydana gelir. Periferik vasküler direncin düşmesi, renal perfüzyonda da azalmaya sebep olur ve Renin-Anjiotensin-Aldostereon sisteminin aktifleşmesi sonucu Na ve sıvı tutulumu ile hipervolemi gerçekleşir (53). Kan hacmindeki bu değişiklik viskozite üzerinden kanın reolojik özelliklerini doğrudan etkiler.

**Tablo 2. 4:** Hipertiroidinin neden olduğu hemodinamik değişiklikler

Hipertiroidide Görülen Bazı Hemodinamik Değişimler	
• Peripheral vazodilatasyon	• Diyastolik gevşemede artış
• Renal perfüzyonda azalma	• Kalp hızında artış
• Periferik dirençte azalma	• Kardiyak debide artış
• Miyokart kontraktilitesinde artma	• Vuruş hacminde (stroke volume) artış

Hemodinamide meydana gelen bu etkiler haricinde hipertiroidi hasta grubunda lipid profilinin, plazma proteinlerinin ve elektrolitlerin konsantrasyonlarının da değiştiği bilinmektedir (55). Bu etkiler de plazma viskozitesini, dolayısıyla tam kan viskozitesini arttırarak hemoreolojik düzensizliklere yol açar.

Tiroit hormonlarının eritrositler üzerinde direk etkileri, eritrositlerde yapısal değişikliklere sebep olarak eritrositlerin agregasyon ve deformabilite özelliklerini olumsuz yönde etkiler.

Bu bilgiler doğrultusunda hipertiroidi hasta grubunda hemoreolojik bozulmaların olabileceği, dolayısıyla doku perfüzyonunun olumsuz yönde etkilenebileceğini söylemek

mümkündür. Periferik dolaşımı etkileyen diyabet, hipertansiyon gibi başka ek hastalıkların da varlığı göz önünde bulundurulursa, hipertiroidi hastalarında hemoreolojinin yakından takip edilmesi daha çok önem kazanacaktır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yürütülmesi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay nr: 2020.02.13-09) (Ek-1). Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir (Proje nr: 2020/038). Kan örnekleri alınmadan önce gönüllülere, yapılacak işlemler ve çalışmanın içeriği ile ilgili gerekli açıklamalar yapılmış ve yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır (Ek-2).

#### 3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ

Çalışmaya alınan gönüllüler şu şekilde gruplandırıldı:

1. Subklinik hipertiroidi grubu: Bu gruba TSH düzeyi baskılı ancak sT3 ve sT4 düzeyleri referans aralıklarında olan ve yeni tanı almış olan 19 kişi dahil edildi. Bu kişilere çalışma boyunca herhangi bir antitiroit tedavi uygulanmadı.
2. Klinik hipertiroidi grubu: Bu gruba TSH düzeyi baskılı, sT3 ve sT4 hormonları yüksek ve klinik olarak hipertiroidi bulguları gösteren 36 kişi dahil edildi. Yeni tanı almış ve antitiroit ilaç kullanmayan bu hastalardan, tedavi başlanmadan önce ve tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra analizler yapıldı.
3. Kontrol grubu: Sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu bu gruba ise, hematolojik veya endokrinolojik herhangi bir hastalığı olmayan ve kronik hastalık anemisi gelişmesine sebep olacak kronik hastalıkları olmayan, herhangi bir ilaç ve sigara kullanmayan 66 sağlıklı birey dahil edildi. Bu hususta sağlıklı gönüllülerin beyanları esas alındı. Grup oluşturulurken yaş ve cinsiyet oranları hipertiroidi grupları ile paralellik göstermesine dikkat edildi. Bu gruptaki gönüllülerin hematokrit, eritrosit deformabilite ve agregasyon değerlerine, tam kan ve plazma viskozite değerlerine ve tam kan sayımı değerlerine bakıldı.

*Dahil edilme kriterleri:*

Çalışmamızın hipertiroidi gruplarına dahil edilen tüm katılımcılar, aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurularak, Mart 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Endokrin kliniklerinden seçildi. Klinik ve subklinik hipertiroidi tanısı ve uygun tedavi

planı poliklinik hekimlerince yapıldı, bu bağlamda tez çalışması kapsamında herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Numuneler alınmadan önce hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Hasta grubuna dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Gönüllü katılımcılar 18-65 yaş arasında olmalıdır.
- Daha önce hipertiroidi tanısı almamış ve antitiroit tedavi kullanmıyor olmalıdır.
- TSH  $<0,35$  mIU/L veya referans aralığın alt sınırının altında olmalıdır.
- Klinik hipertiroidi grubu için Serbest T4  $>1,48$  ng/dL veya referans aralığın üst sınırının üstünde olmalıdır.
- Klinik hipertiroidi grubu için Serbest T3  $>3,71$  pg/mL veya referans aralığın üst sınırının üstünde olmalıdır.
- Hipertiroidi tanısı ve uygun tedavi planı poliklinik uzmanınca yapılmalıdır.
- Hematolojik veya endokrinolojik başka herhangi bir hastalık tanısı almamış veya tedavi görmüyor olmalıdır.

Çalışma kapsamında hastaların tedavi planlarına herhangi bir müdahalede bulunulmadı ve ek bir tedavi uygulanmadı.

### **3.2. NUMUNE TOPLANMASI**

Kan numuneleri klinik hemşiresi tarafından antekübital venden alınıp K2-EDTA'lı tüplerde (1,8 mg/dl K2EDTA, BD Vacutainer) saklanarak en fazla 4 saat içerisinde hemoreoloji ile ilgili analizler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Hemoreoloji Laboratuvarında yapıldı. Hemoreolojiyi ilgilendiren tüm ölçümler 37 °C'de gerçekleştirildi.

### **3.3. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER**

Hasta gruplarına dahil edilen gönüllülerin tam kan sayımı, tiroit fonksiyon testleri ve tiroit ilişkili tanı testleri ve diğer biyokimyasal ölçümler hastanenin rutin laboratuvarında yapıldı.

### 3.4. HEMATOKRİT ÖLÇÜMÜ VE DÜZELTİLMESİ

Eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonu ölçümleri yapılmadan önce, kanın hematokrit değeri belirlenir. Hematokrit değeri %40'ın altında veya üzerinde ise, hastanın plazmasından uygun oranda eksiltme veya ekleme yapılarak %40 seviyesine getirilir. Hematokritin %40'a çekilmesi, hücre sayısının ölçüme getirebileceği etkinin önüne geçmek bakımından önemlidir (56).

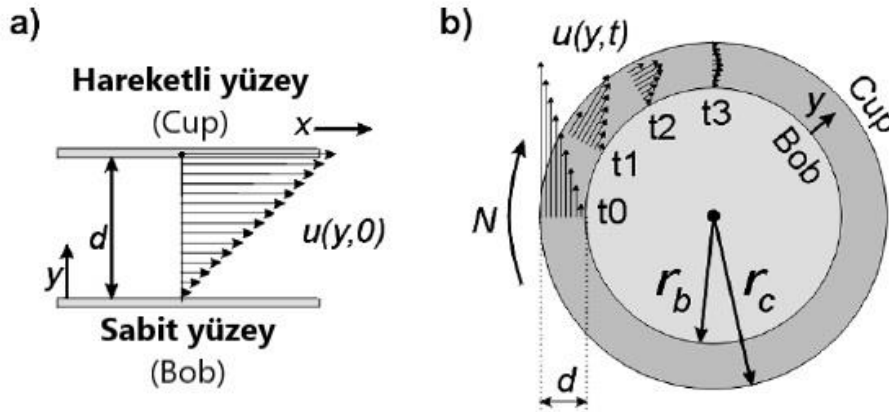
Bu bilgiler ışığında hematokrit düzeltmesi için öncelikle EDTA'lı tüpe alınmış olan kan heparinli mikrohematokrit tüpüne alındı. Bir ucu kapatılarak hematokrit santrifüj cihazına (NT 715, Nüve, Ankara) yerleştirildi. 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra hematokrit cetveli ile yüzde hematokrit değeri ölçüldü ve yüzde olarak kaydedildi.

Bir cc hacimdeki mikrosantrifüj tüpüne alınan kan, mikrosantrifüj cihazında (Daihan Scientific CF-10) 5.000 rpm (1500 g) de 5 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Ayrıca 1 cc'lik mikrosantrifüj tüpünde bekletilen diğer kan örneğine, hematokrit değeri %40'ın üzerinde çıkması durumunda, uygun oranda kendi plazmasından eklendi. Hematokriti %40'ın altında çıkan numuneler tüpte bekletilerek çökeltme yolu ile plazmasının ayrılması sağlandı ve uygun oranda plazma eksiltilerek hematokrit değeri %40'a getirildi. Hematokrit düzeltme işlemi tamamlandıktan sonra, düzeltilmiş numunede tekrar hematokrit ölçümü yapılarak %40'a gelmiş olduğu doğrulandı.

### 3.5. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ ÖLÇÜMÜ

Eritrosit deformabilitesi ölçümü lazerli ektasitometre cihazı (LORRCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) ile yapılmıştır (Şekil 3.2). Cihazın çalışma prensibi daha önce Hardeman ve ark. tarafından detaylıca anlatılmıştır (56). Cihazda numunenin koyulduğu silindirik kap ve bu kabın içerisine oturan ve kapla eş merkezli olan bir diğer silindirik parçadan meydana gelen Couette sistemi mevcuttur (Şekil 3.1). İki silindirik yüzey arasında 0,3mm'lik bir boşluk bulunur ve eritrosit süspansiyonundan boşluğu doldurmaya yetecek kadar miktar şırınga yardımıyla bu boşluğa yerleştirilir. Çapı daha geniş olan dıştaki silindirik yapı, araştırmacının belirlediği hızda döner. Dokuz farklı "shear stress" değeri girilir, bu değerlere uygun şekilde cihaz dönme hızını ayarlar. Böylelikle eritrosit süspansiyonuna bilinen seviyelerde (0,3-30 Pa arasında) "shear stress" uygulanmış olur. "Shear stress"e maruz kalan eritrositler deformabilite özellikleri

sayesinde elipsoide doğru şekil değiştirirler. Bu esnada eritrosit süspansiyonu üzerine lazer ışını düşürülür (Şekil 3.4). Eritrositlerin almış olduğu şekle göre oluşan lazer difraksiyon paterni bir ekran üzerine yansıtılarak kamera ile kaydedilir. Bu elipsoit patern üzerinden uzama indeksi (EI: elongation index) parametresi cihaz tarafından hesaplanır. Uzama indeksi (EI) eritrositlerin meydana getirdiği şeklin kısa ve uzun akslarının farkının bunların toplamına oranı ile formüle edilir, buna göre:  $EI = \frac{l-s}{l+s}$  (l: uzun aks, s: kısa aks)



**Şekil 3. 1:** Lorrca ektasitometre cihazının Couette sistemi.

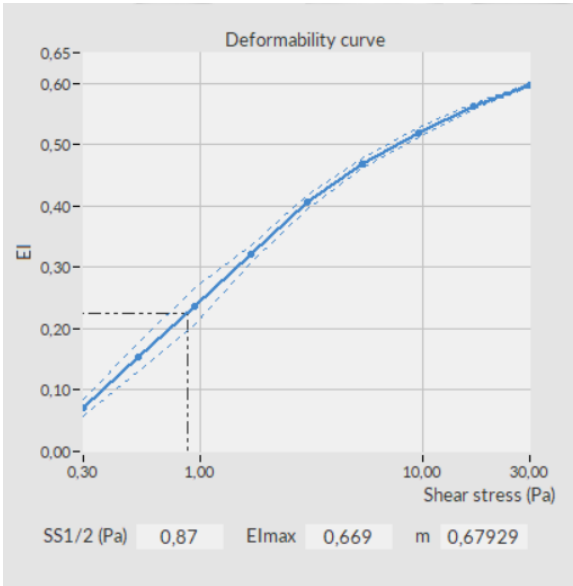
a) Hareketli yüzey (cup) belirli bir hızda, x yönünde dönme hareketi yapar. Bu hareket nedeniyle yüzeyler arasında kalan numuneye bilinen bir shear rate uygulanmış olur. d mesafesi 0,3mm'dir. b) Agregasyon ölçümü sırasında dönme hareketi aniden durdurulur ( $t_0$  anında). Numunenin eylemsizlik davranışı nedeniyle akış hızı giderek azalır ( $t_1, t_2$ ) ve staz durumuna ( $t_3$ ) geçilir.

“Syllectometry: The effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation” başlıklı yayından alınarak Türkçeleştirilmiştir (57),(Ek-3).



**Şekil 3. 2:** Lazerli ektasitometre cihazı  
*SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Hemoreoloji Araştırma Laboratuvarında çekilmiştir.*

Cihaz 0,3-30 Pa arasındaki shear stress altında eritrosit deformabilitesini uzama indeksi olarak hesaplar ve EI-Shear Stress grafiğini çizer (Şekil 3.3).



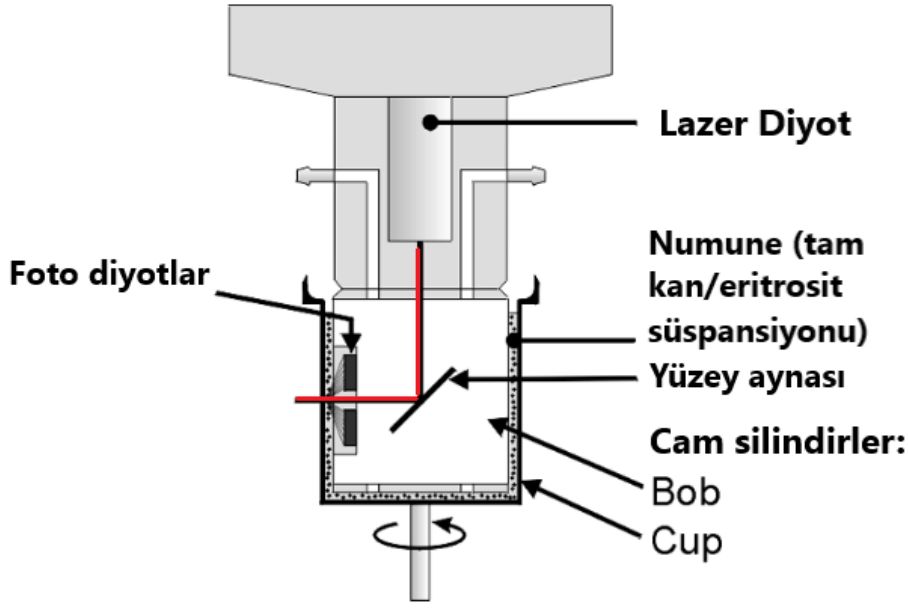
**Şekil 3. 3:** Deformabilite eğrisi (EI-Shear stress)

Uzama İndeksinin yanı sıra önemli olan bir diğer parametre uzama indeksinin maksimum değerinin ( $EI_{max}$ ) yarısı kadar şekil değişikliğine neden olan “shear stress” değeridir.  $SS^{1/2}$  olarak ifade edilir.  $SS^{1/2}$  parametresi, Linea Weaver-Burke analizi uygulanarak hesaplanır.  $SS^{1/2}$  değerinin azalması ve maksimum uzama indeksi ( $EI_{max}$ ) değerinin artması eritrosit deformabilitesinde artış olduğunu gösterir (58).

Bahsedilen bu prensibe göre eritrosit deformabilitesi ölçümünü gerçekleştirmek için hastadan alınan kanın önce hematokriti %40 oranına düzeltildi. Daha sonra 25 mikrolitresi alınarak, viskozitesi ~30 mPa olan 5 ml PVP solüsyonu (%4 polivinilpirolidon solüsyonu, Sigma PVP-360; MW 360kD, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) ile homojen hale gelinceye dek karıştırıldı. Oluşan bu süspansiyondan yaklaşık olarak 1 ml alınarak, cihazdaki Couette sistemine yerleştirildi. Dokuz farklı “shear stress” (0,3; 0,53; 0,95; 1,69; 3; 5,33; 9,49; 16,87; 30) değeri altında ve 37 °C sıcaklıkta EI değerleri ölçüldü. Ölçüm sonucunda elde edilen EI,  $EI_{max}$  ve  $SS^{1/2}$  değerleri kaydedildi.

### **3.6. ERİTROSİT AGREGASYON ÖLÇÜMÜ**

Numunelerin eritrosit agregasyon özelliği de lazerli ektasitometre cihazı (LORRCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) ile değerlendirildi. Agregasyon ölçümünün prensibi daha önce bahsedildiği şekildedir (56,57). Bu ölçüm için dilüe edilmemiş tam kan kullanılır. Kanda bulunan  $HbO_2$  (oksihemoglobin) miktarı, agregasyon parametrelerini etkileyeceği için tüm numunelere ölçüm öncesi oksijenizasyon işlemi rutin olarak uygulanır (56). Oksijenizasyon işlemi için tam kan numunesi, hacminin en az 10 katı kadar hacme sahip olan bir tüpte (havadaki oksijen ile temas etmesi için) 10 dakika süre ile bekletilir. Bu süre içinde numune yavaşça alt üst edilerek oksijenle teması sağlanır.



**Şekil 3. 4:** Lorrca cihazı deney düzeneği

*Agregasyon ölçümü için, shear kuvvetlere maruz bırakılan tam kan numunesi üzerine lazer ışını düşürülür. Lazer gerisaçılımı (back scatter) foto diyotlar tarafından kaydedilir. Agregasyonun fazla olduğu numunede lazer gerisaçılımı daha düşük olur.*

*“Syllectometry: The effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation” başlıklı yayından alınarak Türkçeleştirilmiştir (57),(Ek-3).*

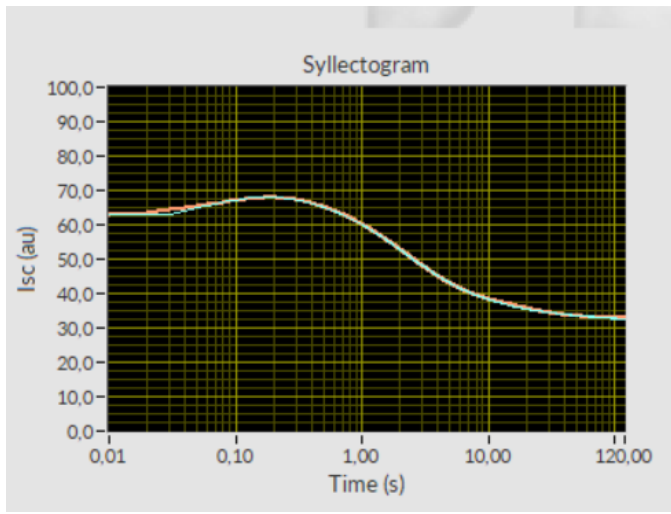
Oksijenizasyon sonrası, cihazda bulunan Couette sistemine koyulan tam kan numunesi öncelikle 5 saniye süre ile yüksek “shear rate”e (değeri:  $500 \text{ s}^{-1}$ ) maruz bırakılır. Bu süre ve “shear rate” değeri araştırmacı tarafından değiştirilebilir. Bu sayede eritrositlerin disagregasyon davranışı göstermesi beklenir. Daha sonra hız aniden kesilir ve “shear rate” sıfırlanır, staz durumu simülasyonu sağlanmış olur. Bu andan itibaren eritrositler kümelenmeye başlar ve agregasyon gözlenir. Numune üzerine tutulan lazer ışınının geri saçılımı (back scatter) üzerinden agregasyon-disagregasyonun büyüklüğü hesaplanır. Bu hesap, kümelenmiş eritrositlerden daha az oranda lazer ışını geri saçılımı olması esasına dayanır (57). Agregasyon analizi yapılırken değerlendirilen parametreler şunlardır:

Agregasyon indeksi (AI) (%): Staz durumunda eritrositlerin agregasyon yüzdesi,

Agregasyon amplitüdü (AMP) (au): Agregasyon sinyalinde meydana gelen total değişim,

Agregasyon yarı zamanı ( $t_{1/2}$ ) (sn): Agregasyon sinyalinde maksimum değişimin yarısına inilmesi için gereken süre.

Aynı zamanda cihaz tarafından otomatik olarak sillektogram grafiği (lazerin geri saçılım yoğunluğu-zaman grafiği) çizilir (Şekil 3.5).



Şekil 3. 5: Sillektogram eğrisi

Bahsedilen prensibe göre eritrosit agregasyonu ölçümü yapmak için hematokriti otolog plazma ile %40 oranında düzeltilmiş olan yaklaşık 1 ml tam kan numunesi ölçüm öncesi oksijenize edildi. Daha sonra bu numuneden ~900 µl alınarak cihaza ölçüm için yerleştirildi. Ölçüm 37 °C'de gerçekleştirildikten sonra AI, AMP ve  $t_{1/2}$  parametrelerinin değerleri kaydedildi.

### 3.6.1. Sillektogram

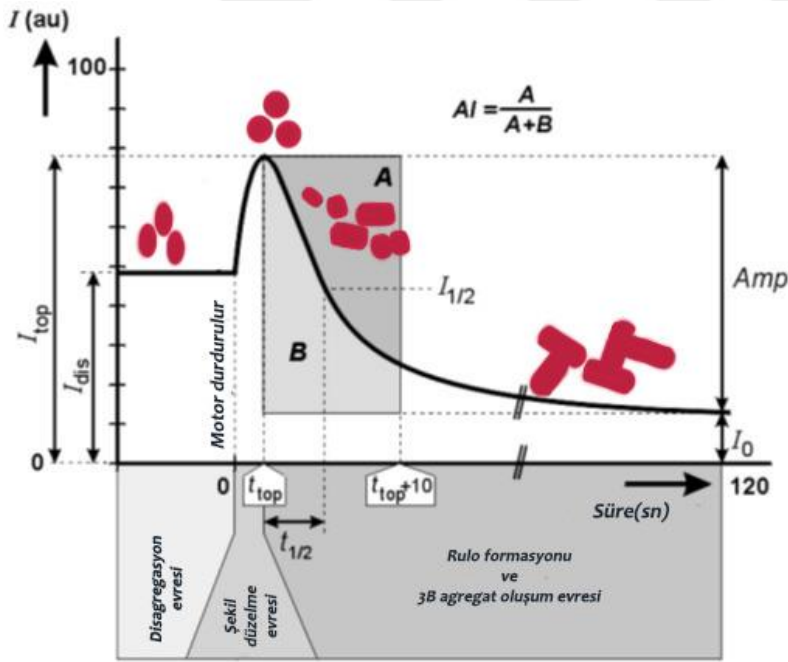
Şekil 3.6'da belirtildiği gibi, sillektogram eğrisinde 4 kısım görülür:

1) Ölçümün başlangıcındaki plato safhası: Eritrositlerin yüksek “shear rate” e maruz bırakılarak disagrege oldukları ve akış ile paralel şekilde uzama hareketi gösterdikleri kısımdır. Bu aşamada kaydedilen ışık yoğunluğu elongasyon durumuyla, dolayısıyla da uygulanan “shear rate” ile orantılıdır.

2) Şekil düzelmeleri safhası: Bu safhada ani durma eylemi sonucu, uygulanan yüksek shear rate tamamen kesilir. “Shear” kuvvetinin etkisinden çıkan eritrositler doğal bikonkav geometrilerine geri döner. Bu safhada ışık geri saçılımında eksponansiyel bir artış olduğu görülür.

3) Agregasyon safhası: Bu safhada şekil düzelmeleri safhası sonrasında eksternal kuvvetlerin etkisinden çıkan eritrositler kümelenmeye başlar. Rulo formasyonu denilen, eritrositlerin yan yana dizilimi gerçekleşir. Rulo oluşumu arttıkça lazer ışığının geri saçılımı eksponansiyel olarak azalır. Bu süreç normal durumlarda yaklaşık olarak 1-3 sn kadar sürer.

4) Üç boyutlu agregat oluşumu: Bu safhada oluşan rulo yapıların uç uca tutunması sonucu üç boyutlu agregatlar meydana gelir. Bu süreç daha yavaş ilerler ve sağlıklı bir insanda yaklaşık olarak 10-25 sn sürer.



**Şekil 3. 6:** Sillektogram eğrisi, agregasyon parametreleri

“Syllectometry: The effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation” başlıklı yayından alınarak Türkçeleştirilmiştir (57),(Ek-3).

Eritrosit agregasyonu değerlendirilirken bakılan parametreler (AMP, AI ve  $t_{1/2}$ ) sillektogram eğrisinden elde edilir. Buna göre AMP; şekil düzelme safhasının pik noktası ile üç boyutlu agregat oluşumunun sona erdiği nokta arasındaki mesafeyi, agregasyon genişliğini ifade eder. AI (agregasyon indeksi) grafikte belirtilen A alanının A ve B alanlarının toplamına bölünmesi ile elde edilir. Agregasyon genişliğini ve agregasyonun kinetiğini ifade eder.  $t_{1/2}$  parametresi, ulaşılan pik noktasının amplitüdün yarısına ( $I_{1/2}$ ) inmesi için gereken zamanı belirtir.

### 3.7. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ ÖLÇÜMÜ

Viskozite ölçümleri rotasyonel viskozimetre (Brookfield DV-III, Brookfield, Middleboro, MA, USA) cihazı ile yapılmıştır.

Cihazda numunenin koyulduğu silindirik hazne ve bunun içerisine yerleşen silindirik hazne ile eş merkezli olan bir disk (cone-plate mekanizması) bulunur. Bu disk dönme hareketi yapar. Bu dönme hareketi sonucu, diskin bağlı bulunduğu yaylı mekanizma da hareketlenir. Kan numunesinin gösterdiği direnç sebebiyle yaylı sistemde bir tork meydana gelir. Viskozite ölçümü, kanın meydana getirdiği bu torca bağlı olarak ölçülür. Tork sürtünme ile, dolayısıyla viskoziteyle orantılıdır (52). Araştırmacının belirlediği sıcaklık ve “shear rate” değerlerine maruz bırakılan numunenin oluşturduğu tork değeri ve viskozite değeri cihaz tarafından hesaplanır ve shear rate-zaman, tork-zaman, shear rate-viskozite, shear stress-viskozite grafikleri cihaz tarafından otomatik olarak hazırlanır.



**Şekil 3. 7:** Cone-plate viskozimetre cihazı  
*SBÜ Hemoreoloji Laboratuvarında çekilmiştir.*

Bu prensibe göre, sıcaklık 37 °C derecede sabitlenmişken 550 µl tam kan numunesi dört basamaklı ölçüm ayarı ile sırasıyla 75; 150; 300; 450 s<sup>-1</sup> değerlerinde “shear rate” e maruz bırakıldı. Tam kan, Newton tipi akışkan özelliğinde olup uygulanan “shear rate” seviyesine göre viskozitesi değişiklik gösterir. Ancak çok yüksek “shear rate” seviyesine çıktığında viskozitesi “shear rate” ten etkilenmemeye başlar (38). Bu nedenle 75-450 s<sup>-1</sup> arasında “shear rate” değerleri tercih edildi. Elde edilen viskozite verileri cP (centipoise) olarak kaydedildi. Plazma viskozitesi ölçümü için, öncelikle santrifüj yöntemi ile uygun miktarda tam kan, plazmasından ayrıldı. Ayrılan plazmadan 550 µl cihaza yerleştirildi, plazma Newton-tipi akışkan olduğu için 450 s<sup>-1</sup> “shear rate” te tek basamaklı viskozite ölçümü yapıldı ve sonuçlar cP (centipoise) olarak kaydedildi. Ölçümlerde 40 cp disk kullanıldı.

### **3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programından faydalandı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak kaydedildi. Normallik analizi Shapiro-Wilks testi ve histogram grafikleri ile yapıldıktan sonra normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız grupların

kıyaslanmasında ANOVA testini takiben post-hoc Tukey testi, klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerinin kıyaslanmasında eşli örnekler için t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için bağımsız grupların kıyaslanmasında Kruskal-Wallis-H testini takiben post-hoc Tamhane testi, klinik hipertiroidinin tedavi öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılığa çift yönlü olarak bakıldı. P değeri <0,05 olarak elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman testleri ile yapılarak agregasyon, deformabilite, viskozite ve tam kan sayımı parametrelerinin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

Yeni tanı almış ve antitiroit ilaç kullanmayan klinik hipertiroidi hastalarından, tedavi başlanmadan önce ve tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra kan numuneleri alınarak hemoreolojik, hematolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı. Subklinik hipertiroidi grubuna ise yeni tanı alan subklinik hipertiroidi hastaları dahil edildi ve bu gruptaki hastalar tedavi almayacağı için tanı koyulduğu sırada olmak üzere yalnızca bir defa kan alınarak hemoreolojik, hematolojik, biyokimyasal ve hormonal değerlerine bakıldı. Bununla beraber, kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı bireylerden kan alınarak hemoreolojik ölçümler yapıldı ve tam kan sayımı parametrelerine bakıldı. Sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

### 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmanın hasta grubuna, dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak 36'sı klinik hipertiroidi grubuna, 19'u subklinik hipertiroidi grubuna uygun olmak üzere 55 kişi dahil edildi. Klinik hipertiroidi grubuna dahil edilen hastaların 30'undan tedavi sonrasında tekrar kan alındı. Kadın/erkek oranı klinik hipertiroidi grubu için 19/17 iken subklinik hipertiroidi grubunda ise 14/5 olarak tespit edildi. Gruplardaki yaş ortalaması klinik ve subklinik hipertiroidi grupları için sırasıyla  $41,97 \pm 14,84$  ve  $41,73 \pm 13,73$  idi. Kontrol grubuna ise 66 sağlıklı birey dahil edildi. Kadın/Erkek oranı 39/27 ve yaş ortalaması  $37,68 \pm 10,82$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunun demografik verilerinin hasta grubu ile uyum göstermesine dikkat edildi. Grupların demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 1:** Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun demografik verileri

Demografik Veriler	Klinik Hipertiroidi Grubu (n=36)	Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=66)
Yaş ortalaması	$41,97 \pm 14,84$	$41,73 \pm 13,73$	$37,68 \pm 10,82$
En küçük-En büyük	21-65	23-62	20-58
Kadın/Erkek oranı	19/17	14/5	39/27

## 4.2. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR

### 4.2.1. Hematolojik Bulgular

Tablo 4.2’de tam kan sayımı parametrelerinin referans aralığı ve grupların tam kan sayımı değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4. 1:** Grupların tam kan sayımı değerleri

Tam Kan Sayımı (Referans Aralığı)	Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)	Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=30)	p Değeri
<b>RBC</b> (3,5-5 x 10 <sup>6</sup> $\mu$ L)	5,29 $\pm$ 1,24	5,53 $\pm$ 3,29	4,905 $\pm$ 0,625	p <sub>1</sub> : 0,794 p <sub>2</sub> : 0,977 p <sub>3</sub> : 0,977
<b>Hemoglobin</b> (11-15 gr/dL)	13,4 $\pm$ 2,24	15,53 $\pm$ 10,54	14,46 $\pm$ 1,87	p <sub>1</sub> : 0,854 p <sub>2</sub> : 0,950 p <sub>3</sub> : 0,569
<b>Hematokrit</b> (%36-47)	41,57 $\pm$ 5,82	42,78 $\pm$ 18,04	43,66 $\pm$ 5,89	p <sub>1</sub> : 0,818 p <sub>2</sub> : 0,946 p <sub>3</sub> : 0,946
<b>MCV</b> (80-100 fL)	83,2 $\pm$ 10,48	77,71 $\pm$ 18,1	88,93 $\pm$ 2,95	p <sub>1</sub> : 0,165 p <sub>2</sub> : 0,689 p <sub>3</sub> : 0,355
<b>MCH</b> (27-34 pg)	27,66 $\pm$ 3,35	27,78 $\pm$ 3,41	29,48 $\pm$ 0,79	p <sub>1</sub> : 0,083 p <sub>2</sub> : 0,999 p <sub>3</sub> : 0,488
<b>MCHC</b> (30-36 gr/dL)	33,05 $\pm$ 1,42	32,78 $\pm$ 1,15	32,12 $\pm$ 1,29	p <sub>1</sub> : 0,402 p <sub>2</sub> : 0,881 p <sub>3</sub> : 0,232
<b>RDW</b> (% 11-16)	13,466 $\pm$ 1,52	14,67 $\pm$ 4,27	13,25 $\pm$ 0,56	p <sub>1</sub> : 0,727 p <sub>2</sub> : 0,261 p <sub>3</sub> : 0,663
<b>RDW-SD</b> (35-56 fL)	38,80 $\pm$ 2,55	42,83 $\pm$ 12,02	40,86 $\pm$ 2,08	p <sub>1</sub> : 0,269 p <sub>2</sub> : 0,196 p <sub>3</sub> : 0,923
<b>Platelet</b> (100-400 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L)	282,14 $\pm$ 80,9	270 $\pm$ 77,49	240,67 $\pm$ 25,03	p <sub>1</sub> : 0,928 p <sub>2</sub> : 0,993 p <sub>3</sub> : 0,854
<b>WBC</b> (4-10 x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L)	7,304 $\pm$ 1,76	7,949 $\pm$ 1,87	6,025 $\pm$ 1,154	p <sub>1</sub> : 0,899 p <sub>2</sub> : 0,306 p <sub>3</sub> : 0,547

(RBC: red blood cell, eritrosit sayısı, MCV: mean corpuscular volume, ortalama eritrosit hacmi, MCH: mean corpuscular hemoglobin, ortalama hücre hemoglobin miktarı, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu, RDW: red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği, WBC: white blood cell, lökosit sayısı p<sub>1</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile kontrol grubunun karşılaştırması, p<sub>2</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile subklinik hipertiroidi grubunun verilerinin kıyaslanması. p<sub>3</sub>: Subklinik hipertiroidi grubunun verileri ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması.)

#### 4.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Hipertiroidi tanısının konulması için değerlendirilen tiroit fonksiyon testleri ile etioloji araştırılması sırasında bakılan diğer parametreler Tablo 4.3'te sunulmuştur.

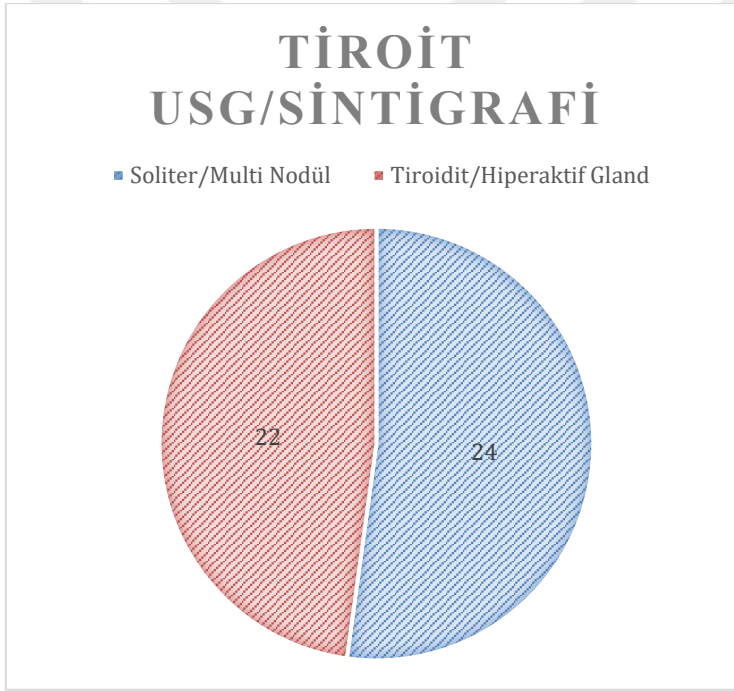
**Tablo 4. 2:** Grupların tiroit ilişkili testleri

Tiroit Fonksiyon Testleri (Referans Aralığı)	Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)	Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=30)
<b>TSH</b> (0,35- 4,94uIU/mL)	0,049 ± 0,085	0,057 ± 0,09	1,702 ± 0,555
<b>Serbest T<sub>4</sub></b> (0,7- 1,48 ng/dL)	1,575 ± 0,719	1,168 ± 0,218	1,09 ± 0,16
<b>Serbest T<sub>3</sub></b> (1,71- 3,71 pg/mL)	8,459 ± 7,431	3,52 ± 0,869	-
<b>Anti TPO</b> (<5,60 IU/mL)	28,578 ± 43,852	33,598 ± 62,35	-
<b>TSI</b> (0,00- 14,00 U/L)	19,122 ± 23,459	4,02 ± 1,52	-
<b>TRAb</b> (<1,5 IU/L)	1,968 ± 2,713	0,5 ± 0,408	-
<b>Anti-tiroglobulin</b> (<4,1 IU/mL)	20,078 ± 40,745	41,13 ± 68,86	-

(TSH: tiroit stimulan hormon, Anti TPO: antitiroit peroksidaz antikoru, TSI: tiroit stimule edici globulin, TRAb: TSH reseptörü antikoru)

### 4.2.3. Görüntüleme Tetkikleri

Hasta grubuna dahil edilen gönüllülerde bakılan tiroit usg ve tiroit sintigrafisi tetkiklerinden elde edilen bulgular Şekil 4.1'deki gibi gruplandırılmıştır. Buna göre yapılan sintigrafi ve usg görüntüleme raporlarında 22 hastada soliter veya çok sayıda nodül olduğu, 24 hastanın nodülsüz tiroidit veya nodülsüz hiperaktivite ile uyumlu bulgular gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her hasta için görüntüleme yapılmamıştır.



Şekil 4. 1: Görüntüleme tetkiklerinden elde edilen bulgular

## 4.3. HEMOREOLOJİK BULGULAR

### 4.3.1. Eritrosit Deformabilitesi Bulguları

Hipertiroidi gruplarına ve kontrol grubuna ait dokuz farklı "shear stress" değeri (0,3; 0,53; 0,95; 1,69; 3; 5,33; 9,49; 6,87; 30) ile ölçülen Uzama İndeksi (EI) verileri Tablo 4.4'te verildiği gibidir. Uygulanan "shear stress" değeri arttıkça hasta gruplarının

uzama indeksi kontrol grubunun gerisinde kalmıştır. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4. 3:** Grupların Uzama İndeksi (EI) değerleri

Uygulanan “Shear Stress” (Pa)	Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)	Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=66)	p Değeri
<b>0,3</b>	0,0536 ± 0,0246	0,0605 ± 0,027	0,0466 ± 0,019	p <sub>1</sub> : 0,680 p <sub>2</sub> : 0,741 p <sub>3</sub> : 0,281
<b>0,53</b>	0,122 ± 0,025	0,130 ± 0,027	0,119 ± 0,023	p <sub>1</sub> : 0,960 p <sub>2</sub> : 0,670 p <sub>3</sub> : 0,526
<b>0,95</b>	0,206 ± 0,026	0,215 ± 0,027	0,205 ± 0,024	p <sub>1</sub> : 0,995 p <sub>2</sub> : 0,584 p <sub>3</sub> : 0,594
<b>1,69</b>	0,293 ± 0,025	0,301 ± 0,026	0,295 ± 0,021	p <sub>1</sub> : 0,997 p <sub>2</sub> : 0,691 p <sub>3</sub> : 0,857
<b>3</b>	0,389 ± 0,021	0,395 ± 0,024	0,393 ± 0,016	p <sub>1</sub> : 0,852 p <sub>2</sub> : 0,729 p <sub>3</sub> : 0,990
<b>5,33</b>	0,465 ± 0,017	0,470 ± 0,021	0,472 ± 0,014	p <sub>1</sub> : 0,486 p <sub>2</sub> : 0,838 p <sub>3</sub> : 0,979
<b>9,49</b>	0,528 ± 0,013	0,531 ± 0,016	0,532 ± 0,014	p <sub>1</sub> : 0,773 p <sub>2</sub> : 0,889 p <sub>3</sub> : 0,997
<b>16,87</b>	0,572 ± 0,012	0,575 ± 0,014	0,575 ± 0,013	p <sub>1</sub> : 0,882 p <sub>2</sub> : 0,893 p <sub>3</sub> : 0,999
<b>30</b>	0,605 ± 0,011	0,607 ± 0,012	0,608 ± 0,012	p <sub>1</sub> : 0,832 p <sub>2</sub> : 0,918 p <sub>3</sub> : 0,994

(p<sub>1</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile kontrol grubunun karşılaştırması, p<sub>2</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile subklinik hipertiroidi grubunun verilerinin kıyaslanması. p<sub>3</sub>: Subklinik hipertiroidi grubunun verileri ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması.)

Klinik hipertiroidi grubuna dahil edilen hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinin dokuz farklı “shear stress” (0,3-30 Pa) değerine maruz bırakılarak hesaplanan eritrosit Uzama Endeksi (EI) verileri Tablo 4.5’te ortalama ± standart sapma

olarak verilmiştir. En düşük “shear stress” seviyesinde ölçülen uzama indeksi tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. Diğer “shear stress” değerlerinde ölçülen uzama indeksi verileri, tedavi sonrasında anlamlı farklılık oluşmadığını göstermektedir.

**Tablo 4. 4:** Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası farklı “shear stress” seviyelerine maruz bırakılan eritrositlerin Uzama İndeksi (EI) değerleri

Uygulanan Shear Stress değeri (Pa)	Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=30)	Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Sonrası) (n=30)	p Değeri
<b>0,3</b>	0,053 ± 0,026	0,060 ± 0,024	<b>p<sub>4</sub>: 0,032</b>
<b>0,53</b>	0,123 ± 0,025	0,128 ± 0,027	p <sub>4</sub> : 0,130
<b>0,95</b>	0,208 ± 0,024	0,213 ± 0,028	p <sub>4</sub> : 0,117
<b>1,69</b>	0,295 ± 0,023	0,298 ± 0,026	p <sub>4</sub> : 0,212
<b>3</b>	0,39 ± 0,019	0,393 ± 0,022	p <sub>4</sub> : 0,147
<b>5,33</b>	0,465 ± 0,016	0,469 ± 0,018	p <sub>4</sub> : 0,141
<b>9,49</b>	0,528 ± 0,014	0,529 ± 0,014	p <sub>4</sub> : 0,409
<b>16,87</b>	0,572 ± 0,012	0,573 ± 0,010	p <sub>4</sub> : 0,639
<b>30</b>	0,604 ± 0,011	0,605 ± 0,009	p <sub>4</sub> : 0,569

(p<sub>4</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile tedavi sonrası verilerinin karşılaştırması, p değerleri t test sonucuna göre yazılmıştır.)

Tablo 4.6’da grupların hematokrit verileri yanı sıra farklı “shear stress” değeri ile ölçülen Uzama İndeksi (EI) verilerinden hesaplanan Maksimum Uzama Endeksi (EI<sub>max</sub>) ve maksimum uzama indeksinin yarısına erişilmesi için uygulanması gereken “shear stress” miktarı olan SS<sub>1/2</sub> değerleri gösterilmiştir. Buna göre hasta gruplarının EI<sub>max</sub> değerleri kontrol grubuna göre azalmışken, SS<sub>1/2</sub> değerleri artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik hipertiroidi grubunun hematokrit değeri kontrol grubuna göre artış gösterirken subklinik hipertiroidi

grubunun hematokrit değeri kontrol grubuna göre azalmıştır. Bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Klinik hipertiroidi grubunun, subklinik hipertiroidi grubuna göre hematokrit değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,049$ ).

**Tablo 4. 5:** Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun eritrosit deformabilitesi değerleri.

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)</b>	<b>Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=66)</b>	<b>p Değeri</b>
Hct	42,23 ± 4,059	39,68 ± 4,46	40,59 ± 3,997	p <sub>1</sub> : 0,083 <b>p<sub>2</sub>: 0,049</b> p <sub>3</sub> : 0,677
EI <sub>max</sub>	0,6615 ± 0,013	0,6658 ± 0,015	0,659 ± 0,013	p <sub>1</sub> : 0,803 p <sub>2</sub> : 0,499 p <sub>3</sub> : 0,207
SS <sub>1/2</sub>	1,475 ± 0,389	1,413 ± 0,355	1,318 ± 0,293	p <sub>1</sub> : 0,110* p <sub>2</sub> : 0,911* p <sub>3</sub> : 0,657*

(Hct: Hematokrit, EI<sub>max</sub>: Maksimum Uzama İndeksi, SS<sub>1/2</sub>: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri, P<sub>1</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile kontrol grubunun karşılaştırması, P<sub>2</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile subklinik hipertiroidi grubunun verilerinin kıyaslanması. P<sub>3</sub>: Subklinik hipertiroidi grubunun verileri ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması. \*: Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.)

Klinik hipertiroidi grubuna dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan deformabilite parametreleri (EI<sub>max</sub>, SS<sub>1/2</sub>) ve hematokrit değerleri Tablo 4.7’de gösterildiği gibidir. EI<sub>max</sub> değerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir azalma olduğu görülmektedir ( $p=0,045$ ). SS<sub>1/2</sub> değeri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış göstermiştir. Bu değişimler eritrosit deformabilitesinde tedavi sonrasında azalma olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Hematokrit değerinin tedaviyi takiben istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir ( $p=0,042$ ). Hematokrit artışı da hemoreoloji parametrelerini dolaylı yoldan etkilemektedir.

**Tablo 4. 6:** Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası eritrosit deformabilitesi değerleri.

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=30)</b>	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Sonrası) (n=30)</b>	<b>p Değeri</b>
Hct	42,43 ± 4,256	43,40 ± 4,530	<b>p<sub>4</sub>: 0,042</b>
EI <sub>max</sub>	0,664 ± 0,0141	0,657 ± 0,0122	<b>p<sub>4</sub>: 0,045</b>
SS <sub>1/2</sub>	1,44 ± 0,321	1,525 ± 0,377	p <sub>4</sub> : 0,232*

(Hct: Hematokrit, EI<sub>max</sub>: Maksimum Uzama İndeksi, SS<sub>1/2</sub>: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri, P<sub>4</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile tedavi sonrası verilerinin karşılaştırması. Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir.)

#### **4.3.2. Eritrosit Agregasyon Bulguları**

Hasta grupları ile kontrol grubunda bakılmış olan eritrosit agregasyonu parametreleri (AMP, AI, t<sub>1/2</sub>) Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Bütün parametrelerde hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. AMP parametresinin hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<sub>1</sub>=0,001, p<sub>3</sub>=0,001). Hasta gruplarında AI parametresi kontrol grubuna nispetle istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir (p<sub>1</sub>=0,001, p<sub>3</sub>=0,001). t<sub>1/2</sub> değerlerinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre gösterdiği azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<sub>1</sub>=0,001, p<sub>3</sub>=0,001). Klinik ve subklinik hipertiroidi grupları kıyaslandığında agregasyon parametrelerinin anlamlı olarak farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

**Tablo 4. 7:** Hipertiroidi grupları ve kontrol grubunun agregasyon değerleri

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)</b>	<b>Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=66)</b>	<b>p Değeri</b>
AMP (au)	36,324 ± 9,317	37,031 ± 9,307	44,017 ± 4,206	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2</sub> : 0,991 <b>p<sub>3</sub>: 0,001</b>
AI (%)	66,781 ± 8,815	68,059 ± 7,66	58,95 ± 9,68	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2</sub> : 0,873 <b>p<sub>3</sub>: 0,001</b>
t <sub>1/2</sub> (sn)	2,008 ± 0,870	1,843 ± 0,748	2,921 ± 1,254	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001*</b> p <sub>2</sub> : 0,846* <b>p<sub>3</sub>&lt;0,001*</b>

(AI: Agregasyon İndeksi, AMP: Amplitüd, t<sub>1/2</sub>: Agregasyon yarı zamanı. p<sub>1</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile kontrol grubunun karşılaştırması, p<sub>2</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile subklinik hipertiroidi grubunun verilerinin kıyaslanması. p<sub>3</sub>: Subklinik hipertiroidi grubunun verileri ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması. \*:Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.)

Klinik hipertiroidi grubuna dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan eritrosit agregasyonu parametreleri Tablo 4.9’da gösterilmektedir. Agregasyon parametrelerinde tedavi öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir.

**Tablo 4. 8:** Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası agregasyon değerleri

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=30)</b>	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Sonrası) (n=30)</b>	<b>p Değeri</b>
AMP (au)	35,281 ± 9,702	35,765 ± 8,190	p <sub>4</sub> : 0,791
AI (%)	67,001 ± 8,615	64,606 ± 8,003	p <sub>4</sub> : 0,089
t <sub>1/2</sub> (sn)	1,990 ± 0,890	2,213 ± 0,897	p <sub>4</sub> : 0,128*

(AI: Agregasyon İndeksi, AMP: Amplitüd, t<sub>1/2</sub>: Agregasyon yarı zamanı. p<sub>4</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile tedavi sonrası verilerinin karşılaştırması. \*Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir.)

### 4.3.3. Tam Kan ve Plazma Viskozitesi Bulguları

Hipertiroidi gruplarına ve kontrol grubuna ait olan plazma viskozitesi ve farklı “shear rate” değerleri ile ölçülen tam kan viskozitesi değerleri Tablo 4.10’da verilmiştir. Klinik hipertiroidi grubunun plazma viskozite değeri ve ölçülen tüm tam kan viskozitesi değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. Subklinik hipertiroidi grubunun ise yalnızca plazma viskozitesi değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış göstermiştir, tam kan viskozitesi değerleri için anlamlı farklılık bulunmamıştır. Klinik ve subklinik hipertiroidi grupları kıyaslandığında plazma viskozitesinde anlamlı farklılık bulunamazken, ölçülen tüm tam kan viskozitesi değerleri klinik hipertiroidi grubu lehine artış göstermiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4. 9:** Hipertiroidi ve kontrol gruplarının tam kan ve plazma viskozitesi değerleri

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=36)</b>	<b>Subklinik Hipertiroidi Grubu (n=19)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=66)</b>	<b>p Değeri</b>
Plazma Vis. (shear rate: 450 s <sup>-1</sup> ) (cP)	1,42±0,164	1,423±0,146	1,303±0,097	<b>p<sub>1</sub>: 0,001</b> p <sub>2</sub> : 0,999 <b>p<sub>3</sub>: 0,008</b>
Tam Kan Vis. (shear rate: 75 s <sup>-1</sup> ) (cP)	4,966±1,153	4,484±0,605	4,476±0,761	<b>p<sub>1</sub>: 0,025*</b> p <sub>2</sub> : 0,135* p <sub>3</sub> : 0,999*
Tam Kan Vis. (shear rate: 150 s <sup>-1</sup> ) (cP)	4,392±0,779	4,051±0,481	3,998±0,578	<b>p<sub>1</sub>: 0,010</b> p <sub>2</sub> : 0,144 p <sub>3</sub> : 0,948
Tam Kan Vis. (shear rate: 300 s <sup>-1</sup> ) (cP)	3,974±0,63	3,736±0,441	3,659±0,486	<b>p<sub>1</sub>: 0,013</b> p <sub>2</sub> : 0,253 p <sub>3</sub> : 0,842
Tam Kan Vis. (shear rate: 450 s <sup>-1</sup> ) (cP)	3,825±0,592	3,723±0,58	3,503±0,449	<b>p<sub>1</sub>: 0,009</b> p <sub>2</sub> : 0,767 p <sub>3</sub> : 0,240

(Plazma Viskozitesi 450 s<sup>-1</sup> shear rate altında, Tam Kan Viskozitesi: 75; 150; 300; 450 s<sup>-1</sup> shear rate altında ölçülmüştür. p<sub>1</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile kontrol grubunun karşılaştırması, p<sub>2</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile subklinik hipertiroidi grubunun verilerinin kıyaslanması. p<sub>3</sub>: Subklinik hipertiroidi grubunun verileri ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması. \*:Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.)

Tablo 4.11 klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası viskozite değerlerini göstermektedir. Buna göre plazma viskozitesi ve tam kan viskozitesi değerlerinde tedaviyi takiben istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığı görülmektedir.

**Tablo 4. 10:** Klinik Hipertiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası viskozite değerleri

	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Öncesi) (n=30)</b>	<b>Klinik Hipertiroidi Grubu (Tedavi Sonrası) (n=30)</b>	<b>p Değeri</b>
Plazma Vis. (shear rate: 450 s <sup>-1</sup> ) (cP)	1,4097 ± 0,146	1,3573 ± 0,133	p <sub>4</sub> : 0,120
Tam Kan Vis. (shear rate: 75 s <sup>-1</sup> ) (cP)	4,8393 ± 0,835	4,8383 ± 1,088	p <sub>4</sub> : 0,994
Tam Kan Vis. (shear rate: 150 s <sup>-1</sup> ) (cP)	4,3580 ± 0,757	4,3033 ± 0,913	p <sub>4</sub> : 0,694
Tam Kan Vis. (shear rate: 300 s <sup>-1</sup> ) (cP)	3,9673 ± 0,619	3,8787 ± 0,694	p <sub>4</sub> : 0,293
Tam Kan Vis. (shear rate: 450 s <sup>-1</sup> ) (cP)	3,8193 ± 0,586	3,5403 ± 0,854	p <sub>4</sub> : 0,115

(Plazma Viskozitesi 450 s<sup>-1</sup> shear rate altında, Tam Kan Viskozitesi: 75; 150; 300; 450 s<sup>-1</sup> shear rate altında ölçülmüştür.) p<sub>4</sub>: Klinik hipertiroidi grubunun tedavi öncesi verileri ile tedavi sonrası verilerinin karşılaştırması.

#### 4.3.4. Korelasyon Analizleri

Klinik hipertiroidi grubuna ait olan hemoreolojik parametrelerin birbirleri arasında ve tam kan sayımı parametreleri ile yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 11:** Korelasyon analizi sonuçları

	<b>r</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
SS <sub>1/2</sub> vs. AMP	-0,534	0,285156	<b>0,001</b>
AI vs. AMP	-0,44	0,201601	<b>0,006</b>
AI vs. t <sub>1/2</sub>	-0,995	0,990025	<b>&lt;0,001</b>
EI <sub>max</sub> vs. RDW	-0,393	0,154449	<b>0,032</b>
EI <sub>max</sub> /SS <sub>1/2</sub> Oranı vs. MCH	0,381	0,145161	<b>0,038</b>
EI <sub>max</sub> /SS <sub>1/2</sub> Oranı vs. MCHC	0,384	0,147456	<b>0,036</b>
EI <sub>max</sub> /SS <sub>1/2</sub> Oranı vs. RDW	-0,373	0,139129	<b>0,042</b>
AMP vs. MCHC	0,486	0,236196	<b>0,006</b>
PV vs. AI	0,468	0,219024	<b>0,004</b>
PV vs. t <sub>1/2</sub>	-0,470	0,2209	<b>0,004</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. SS <sub>1/2</sub>	0,447	0,199809	<b>0,006</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. Hct	0,623	0,388129	<b>&lt;0,001</b>
TKV (150 s <sup>-1</sup> ) vs. Hct	0,689	0,474721	<b>&lt;0,001</b>
TKV (300 s <sup>-1</sup> ) vs. Hct	0,747	0,558009	<b>&lt;0,001</b>
TKV (450 s <sup>-1</sup> ) vs. Hct	0,760	0,5776	<b>&lt;0,001</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. Hgb	0,628	0,394384	<b>&lt;0,001</b>
TKV (150 s <sup>-1</sup> ) vs. Hgb	0,732	0,535824	<b>&lt;0,001</b>
TKV (300 s <sup>-1</sup> ) vs. Hgb	0,832	0,692224	<b>&lt;0,001</b>
TKV (450 s <sup>-1</sup> ) vs. Hgb	0,852	0,725904	<b>&lt;0,001</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. MCHC	0,440	0,1936	<b>0,015</b>
TKV (150 s <sup>-1</sup> ) vs. MCHC	0,409	0,167281	<b>0,025</b>
TKV (300 s <sup>-1</sup> ) vs. MCHC	0,491	0,241081	<b>0,006</b>
TKV (450 s <sup>-1</sup> ) vs. MCHC	0,518	0,268324	<b>0,003</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. RBC	0,495	0,245025	<b>0,005</b>
TKV (150 s <sup>-1</sup> ) vs. RBC	0,712	0,506944	<b>&lt;0,001</b>
TKV (300 s <sup>-1</sup> ) vs. RBC	0,628	0,394384	<b>&lt;0,001</b>
TKV (450 s <sup>-1</sup> ) vs. RBC	0,584	0,341056	<b>0,001</b>
TKV (75 s <sup>-1</sup> ) vs. PV	0,532	0,283024	<b>0,001</b>
TKV (150 s <sup>-1</sup> ) vs. PV	0,671	0,450241	<b>&lt;0,001</b>
TKV (300 s <sup>-1</sup> ) vs. PV	0,697	0,485809	<b>&lt;0,001</b>
TKV (450 s <sup>-1</sup> ) vs. PV	0,682	0,465124	<b>&lt;0,001</b>

(Hct: Hematokrit, EI<sub>max</sub>: Maksimum Uzama İndeksi, SS<sub>1/2</sub>: Maksimum uzama indeksinin yarısına ulaşılması için gereken shear stress değeri, AI: agregasyon indeksi; staz durumunda agrege olan eritrosit yüzdesi, AMP: agregasyon sinyalinde meydana gelen total değişim, t<sub>1/2</sub>: agregasyon yarı zamanı; agregasyon sinyalinde maksimum değişimin yarısının meydana gelmesi için gereken süre. PV: Plazma Viskozitesi 450 s<sup>-1</sup>)

*shear rate altında, TKV: Tam Kan Viskozitesi: 75, 150, 300, 450 s<sup>-1</sup> shear rate altında, RBC: red blood cell, eritrosit sayısı, MCV: mean corpuscular volume, ortalama eritrosit hacmi, MCH: mean corpuscular hemoglobin, ortalama hücre hemoglobin miktarı, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, ortalama hemoglobin konsantrasyonu, RDW: red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği, WBC: white blood cell, lökosit sayısı)*



## 5. TARTIŞMA

Hipertiroidi, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen ve kolaylıkla tedavi edilebilen bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde enflamatuvar süreçler, otoimmün mekanizmalar ve nodül varlığından kaynaklanan tiroit bezinin fazla çalışması veya tiroit bezi harabiyeti gibi sebepler yer alır. Klinik tablo asemptomatik hipertiroididen tiroit fırtınası gibi mortalite ile sonuçlanabilecek şekilde geniş sprektrumda seyredebilir.

Hipertiroidi hastalarında artmış sempatetik aktiviteye bağlı gelişen sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları yanı sıra ilerleyen vakalarda kardiyak yetmezlik gibi hemodinamiyi bozan komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir (59). Bu komplikasyonların varlığında doku oksijenizasyonu bozulabilmektedir. Bununla birlikte, hipertiroidinin sonucu olarak eritrositlerin reolojik davranışlarından veya kan viskozite durumundan kaynaklanabilecek hemoreolojik aksaklıklar da söz konusu olabilir. Hipertiroidi hastalarında, bu hemodinamik bozulmalara eşlik etmesi muhtemel olan hemoreolojik anormalliklerin varlığı, doku oksijenizasyonunda daha fazla aksamalara yol açabilir. Bu bağlamda, hipertiroidi hastalarında hemoreolojik durumun incelenmesi gerekmektedir.

Tiroit hormonlarının hematolojik parametreleri etkilediği daha önce gösterilmiştir (7,8,60). Hematopoezi artıran bu etki hematopoetik öncül hücrelerde bulunan tiroit reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir (8). Bu bilgiler ışığında eritrosit sayı ve hacmindeki artışın hemoreolojiye de yansıtacağını söylemek mümkündür.

Bu çalışma ile eritrositlerin normalden fazla tiroit hormonlarına maruz kalması sonucu gösterebilecekleri yapısal ve davranışsal değişikliklerin hemoreolojiye yansıtılması, kan ve plazma viskozitesinin tiroit hormonlarından ne şekilde etkilendiği sağlıklı bireylerle kıyaslanarak gösterilmek istenmiştir. Bunun yanı sıra antitiroit tedavinin hemoreolojide meydana gelebilecek bu değişikliklerin seyrine etkisi araştırılmıştır. Hipertiroidi hasta grubunda, mikro-sirkülasyon ve doku perfüzyonu bozukluklarına yaklaşıma hemoreolojik açıdan ışık tutması amaçlanmıştır. Bu bağlamda yeni tanı almış hipertiroidi hasta grubunda tedaviye başlanmadan önce hemoreolojik parametreler incelenerek sağlıklı bireyler ile kıyaslanmıştır. Daha sonra tedaviyi takiben aynı parametreler tedavi öncesi ile kıyaslanarak antitiroit tedavinin etkileri gösterilmiştir.

Tiroit hormonunun eritropoezi uyararak tam kan sayımı parametrelerinde değişikliklere sebep olduğu farklı yayınlarda gösterilmiştir (61–63). Levi ve ark.'na göre hipertiroidi oluşturulmuş deneklerde görülen MCV ve MCHC'deki anlamlı artış, eritrositlerin direkt olarak da tiroit hormonlarından etkilendiğine işaret etmektedir.

Levi ve ark.'nın çalışması, tam kan sayımı parametrelerinin yanı sıra eritrosit deformabilitesinde de anlamlı şekilde azalma olduğunu göstermiştir. Bu azalmanın sebebi, eritrosit internal viskozitesinde artışın göstergesi olan MCHC'deki yükselmeye açıklanmıştır (61). Çalışmamızdaki veriler bu sonuçlarla uyumlu değildir. Sonuçlarımız tam kan sayımı parametrelerinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığına işaret etmektedir. Yine Levi ve ark.'nın çalışmasının aksine, çalışmamızın hasta gruplarında, kontrol grubuna göre deformabilitede anlamlı şekilde bir değişimin olmadığı görülmektedir. Özdemir ve ark.'nın hipertiroidi modeli ile yaptığı çalışma sonuçları bizim verilerimizi doğrular niteliktedir. Hipertiroidi grubunda, kontrol grubuna kıyasla eritrosit deformabilitesinde farklılık olmadığı göstermiştir (64).

Klinik hipertiroidi grubunda,  $EI_{max}$  parametresi ile RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, Hgb ve Hct arasında yapılan korelasyon analizine göre, RDW ile  $EI_{max}$  arasında negatif yönde ( $r=-0,393$ ,  $p=0,032$ ) anlamlı korelasyon olduğunu görülmüştür. Eritrositlerin boyutları arasındaki çeşitliliği ifade eden RDW değeri ile  $EI_{max}$  arasında görülen bu korelasyon, eritrositlerin yapısal özelliklerinin deformabilite özelliklerini etkilediğini göstermesi bakımından önemlidir.  $EI_{max}/SS_{1/2}$  oranı ile tam kan sayımı parametrelerinde yapılan korelasyon analizi de bu verileri destekleyecek şekilde sonuç vermiştir.  $EI_{max}/SS_{1/2}$  oranı ile MCH ve MCHC arasında pozitif yönde (sırasıyla  $r=0,401$  ve  $0,396$ ) anlamlı korelasyon (sırasıyla  $p=0,025$  ve  $0,028$ ) olduğu görülmüştür.

Literatüre bakıldığında hipertiroidi hastalarında eritrosit deformabilitesini inceleyen sınırlı sayıda yayın olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalarda ektasitometri yöntemi kullanılmamıştır. Ayrıca bu çalışmalar hayvan modeli kullanılarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ektasitometri yöntemi kullanılmıştır. Bu metodun Levi ve ark.'nın çalışmasında kullanılan filtrasyon yöntemine göre daha güncel ve geçerli olduğu bilinmektedir. Filtrasyon yönteminde kan akımı simülasyonu sağlayacak bir mekanizma bulunmadığı için, eritrositler belirli bir “shear stress”

kuvvetine maruz bırakılmamaktadır. Bu nedenle ektasitometri yöntemi günümüzde filtrasyon yöntemine göre daha çok tercih edilmektedir. Sonuçlardaki bu farklılık ölçümde farklı yöntemlerin kullanılmasından ve hayvan modeli ile çalışılmasından ileri geliyor olabilir.

Tedavinin etkilerini görmek amacıyla, klinik hipertiroidi grubundaki hastaların  $EI_{max}$  ve  $SS_{1/2}$  değerleri, ötiroidiye ulaşıldıktan sonra tekrar çalışılmış ve tedavi öncesi değerlerle kıyaslanmıştır. Buna göre, antitiroit tedavi sonrası  $EI_{max}$  değerinde tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalma olduğu gözle çarpılmaktadır ( $p=0,045$ ). Tedavi sonrasında öncesine göre  $SS_{1/2}$  parametresinde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir. Antitiroit tedavi olarak metimazol alan hastalarda yan etki olarak agranülositoz geliştiği bilinmektedir. Bu yan etki kemik iliğinde hematopoetik genel öncül hücre serisinin (common progenitor cell series: CPCS) baskılanması sonucu ortaya çıkar (65). CPCS baskılanması eritrosit serisinde de baskılanma ile sonuçlanır. Eritrosit serinin baskılanması periferik kanda anemi olarak yansıyacak kadar geniş çaplı değildir ancak dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranında artışla sonuçlanabilir. Bu nedenle de tedavi sonrası  $EI_{max}$  ta tedavi öncesine göre görülen anlamlı azalmanın Metimazol'un etkisi ile olduğu düşünülmektedir.

Hipertiroidi durumunda kalp atım hızı ve kontraktilitede artış meydana gelir. Bu artış, kan akımı sırasında yüksek "shear stress" e sebep olur. Çalışmamızda 9 farklı "shear stress" değeri ile eritrositlerin uzama indeksleri ölçülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar uygulanan "shear stress" seviyesinin artması ile eritrositlerin uzama indeksi değerlerinin de artış gösterdiğini ancak bu artışın hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılığa sahip olmadığını göstermektedir. Çalışmamıza göre en düşük "shear stress" değeri olan 0,3 Pa altında ölçülen tedavi sonrası uzama indeksi, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde artış göstermektedir. Düşük "shear stress" altında eritrositlerin deformabilite özelliği tedaviye bağlı olarak iyileşme gösterirken yüksek "shear stress" değerlerinde bu iyileşme görülmemiştir.

Çalışmamızdaki hasta gruplarında, kontrol grubuna kıyasla agregasyona eğilimde artış görülmüştür. Hasta gruplarının AI değerlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış ( $p<0,001$ ) olduğu görülmektedir. Diğer agregasyon parametresi olan  $t_{1/2}$  değeri ise hasta gruplarında, kontrole göre anlamlı şekilde azalmıştır ( $p<0,001$ ). AI'daki artış,  $t_{1/2}$ 'deki azalmayla birlikte agregasyona eğilimin arttığına bir göstergesidir. AI ve  $t_{1/2}$

arasında yapılan korelasyon analizi iki parametre arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu göstermiştir ( $r=-0,995$ ,  $p<0,001$ ). AI agregatların genişliğini ve agregat oluşumunun kinetiğini ifade ederken,  $t_{1/2}$  agregat oluşma hızını belirtir. Bu doğrultuda bakıldığında, elde edilen veriler gösteriyor ki; geniş kapsamda agregat oluşması kısa sürede gerçekleşmiştir. AMP değeri hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalma göstermiştir (klinik h.  $p<0,001$  subklinik h.  $p=0,014$ ). AMP agregasyon genliğini ifade etmektedir. Bu verilere bakarak hipertiroidi gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha hızlı, büyüklük olarak ise fazla ancak düşük genlikte agregatların oluştuğu söylenebilir. Ayrıca plazma viskozitesindeki artış ile agregasyon parametrelerinde (AI,  $t_{1/2}$ ) anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Buna göre plazma viskozitesindeki değişim AI değerindeki değişim ile pozitif yönde ( $r=0,468$ ,  $p=0,004$ ),  $t_{1/2}$  değerindeki değişim ile negatif yönde koreledir ( $r=-0,470$ ,  $p=0,004$ ). Bu korelasyonlardan yola çıkılarak, plazma yoğunluğunun ve dolayısıyla plazma viskozitesinin artması sonucu, eritrositler fiziksel olarak birbirlerine yaklaşıcağı için agregasyona eğilimleri artmıştır denebilir. Eritrosit agregat oluşumunu açıklamak için öne sürülen *köprüleme modeline* göre birbirlerine yakın pozisyonda bulunan eritrositlerin yüzeyine tutunan makromoleküller, köprü oluşturarak eritrositlerin kümelenmesini sağlar (66). Plazma viskozitesindeki artışın, hipertiroidi durumunda plazma proteinlerinin özellikle fibrinojenin artmasından kaynaklandığını söylemek mümkündür (64). Plazma proteinlerinin artışı, köprüleme modelinde açıklandığı gibi agregasyona eğilimi artırır.

Tedavi sonrasında bakılan agregasyon parametrelerinin, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe uğramadığı görülmüştür.

Özdemir ve ark. deneysel hipertiroidi modelinde yaptıkları çalışmada plazma fibrinojen seviyesinin ve plazma viskozitesinin, hipertiroidili deneklerde artmış olduğunu göstermişlerdir (64). Plazma fibrinojen miktarındaki artış, plazma viskozitesinde direkt olarak artışa neden olur. Aynı şekilde çalışmamızdan elde edilen bulgular da bu verilerle paralellik göstermektedir. Hipertiroidi hasta gruplarının plazma viskozitesi değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir (subklinik ve klinik hipertiroidi grupları sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,008$ ). Bu artışın nedeni plazma proteinlerindeki artış ile açıklanabileceği gibi artan akut faz reaktanlarına da bağlanabilir (67). Tiroit hormonları gen ifadesini uyararak karaciğer ve endotel kaynaklı birçok proteinin sentezinde artışa neden olur (67,68). Protein içeriğindeki artış, çalışmamızda da

olduğu gibi plazma viskozitesinde artışla sonuçlanır. Benzer şekilde artan metabolik aktiviteye bağlı olarak metabolik son ürünlerin konsantrasyonlarındaki artış da plazma viskozitesinde artışla sonuçlanabilir. Hipertiroidinin düzeltilmesiyle plazma içeriğinde meydana gelen ve plazma viskozitesinde artışla sonuçlanan bu etkilerin ortadan kalkması beklenir. Ancak plazma viskozitesinde normalleşmenin tespit edilmesi ötiroidiye ulaşıldıktan hemen sonra tespit edilemeyebilir. Nitekim çalışmamızın klinik hipertiroidi grubundaki tedavi sonrası plazma viskozitesi verileri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p=0,12$ ). Tedaviyi takiben uzak aralıklı yapılan ölçümlerde düzelme tespit edilmesi ihtimal dahilindedir.

Dört farklı “shear rate” değerinde ölçülen tam kan viskozitesi değerleri klinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna nispetle artış gösterirken subklinik hipertiroidi grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Klinik hipertiroidi grubunda tam kan viskozitesinin daha yüksek seyretmesinin nedeni, plazma viskozitesindeki artış ile açıklanabilir. Öte yandan Larsson ve ark.’nın elde ettiği bulgular, plazma viskozitesi sabitken de tam kan viskozitesinde artış olabileceği yönündedir. alışmalarında tam kan viskozitesindeki artışın hematokrit değerinden ve eritrositlerin deformabilite ve agregasyon davranışlarındaki bozukluklardan kaynaklandığını açıklamış, hipertiroidi durumunda, eritrositlerin hücre içi sodyum konsantrasyonunun artması, hücre içi su tutulumu ve dolayısıyla hücre hacmini arttırarak eritrositlerde yapısal değişikliklere sebep olduğundan bahsetmiştir (69). Çalışmamızda da klinik hipertiroidi grubunun agregasyon parametreleri, kontrol grubuna göre, agregasyona eğilimi arttıracak yönde anlamlı bulunmuştur. Bu artış, tam kan viskozitesindeki artışı açıklayacak niteliktedir.

Klinik hipertiroidi grubunun tam kan viskozitesi değerleri ile yapılan korelasyon analizlerine göre, ölçülen tüm viskozite değerleri RBC, Hgb, Hct ve MCHC parametreleri ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir (Tablo 4.12). RBC ve Hct artışın tüm “shear rate” değerlerinde tam kan viskozitesinde artışla korele olduğu görülmüştür. RBC ve Hct artışının viskozitede artışa sebep olacağı bilindiğinden, bu sonuçlardan yola çıkarak çalışmamızda kullanılan metodun doğru ve güvenilir olduğu söylenebilir. Eritrosit internal viskozitesini gösteren MCHC değerinin, tam kan viskozitesi ile pozitif korele olmasını eritrositlerin reolojik davranışlarının viskoziteyi etkilemesiyle bağdaştırabiliriz.

Tam kan ve plazma viskozitesindeki artış, lipit profilinin ve elektrolit dağılımının durumu ile de açıklanabilir. HDL, LDL, trigliserit, Na, K, Ca değerlerinin tam kan ve plazma viskozitesi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmaya göre, bu elektrolitlerdeki artış tam kan ve plazma viskozitesindeki artış ile anlamlı şekilde koreledir. Yine benzer şekilde HDL, LDL, trigliserit düzeylerindeki değişimler tam kan ve plazma viskozitesi ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Yazarlar viskozitedeki bu etkileri eritrositlerin agregasyona eğiliminin artması ile açıklamıştır (55).

Antitiroit tedavinin etkilerini görmek üzere yaptığımız tedavi öncesi ve sonrası tam kan ve plazma viskozitesi değerleri karşılaştırmasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmemiştir.

Klinik hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ölçülen agregasyon ve viskozite parametrelerinin tamamı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermişken, tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni hemoreoloji parametrelerinde görülmesi muhtemel değişimlerin ötiroidiye geçişten hemen sonra kanda tespit edilememesi olabilir. Tedavi sonrasında, belirli zaman aralıklarında çoklu ölçümlerin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yeni tanı almış klinik ve subklinik hipertiroidi hastalarında hemoreolojik durumun incelendiği, tedavi ile hemoreoloji parametrelerinde görülebilecek muhtemel etkilerin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Eritrosit deformabilitesi parametreleri olan  $EI_{max}$  ve  $SS_{1/2}$  değerlerinde klinik veya subklinik hipertiroidi grubunda kontrole göre anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak klinik hipertiroidi grubunda  $EI_{max}$  parametresinin tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerine göre anlamlı şekilde azalmıştır. Buna sebep olarak metimazol tedavisinin kemik iliğinde genel öncül hücrelerde baskılanma yapması gösterilmiştir. Bu bağlamda çalışmamız, antitiroit tedavi olarak metimazol alan hastaların takiplerinde eritrosit deformabilitesi parametrelerinin de göz önünde bulundurulması konusunda yol gösterici niteliktedir. Örneklem genişliği artırılarak yapılacak çalışmalar, bu konuya daha detaylı ışık tutması bakımından önem arz etmektedir.
2. Bu çalışmada eritrosit agregasyonu belirteçleri olan AI, AMP, ve  $t_{1/2}$  parametreleri, hasta gruplarında kontrol grupları ile kıyaslanarak ve klinik hipertiroidi grubunda tedavi öncesi-sonrası ile kıyaslanarak incelenmiştir. Klinik ve subklinik hipertiroidi gruplarında, kontrol grubuna göre agregasyona eğilimde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu eğilime sebep olarak plazmadaki proteinler, lipitler, elektrolitler ve diğer makromoleküllerdeki değişimler gösterilmiştir. Agregasyona eğilimin artması, kardiyovasküler komorbiditelerin de mevcut olma ihtimali düşünüldüğünde, mikrosirkülasyonda ciddi aksamalara ve doku perfüzyonunda bozulmalara yol açacaktır. Bu açıdan hipertiroidi hastalarında eritrosit agregasyonunda artışın bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Hasta takiplerinde lipit profili, elektrolit değerleri gibi agregasyona eğilimi arttıracak parametrelerin de göz önünde bulundurulması fayda sağlayabilir. Tedavi sonrasını öncesi ile kıyaslayan istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık olmadığı göze çarpmaktadır.

3. Yapılan plazma viskozitesi ölçümlerine göre, hasta gruplarında plazma viskozitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plazma içeriğindeki değişiklikler, plazma viskozitesinin artışına sebep olarak gösterilmiştir. Hipertiroidi hasta grubunda, lipit profili ve elektrolit takibi plazma viskozitesini etkilemesi bakımından da anlam kazanmaktadır. Tedavinin ardından ölçülen plazma viskozitesi değerlerinde, tedavi öncesine göre anlamlı farklılık görülmemiştir.
4. Tam kan viskozitesi, klinik hipertiroidi grubu için, ölçülen tüm “shear rate” değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış göstermiştir. Ancak subklinik hipertiroidi grubunda, klinik hipertiroidi ve kontrol gruplarına göre farklılık göstermemektedir. Klinik hipertiroidi grubundaki bu artışın nedeni olarak plazma viskozitesindeki artış ve agregasyona eğilimdeki artış gösterilmiştir. Tedavi sonrası ölçülen tam kan viskozitesi değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.
5. Korelasyon analizleri ile bazı tam kan sayımı ve hemoreoloji parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Büyük çoğunluğu beklenen doğrultuda ve bilinen korelasyonlar olup çalışmamızın hipotezini destekler niteliktedir.
6. Hipertiroidinin düzeltilmesini takiben, metabolik aktivitenin düzene girmesi ve hemoreoloji parametrelerinde hipertiroidiye bağlı olarak ortaya çıkan olumsuz etkilerde iyileşme olması beklenir. Ancak bu etkilerin tespit edilmesi için tedaviyi takiben aralıklı yapılan ölçümlere ihtiyaç olabilir. Çalışmamızda ötiroidiye ulaşıldıktan hemen sonra ikinci ölçümler yapılmıştır. Tedavi sonrası değerlerde öncesine göre anlamlı sonuçlara rastlanmamasının sebebi ötiroidinin etkilerinin henüz kana yansımamış olması olabilir. Bu bağlamda, tekrarlı ve aralıklı ölçümlerle tedavi sonrası durumu değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Bahn, R. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, I. R., Montori, V. M., Rivkees, S. A., Ross, D. S., Sosa, J. A., ve Stan, M. N. (2011) Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21 (6): 593–646.
2. Kravets, I. (2016) Hyperthyroidism: Diagnosis an Treatment. *Am. Fam. Physician* 93 (5): 363–370.
3. Katznelson, L., Atkinson, J., Cook, D., Ezzat, S., Hamrahian, A., ve Miller, K. (2011) AACE Guidelines. *Endocr. Pract.* 17 (4): 1–44.
4. Leo, S. De, Lee, S. Y., Braverman, L. E., Unit, E., ve Sciences, C. (2016) Hyperthyroidism. *Lancet* 388 (10047): 906–918.
5. Popel, A. S., ve Johnson, P. C. (2005) Microcirculation and Hemorheology. *Platelets* (January 2005): 43–69.
6. Cho, Y. Il, ve Cho, D. J. (2011) Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circ. J.* 41 (6): 287–295.
7. Gao, X., Lee, H. Y., Li, W., Platt, R. J., Barrasa, M. I., Ma, Q., Elmes, R. R., Rosenfeld, M. G., ve Lodish, H. F. (2017) Thyroid hormone receptor beta and NCOA4 regulate terminal erythrocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (38): 10107–10112.
8. Kawa, M. P., Grymula, K., Paczkowska, E., Baškiewicz-Masiuk, M., Dąbkowska, E., Koziołek, M., Tarnowski, M., Klos, P., Dziedziejko, V., Kucia, M., Syrenicz, A., ve Machaliński, B. (2010) Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: Biochemical and molecular studies. *Eur. J. Endocrinol.* 162 (2): 295–305.
9. Dörr, M., Robinson, D. M., Wallaschofski, H., Schwahn, C., John, U., Felix, S. B., ve Völzke, H. (2006) Brief report: Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2): 530–534.
10. Shih, C. H., Chen, S. L., Yen, C. C., Huang, Y. A. H., Chen, C. D. E., Lee, Y. S., ve Lin, K. H. (2004) Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 145 (6): 2804–2814.
11. Baskurt, O. K., ve Meiselman, H. J. (2013) Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 53 (1–2): 23–37.
12. Mohebaty, A., ve Shaha, A. R. (2012) Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin. Anat.* 25 (1): 19–31.
13. Lee, J., Yi, S., Kang, Y. E., Kim, H. W., Joung, K. H., Sul, H. J., Kim, K. S., ve Shong, M. (2016) Morphological and functional changes in the thyroid follicles of the aged murine and humans. *J. Pathol. Transl. Med.* 50 (6): 426–435.
14. Fitria. (2013) *Werner & Ingbar'S the Thyroid a Fundamental and Clinical Text Tenth Edition.*
15. Guyton, A. C., ve Hall, J. E. (2016) *GUYTON AND HALL Textbook of Medical Physiology.* Saunders/Elsevier, Ed. 13th baskı Philedelphia.
16. Stathatos, N. (2012) Thyroid Physiology. *Med. Clin. North Am.* 96 (2): 165–173.
17. Wu, Y., Xu, B., ve Koenig, R. J. (2001) Thyroid Hormone Response Element Sequence and the Recruitment of Retinoid X Receptors for Thyroid Hormone Responsiveness. *J. Biol. Chem.* 276 (6): 3929–3936.
18. Davis, P. J., Goglia, F., ve Leonard, J. L. (2016) Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12 (2): 111–121.
19. Fukao, A., Takamatsu, J., Arishima, T., Tanaka, M., Kawai, T., Okamoto, Y., Miyachi, A., ve Imagawa, A. (2020) Graves' disease and mental disorders. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 19 (December 2018): 100207.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2019) *Tiroid Hastalıkları Tani ve Tedavi Kılavuzu.* 5. baskı Türkiye Klinikleri: Ankara, Türkiye.
21. Ross, D. S. (1998) Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 27 (1): 169–185.
22. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., ve Okosieme, O. E. (2018) Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14 (5): 301–316.
23. Madariaga, A. G., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., ve Galofré, J. C. (2014) The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99

- (3): 923–931.
24. Beck-Peccoz, P., Forloni, F., Cortelazzi, D., Persani, L., Papandreou, M. J., Asteria, C., ve Faglia, G. (1992) Pituitary Resistance to Thyroid Hormones. *Horm. Res.* 38 (1–2): 66–72.
  25. McDermott, M. T., ve Ridgway, E. C. (1998) Central hyperthyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 27 (1): 187–203.
  26. Durgun, Z., Cemşah, Y., ve Osman, İ. A. (2019) Tiroit Hormonları ve Hastalıkları. *Mediterranean J. Sport. Med.:* 28–40.
  27. Öruk, G. (2013) Tiroid Hastalıklarında Hangi Laboratuar Testlerini İstemeliyim? *Klin. Gelişim* 26 (2): 1–4.
  28. Ponnusamy, S., ve M., D. C. (2001) Thyroid Autoantibodies. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30: 315–31.
  29. Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S. J., ve Cooper, D. S. (2018) The diagnosis and management of thyroid nodules a review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 319 (9): 919–924.
  30. Naik, K. S., ve Bury, R. F. (1998) Imaging the thyroid. *Clin. Radiol.* 53 (9): 630–638.
  31. Chaudhary, V., ve Bano, S. (2012) Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16 (3): 371.
  32. Stokkel, M. P. M., Handkiewicz Junak, D., Lassmann, M., Dietlein, M., ve Luster, M. (2010) EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37 (11): 2218–2228.
  33. Kurumu, T. T. D. Türk Dil Kurumu Sözlükleri. Available at: <https://sozluk.gov.tr/> (erişim 28 Mart 2020).
  34. Klabunde Richard E. (2020) Viscosity of Blood. Available at: [https://www.cvphysiology.com/Hemodynamics/H011#:~:text=At a normal hematocrit of,\(a 100%25 increase.](https://www.cvphysiology.com/Hemodynamics/H011#:~:text=At a normal hematocrit of,(a 100%25 increase.)
  35. S., L. M., ve Kenneth, C. (1970) Physical Factors Affecting Human Blood Viscosity. *J. Surg. Res.:* 433–36.
  36. James E. Faber, G. A. S. (2017) Introduction to basic hemodynamic principles. Available at: <https://thoracickey.com/1-introduction-to-basic-hemodynamic-principles/> (erişim 17 Mart 2020).
  37. Karakoç, Y. (2020) *Biyomekaniğin Temelleri*. Yunus, K., Sait, N., Ed. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yayınları.
  38. Baskurt, O. K., ve Meiselman, H. J. (2003) Blood Rheology and Hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.* 29 (5): 435–450.
  39. Errill, W. (1969) Rheology of Blood. *Physiol. Rev.* 49 (4): 863–88.
  40. Mezger, T. G. (2006) *The Rheology Handbook*. Mezger, T.G., Ed. 2nd baskı Hannover: Vincentz Network.
  41. Lipowsky, H. H. (2005) Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 12 (1): 5–15.
  42. Ascolese, M., Farina, A., ve Fasano, A. (2019) The Fåhræus-Lindqvist effect in small blood vessels: how does it help the heart? *J. Biol. Phys.* 45 (4): 379–394.
  43. Somer, T., ve Meiselman, H. J. (1993) Disorders of Blood Viscosity. *Ann. Med.* 25 (1): 31–39.
  44. Renoux, C., Faivre, M., Bessaa, A., Da Costa, L., Joly, P., Gauthier, A., ve Connes, P. (2019) Impact of surface-area-to-volume ratio, internal viscosity and membrane viscoelasticity on red blood cell deformability measured in isotonic condition. *Sci. Rep.* 9 (1): 1–7.
  45. Chasis, J. A., ve Mohandas, N. (1986) Erythrocyte membrane deformability and stability: Two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. *J. Cell Biol.* 103 (2): 343–350.
  46. Kim, J., Lee, H., ve Shin, S. (2015) Advances in the measurement of red blood cell deformability: A brief review. *J. Cell. Biotechnol.* 1 (1): 63–79.
  47. Tomaiuolo, G. (2014) Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics* 8 (5): 1–19.
  48. Connes, P., Dufour, S., Pichon, A., ve Favret, F. (2018) *Blood Rheology, Blood Flow, and Human Health*. Second Edi. Elsevier Inc.
  49. Baskurt, O. K., ve Meiselman, H. J. (2009) Red blood cell “aggregability”. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 43 (4): 353–354.
  50. Neu, B., ve Meiselman, H. J. (2002) Depletion-mediated red blood cell aggregation in polymer solutions. *Biophys. J.* 83 (5): 2482–2490.
  51. Amadeus, D., ve Flormann, D. (2017) Physical characterization of red blood cell aggregation La caractérisation physique de l’agrégation des globules rouges.

52. Baskurt, O. K., Boynard, M., Cokelet, G. C., Connes, P., Cooke, B. M., Forconi, S., Liao, F., Hardeman, M. R., Jung, F., Meiselman, H. J., Nash, G., Nemeth, N., Neu, B., Sandhagen, B., Shin, S., Thurston, G., ve Wautier, J. L. (2009) New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 42 (2): 75–97.
53. Panagoulis, C., Halapas, A., Chariatis, E., Driva, P., ve Matsakas, E. (2008) Hyperthyroidism and the heart. *Hell. J. Cardiol.* 49 (3): 169–175.
54. Mejia Osuna, P., Udovcic, M., ve Sharma, M. D. (2017) HYPERTHYROIDISM AND THE HEART. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 13 (2): 60–63.
55. Elblbesy, M. A., ve Shawki, M. M. (2016) Dependency of Whole Blood Viscosity and Plasma Viscosity on Electrolytes and Lipids-An in Vitro Study. *Int. J. Basic Appl. Sci. IJBAS-IJENS* 16 (03): 168003–9494.
56. Hardeman, M. R., Goedhart, P. T., Dobbe, J. G. G., ve Lettinga, K. P. (1994) Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A.); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 14 (4): 605–618.
57. Dobbe, J. G. G., Streekstra, G. J., Strackee, J., Rutten, M. C. M., Stijnen, J. M. A., ve Grimbergen, C. A. (2003) Syllectometry: The effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50 (1): 97–106.
58. Baskurt, O. K., Hardeman, M. R., Uyklu, M., Ulker, P., Cengiz, M., Nemeth, N., Shin, S., Alexy, T., ve Meiselman, H. J. (2009) Parameterization of red blood cell elongation index - Shear stress curves obtained by ektacytometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 69 (7): 777–788.
59. Dahl, P., Danzi, S., ve Klein, I. (2008) Thyrotoxic cardiac disease. *Curr. Heart Fail. Rep.* 5 (3): 170–176.
60. Zhang, Y., Xue, Y., Cao, C., Huang, J., Hong, Q., Hai, T., Jia, Q., Wang, X., Qin, G., Yao, J., Wang, X., Zheng, Q., Zhang, R., Li, Y., Luo, A., Zhang, N., Shi, G., Wang, Y., Ying, H., Liu, Z., Wang, H., Meng, A., Zhou, Q., Wei, H., Liu, F., ve Zhao, J. (2017) Thyroid hormone regulates hematopoiesis via the TR-KLF9 axis. *Blood* 130 (20): 2161–2170.
61. Levi, E., Baskurt, O. K., Kandemir, N., Andac, S. O., Kutman, M. N., ve Ucer, O. (1989) Changes in erythrocyte deformability during experimental hyperthyroidism. *Clin. Hemorheol.* 9 (4): 577–581.
62. Ford, H. C., ve Carter, J. M. (1988) The haematology of hyperthyroidism: Abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad. Med. J.* 64 (756): 735–742.
63. Zahediasl, S., Habibi, G., Ghasemi, A., Rad, S. P., ve Shiva, N. (2010) Hematological parameters and osmotic fragility of red blood cells in experimentally induced hyperthyroidism in rats. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 8 (2): 74–78.
64. Özdemir, S., Yücel, R., Dariyerli, N., Toplan, S., Akyolcu, M. C., Yigit, G., ve Hatemi, H. (2006) The effects of experimental hyperthyroidism on hemorheology and plasma fibrinogen concentration. *Endocrine* 30 (2): 203–205.
65. R, R., ve S, J. (1972) Haematological Aspects of Drug-Induced Agranulocytosis. *Scand. J. Haematol.* 9 (1): 18–27.
66. Shu Chien, ve Lanping Amy Sung. (1987) Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation. *Clin. Hemorheol.* 7 (1 SPEC.): 71–91.
67. Erem, C. (2009) Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocrine* 36 (1): 110–118.
68. Franchini, M. (2004) Hemostasis and Thyroid Diseases Revisited. *J. Endocrinol. Invest.* 27: 886–892.
69. Larsson, H., Valdermarsson, S., Hedner, P., ve Odeberg, H. (1988) Blood viscosity in hyperthyroidism: Significance of erythrocyte changes and hematocrit. *Clin. Hemorheol.* 8 (2): 259–267.

## EKLER

### Ek-1.Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

02.02.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Hipertiroidi Hastalarında Hemoreolojinin Değerlendirilmesi ve Tedavinin Hemoreolojik Parametrelere Etkilerinin İncelenmesi "		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/15		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBU Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	SBU Hamidiye Tıp Fakóltesi Dekanlığı	
	TELEFON	-	
	FAKS	-	
	E-POSTA	[REDACTED]	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sayın. Doç. Dr. [REDACTED]		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hamidiye Tıp Fakóltesi		
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Fizyoloji		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTUCUSU UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro in vivo tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

SBU Hamidiye KAEK Başkanı  
Prof. Dr. [REDACTED]  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

02.02.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Hipertiroidi Hastalarında Hemoreolojinin Değerlendirilmesi ve Tedavinin Hemoreolojik Parametrelere Etkilerinin İncelenmesi "
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/15

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLU		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Tarih:02.02.2022	Karar No:2022.02.02- 3		
	NOT: Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. [REDACTED]

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. [REDACTED]	Halk Sağlığı	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
[REDACTED]	Enfeksiyon Hastalıkları	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
[REDACTED]	Tıbbi Onkolog	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
[REDACTED]	Göğüs Cerrahisi	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
Pr [REDACTED]	Periodontoloji	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza

SBU Hamdiye KAİK Başkanı  
Prof. Dr. [REDACTED]  
İmza: [REDACTED]

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

02.02.2022

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		" Hipertiroidi Hastalarında Hemoreolojinin Değerlendirilmesi ve Tedavinin Hemoreolojik Parametrelere Etkilerinin İncelenmesi "							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		19/15							
I Z A	Ortodonti	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I C	Aile Hekimliği	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I S	Aile Hekimliği	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I M	Sivil Üye/ Hukuk	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I E	Anestezi ve Reanimasyon	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I E	Fizyoloji	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza
I E	Farmakoloji	[REDACTED]	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E-İmza

\*:Toplantıda Bulunma

SBU Hamidiye KAEK Başkanı  
Prof [REDACTED]  
İmza [REDACTED]

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.*

## Ek-2.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **“Hipertiroidi hastalarında hemoreolojinin incelenmesi tedavinin hemoreolojik parametrelere etkisi**

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. [REDACTED]

Diğer Araştırmacıların Adı: Dr. [REDACTED]

**“Hipertiroidi hastalarında hemoreolojinin incelenmesi, tedavinin hemoreolojik parametrelere etkisi”** isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde hipertiroidi ile seyreden hastalığın görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Fizyoloji Anabilim Dalında, Dr. [REDACTED]’in sorumluluğu altındadır.

#### **Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu araştırmanın amacı, hipertiroidi ile seyreden hastalıklara sahip bireylerde, kanın akışkanlık özelliklerinde herhangi bir değişiklik varlığı/yokluğunun ortaya konmasıdır. Tedavi sonrası değerler ile kıyaslanarak, tedavinin kanın akışkanlık özellikleri üzerine etkilerini göstermektir.

#### **Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

#### **Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kana ek olarak kan alınacak ve bu numuneden kanınızın akışkanlık özelliklerini inceleyen testler yapılacaktır. Size uygun olan tedavi yöntemi, hastalığınızın takibini yapan hekim tarafından belirlenecek, gerekli kontrol süresi hekiminizce size söylenecektir. Bu aşamalarda araştırmacı olarak bizim herhangi bir dahlimiz olmamaktadır. Tedavinizden sonra kontrol amaçlı tekrar rutin tetkikleriniz yapılacak, bu esnada yine kanın akışkanlık özellikleri ile ilgili testler için de sizden kan alınacaktır. Böylelikle tedavi öncesi ve sonrası değerleri kıyaslama imkânı bulacağız. Tedavi planınıza, kontrollerinize tamamen klinik hekimi karar verecektir, bizim bu aşamalarda müdahalemiz olmayacaktır.

#### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

Çalışmamız bünyesinde, size herhangi bir ilaç/kimyasal vermeyeceğiz. Tedavi planımız tamamen klinik hekiminizce belirlenecek. Yalnızca tedavi öncesi ve sonrasında kan örneği almak istiyoruz. Bu nedenle, çalışmadan doğacak herhangi bir rahatsızlık söz konusu değildir.

#### **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Bu çalışmaya katılarak hipertiroidi hastalığı hakkında daha fazla bilgi edinmemize ve sizin gibi hastalar için daha etkin tedaviler geliştirilmesine katkı sağlayabilirsiniz.

**Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?** Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

**[Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?]**

### **KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fizyoloji Anabilim dalında, Dr. [redacted] tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. Ayrıca araştırmacının ileride yürüteceği benzer çalışmalarda, bu çalışmadan elde edilen verilerin kullanılmasına izin veriyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

#### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

#### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

İmza:

Tarih:

## Ek-3.Görsel Kullanımı Hakkında İzin



### Syllectometry: the effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation

Author:  
Publica  
Publish  
Date: Ja

Copyright © 2003, IEEE

#### Thesis / Dissertation Reuse

The IEEE does not require individuals working on a thesis to obtain a formal reuse license, however, you may print out this statement to be used as a permission grant:

*Requirements to be followed when using any portion (e.g., figure, graph, table, or textual material) of an IEEE copyrighted paper in a thesis:*

- 1) In the case of textual material (e.g., using short quotes or referring to the work within these papers) users must give full credit to the original source (author, paper, publication) followed by the IEEE copyright line © 2011 IEEE.
- 2) In the case of illustrations or tabular material, we require that the copyright line © [Year of original publication] IEEE appear prominently with each reprinted figure and/or table.
- 3) If a substantial portion of the original paper is to be used, and if you are not the senior author, also obtain the senior author's approval.

*Requirements to be followed when using an entire IEEE copyrighted paper in a thesis:*

- 1) The following IEEE copyright/ credit notice should be placed prominently in the references: © [year of original publication] IEEE. Reprinted, with permission, from [author names, paper title, IEEE publication title, and month/year of publication]
- 2) Only the accepted version of an IEEE copyrighted paper can be used when posting the paper or your thesis on-line.
- 3) In placing the thesis on the author's university website, please display the following message in a prominent place on the website: In reference to IEEE copyrighted material which is used with permission in this thesis, the IEEE does not endorse any of [university/educational entity's name goes here]'s products or services. Internal or personal use of this material is permitted. If interested in reprinting/republishing IEEE copyrighted material for advertising or promotional purposes or for creating new collective works for resale or redistribution, please go to [http://www.ieee.org/publications\\_standards/publications/rights/rights\\_link.html](http://www.ieee.org/publications_standards/publications/rights/rights_link.html) to learn how to obtain a License from RightsLink.

If applicable, University Microfilms and/or ProQuest Library, or the Archives of Canada may supply single copies of the dissertation.

BACK

CLOSE WINDOW





