



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

**HİPOTİROİDİ TANISI ALAN
YETİŞKİNLERDE TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI HEMOREOLOJİK
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

HANDE KILIÇKAYA

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHTEREM ERCAN**

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIBBİ FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ
HAZİRAN/2022**

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde eşsiz bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her aşamada desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Muhterem ERCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile her konuda yardımcı olan, yoğunluğuna rağmen her zaman vakit ayıran ve bu tezin ortaya çıkmasında büyük emeği olan tez izleme komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Yunus KARAKOÇ'a teşekkür ederim.

Tez izleme komitesinde görev alarak değerli katkılarını sunan Sayın Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e; tezimi ilgili hastanelerde yürütmem için katkı sağlayan hocalarım Doç. Dr. Eylem ÇAĞILTAY ve Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda çok değerli katkıları ile kıymetli vaktini esirgemeyen Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Hemoreoloji Araştırma Laboratuvarının kurulması ve tez çalışmamın yürütülmesi için maddi destek sağlayan SBÜ BAP Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim (Proje No: 2020/050).

Dr. Hande KILIÇKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPOTİROİDİ	3
2.1.1. Tiroit Bezinin Yapısı ve Fizyolojisi	3
2.1.1.1. Tiroit bezi hormonları:.....	4
2.1.2. Hipotiroidinin Epidemiyolojisi	9
2.1.3. Hipotiroidinin Patofizyolojisi	10
2.1.4. Hipotiroidinin Semptomları ve Sistemler Üzerindeki Etkileri	10
2.1.5. Hipotiroidinin Tanısı	11
2.1.6. Hipotiroidinin Tedavisi	12
2.2. HEMOREOLOJİ.....	12
2.2.1. Akışkanların Temel Özellikleri	12
2.2.2. Kanın Akış Özellikleri	15
2.2.2.1. Fahraeus etkisi	16
2.2.2.2. Hematokrit	18
2.2.2.3. Plazma viskozitesi	19
2.2.2.4. Tam kan viskozitesi.....	19
2.2.2.5. Eritrosit Deformabilitesi	20
2.2.2.6. Eritrosit Agregasyonu	21
2.2.2.7. Kan akış hızı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ VE NUMUNE TOPLANMASI.....	23
3.2. HEMATOKRİT ÖLÇÜMÜ VE DÜZELTİLMESİ.....	24
3.2.1. Hematokrit tayini	24

3.2.2. Hematokrit düzeltme.....	24
3.3. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ ÖLÇÜMÜ	25
3.4. ERİTROSİT AGREGASYONU ÖLÇÜMÜ	27
3.5. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ ÖLÇÜMÜ	29
3.5.1. Plazma viskozitesi ölçümü.....	30
3.5.2. Tam kan viskozitesi ölçümü.....	30
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	31
4.2. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	31
4.2.1. Hemogram Bulguları	31
4.2.2. Biyokimyasal Bulgular	33
4.3. HEMOREOLOJİK BULGULAR.....	35
4.3.1. Eritrosit Deformabilitesi Bulguları	35
4.3.2. Eritrosit Agregasyonu Bulguları	38
4.4. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ BULGULARI	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR	52
EK	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Tiroit hormonları	7
Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri	31
Tablo 4.2: Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının tam kan sayımı değerleri	32
Tablo 4.3: Hasta gruplarının tiroit hormon değerleri	33
Tablo 4.4: Hasta gruplarına ait hemoreolojik açıdan önem arz eden biyokimyasal parametreler	34
Tablo 4.5: Çalışma gruplarının eritrosit deformabilitesi bulguları	35
Tablo 4.6: Çalışma gruplarının eritrosit agregasyonu bulguları	38
Tablo 4.7: Çalışma gruplarının plazma viskozitesi değerleri	40
Tablo 4.8: Çalışma gruplarının tam kan viskozitesi değerleri	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1: Tiroit bezi histolojik yapısı	3
Şekil 2. 2: Monoiodotirozil, diiodotirozil, triiodotironin, tiroksin, ters triiodotironin ve tiroglobülin.....	5
Şekil 2. 3: Tiroit hormonlarının üretimi	6
Şekil 2. 4: Laminer akış (sağda) ve türbülant akış (solda)	13
Şekil 2. 5: Shear stress ve shear rate.....	14
Şekil 2. 6: Kalın ve ince damar içinde eritrositlerin durumu	16
Şekil 2. 7: Farklı damarlarda shear rate ve shear stress değerleri	17
Şekil 2. 8: Farklı hematokrit düzeylerinde shear rate ve viskozite değerleri	18
Şekil 2. 9: Soldan sağa: Eritrositler, rulo formasyonu, eritrosit agregatı.....	21
Şekil 3. 1: Hematokrit (solda) ve santrifüj cihazı (sağda).....	25
Şekil 3. 2: Farklı shear rate değerlerinde eritrosit şekilleri.....	26
Şekil 3. 3: Ektasitometre cihazı	27
Şekil 3. 4: Ektasitometrenin agregasyon ölçümü	28
Şekil 3. 5: Viskozimetre	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

AI	: Agregasyon İndeksi
AMP	: Agregat Büyüklükleri
Anti-TG	: Anti Tiroglobülin Antikoru
Anti-TPO	: Anti Tiroit Peroksidaz Antikoru
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cP	: Santipuez (Centipoise)
DIT	: Diiodotirozil
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EI	: Uzama İndeksi (Elongation Index)
EImax	: Maksimum Uzama İndeksi
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hgb	: Hemoglobin
MCH	: Eritrositteki Ortalama Hemoglobin Miktarı
MCHC	: Eritrositteki Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MIT	: Monoiodotirozil
PLT	: Trombosit Sayısı
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri Sayısı
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı (Revolutions Per Minute)
rT3	: Ters Triiodotironin
SS1/2	: Maksimum Uzamanın Yarısı Kadar Deformasyon Sağlayan Shear Stress Değeri

ST3	: Serbest Triiodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
t1/2	: Maksimum Agregasyonun Yarısına Ulaşmak İçin Geçen Süre
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
THR	: Tiroit Hormon Reseptörleri
TPO	: Tiroit Peroksidaz
TRH	: TSH Uyarıcı Hormon
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri Sayısı

HİPOTİROİDİ TANISI ALAN YETİŞKİNLERDE TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Hipotiroidinin hemoreolojik özelliklerin nasıl etkilendiğiyle ilgili araştırma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızın amacı hipotiroidi durumunda kanın reolojik özelliklerinin nasıl etkilendiğini araştırmaktır. Bu çalışma hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine sebep olan mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 29 hipotiroidi ve 34 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta ile 46 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki defa; kontrol grubundan bir defa kan numunesi alındı. Numunelerde plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesi incelendi. Bu parametreler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca tam kan sayımı yapıldı, lipid profili ve fibrinojen seviyeleri çalışıldı. Verilerinin değerlendirilmesi için SPSS programı kullanıldı.

Bulgular: Plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonu tedavi öncesi ve sonrası her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Subklinik hipotiroidi grubunda plazma viskozitesi tedavi ile anlamlı olarak düşüş gösterdi ($p<0,05$). Eritrosit agregasyonunda tedavi sonrasında düşüş oldu ancak anlamlı değildi. Gruplar arasında eritrosit deformabilitesi değerleri açısından bir fark yoktu. Tam kan viskozitesi değerleri hem tedavi öncesi hem tedavi sonrasında kontrol grubuna göre daha yüksekti ama fark anlamlı değildi. Hipotiroidi hastalarında HDL kolesterol normalden düşük seviyelerde idi. Tam kan sayımı, fibrinojen ve diğer biyokimyasal parametreler ise normal sınırlardaydı.

Sonuç: Hipotiroidi hastalığı plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda artışa; HDL kolesterol seviyelerinde düşüşe sebep olmaktadır. Bu tablo hipotiroidide kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesinin altında yatan sebeplerden biri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Agregasyonu, Hemoreoloji, Hipotiroidi, Plazma Viskozitesi



INVESTIGATION OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS BEFORE AND AFTER TREATMENT IN ADULTS DIAGNOSED WITH HYPOTHYROIDISM

ABSTRACT

Aim: Studies on how hypothyroidism affects hemorheological parameters are limited in literature. The aim of this study is to investigate how the rheological properties of blood are affected by hypothyroidism. This study was planned to contribute to the understanding of the mechanisms causing cardiovascular diseases which are seen frequently in hypothyroid patients.

Materials and Methods: 29 hypothyroid and 34 subclinical hypothyroid patients and 46 healthy volunteers were included in this study. Blood samples were taken from the controls and the hypothyroid patients before and after the treatment. Plasma viscosity, whole blood viscosity, erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability were examined in these samples. In addition, complete blood count was performed and lipid profile and fibrinogen levels were studied. SPSS program was used to evaluate the data.

Results: Compared to control group, plasma viscosity and erythrocyte aggregation were found to be significantly higher in both patient groups before and after treatment ($p < 0.05$). Plasma viscosity significantly decreased in the subclinical hypothyroidism group with the treatment ($p < 0.05$). There was a decrease in erythrocyte aggregation after treatment, but it was not significant. There was no difference between the groups in terms of erythrocyte deformability values. Both before and after treatment, whole blood viscosity values were higher in hypothyroid patients than in the controls, but the difference was not significant. HDL cholesterol levels were lower than normal range in hypothyroid patients. Complete blood count, fibrinogen and other biochemical parameters were within normal range.

Conclusion: Hypothyroidism causes an increase in plasma viscosity and erythrocyte aggregation and a decrease in HDL cholesterol levels. This situation may be one of the underlying reasons for the higher incidence of cardiovascular diseases in hypothyroidism.

Keywords: Erythrocyte Aggregation, Hemorheology, Hypothyroidism, Plasma Viscosity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit bezi hormonları anne karnından başlayıp yaşam sonuna kadar normal büyüme, gelişme ve metabolizmanın sürdürülmesi için gerekli hormonlardır (1). Tiroit bezinin az çalışmasına bağlı olarak tiroit hormonlarının vücudun ihtiyacını karşılayamayacak kadar az üretildiği hastalık hipotiroidi olarak adlandırılır. Hipotiroidi diyabetes mellitustan sonra en sık görülen ikinci endokrin sistem hastalığıdır. Hipotiroidi hastalığının Hindistan'da yaklaşık olarak %10, ABD'de %0,3-%3,7 ve Avrupa'da %0,2-%5,3 arasında değişen sıklıklarda görüldüğü bildirilmiştir (2,3). Hipotiroidi tanısı tiroit uyaran hormon (TSH) düzeyinin normalden yüksek, tiroit bezi hormonlarının ise düşük seviyede ölçülmesi ile koyulur. TSH yükselmiş ama tiroit hormonlarının seviyesi normal sınırlarda ise bu durum subklinik hipotiroidi olarak isimlendirilir. Hipotiroidide subklinik hipotiroidiye göre semptomlar daha belirgindir ve bulgular daha ağır olarak izlenir.

Hipotiroidi hem metabolizmayı hem de vücudun tüm doku ve sistemlerini etkilemektedir. En fazla etkilenen sistemlerden biri kardiyovasküler sistemdir (4). Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Hipotiroidi hastalığının kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Ancak mekanizması net olarak ortaya koyulmamıştır (5). Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri kalp hızının, ejeksiyon fraksiyonunun ve kalp debisinin azalması, sistemik vasküler direncin artması, izovolumetrik gevşeme süresinin artması ve kan hacminin azalması olarak sıralanabilir. Bu doğrudan etkilerinin yanı sıra hipertansiyon, nabız basıncının azalması, serum kolesterol seviyelerinin artması, kardiyak aritmilerin oluşması, aterosklerozun artması, koroner arter hastalıkları ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması gibi dolaylı sonuçları da ortaya çıkmaktadır (6,7). Hipotiroidinin yanı sıra subklinik hipotiroidide de kardiyovasküler hastalıkların artış gösterebileceği ifade edilmiştir (8,9).

Hemoreoloji, kanın akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Hemoreoloji kardiyovasküler sistem için çok önemlidir çünkü kanın çeşitli özellikteki damarların içinde dolaşması kanın akışkanlık özelliklerinin belli sınırlar içinde

kalması ile mümkün olmaktadır. Yaygın olarak ölçülen hemoreolojik parametreler tam kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesidir. Tam kan viskozitesi kanın akmaya karşı gösterdiği direnci ifade eder. Tam kan viskozitesi hematokrit ile orantılıdır, hematokrit arttıkça viskozite de artar ve kanın hareketi zorlaşır. Plazma viskozitesi kanın sıvı kısmının akışkanlığı ile ilgilidir. Plazma viskozitesinin artması kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür (10). Eritrosit deformabilitesi eritrositlerin esnekliği ile ilgilidir; deformabilite bozulursa eritrositlerin kılcal damarlardan geçmesi zorlaşır. Eritrosit agregasyonu eritrositlerin bir araya gelme eğilimlerini ifade eder. Eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonu mikrovasküler dolaşımı doğrudan etkileyebilecek parametrelerdir (11).

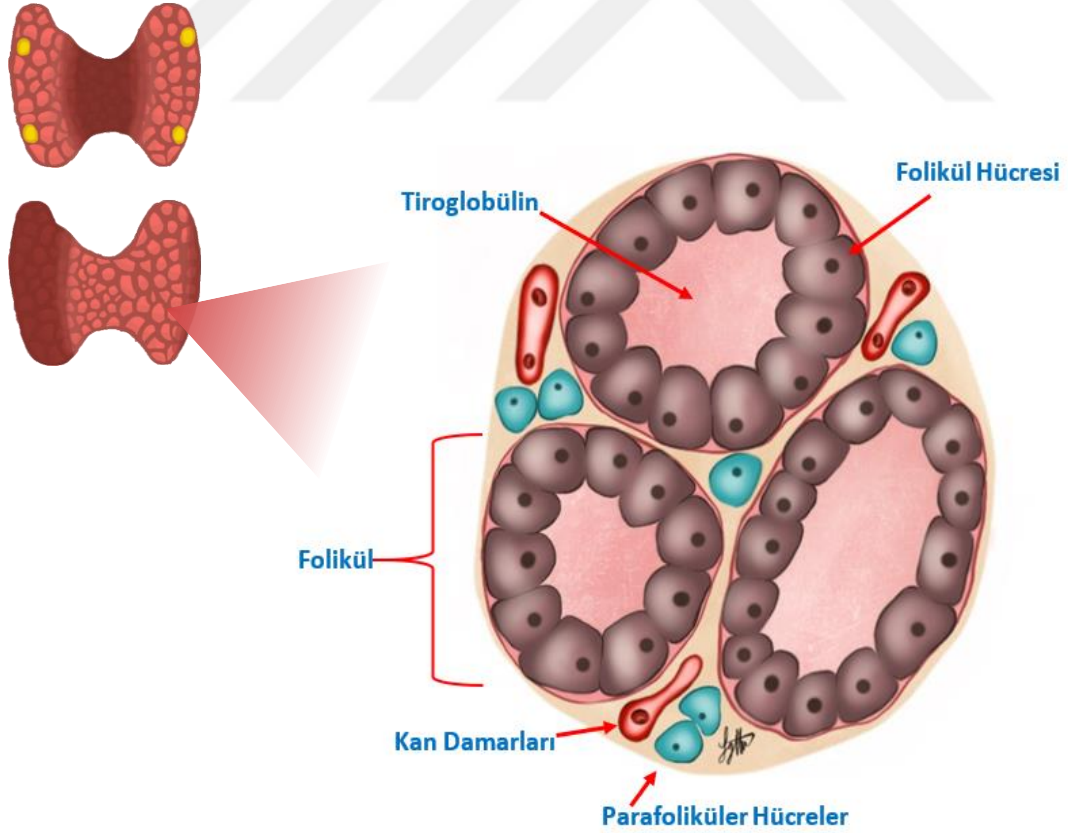
Hipotiroidinin kalp ve damarlar üzerine etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak kardiyovasküler sistem için oldukça önemli olan kanın hemoreolojik özelliklerinin nasıl etkilendiğiyle ilgili araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamızın amacı hipotiroidi durumunda kanın reolojik özelliklerinin nasıl etkilendiğini araştırmaktır. Bunun için yeni hipotiroidi tanısı almış hastalar incelenecektir. Hastaların kanlarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemoreolojik parametrelere bakılacak ve bu parametreler sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılacaktır. Bunun yanında hemoreolojik parametreleri doğrudan etkilediği bilinen bazı biyokimyasal parametreler de çalışılacaktır. Bu çalışma hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine sebep olan mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTİROİDİ

2.1.1. Tiroit Bezinin Yapısı ve Fizyolojisi

Tiroit bezi, beşinci servikal ve birinci torakal omurgalar seviyesinde, soluk borusunun ön tarafında konumlanmış, 15-20 gram ağırlığında hormon salgılayan bir organdır. Salgıladığı en önemli iki hormon triiodotironin (T3) ve tiroksindir (T4), bu hormonlar vücudun metabolik hızını düzenler. Tiroit bezinin çalışması hipofizden salgılanan TSH tarafından kontrol edilir.

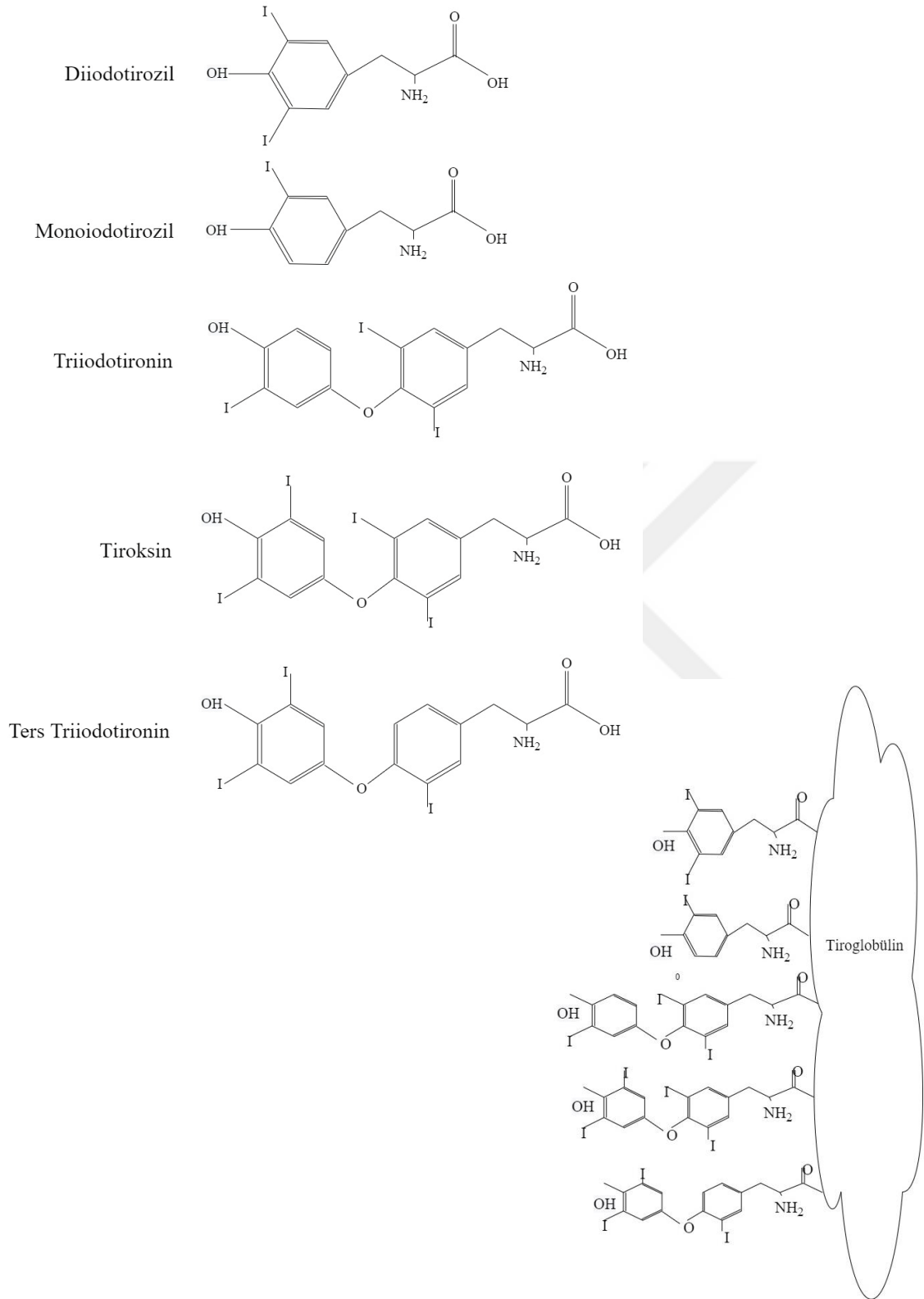


Şekil 2. 1: Tiroit bezi histolojik yapısı (Çizim: Rabia Sökütlü)

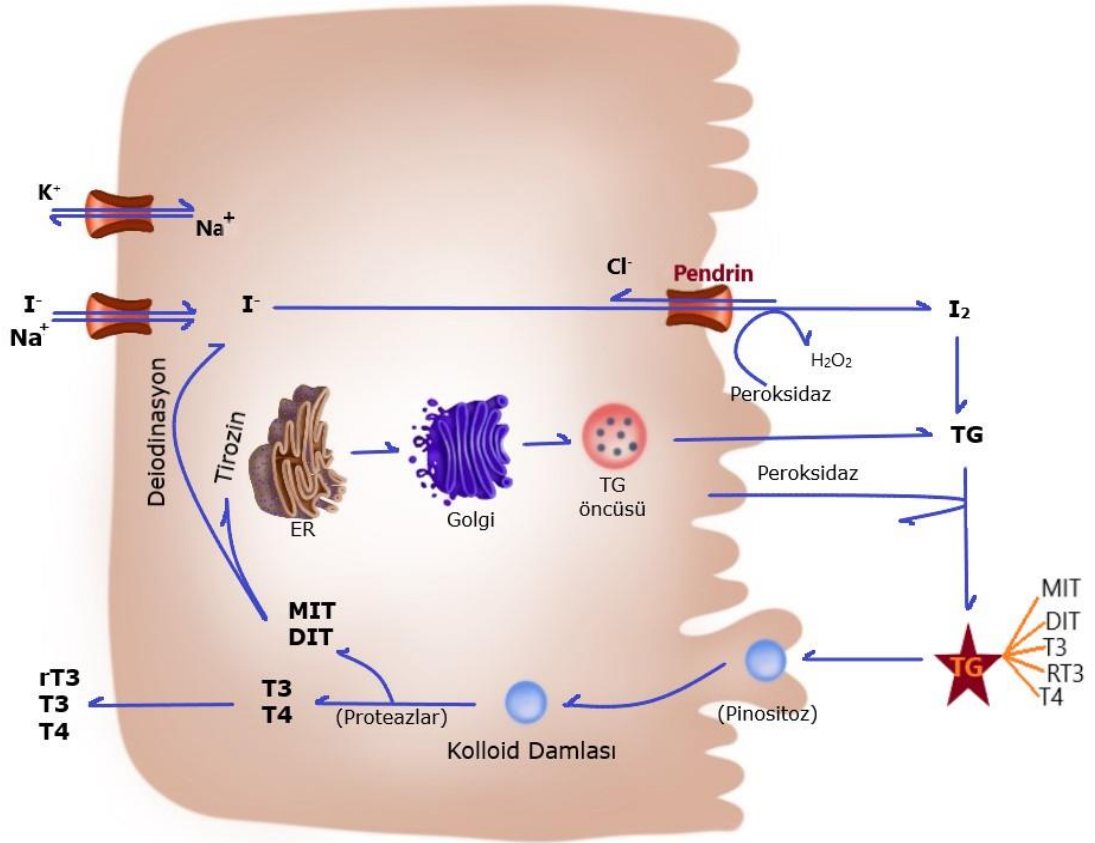
Tiroit bezi histolojik olarak, etrafı kılcal damar ağıyla sarılı olan çok sayıda folikülden oluşmaktadır. Foliküller, hormon salgılayan küboepitelyal hücreler (foliküler hücre) tarafından çevrelenmiş ve içleri bu hücrelerin salgıladığı kolloid ile dolu keseciklerdir (Şekil 2.1). Kolloidin esas bileşeni tiroglobülin dir. Tiroglobülin tiroit hormonlarının prekürsörü olan büyük bir glikoproteindir. Foliküler hücrelerin apikal membranlarında kolloidin içine doğru uzanan mikrovilluslar vardır. Mikrovilluslar endositoz ve ekzositozun yanı sıra tiroit hormonlarının sentezinde de görev alırlar. Tiroit bezinde ayrıca, foliküllerin arasında dağınık olarak yerleşim gösteren, plazma kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde görev alan kalsitonin hormonunun salgılayan parafoliküler hücreler (C hücresi) vardır (12).

2.1.1.1. Tiroit bezi hormonları: Tiroit bezinden salgılanan hormonlar iodo tironin olarak isimlendirilir. İodo tironinler farklı sayılarda ve şekillerde iyot bağlanmış iki adet tirozinden oluşur. İodo tironinlerin yapısındaki tirozin esansiyel olmayan bir amino asittir, iyot ise diyetle alınması gereken bir miner aldir. Salgılanan iodo tironinlerin yaklaşık %90'ı tiroksin (3,5,3',5'-tetraiodothyronine, T4), %10'u triiodo tironin (3,5,3'-triiodothyronine, T3) hormonlarıdır. Triiodo tironinlerin %1 kadar ı da inaktif bir hormon olan ters triiodo tironindir (3,3',5'-triiodothyronine, rT3) (Şekil 2.2) (13).

2.1.1.1.1. Tiroit hormonlarının sentezi: Tiroit hormonlarının üretimi üç basamakta gerçekleşir (Şekil 2.3). İlk olarak foliküler hücrelerin granüllü endoplazmik retikulum yapılarından tiroglobülin isimli bir glikoprotein sentezlenir ve kolloidal boşluğa taşınır. Taşınan tiroglobülinlerin tirozil kalıntılarına foliküler hücrelerin apikal yüzeylerindeki tiroit peroksidaz (TPO) enzimi tarafından iyot bağlanarak monoiodotirozil (MIT) ve diiodotiroziller (DIT) oluşturulur. TPO enzimi ayrıca MIT ve DIT yapılarını birleştirerek triiodotirozin (MIT+DIT=T3) ve tiroksin (DIT+DIT=T4) hormonlarını sentezler. Böylece iyotlanmış tiroglobülinler kolloid içinde depolanır. İhtiyaç halinde tiroglobülin hücre içine alınarak lizozomda yıkılır ve tiroglobülinin parçalanması sonucu serbestleşen tiroit hormonları bazal membrandan dolaşım sistemine verilir. Tiroglobülinin parçalanmasıyla tiroit hormonu yapısına girmemiş olan ve serbest hale gelen tirozin amino asiti ve iyodürler tekrar tiroglobülin sentezinde kullanılır.



Şekil 2. 2: Monoiodotirozil, diiodotirozil, triiodotironin, tiroksin, ters triiodotironin ve tiroglobülin



I⁻: İyodür, Na: Sodyum, Cl: Klor, ER: Endoplazmik Retikulum, TG: Tiroglobülin, T3: Triiodotironin, T4: Tiroksin, rT3: Ters Triiodotironin, MIT: Monoiodotirozil, DIT: Diiodotirozil.

Şekil 2. 3: Tiroit hormonlarının üretimi (Çizim: Rabia Sökütlü)

2.1.1.1.2. Tiroksin ve triiodotironinin dokulara taşınması: Tiroit hormonları hidrofobik yapıları gereği kana verildiklerinde hızla plazma proteinlerine bağlanırlar. Hormonların yaklaşık %75'i tiroksin bağlayıcı globüline (TBG), %15'i sadece tiroit hormonlarını bağlayan transtiretin isimli bir proteine ve %5'i de albümine bağlı olarak taşınır. Serbest hormon seviyesi azaldığında proteine bağlı hormonlar serbest hale geçerler, böylece bu proteinler plazmada bir hormon deposu işlevi görürler. Plazmadaki T4'ün %99,9'undan fazlası proteinlere bağlı ve yaklaşık %0.04'ü serbest halde; T3'ün de %99'undan fazlası bağlı ve yaklaşık %0,3 kadarı serbest halde bulunur (Tablo 2.1). T4, plazma proteinlerine T3'ten daha yüksek bir ilgi ile bağlıdır, bu yüzden T4'ün yarılanma süresi T3'ten 6-7 kat daha uzundur. T4 periferik dokularda deiyodinaz enzimleriyle bir

iyodunu kaybederek T3'e dönüşür. Bu dönüşüm, en büyük kısmı karaciğerde olmak üzere tiroit bezinde, hipofiz bezinde ve böbreklerde gerçekleşir (14, 15).

Tablo 2.1: Tiroit hormonları

	Tiroksin	Triiodotironin
Serumdaki toplam miktar (ng/l)	81000	1400
Serumda serbest halde bulunan miktar (ng/l)	12	2,9
Hormonun kaynağı	%100'ü tiroit bezinden dolaşıma salgılanır.	%5'i tiroit bezinden salgılanır, %95'i periferik dokularda tiroksinden üretilir.
Hormonun serumdaki yarı ömrü (gün)	6-7	1

2.1.1.1.3. Tiroit hormonlarının etki mekanizması: Tiroit hormonları hücrelerde transkripsiyon ve translasyon üzerinden etki göstermektedir. Bu hormonlar taşıyıcı protein yardımıyla hücre içine girdikten sonra çekirdekte bulunan tiroit hormon reseptörlerine (THR) bağlanırlar. Triiodotironin, THR'lere T4'ten 10 kat daha büyük bir ilgi ile bağlanır. Bu sebeple THR'ye bağlanarak etki gösteren hormon genelde T3'tür. Bağlanma sonucunda reseptör, transkripsiyon sürecini başlatır. THR, transkripsiyon faktörleri ailesinin bir alt kümesidir. THR grubunun alt tipleri farklı dokularda ya da hücre gruplarında değişen miktarlarda bulunur. Reseptör alt tipine göre transkripsiyon uyarılabilir veya baskılanabilir. Bu da tiroit hormonlarının farklı dokularda farklı etkiler göstermesini açıklar. Tiroit hormon reseptörleri vücuttaki bütün hücrelerde bulunur, bu yüzden tiroit hormon seviyesini etkileyen hastalıklar neredeyse tüm doku ve sistemlerde bir işlev bozukluğu ile sonuçlanır (16).

2.1.1.1.4. Tiroit hormonlarının etkileri: Tiroit hormonu büyüme ve gelişme üzerine doğrudan etki göstermektedir. Çocuklarda tiroit hormonlarının eksikliği büyüme geriliğine sebep olmaktadır. Bunun yanında sinir hücrelerinin dentrit gelişimi ve

miyelinizasyonu bozulduğu için sinir sistemi olumsuz etkilenmekte, buna bağlı olarak ağır hipotiroidili çocuklarda zeka geriliği görülmektedir. Tiroit hormon fazlalığı görülen çocuklarda ise fiziksel büyüme akranlarına göre daha hızlı olmakla birlikte kemik gelişiminin hızlı tamamlanmasına bağlı olarak epifiz plağı erken kapanmaktadır. Bu durum hipertiroidili çocukların yetişkin dönemlerinde ortalama boya ulaşamamalarına sebep olabilir.

Tiroit hormonları metabolizmayı hızlandırarak dokularda oksijen kullanımını ve metabolik atık miktarını artırır. Bu, damarda vazodilatasyona sebep olarak dokuya gelen kan miktarının artmasını sağlar. Bunun yanında metabolizmanın hızlanması vücutta büyük miktarda ısı açığa çıkartır. Bu ısı derideki kan akışının artırılması ile vücuttan uzaklaştırılır. Neticede tiroit hormonları kan dolaşımını hızlandırır ve kalp debisini artırır. Bunun yanı sıra kalbin uyarılabilirliğini doğrudan etkileyerek kalp hızını da artırır. Fizyolojik düzeylerdeki tiroit hormonlarının kalp sağlığı ve kalp kası gücü üzerine olumlu etkisi vardır. Ancak uzun süren hipertiroidi, kalp kasında metabolizma hızı artışı ve buna bağlı protein katabolizmasındaki artışa bağlı olarak miyokardiyal yetmezliğe sebep olabilir.

Tiroit hormonlarının oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimini artırması solunum hızını da artırır.

Tiroit hormonları karbonhidrat metabolizmasını hızlandırır. Bu, aynı anda hem glikolizi hem de glikoneogenezi indüklemesi; insülin salgısını ve gastrointestinal sistemden glikozun emilimin artırması ile gerçekleşir. Tiroit hormonlarının yağ metabolizmasına etkisi, lipoliz ve dolayısıyla kandaki serbest yağ asitlerinin miktarının ve hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunun artması şeklinde olur. Tiroit hormon seviyeleri ve plazma trigliserit, fosfolipit ve kolesterol seviyeleri arasında ters ilişki vardır; tiroit hormon seviyesi azaldığında kolesterol, trigliserit ve fosfolipit seviyeleri yükselir ve bunların karaciğerde aşırı birikimi görülür. Tiroit hormonu tüm hücrelerde metabolizmayı hızlandırdığı için enzimatik süreçlerde koenzim olarak yer alan vitaminlere duyulan ihtiyacı da artırır.

Tiroit hormonları sindirim salgılarını ve sindirim kanalının hareketliliğini artırır. Örneğin hipertiroidide genelde ishal görülürken hipotiroidide neredeyse her zaman kabızlık görülür.

Tiroit hormonları sinir sisteminin çalışma hızını artırır. Hipotiroidide düşünme dahil sinirsel faaliyetler genelde yavaşlamışken hipertiroidide patolojik şekilde artmıştır. Hipertiroidili kişilerde sinirlilikle birlikte aşırı endişe, kaygı, paranoya gibi psikonörotik eğilimler daha fazla görülürken hipotiroidili kişilerde depresyona yatkınlık ve çok uyuma eğilimi görülür.

Tiroit hormonları sağlıklı kas kasılması için gereklidir. Hipotiroidide kas kasılması zayıflamış ve kas gevşemesi gecikmeli iken; hipertiroidide protein katabolizmasından ötürü kaslar zayıflamıştır. Ağır hipertiroidi vakalarında motor nöronlarda uyarılabilirlik artışına bağlı tremor görülebilir.

2.1.1.1.5. Tiroit hormonlarının salgılanmasının kontrolü: Tiroit hormonlarının salgılanması TSH'ın tiroit bezini uyarması ile gerçekleşir. TSH glikoprotein yapısında bir ön hipofiz hormonudur. TSH reseptörü tiroit hücrelerinin bazal membranında yerleşim gösterir. TSH'ın bağlanmasıyla aktive olan reseptör membrandaki adenilil siklaz enzimini aktive eder. Adenilil siklaz protein kinazları aktive eden önemli bir ikincil haberci olan cAMP üretimini sağlar. Protein kinazlar hücre içindeki birçok enzimi fosforile ederek tiroit hücrelerinin büyümesini, gelişmesini, çoğalmasını ve tiroit hormonlarının üretimini indüklemiş olur. TSH iyot pompasının aktivitesini artırarak hücrelere daha fazla iyot girmesini ve tirozinlere iyot bağlanmasını sağlar. TSH'ın en hızlı etkisi tiroglobülinlerin parçalanarak T3 ve T4'ün açığa çıkarılmasıdır. TSH salınımı ve plazma T3 ve T4 seviyeleri arasında negatif geri bildirim mekanizması vardır. TSH salgısı esas olarak hipotalamustan salgılanan TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) tarafından indüklenir.

2.1.2. Hipotiroidinin Epidemiyolojisi

Hipotiroidi, diyabetes mellitus hastalığından sonra en sık görülen endokrin bozukluktur. Amerikan toplumunda her 300 kişiden birinde hipotiroidi görüldüğü bildirilmiştir (17). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla yaklaşık on kat fazladır. İlerleyen yaşla beraber hipotiroidinin görülme sıklığı da artmaktadır. Ailesinde tiroit bezi hastalığı olanlarda hipotiroidi görülme olasılığı yüksektir. Ayrıca çocukluk çağında boyun bölgesi bir nedenle radyasyona maruz kalmış olan bireylerde hipotiroidi daha sık görülmektedir.

2.1.3. Hipotiroidinin Patofizyolojisi

Hipotiroidi tiroit hormonlarının yetersiz sentezi ve salınımı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hipotiroidi, başka organlarda organik bir bozukluk olmaksızın tiroit bezinden yetersiz hormon salınımı sonucu ortaya çıkıyorsa primer hipotiroidi; tiroit bezinin kendisinden değil de hipofiz bezinin disfonksiyonundan kaynaklanıyor ise bu duruma sekonder hipotiroidi; hipotalamusun disfonksiyonundan kaynaklanıyor ise buna tersiyer hipotiroidi denir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi baş bölgesini etkileyen radyasyon maruziyeti veya cerrahi bir müdahale sonrasında ortaya çıkabilir.

Yetişkinlerde görülen hipotiroidinin en sık sebebi Hashimoto Tiroiditi'dir. Bunun dışında iyot yönünden eksik beslenme veya fazla iyot alımı da hormon üretimini olumsuz etkileyerek hipotiroidiye sebep olabilir. Hipotiroidi tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve başka hastalıklar için kullanılan ilaçlar (amiodaron, interferon) yüzünden iatrojenik olarak da oluşabilir. Hipotiroidinin nadir bir sebebi de amiloidoz gibi tiroit bezinde madde birikimi yaparak çalışmasını etkileyen hastalıklardır.

2.1.4. Hipotiroidinin Semptomları ve Sistemler Üzerindeki Etkileri

En yaygın semptomlar yorgunluk, üşüme, güçsüzlük, depresyon, uykuya meyil, kabızlık, kilo verememe, menstrüel düzensizlik ve infertilitedir. Bununla birlikte kas güçsüzlüğü, kas ağrıları, hafızanın zayıflaması, zihinsel işlevlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve uyku apnesi de daha az görülen semptomlardır. Hipotiroidi hastalarının bir kısmında ise hiçbir semptom görülmeyebilir.

Hipotiroidi, dokularda hyaluronik asit birikmesine neden olur. Hyaluronik asit su tutan bir moleküldür ve biriktiği dokunun su tutarak şişmesine sebep olur. Deride dermis tabakasında biriken hyaluronik asit, derinin kalınlaşmasına yol açar. Böyle bir durumda miksödem olarak tanımlanmış olan göz çevresinde, el ve ayakların üstünde belirgin olan şişmiş ve gode bırakmayan ödem ile karakterize tablo oluşabilir.

Hipotiroidide periferik vazokonstriksiyon sonucu deri soluk ve soğuktur. Ter ve yağ bezlerinin salgılarının azalmasına bağlı olarak deri kuru ve serttir. Yaralar zor iyileşir ve deri kolayca morarabilir. Baş ve vücuttaki kıllar kuru, kırılabilir ve mattır; çok yavaş uzar ve kolayca dökülebilir. Tırnaklarda da benzer bir durum vardır. Hashimoto tiroiditinde pigment kaybına bağlı vitiligo benzeri lezyonlar da görülebilir.

Hipotiroidili kişilerde azalmış olan iştah durumuna rağmen kilo artışı, kilo verememe şikayetlerine sık rastlanır. Kilo artışının sebebi dokularda hyaluronik asit gibi su tutan glikoproteinlerin birikmesi olabilir. Hipotiroidide bağırsak hareketleri yavaşlar bu yüzden kabızlık hipotiroidinin en sık semptomlarından biridir.

Hipotiroidide hastaların yaklaşık üçte birinde mide parietal hücrelerine saldıran otoantikörler görülür, bu antikörler mide mukozasının atrofisine sebep olabilir. Bu durumda hipotiroidide aklorhidri ve pernisiyoz anemi görülme olasılığı artar.

Hipotiroidinin solunum sistemi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur, akciğer hacimleri normaldir. Bununla birlikte hyaluronik asit birikimi dolayısıyla dilde, faringeal ve laringeal alanlarda kalınlaşma ortaya çıkabilir. Bu da obstruktif uyku apnesi görülme ihtimalini artırır. Hipotiroidili kişilerde, radyolojik görüntülemelerde plevral efüzyon tespit edilse de bu durum nadiren dispneye sebep olur.

Tiroit hormonu sinir sisteminin gelişmesinde hayati öneme sahiptir. Yenidoğanda tiroit hormonlarının eksikliğinde kortikal nöronların hipoplazisi, myelinizasyonda gecikme ve damarlanmada azalma görülür ve erken dönemde düzeltilmezse hasarın geri dönüşü olmamaktadır. Yetişkinlik döneminde ortaya çıkan hipotiroidide sinir sistemi gelişimi tamamlandığı için bu gibi durumlar görülmez, tiroit hormon replasmanında iyi yanıt alınır.

Hipotiroidide konuşma dahil bütün mental fonksiyonlar yavaşlar. Hatırlamada zorluk, uykululuk ve uyuşukluk hali ortaya çıkabilir. Baş ağrısı sık rastlanan şikayetler arasındadır. Hipotiroidide, dolaşım bozukluğu sonucu oluşan serebral hipoksiye bağlı konfüzyon, bayılma hatta koma ortaya çıkabilir.

Hipotiroidi gece körlüğü, duyma kaybı, hareketlerin hantallaşması, tendon reflekslerinin gecikmesi, ekstremitelerde uyuşma hissi, kaşınma ve hatta karpal tünel sendromu gibi çeşitli nörolojik sonuçlara sebep olabilmektedir.

2.1.5. Hipotiroidinin Tanısı

Hipotiroidi tanısı serumda TSH yüksekliğinin gösterilmesi ile koyulur. Yüksek TSH seviyesi ile beraber serumdaki ST4 (Serbest T4) ve ST3 (Serbest T3) düşük ise bu hipotiroidi; normal ise subklinik hipotiroidi olarak isimlendirilir. ST3, çoğu zaman hipotiroidinin ileri evrelerine kadar normal seviyede seyreder.

Sekonder ve tersiyer hipotiroidide TSH yetersiz salgılandığı için tiroit bezi uyarılamaz ve tiroit hormonları yeterli miktarlarda üretilemez. Bu tür vakalarda ST4 ve ST3 ile beraber TSH seviyesi de düşüktür.

2.1.6. Hipotiroidinin Tedavisi

Hipotiroidi yetersiz salgılanan tiroit hormonlarının uygun preparatlarla yerine konmasıyla tedavi edilir. En yaygın kullanılan preparat oral olarak kullanılan L-tiroksindir (Levothyroxine). Subklinik hipotiroidi kişinin yaşı, ek hastalıkları ve semptomlarına göre tedavi edilebilir veya ilaç verilmeden takip edilebilir (18).

2.2. HEMOREOLOJİ

Hemoreoloji (hemo- kan, reo- akış, -loji bilim) kan ve kan bileşenlerinin akışkanlık özelliklerini inceleyen bilimdir. Kan, dolaşım sisteminde akarken sıvıların tabii olduğu genel fizik kurallarına uyar. Bununla beraber kanın, tanecikleri hücreler olan bir süspansiyon yapısında olması kan akışına bazı farklılıklar da getirir.

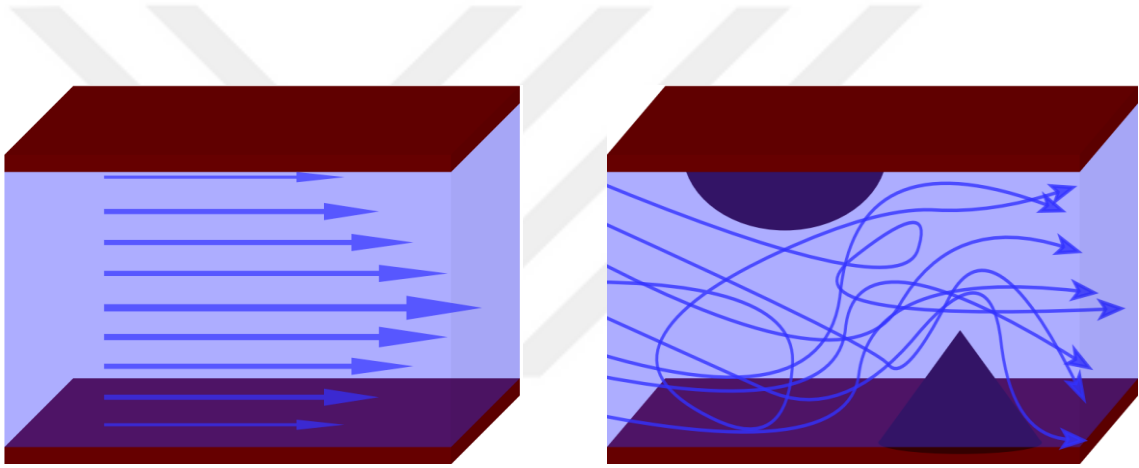
2.2.1. Akışkanların Temel Özellikleri

Akışkan içinde bulunduğu ortamın şeklini alan ve bir kuvvet etkisinde kolayca şekil değiştiren maddeler için kullanılan bir isimlendirmedir. Fizikte akışkanların özelliklerini daha iyi anlamak için teorik bir model olarak *ideal akışkanlardan* faydalanılır. İdeal akışkanların molekülleri arasında sürtünme yoktur, dolayısıyla akmaya karşı direnç göstermezler. Molekülleri sürekli bir şekilde öteleme ve birbirleri üzerinden kayma hareketleri ile karakterizedir. İdeal akışkanların belirli şekilleri yoktur, bulundukları kabın şeklini alırlar. Temas ettikleri yüzeylere eşit basınç uygularlar. Kapalı bir kaptaki akışkan maddeye uygulanan basınç, akışkanın bulunduğu kabın tüm yüzeylerine aynen iletilir (Pascal Prensibi). İdeal akışkanlara en benzer şekilde davranan madde gazlardır. Sıvı maddeler ise molekülleri arasında çekim kuvveti ve sürtünmenin fazla olması sebebiyle ideal akışkan tanımına uygun davranmamakla birlikte akışkanların genel prensiplerine uyar.

Akışkanların hareketleri ile ilgilenen bilim dalı akışkan dinamiğidir. Aerodinamik gaz maddelerin hareketlerini, hidrodinamik ise sıvı maddelerin hareketlerini inceler. Hidrodinamiğin bir alt dalı olan hemodinamik, dolaşım

sistemindeki kanın hareketleriyle ilgilenirken hemoreoloji kanın akışkanlık özelliklerini inceler.

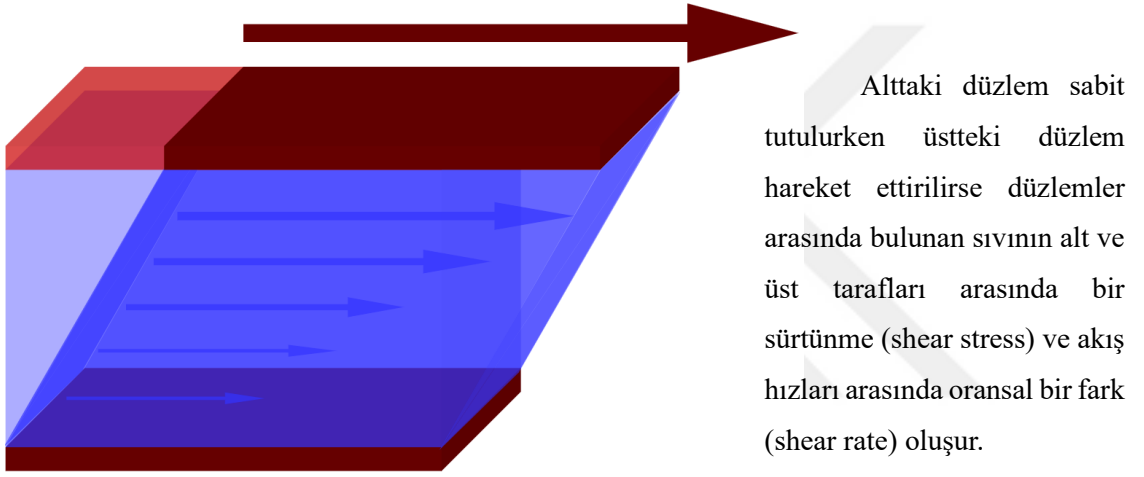
Sıvıların temelde laminar ve türbülant olmak üzere iki akış tipi vardır. Laminer akış düz bir kanalda sabit hızda akan sıvının düzenli akışıdır. Türbülant (girdaplı) akış ise laminar akışın dışında kalan düzensiz sıvı hareketlerine denir (Şekil 2.4). Dolaşım sistemindeki kanın akışı, çoğunlukla laminar akış özelliğindedir. Kalp odacıklarında, dallanma gösteren damar alanlarında ve damar yüzeyinin ateroskleroz gibi sebeplerle pürüzlendiği alanlarda ise türbülant akım görülür. Akış tipi; sıvının yoğunluğu, hızı ve kanal yarı çapının artmasına, viskozitesinin ise azalmasına bağlı olarak türbülant akışa doğru kayar.



Şekil 2. 4: Laminer akış (sağda) ve türbülant akış (solda)

Viskozite maddenin akmaya karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte yoğunluk ile karıştırılmamalıdır, yoğunluk birim hacmin kütlesi iken viskozite uygulanan kuvvete karşı ne kadar hacmin yer değiştirdiğidir. Maddenin viskozitesi arttıkça akışkanlığı azalır. Viskozite sıvının cinsine göre değişkenlik gösterir. Ayrıca sıcaklık arttıkça viskozite azalır. Bazı akışkanlarda ise uygulanan kuvvete göre farklı viskozite değerleri ortaya çıkabilir. Kan, dolaşım sisteminde akarken iki çeşit sürtünme kuvveti ile karşılaşır. Bunlar kanın damar ile arasındaki dış sürtünme ve kendi molekülleri arasındaki iç sürtünme kuvvetidir.

Akışkan özelliklerini incelemek için anlaşılması gereken kavramlardan biri de “shear rate”dir. Shear rate, bir sıvının akış çizgileri arasındaki hız farkının çizgilerin aralarındaki mesafeye oranıdır. Örneğin, Şekil 2.5’teki gibi aralarında sıvı bulunan biri sabit diğeri hareketli iki paralel düzlemden biri 1 cm/sn hızla kaydırılırken farklı hızlarda hareket eden sıvı katmanları ve bu katmanların aralarında bir çeşit sürtünme kuvveti ortaya çıkacaktır. Hareketli düzleme temas halindeki sıvı molekülleri saniyede 1 cm ilerleyecek ve sabit düzlemlerle temas halindeki moleküller neredeyse hareket etmeyecektir. Düzlemlerin tam ortasındaki sıvı katmanı ise yaklaşık 0,5 cm/sn hız ile hareket edecektir. Bu düzenekte shear rate 1 sn^{-1} ’dir.



Şekil 2. 5: Shear stress ve shear rate

Shear rate laminar akan sıvılar için akan sıvı katmanlarının hız farklarıyla orantılıdır. Bu yüzden sıvının akış hızı ne kadar yüksekse shear rate değeri o kadar büyük olur. Sıvının geçtiği lümen genişledikçe sıvının akış hızı ve akış katmanları arasındaki hız farkı azalacaktır. Shear rate sıvının akış hızıyla doğru, sıvının aktığı lümen çapıyla ters orantılı olarak değişir. Örneğin, kan en büyük atardamar olan aortta büyük bir basınç ve yüksek hızda akar. Arterioollerin çapları daha küçüktür ve burada kanın akış hızı daha azdır. Sonuçta aortta shear rate yaklaşık 300 sn^{-1} iken arterioollerde bundan birkaç kat fazla değerler görülür. Kılcal damarlarda da benzer şekilde, aorta göre daha yavaş bir kan akışı olmasına rağmen damar çapı mikrometrelerle ifade edilebilecek kadar küçük olduğu için shear rate değerleri 1000 sn^{-1} seviyelerine çıkmaktadır.

“Shear stress” hareket eden sıvının kanal yüzeyine paralel yönde uyguladığı basınçtır. Newton kanununa göre shear rate ile viskozitenin çarpımı ile bulunabilir. Aynı hızda akan iki sıvıdan viskozitesi fazla olanın shear stress’i de fazladır.

İdeal akışkanların viskozitesi sabittir, gazlar ve su gibi basit sıvılar bu kurala uyarlar. Bunlar Newton akışkanları olarak isimlendirilirler. Bazı akışkanlar bu kurala uymaz, yani viskoziteleri shear rate ile değişebilir. Örneğin mayonez, shear rate sıfıra yakinken katı gibi davranır ve akmaz ama yüksek shear rate uygulandığı zaman su gibi akar. Viskoziteleri shear rate ile değişebilen akışkanlara Newton kuralına uymayan (non-Newtonian) akışkanlar denir. Kan da bu gruba dahildir.

2.2.2. Kanın Akış Özellikleri

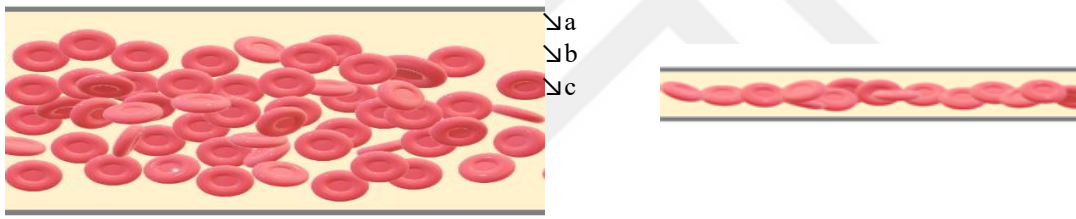
Kan; kalp ve damarların oluşturduğu kapalı dolaşım sisteminin içinde vücudun tamamını dolaşan akışkan bir dokudur. Yetişkin bir insanın dolaşım sisteminde 5-6 litre kan vardır. Kan dokulara ihtiyaç duyduğu maddeleri taşıyıp artık maddeleri uzaklaştırarak homeostazise katkı sağlar. Kan akciğerlerde oksijen alıp karbondioksit yükünü bıraktıktan sonra kalbin pompalamasıyla dokulara yollanır. Kalpten çıktıktan sonra geniş ve elastik bir damar olan aorttan büyük bir hızla geçer. Dallararak incelen atar damarlardan ilerler, basıncı ve hızı düşerken sonunda çapı birkaç mikrometreye kadar küçülen kılcal damarlara kadar ulaşır. Kılcal damarlar doku ile kan arasındaki madde alışverişinin en yoğun gerçekleştiği yerlerdir. Kan kılcal damarlardan sonra toplardamarlara geçerek kalbe geri döner. Vücudun her bir milimetreküpünün yeterli derecede kanlanması kalbin pompalama gücü ile damar ağının yaygınlığı kadar kanın akışkanlık özelliklerinin fizyolojik sınırlar içinde kalmasına da bağlıdır.

Kan plazma ve kan hücrelerinden müteşekkildir. Kan hücrelerinin büyük bir kısmı kırmızı kan hücreleridir (eritrositler) ve hacim olarak kanın %40-50’sini oluştururlar. Plazma kanın sıvı kısmıdır ve hacim olarak kanın %50-60’ı kadardır. Plazmanın %90’dan fazlası sudur. Plazma içinde proteinler, aminoasitler, basit şekerler, yağ asitleri, vitaminler, mineraller, tuzlar, gazlar ve metabolizma artıkları çözünmüş halde bulunurlar.

Kan, dolaşım sisteminde genelde laminar akış yapar. Dolaşımdaki kan, damar duvarlarına iki türlü basınç uygular: nabız basıncından kaynaklanan kan basıncı ve akış hızından kaynaklanan shear stress. Bunlardan ilki damar duvarına diktir ve

damarın tüm katmanlarına etki eder. İkincisi duvara paralel bir basınçtır ve sadece temas ettiği endotele etki eder. Kan kalpten kılcal damarlara giderken kan basıncı düşer ama damar çapları küçüldüğü için direnç artar. Shear stress, diğer yandan, azalmaz hatta artar. Çünkü shear rate (hız / kanal yarıçapı) küçük damarlarda daha yüksektir. Shear stress'i artırabilecek faktör Fahreus-Lindqvist etkisidir.

2.2.2.1. Fahraeus etkisi: Dolaşım sistemindeki kan homojen bir şekilde bulunmaz. Damar lümeninin orta hattında eritrositler yoğun olarak bulunurken endotelin dibinde eritrositsiz bir plazma katmanı bulunur (Şekil 2.6). Kan büyük bir damardan daha küçük bir damara doğru geçerken endotele yakın olan alanda eritrosit yoğunluğu daha az olduğu için küçük kanala geçen kanın da eritrosit yoğunluğu düşük olur. Sıvıların farklı büyüklükteki kanallarda akışını inceleyen Fahreus, bu duruma Fahraeus Etkisi adını vermiştir. Bu, kılcal damarlardaki kanın hematokrit düzeyinin sistemik dolaşımdaki düzeylerinden daha düşük olmasının sebebidir.

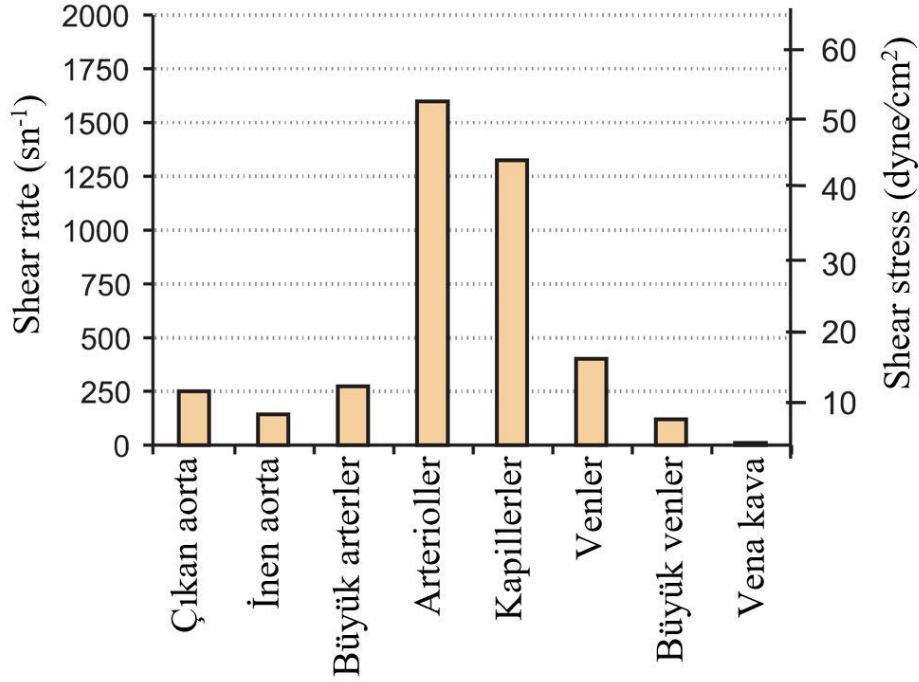


Şekil 2. 6: Kalın ve ince damar içinde eritrositlerin durumu (a: endotel, b: eritrositler ve endotel arasında kalan plazma, c: eritrositler)

2.2.2.1.1. Fahreus-Lindqvist etkisi: Fahreus-Lindqvist Etkisi çok küçük çaplı damarlardan akan kanın Fahraeus Etkisi dolayısıyla viskozitesinin azalmasını açıklar. Kılcal damarlardaki kanın viskozitesi sistemik seviyeden daha düşüktür, böylece kan damar çapı çok azalmış olsa da akışkanlığı arttığı için daha rahat dolaşıma devam edebilmektedir.

2.2.2.1.2. Shear stress ve damar endoteli: Damar endoteli normal aralıktaki shear stress'e cevap olarak prostasiklin, nitrik oksit, kalsiyum ve trombomodulin gibi ajanlar salgılar (19). Shear stress'in normal değerleri aşağıda verilmiştir (Şekil 2.7). Son dönemdeki çalışmalar fizyolojik shear stress seviyelerinin aterogeneze, trombozise,

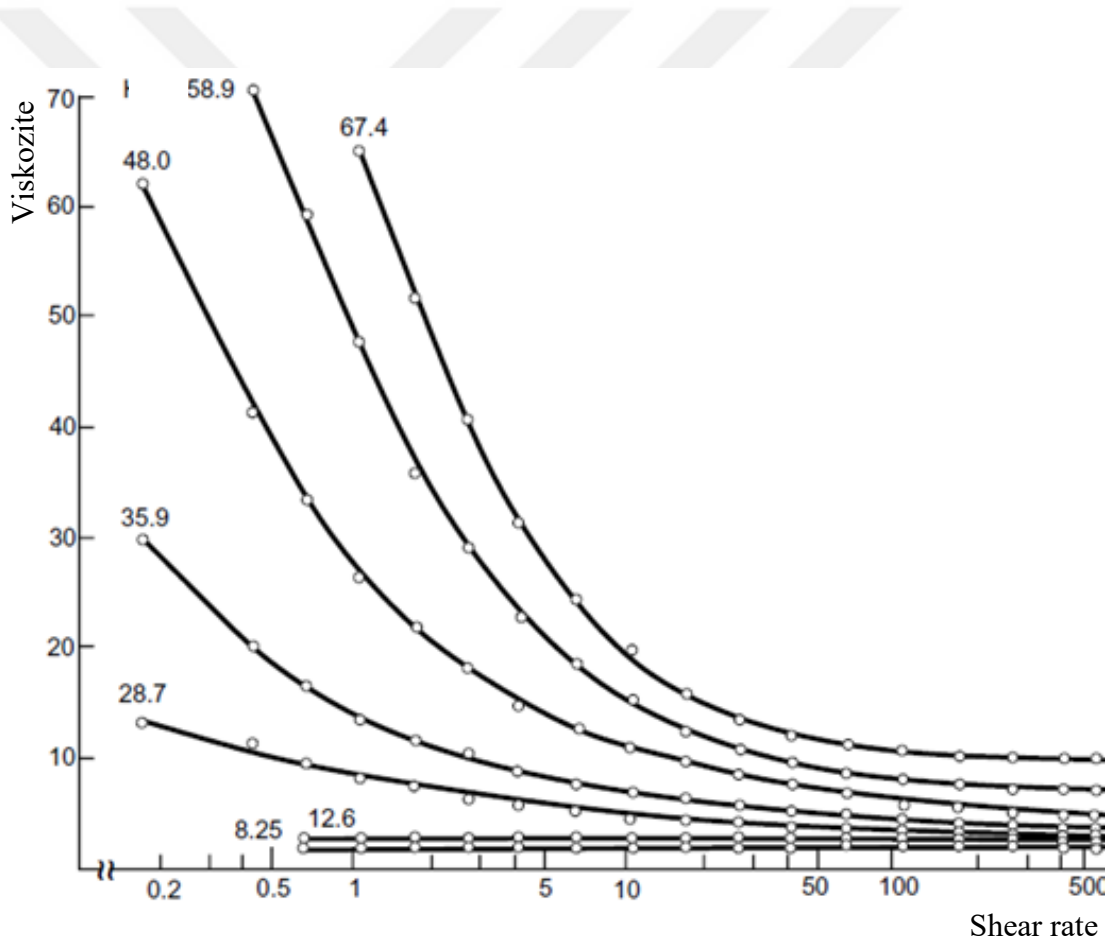
lökosit adezyonu, düz kas proliferasyonu ve endotelial apoptozun önlenmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (20–22). Yüksek shear stress damar duvarını kalınlaştırır ve damar duvarının dışarı doğru büyümesine sebep olur. Düşük shear stress ise damarın çapında bir küçülme başlatır ve intima-media tabakalarının hiperplazisine sebep olur. (23)



Şekil 2. 7: Farklı damarlarda shear rate ve shear stress değerleri (23)

Kanın akışkanlığının bozulması hemodinamiyi olumsuz etkiler. Kanın daha viskoz hale gelmesi hareketliliğinin azalması dolayısıyla kalbin kanı pompalamasının güçleşmesine sebep olur. Dolaşımın devam etmesi için daha büyük bir basınç oluşturulması gerekir. Bu hem kalbin iş yükünü artırır hem hipertansiyona sebep olur hem de damar hastalıkları için zemin hazırlar.

2.2.2.2. Hematokrit: Kanın akışkanlığını etkileyen en önemli faktör hematokrittir. Hematokrit kırmızı kan hücrelerinin hacminin tüm kan hacmine oranıdır. Hematokrit kadınlarda %35-45, erkeklerde %40-50 kadardır. Hücreler kanda yüzen taneciklerdir ve akışkanlığı azaltırlar. Tanecik içeren diğer sıvılarda, tanecik hacmi sıvı hacminin %50'sini geçmeye başladığında akışkanlık da kaybolmaya başlar. Kanda eritrositler yerine eritrositlerle aynı hacimde yuvarlak sert toplar bulunsaydı ya da eritrositler şekil değiştiremeyen katı yapıda olsalardı, hematokritin çok az yükselmesi bile kan viskozitesini aşırı bir şekilde artırır. Eritrositlerin elastik yapısı ve deformabilite özellikleri sayesinde hematokritin %70'e yaklaştığı durumlarda dahi kanın dolaşım sistemindeki deveranı devam eder.



Şekil 2. 8: Farklı hematokrit düzeylerinde shear rate ve viskozite değerleri (11)

2.2.2.3. Plazma viskozitesi: Plazma viskozitesini plazmanın organik ve inorganik bileşenlerinin plazmadaki suya oranı belirler. Molekül büyüklüğü fazla olan bileşenler viskoziteyi artırır. Immüoglobülin M ve α -2 makroglobülin gibi globülinler, fibrinojen, kolesterol ve trigliserit gibi moleküller plazma viskozitesini en fazla etkileyen faktörlerdir. Plazma viskozitesi hava sıcaklığı, cinsiyet, yaş, hastalıklar, egzersiz ve yaşam alışkanlıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (10).

Plazma Newton kurallarına uyan bir akışkandır. Plazma viskozitesi basitçe herhangi bir viskozimetre ile ölçülebilir. Plazma viskozitesi ölçümü rutin biyokimya laboratuvarlarında yapılmamaktadır ama biyokimyasal kan tahlillerinden hareketle plazma viskozitesini hesaplamak için bazı formüller geliştirilmiştir (24,25).

Plazma Viskozitesi

$$= 1,352 + [0,0285 * \text{Fibrinojen}(g/l)] + [0,0167 * \text{Kolesterol}(mmol)] \\ + [0,0054 * \text{Trigliserit}(mmol)] + [0,00318 * \text{Hematokrit}] - [0,03 * \text{HDL}(mmol)]$$

Plazma Viskozitesi

$$= 0,791 + [0,133 * \text{Fibrinojen}(g/l)] + [0,11 * \text{Kolesterol}(mmol/l)] + [0,017 \\ * \alpha 2 \text{makroglobulin}(g/l)] + [0,017 * \text{IgM}(g/l)]$$

2.2.2.4. Tam kan viskozitesi: Kan, Newton'un akışkan kurallarına uymayan bir akışkandır. Shear rate arttıkça kanın viskozitesi azalır (Şekil 2.8). Kana bu özelliğini kazandıran eritrositlerdir. Hematokrit tam kan viskozitesini belirleyen en önemli faktördür. Hematokriti düşük olan kanın viskozitesi shear rate düzeylerinden hafifçe etkilenirken, hematokriti yüksek kanın viskozitesi değişen shear rate'den çok daha fazla etkilenir. Ek olarak, düşük shear rate altındaki kanın hematokritinin değişmesi, kan viskozitesinde yüksek shear rate altındaki kanın hematokritinin değişmesinden daha büyük bir değişime sebep olur. Örneğin hematokriti %45 olan bir kanın viskozitesi arterde yaklaşık 3,5 cP ölçülürken shear rate değeri düşük olan toplar damarda yaklaşık 10 cP olarak ölçülür.

Kan viskozitesi ölçümü toplar damarlarda veya mikrosirkülasyondaki shear stress hesaplamasında kullanılır. Kan viskozitesini etkileyen başlıca parametreler şunlardır: hematokrit ve diğer şekilli elemanların miktarı, kanın akış hızı, plazma

viskozitesi, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, trombosit ve lökosit agregasyonu, hava sıcaklığı, cinsiyet, hastalıklar, alışkanlıklar, egzersiz. (24)

2.2.2.5. Eritrosit Deformabilitesi: Kan hacminin neredeyse yarısını oluşturan eritrositler kanın akışkanlığını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Eritrositlerin diğer hücrelerden farklı olan bikonkav şekilleri, son derece esnek hücre zarları ve sitoplazmalarındaki özel hücre iskeletleri vardır. Bu sayede yüksek basınç ve akış hızına dayanabilirler. Ayrıca en ince kılcıl damarlardan geçmek için kolayca şekil değiştirebilirler. Eritrositlerin bu özelliğine eritrosit deformabilitesi denir.

Eritrositler kemik iliğinde üretilirler ve yaşam süreleri yaklaşık 120 gündür. Eritrositler yaşlandıkça deformabilite yetenekleri azalır ve mekanik strese daha dayanıksız hale gelirler. Yaşlanan eritrositler dalak ve karaciğer sinüzoidlerinden geçerken burada tutularak ya da parçalanarak yıkılır.

Kemik iliğinde üretilen ve dolaşıma verilen eritrosit olgunlaştıkça çekirdeğini ve organellerini kaybeder. Sitoplazmasında oksijen taşınması için kullanılacak bol miktarda hemoglobin bulunur. Bunun yanında hücre içi su ve iyon dengesinin korunması ve hücrenin deformabilite yeteneğinin sürdürülmesi gibi yaşamsal faaliyetlerini gerçekleştirecek kadar protein kalır. Eritrositler enerji kaynağı olarak sadece glikozu kullanır ve enerjisini anaerobik glikolizden sağlar.

Eritrosit olgunlaşırken hücre zarı kaybı yaşanmadığı için dolu olmayan bir kesecik gibi kalır. Böylece hem gaz alışverişi için geniş bir yüzey alanı sağlanmış olur hem de kendi çapından daha küçük damarlardan sıkışarak geçebilir. Eritrositler kılcıl damarlardan geçemeyerek sıkışıp kalsaydı vücutta birçok dokunun kanlanması bozulurdu ve doku hasarı ortaya çıkardı.

Çift katlı lipit tabakasından oluşan eritrosit hücre membranında, membranı çok defa katederek iyon kanalları oluşturan proteinler, glikoproteinler ve hücrenin şeklini sağlayan hücre iskelet proteinleri vardır. Lipit tabakası membranın esnekliğini, iskelet proteinleri ise şeklinin sürekliliğini sağlar (26).

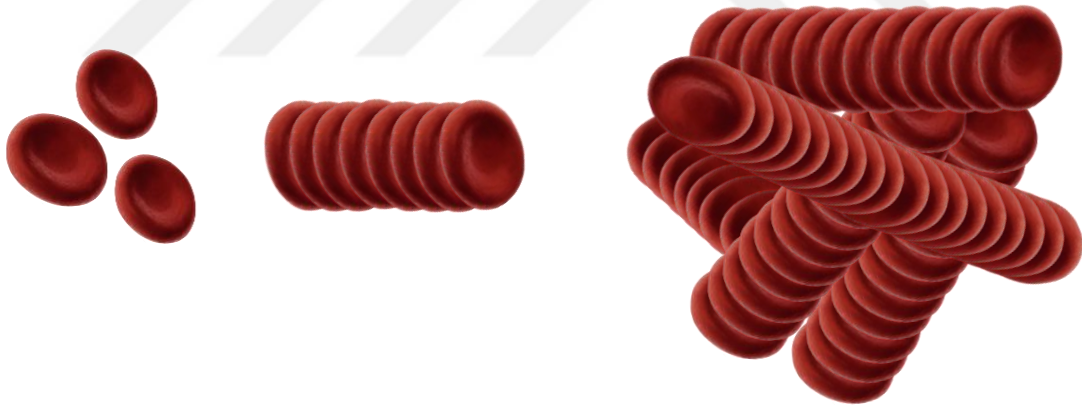
Eritrosit sitoplazmasında ayrıca eritrositleri oksijenin zararlı etkilerinden korumaya yardımcı olan glutatyon bol miktarda bulunur (5).

Eritrosit deformabilitesini etkileyen birçok faktör vardır. Eritrositin yaşı, geometrisi, sitoplazma ve membranının yapı ve içeriği, membran ve hücre iskeleti

iskeletin arasındaki ilişki direkt olarak etkileyen etmenlerdir. Dolaylı olarak etkileyen etmenler ise kanın pH'sı, osmolalitesi, kan Ca^{++} ve glikoz düzeyleri şeklinde sayılabilir.

. Eritrositin yaşı metabolizma ve yaşlanmanın getirdikleri ile; geometrisi şekil ve boyut özellikleri ile; sitoplazması akışkanlık ve iyon konsantrasyonu özellikleri ile; membran lipid ve protein içerikleri ve hücresel iskeletle kurduğu ilişki açısından eritrosit deformabilitesini doğrudan etkilemektedir. Kanın pH'sı, Ca^{++} seviyesi, osmolalitesi, glikoz seviyesi eritrosit deformabilitesini dolaylı olarak etkilemektedir.

2.2.2.6. Eritrosit Agregasyonu: Antikoagülan eklenerek pıhtılaşması engellenen kan durgun halde bekletildiğinde, eritrositler birbirlerine yaklaşma ve bir araya gelme eğilimi gösterirler. Buna eritrosit agregasyonu denir. Eritrositler bikonkav yüzeyleri birbirine bakacak şekilde sıraya dizilerek rulo formasyonları oluştururlar. Bekleme süresi uzadıkça rulo formasyonları da uzar ve rulolar uç uca ve yan yana gelerek daha karmaşık oluşumlar ortaya çıkarırlar (Şekil 2.9).



Şekil 2. 9: Soldan sağa: Eritrositler, rulo formasyonu, eritrosit agregatı

Agregasyon, eritrositlerin dış yüzeyindeki negatif yük gibi itici ve Van der Waals kuvveti gibi eritrositleri yaklaşıtııcı kuvvetler tarafından yönetilir. Agregasyon kandaki moleküllerin derişimlerinden etkilenir. Hücrelerin arasında bulunan moleküller negatif yüklü yüzeylerin itici etkilerini yok ederler. Örneğin büyük bir plazma proteini olan fibrinojen hücreler arasında makromolekül köprüleri kurarak hücreleri birbirine yakınlaştırır. Durgun haldeki kanda fizyolojik olarak ortaya çıkan

agregasyon shear rate artırılırsa kaybolur ve oluşan agregatlar dağılır. Akmakta olan kanın shear rate'i düşerse yani akış yavaşlayıp durgunlaşmaya başlarsa akışkanlığı daha da azaltan eritrosit agregatları oluşmaya başlar. Böylece eritrosit agregasyonu hemoreolojiyi özellikle düşük shear rate seviyelerinde etkileyen bir faktör olarak ortaya çıkar.

2.2.2.7. Kan akış hızı: Kanın akış hızı hemoreolojide birincil seviyede önemlidir. Kan, shear rate azaldıkça viskozitesi artan bir akışkandır; yeterince hızlı akmazsa aşırı viskoz hale gelir. Ek olarak yavaş kan akışı ile lökosit, trombosit ve eritrosit agregasyonu artar ve eritrosit deformabilitesi azalır. Bu, viskozitenin daha da artmasına sebep olur. Başta dolaşım sisteminin bozuklukları olmak üzere çeşitli sebeplerle kanın akış hızı düşebilir. Bunun dışında kan viskozitesi başka sebeplerle arttığında da kanın damarlarda hareketi zorlaşacağı için akış hızı düşebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih: 13.02.2020, Karar No: 2020.02.13, Protokol kodu: 19/14) (EK-1). Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi prensipleri gözetilerek yürütüldü (27, 28).

Bu çalışma SBÜ BAP tarafından desteklendi (Proje No:2020/50).

3.1. KATILIMCILARIN SEÇİLMESİ VE NUMUNE TOPLANMASI

Tez çalışmasına Temmuz 2020 – Ocak 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran, 18-65 yaş arasında, gebeliği veya ek hastalığı olmayan, yeni hipotiroidi tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmak için sözlü ve yazılı olarak onam veren 48 kadın ve 16 erkek hasta alındı. Belirlenen yaş aralığının dışında kalan, gebeliği, hipertansiyonu, diyabeti, kardiyovasküler hastalığı, böbrek yetmezliği, romatizmal hastalığı, malin hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Tez çalışmasına katılan hastaların tedavileri ve kontrolleri ilgili kliniklerce düzenlendi; tedavi sürecine tarafımızca herhangi bir müdahalede bulunulmadı.

Hipotiroidi vakaları tiroit hormonları seviyesine göre hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubuyla beraber çalışma üç grup üzerinde yürütüldü. Hipotiroidi grubu 18-65 yaş arasında olup serumda düşük serbest T3 ya da T4 düzeyleri ile birlikte yüksek TSH tespit edilen hastalardan oluşturuldu. Subklinik hipotiroidi grubu 18-65 yaş arasında ve normal serum serbest T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek TSH tespit edilen kişilerden oluşturuldu. (Hastane laboratuvarına göre referans değerleri: Serbest T3: 1,71–3,71 pg/ml, Serbest T4: 0,92–1,48 ng/dl, TSH: 0,35 – 4,94 mU/l) (6)

Kontrol grubu, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile uyumlu olacak şekilde 18-65 yaş arasındaki sağlıklı 28 kadın ve 18 erkekten oluşturuldu. Kontrol grubu katılımcıları bilinen hastalığı olmayan, son üç ay içinde ameliyat olmamış, kan vermemiş, ilaç veya gıda takviyesi almayan kişilerden oluşturuldu.

Çalışmaya katılanlardan hemoreolojik parametrelerin incelenmesi için kübital venden alınan yaklaşık 5 ml venöz kan EDTA'lı tüplere (1,8 mg/ml K2EDTA, BD Vacutainer) aktarıldı. Hemoreolojik parametrelerin ölçümü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemoreoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Tüm ölçümler 37 °C sıcaklıkta yapıldı. Ölçümler ve değerlendirmeler yapılırken alanla ilgili en güncel kılavuz takip edildi (29).

Biyokimyasal parametreler ile hormonların ölçümü ise seperatör jelli tüplere alınan venöz kan kullanılarak yapıldı. Bu ölçümler hastaların başvurduğu hastanelerin merkez biyokimya laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan otomatik cihazlar (Mindray BC6800 Hematoloji Analizörü, Cobas 8000 Modüler Analizör Serisi) ve yöntemler ile gerçekleştirildi.

3.2. HEMATOKRİT ÖLÇÜMÜ VE DÜZELTİLMESİ

Kan bir süspansiyon (sıvı içinde asılı halde katı parçacıklar bulunan karışım) halindedir, bu süspansiyonun katı parçacıkları kan hücreleridir. Kan santrifüj edildiğinde, kan hücreleri plazmadan daha ağır olduğu için merkezkaç kuvveti etkisiyle hızla dibe çökerken plazma üstte kalır ve kan fazlarına ayrılmış olur. Kan hücrelerinin hacminin kanın tamamının hacmine oranı hematokriti verir, hematokrit yüzde olarak ifade edilir.

3.2.1. Hematokrit tayini

Kan numunesi heparinize mikrohematokrit tüpüne tüpün kırmızı ile işaretlenmiş tarafından alındı. Tüpün yaklaşık üçte ikisi doldurulduktan sonra işaretli uç macun ile kapatıldı. Ucu macun ile kapatılmış olan tüp hematokrit santrifüjüne (NT715, Nüve, Ankara) yerleştirildi. 12000 rpm hızda 3 dk santrifüj edildi. Hematokrit ölçüm cetveli kullanılarak hematokrit hesaplandı (Şekil 3.1). Sonuçlar % olarak kaydedildi.

3.2.2. Hematokrit düzeltme

Ektasitometrede yapılacak ölçümlerin hematokrit farklılıklarından etkilenmemesi için bütün kan numunelerinin hematokritleri %40 seviyesine getirildi. Hematokrit düzeltmesi için her kan numunesinin kendi plazması kullanıldı.



Şekil 3. 1: Hematokrit (solda) ve santrifüj cihazı (sağda)

Numunenin hematokrit değeri %40'ın altında ise numuneden plazma çıkarıldı. Bunun için mikrosantifüj tüpüne alınan kan bir süre bekletilerek kan hücrelerinin dibe çökmesi ve plazmanın üstte kalması sağlandı. Tüpün üst kısmında biriken plazma yeterli miktarda ve berraklıkta olunca buradan otomatik pipet yardımıyla daha önce hesaplanan hacimde plazma çıkarılarak hematokrit değeri %40'a getirildi.

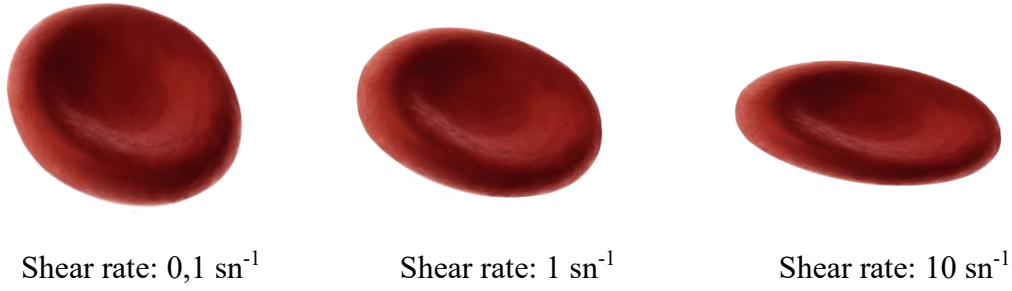
Numunenin hematokrit değeri %40'ın üstünde olduğunda, numuneye otolog plazma eklenerek hematokrit değeri %40'a getirildi. Eklenen plazma, kan numunesinin santrifüjlenmesi ile elde edildi.

Hematokrit düzeltmesi işleminden sonra hematokrit ölçümü tekrarlandı. Ölçülen hematokritin %40 olması halinde bir sonraki adımlara geçildi.

3.3. ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ ÖLÇÜMÜ

Eritrosit deformabilitesi ölçümü ektasitometre ile gerçekleştirildi.

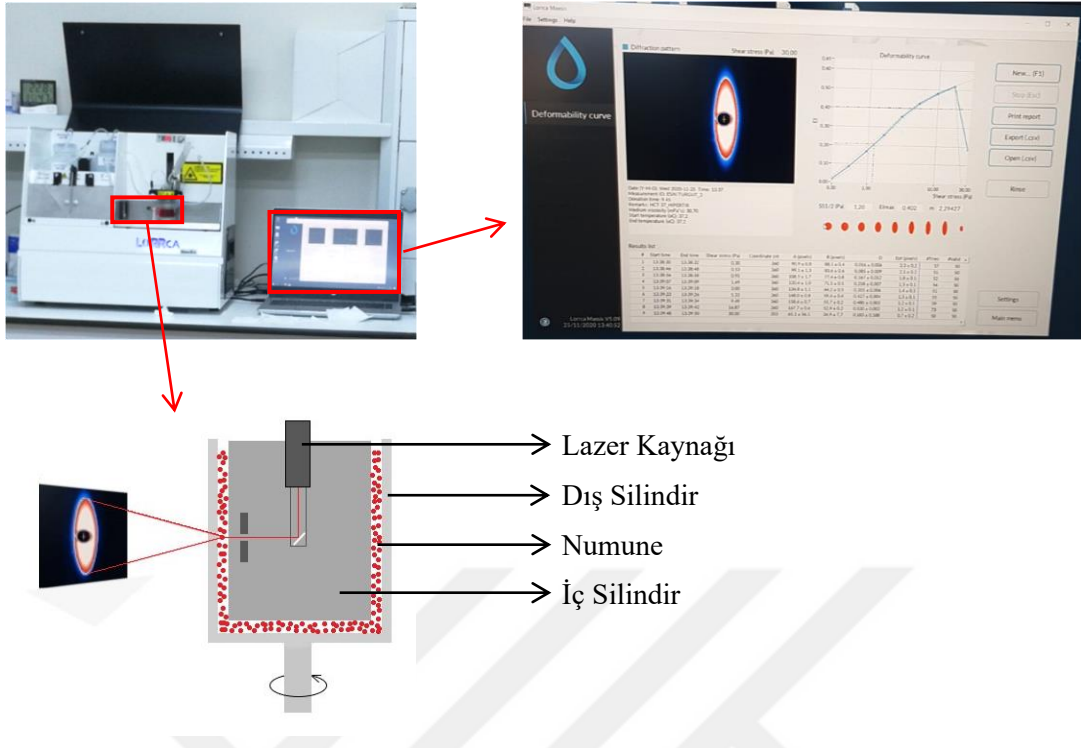
Şekil değiştirme kapasiteleri yüksek olan eritrositler kanın akışı ile birlikte akış yönüne paralel olarak uzayıp inceliyorlar (Şekil 3.2). Ektasitometrenin ölçüm prensibi de eritrositin, deformabilite yeteneğinin büyüklüğü ile orantılı olarak shear stress altında uzayıp incelenerek deforme olmasına dayanır.



Şekil 3. 2: Farklı shear rate değerlerinde eritrosit şekilleri

Ektasitometre, lazer kaynağı, lazer diodu (sensör) ve iç içe geçmiş iki şeffaf silindirden oluşur (Şekil 3.3). Dıştaki içi boş olan şeffaf silindir merkezi sabit olmak üzere dönebilirken içteki silindir sadece horizontal düzlemde hareket edebilir. İç içe geçmiş silindirlerin arasında 1 mm kalınlığında bir boşluk vardır. Numune bu boşluğa koyulur. İç silindirin içindeki kaynaktan çıkarak numuneden geçen lazer ışınları bir kamera yardımıyla kaydedilir ve cihazın yazılımı aracılığıyla analiz edilir.

Ektasitometrede dış silindirin daha önceden belirlenen hızlarda döndürülmesiyle eritrositlere, fizyolojik düzeylere benzer olan 0,3; 0,53; 0,95; 1,69; 3; 5,33; 9,49; 16,87 ve 30 Pa değerlerinde shear stress uygulanır. Bu aşamalarda numuneye gönderilen lazer ışınları eritrositlere çarpıp dağılırlar (diffraction) ve kamerada bir şekil oluştururlar. Eritrosit şekillerinin kısa ve uzun çap uzunluklarının farkları, kısa ve uzun çapların toplamına bölünerek Elongation Index (EI, Uzama İndeksi) hesaplanır. Cihaz yazılımı sonuçta bir EI-Shear Stress grafiği oluşturur ve her bir shear stress seviyesindeki EI değerlerini bir tabloda gösterir. Tablodaki EImax en büyük EI değerini gösterir. SS1/2 ise eritrositlerin EImax'ın yarısı kadar uzamasına sebep olan shear stress değerini ifade eder. Eritrositlerde büyük EImax ve küçük SS1/2 değerlerinin ölçülmesi yüksek deformabilite yeteneği olduğu anlamına gelir.



Şekil 3. 3: Ektasitometre cihazı

Eritrosit deformabilitesi ölçümü için öncelikle hematokrit düzeltmesi yapıldı. Beş ml PVP solüsyonunun (Elon ISO, Netherlands, RR Mechatronics) olduğu tüpün içine 25 μ l hematokriti %40'a ayarlanmış kan koyuldu. Tüpün ağzı kapatılarak 10-15 defa yavaşça ters düz edildi ve kan ve PVP solüsyonunun homojen şekilde karışması sağlandı. Karışım bir şırınga yardımı ile ektasitometrenin haznesine enjekte edildi. Testin kaydı oluşturularak ölçüm başlatıldı. EImax sonuçları % ve SS1/2 değerleri Pa olarak kaydedildi.

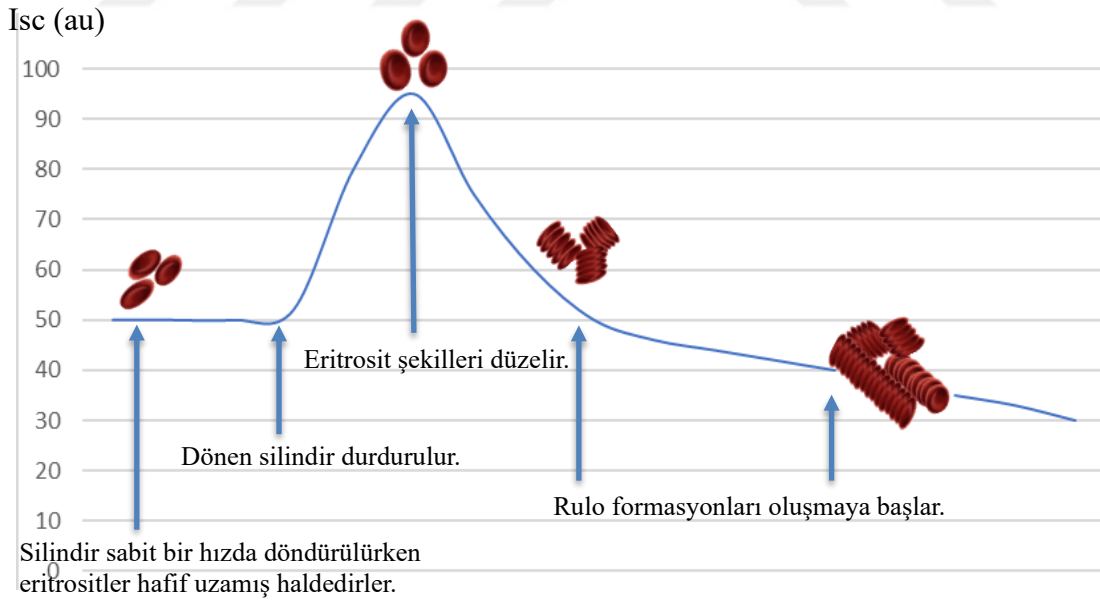
3.4. ERİTROSİT AGREGASYONU ÖLÇÜMÜ

Eritrositler durgun haldeki kanda bir araya gelme eğilimi gösterirler. Hücre zarlarının ve kandaki proteinlerin elektriksel yüklerinin etkisiyle, sırt sırta vererek bozuk paraların oluşturduğu bir ruloya benzer şekilde dizilirler. Oluşan rulo formasyonlarının sayıları ve uzunlukları arttıkça üç boyutlu agregatlar da görülmeye başlar.

Eritrosit agregasyonu ile ilgili ölçümler ektasitometre ile gerçekleştirildi. Ektasitometre, kan numunesine gönderilen lazerin geri yansımını (backscatter)

okuyarak eritrosit agregasyonu hakkında bilgi verir. Agregasyon testi cihazın haznesine kan yerleştirildikten sonra dış silindirin büyük bir hızda dönmesiyle başlar. Bu sırada kana yüksek shear stress uygulanmaktadır, sonra silindir aniden durdurulur. Böylece yüksek shear stress altında uzayıp incelerek akışta olan eritrositler durgunlaşan kanda eski şekillerine geri dönerler ve yeniden eritrosit agregatları (rulo formasyonları) oluşmaya başlar. Bu aşamalarda numuneye gönderilip geri yansıyan lazer yoğunluğu (Isc) ile zaman ilişkisini gösteren bir grafik (Syllectogram) çizilir ve cihazın yazılımı tarafından, agregatların büyüklüğü (AMP), agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$) ve agregasyon indeksi (AI) değerleri hesaplanır (Şekil 3.4).

Eritrosit agregasyonu ölçümü için hematokrit düzeltilmesi yapıldı. Kanın oksijenlenmesi için 1 cc hacminde hematokriti %40'a ayarlanmış numune, hacminin on katı hacme sahip bir kaba konularak on dakika boyunca ara sıra yavaşça ters yüz edilerek bekletildi. Oksijenize edilmiş kandan 800 µl kan mikropipet yardımıyla doğrudan ektasitometrenin haznesine yerleştirildi ve ölçüm başlatıldı. Sonuçlardan AMP, au; AI, %; $t_{1/2}$ ise sn olarak kaydedildi.



Şekil 3. 4: Ektasitometrenin agregasyon ölçümü

3.5. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ ÖLÇÜMÜ

Viskozite ölçümleri rotasyonel viskozimetre ile gerçekleştirildi (Şekil 3.5). Rotasyonel viskozimetrede sıvının içine yerleştirildiği bir hazne ve hazneye uyumlu dönebilen bir yüzey (cone-spindle) vardır, bu yüzey viskozitesi ölçülecek olan sıvıya temas halindedir. Rotasyonel viskozimetrede sıvıyla temasta olan yüzeyin dönüşüne karşı sıvının gösterdiği direnç okunarak viskozite hesaplanır. Sıvı ne kadar viskoz ise milin dönmesi de o kadar zor olur.

Tam kan Newton kanununa uymayan bir sıvıdır; viskozitesi akış hızı ile değişkenlik gösterir. Tam kan düşük shear rate düzeylerinde daha viskozdur; shear rate arttıkça viskozitesi azalır. Tam kan viskozitesi ölçümü, plazma viskozitesi ölçümünden farklı olarak, tek bir shear rate değerinde değil fizyolojik düzeylere eş 5 ayrı shear rate değerlerinde yapıldı.



Şekil 3. 5: Viskozimetre

3.5.1. Plazma viskozitesi ölçümü

Plazma viskozitesi ölçümü için kullanılacak plazma, mikrosantrifüj tüpüne alınan yeterli miktardaki kan numunesinin santrifüj edilmesi ile elde edildi (1500 g x 5 dk). Plazma viskozitesi ölçümü için rotasyonel viskozimetre (Brookfield DV3T Viscometer, Middleboro, USA) kullanıldı. 500 µl plazma ile 60 rpm (450 sn-) ayarında ölçüm yapıldı. Ölçüm sonuçları cP (Centipoise=milipascal.sn) olarak kaydedildi.

3.5.2. Tam kan viskozitesi ölçümü

Tam kan viskozitesi ölçümü için rotasyonel viskozimetre kullanıldı. 500 µl EDTA'lı kan numunesi ile 5, 10, 20, 40 ve 60 rpm (37,5; 75; 150; 300 ve 450 sn-) ayarında ölçüm yapıldı. Sonuçlar cP olarak kaydedildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS programı ile gerçekleştirildi. Sayısal veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım testi olarak Shapiro-Wilks testi kullanıldı. Bağımsız grup verilerinin değerlendirilmesinde Independent-Samples T Test veya Mann-Whitney U Test; bağımlı grup verilerinin değerlendirilmesinde Paired-Samples T Test veya Wilcoxon Test kullanıldı. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, hipotiroidi hastalarından tedaviden önce ve sonra olmak üzere iki defa; kontrol grubu katılımcılarından bir defa kan alınarak hematolojik, biyokimyasal ve hemoreolojik ölçümler gerçekleştirildi.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin demografik bilgileri Tablo 4.1’de topluca verilmiştir. Kontrol grubu ile hipotiroidi grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (Yıl)	44 $\pm$ 13	35 $\pm$ 13	38 $\pm$ 10
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	20/9	28/7	28/18

4.2. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR

4.2.1. Hemogram Bulguları

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının tam kan sayımı değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Tam kan sayımı değerlerinde gruplar arasında ve tedavi öncesi-sonrası karşılaştırmasında trombosit sayısı dışında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.2: Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının tam kan sayımı değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Tedavi	Hipotiroidi Grubu (n=29)	Subklinik Hipotiroidi Grubu (n=35)	Referans Aralığı
Hct (%)	Öncesi	39,79 $\pm$ 3,63	40,67 $\pm$ 4,18	38 – 52
	Sonrası	40,45 $\pm$ 4,09	41,58 $\pm$ 3,88	
Hgb (g/dl)	Öncesi	13,18 $\pm$ 1,5	13,47 $\pm$ 1,48	12 – 16
	Sonrası	13,41 $\pm$ 1,61	13,86 $\pm$ 1,46	
RBC (10*6 / μ l)	Öncesi	4,63 $\pm$ 0,4	4,58 $\pm$ 0,5	4,0 – 5,1
	Sonrası	4,65 $\pm$ 0,42	4,66 $\pm$ 0,44	
MCV (fl)	Öncesi	86,21 $\pm$ 6,04	89,1 $\pm$ 5,56	78 – 100
	Sonrası	86,15 $\pm$ 6,26	89,3 $\pm$ 5,46	
MCH (pg)	Öncesi	28,53 $\pm$ 2,58	29,53 $\pm$ 2,12	27 – 35
	Sonrası	28,54 $\pm$ 2,62	29,78 $\pm$ 2,04	
MCHC (g/dl)	Öncesi	33,05 $\pm$ 1,21	33,13 $\pm$ 0,99	31 – 36
	Sonrası	33,12 $\pm$ 1,07	33,34 $\pm$ 1,01	
PLT (10*3 / μ l)	Öncesi	267,17 $\pm$ 50,99	250,09 $\pm$ 44,51	150 – 450
	Sonrası	282,92 $\pm$ 49,84*	246,41 $\pm$ 34,93*	
WBC (10*3 / μ l)	Öncesi	7,8 $\pm$ 1,9	7,16 $\pm$ 1,65	3,6 – 11
	Sonrası	7,64 $\pm$ 1,59	7,13 $\pm$ 1,49	

Hct: Hematokrit, Hgb: Hemoglobin, RBC: Kırmızı Kan Hücreleri Sayısı, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Eritrositteki Ortalama Hemoglobin Miktarı, MCHC: Eritrositteki Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu, PLT: Trombosit Sayısı, WBC: Beyaz Kan Hücreleri Sayısı

* : Tedavi sonrası gruplar arası anlamlı farklılık ($p < 0,05$, Independent Samples T Test).

4.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışılan biyokimyasal parametreler ve gruplara göre karşılaştırılmaları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta gruplarının tiroit hormon değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Tedavi	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Referans Aralığı
TSH (mIU/l)	Öncesi	11,4 $\pm$ 16,03	13,02 $\pm$ 18,02	0,54 – 4,31
	Sonrası	3,23 $\pm$ 0,98*	3,00 $\pm$ 0,97*	
ST3 (ng/l)	Öncesi	3,24 $\pm$ 0,68	3,08 $\pm$ 0,67	2,04 – 4,4
	Sonrası	3,22 $\pm$ 0,39	3,14 $\pm$ 0,40	
ST4 (ng/dl)	Öncesi	1,01 $\pm$ 0,25	0,98 $\pm$ 0,29	0,93 – 1,7
	Sonrası	1,17 $\pm$ 0,19*	1,15 $\pm$ 0,16*	

TSH: Tiroit Uyarıcı Hormon, ST3: Serbest Triiodotronin, ST4: Serbest Tiroksin

* : Gruplarda tedavi öncesine göre anlamlı farklılık ($p < 0,05$, Wilcoxon Test)

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında tedavi sonrası TSH düşmüş, ST4 değerleri ise yükselmiştir ($p < 0,05$).

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının ortalama antitiroglobülin antikor ve Anti TPO değerleri referans aralığının üstünde çıkmıştır. HDL kolesterol ise referans değerine göre düşük olarak ölçülmüştür. Subklinik hipotiroidi grubunun total kolesterol seviyesi referans aralığının üzerinde iken hipotiroidi grubunun ortalama total kolesterol seviyesinin referans aralığında olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4: Hasta gruplarına ait hemoreolojik açıdan önem arz eden biyokimyasal parametreler (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Referans Aralığı
Fibrinojen (mg/dl)	378,17 $\pm$ 77,35	347,05 $\pm$ 74,03	200 – 400
Trigliserit (mg/dl)	138,16 $\pm$ 50,58	111,59 $\pm$ 62,74	0 – 200
HDL (mg/dl)	48,62 $\pm$ 12,04	55,91 $\pm$ 16,57	>65
Total Kolesterol (mg/dl)	189,36 $\pm$ 47,07	217,74 $\pm$ 49,82	0 – 200
Albumin (g/l)	44,97 $\pm$ 4,72	44,01 $\pm$ 4,15	35 – 52
Ferritin (ng/ml)	64,11 $\pm$ 51,02	72,5 $\pm$ 90,8	4,63 – 204
B12 Vitamini (μg/l)	323,75 $\pm$ 97,41	358,76 $\pm$ 154,49	197 – 771
Anti-TG (IU/ml)	380,14 $\pm$ 845,89	226,8 $\pm$ 396,41	0 – 115
Anti-TPO (IU/ml)	201,38 $\pm$ 291,83	207,52 $\pm$ 295,24	0 – 34

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, Anti-TG: Anti tiroglobülin antikoru, Anti-TPO: Anti tiroit peroksidaz antikoru

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının ortalama antitiroglobülin antikoru ve Anti TPO değerleri referans aralığının üstünde çıkmıştır. HDL kolesterol ise referans değerine göre düşük olarak ölçülmüştür. Subklinik hipotiroidi grubunun total kolesterol seviyesi referans aralığının üzerinde iken hipotiroidi grubunun ortalama total kolesterol seviyesinin referans aralığında olduğu görülmüştür.

4.3. HEMOREOLOJİK BULGULAR

4.3.1. Eritrosit Deformabilitesi Bulguları

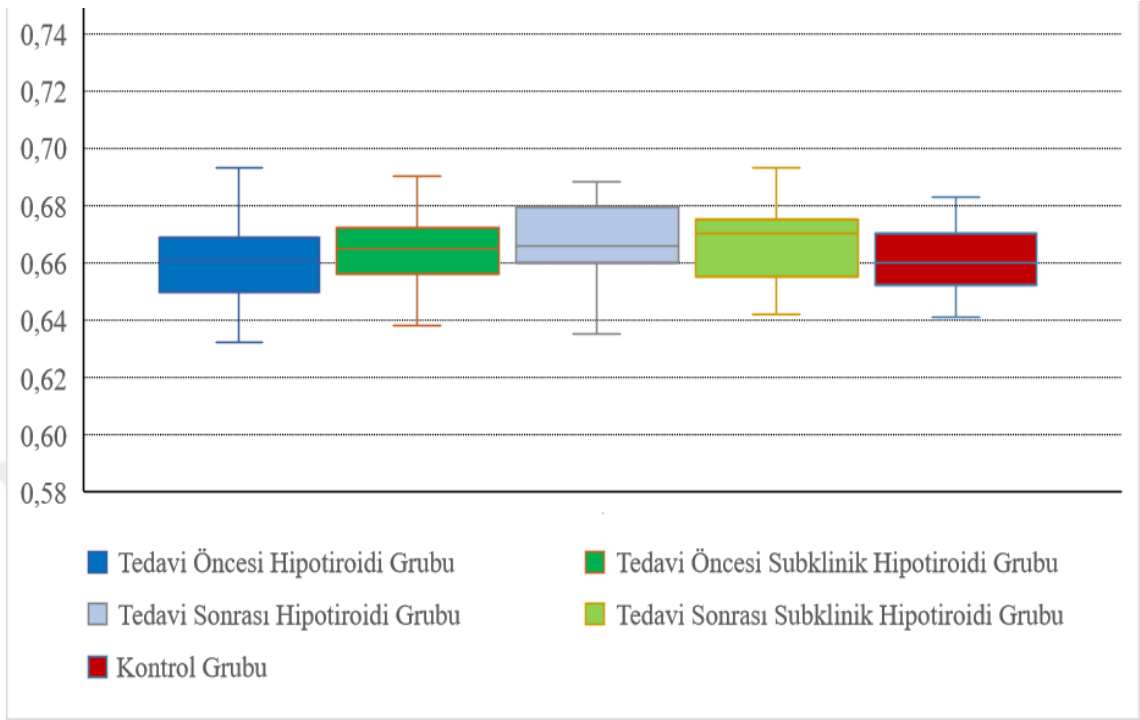
Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının maksimum uzama indeksi (EImax) ve maksimum uzamanın yarısı kadar deformasyon sağlayan shear stress değerleri (SS1/2) Tablo 4.5'te verilmiştir. Ayrıca farklı shear stress seviyeleri altındaki eritrosit uzama indeksleri ve maksimum uzama indeksleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Tabloda ve grafiklerde görüldüğü üzere gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Çalışma gruplarının eritrosit deformabilitesi bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

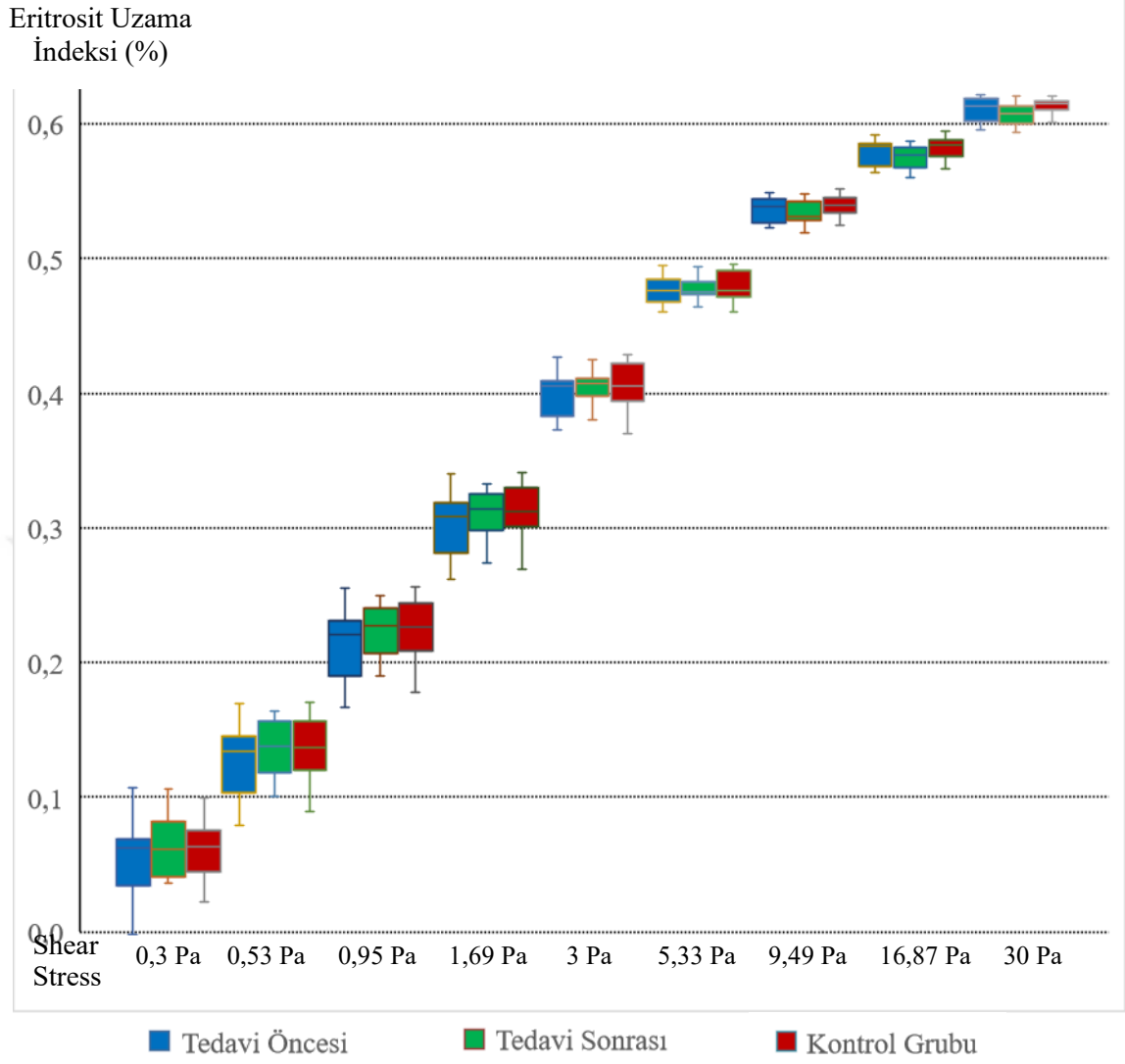
	Tedavi	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu
EImax (%)	Öncesi	0,661 $\pm$ 0,012	0,662 $\pm$ 0,014	0,660 $\pm$ 0,01
	Sonrası	0,668 $\pm$ 0,014	0,668 $\pm$ 0,013	
SS1/2 (Pa)	Öncesi	1,39 $\pm$ 0,33	1,42 $\pm$ 0,35	1,33 $\pm$ 0,3
	Sonrası	1,28 $\pm$ 0,41	1,21 $\pm$ 0,37	

EImax: Maksimum uzama indeksi, SS1/2: Maksimum uzamanın yarısı kadar deformasyon sağlayan shear stress değeri

Eritrosit Maksimum
Uzama İndeksi (%)



Şekil 4.1: Grupların maksimum uzama indeksi değerleri (Elmax)



Şekil 4.2: Farklı shear stress seviyeleri altında eritrositlerin ortalama uzama indeksleri

4.3.2. Eritrosit Agregasyonu Bulguları

Çalışma gruplarının ortalama agregasyon indeksi (AI), agregat büyüklükleri (AMP) ve maksimum agregasyonun yarısına ulaşmak için geçen süreleri (t1/2) Tablo 4.6 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

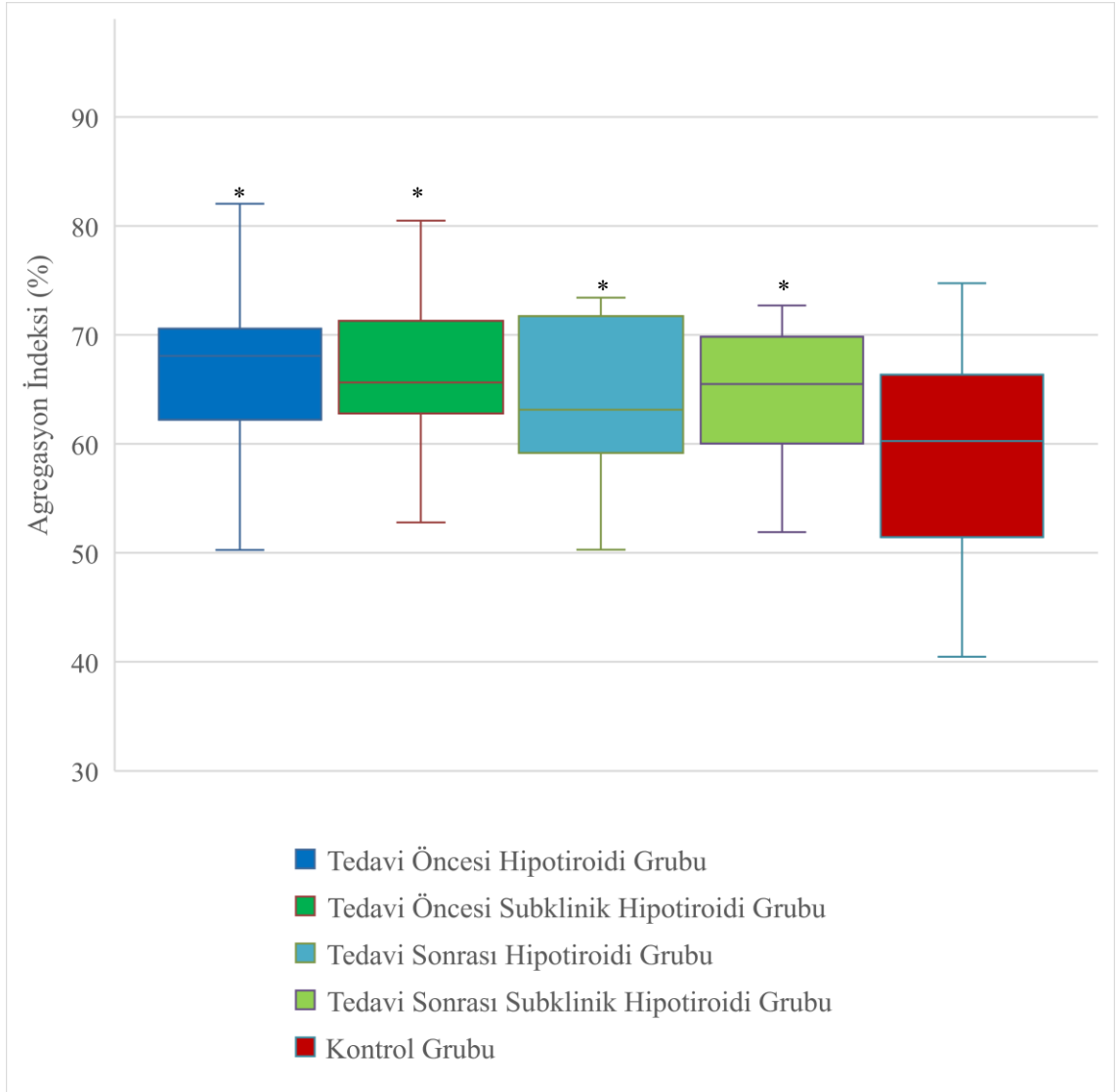
Tablo 4.6: Çalışma gruplarının eritrosit agregasyonu bulguları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Tedavi	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu
AI (%)	Öncesi	66,55 $\pm$ 8,24*	66,53 $\pm$ 6,43*	58,93 $\pm$ 9,36
	Sonrası	62,67 $\pm$ 9,9*	63,4 $\pm$ 8,04*	
AMP (au)	Öncesi	36,9 $\pm$ 8,42*	37,05 $\pm$ 8,61*	44,5 $\pm$ 3,77
	Sonrası	37,84 $\pm$ 7,28*	37,03 $\pm$ 5,3*	
t1/2 (sn)	Öncesi	2 $\pm$ 0,87*	1,97 $\pm$ 0,65*	2,91 $\pm$ 1,2
	Sonrası	2,5 $\pm$ 1,25*	2,35 $\pm$ 0,98*	

AI: Agregasyon indeksi, AMP: Agregat büyüklükleri, t1/2: Maksimum agregasyonun yarısına ulaşmak için geçen süre.

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,01, Independent Samples T Test)

AI değerleri hem tedavi öncesi hem de sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken AMP ve t(1/2) değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (p<0,01).



Şekil 4.3: Grupların eritrosit agregasyon indeksi.

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($p < 0,01$, Independent Samples T Test)

4.4. TAM KAN VE PLAZMA VİSKOZİTESİ BULGULARI

Çalışma gruplarının plazma viskozitesi değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7: Çalışma gruplarının plazma viskozitesi değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

	Tedavi	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu
Plazma Viskozitesi (cP)	Öncesi	1,43 $\pm$ 0,09*	1,4 $\pm$ 0,07*	
	Sonrası	1,42 $\pm$ 0,08*	1,37 $\pm$ 0,06*,**	1,3 $\pm$ 0,09

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($p < 0,001$, Independent Samples T Test)

** : Tedavi sonrası hipotiroidi grubuna göre anlamlı azalma ($p < 0,05$, Related Samples T Test)

Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi öncesi hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları arasında farklılık görülmezken tedavi sonrasında gruplar karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi grubunun plazma viskozitesinin anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür.

Grupların 75, 150, 300 ve 450 sn- shear rate değerlerindeki ortalama tam kan viskozitesi değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Yapılan analizlerde tüm shear rate değerlerinde hipotiroidi ile subklinik hipotiroidi grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Tam kan viskozitesi tüm shear rate değerlerinde, subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.8: Çalışma gruplarının tam kan viskozitesi değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Shear Rate (sn ⁻¹)	Tedavi	Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu
75	Öncesi	4,86 $\pm$ 1,08	4,78 $\pm$ 0,71*	4,5 $\pm$ 0,66
	Sonrası	5,03 $\pm$ 1,1	4,78 $\pm$ 0,66	
150	Öncesi	4,19 $\pm$ 0,62	4,24 $\pm$ 0,51*	3,99 $\pm$ 0,49
	Sonrası	4,37 $\pm$ 0,67	4,25 $\pm$ 0,57	
300	Öncesi	3,79 $\pm$ 0,53	3,87 $\pm$ 0,44*	3,65 $\pm$ 0,44
	Sonrası	3,89 $\pm$ 0,5	3,87 $\pm$ 0,49	
450	Öncesi	3,65 $\pm$ 0,51	3,71 $\pm$ 0,43*	3,51 $\pm$ 0,42
	Sonrası	3,74 $\pm$ 0,46	3,73 $\pm$ 0,47	

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (p<0,05, Independent Samples T Test)

5. TARTIŞMA

Yaptığımız incelemelerde eritrosit agregasyonu ile ilgili parametrelerden agregasyon indeksinin her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre arttığı, AMP ve $t(1/2)$ 'nin ise azaldığı bulundu ($p<0,01$).

Bu konuyla ilgili Költringer ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı çalışmada hipotiroidi hastalarının kanlarında ($n=120$) eritrosit agregasyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (30). Dintenfass ve arkadaşlarının 1974 yılında hipotiroidi ($n=6$) ve hipertiroidi ($n=12$) hastalarını dahil ederek yaptığı bir çalışmada ise agregasyon parametreleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (31). Taranan literatürde eritrosit agregasyonu ve hipotiroidi durumu ile ilgili başka bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bizim bulgularımız Költringer ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur. Dintenfass arkadaşlarının bulguları ise bizim bulgularımızla uyuşmamaktadır. Bunun sebebi örneklem sayısının azlığından veya kullanılan yöntemden kaynaklanıyor olabilir. Yaptığımız çalışma hem hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi durumlarında agregasyon parametrelerini incelemesi açısından özgün ve boşluğu dolduran bir araştırma olmuştur.

Radyoaktif iyot ($I-131$) tedavisi sonrası hemoreolojik parametrelerin incelendiği bir çalışmada TSH ortalaması 71,78 mIU/l olan tiroit kanserli hastalarda AI ve $t(1/2)$ değerleri yüksek bulunmuştur (32). Bu sonuç çalışmamızın bulgularıyla uyumludur. Bununla beraber bu sonucun oluşmasında kansere bağlı bazı etmenlerin de etkisinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Işık-Balcı ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidisi olan çocuklar üzerinde yaptığı bir araştırmada çalışmamızla uyumlu olarak AMP değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bununla beraber AI ve $t(1/2)$ parametrelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (33). Bu parametre bizim bulgularımızla uyuşmuyor. Bunun sebebi çalışma gruplarının yaşlarının farklılığından kaynaklanabilir.

Eritrosit deformabilitesi

Çalışmamızda eritrosit deformabilitesi ölçümlerinden EImax ve SS1/2 düzeyleri hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre farklı değildi ($p>0,05$). Bu bulgulara göre hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalıkları eritrosit

deformabilitesini etkilememektedir. Konuyla ilgili yapılan literatür taramasında hipotiroidi hastalığında eritrosit deformabilitesini ektasitometre kullanarak araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim kullandığımız ektasitometre cihazı polivinil pirolidon ile seyreltilmiş kanı belli shear rate düzeylerine maruz bırakırken eritrositlerin uzama oranlarını lazer ışınları ile tespit etmektedir. Eritrosit deformabilitesi ektasitometreden farklı olarak mikropipet aspirasyonu tekniği ve mikropipet filtrasyon hızı ölçümü ile değerlendirilebilir. Ancak bu teknikler yerini daha yeni yöntemlere bırakmıştır (34). Eritrosit deformabilitesi parametresi ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar, eritrosit deformabilitesini bizim kullandığımız yöntemlerden farklı olarak fragilite ve rijidite üzerinden değerlendiren diğer çalışmalarla uyumludur (30,31).

Diğer yandan bizim sonuçlarımızı desteklemeyen çalışmalar da vardır. Işık-Balcı ve arkadaşlarının konjenital hipotiroidili yenidoğanlar (n=16) üzerinde yürüttüğü çalışmaya göre hipotiroidi hastalığı eritrosit deformabilitesini olumsuz yönde etkilemektedir (33). Akın ve ark. tarafından subklinik hipotiroidili çocuklar (n=53) ile yapılan çalışmanın sonuçlarına göre EImax düşmüştür (26). Bizim çalışmamızdan farklı çıkan bu iki araştırma da çocuklar üzerinde yapılmıştır. Sonuçlardaki farklılığın sebebi katılımcıların farklı yaş gruplarında olması olabilir. Bu durumu aydınlatmak için aynı metotlar kullanılarak yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tiroitle ilişkili parametreler

TSH düzeyi her iki grupta da normal seviyenin üzerinde idi. Tedavi sonrasında normal seviyelere indiği gözlemlendi. TSH'daki bu değişme teşhis ve tedavinin doğru olduğunu teyit etmektedir.

Hipotiroidi vakalarının en sık sebebi otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditidir. Bu hastalık otoimmün kaynaklı olduğu için bunun göstergesi olan biyokimyasal parametreler yükselmektedir (36). Bizim çalışmamızda da Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri hem hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi grubunda normal düzeylerden daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler çalışmadaki hipotiroidi hastalarının çoğunun, hastalığın toplumdaki görülme sıklığı ile uyumlu olarak Hashimoto tiroiditi sahibi olduklarını doğrulamaktadır.

Hemogram

Bu tez çalışmasında her iki hasta grubunda da kan sayımı bulgularının referans aralığında olduğu tespit edildi. Bununla beraber tiroit hormonları ile kan parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir (24-30). Christ-Crain ve arkadaşları bizim bulgularımıza benzer şekilde kan sayımı parametreleri ile tiroit fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır (37). Diğer yandan ö tiroit kişilerde tiroit hormonları ve eritrosit parametrelerinin incelendiği bir çalışmada serum ST4 seviyesi ile hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı arasında lineer orantı; serum ST3 düzeyi ile Hgb, Hct ve RBC arasında ST3'ün karesiyle orantılı; TSH ile serum demir ve transferrin saturasyonu arasında ters orantı bulunmuştur (38). Zhou ve ark. artmış RDW değerlerinin subklinik hipotiroidinin işareti olabileceğini belirtmişlerdir (39). Mijin ve arkadaşları hemoglobin ve ST4 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuş ama TSH düzeyleri ile bir korelasyon saptamamışlardır (40). Wopereis ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde tiroit rahatsızlıklarının anemi görülme riskini artırdığı ifade edilmektedir (41).

Tiroit hormonlarının eritrosit üretimi üzerine etkisini araştırmak üzere tiroit hormon reseptörleri olmayan fareler (THR α -knockout mice) ile yapılan bir çalışmada düşük hematokrit düzeyleri, olgunlaşamayan eritrositler ve eritrosit öncül hücrelerinin sayısında azalma tespit edilmiştir. (42). Tiroit hormonları ve demir metabolizması sıkı ilişki halindedir. Demir eksikliğinde bir yandan demir eksikliği anemisi gelişirken diğer yandan tiroit hormon metabolizması etkilenmektedir. Tiroit hormon eksikliğinde ise demirin emilimi ve eritropoezde kullanımını bozulmaktadır (43).

Plazma viskozitesi

Çalışmamızda plazma viskozitesinin hipotiroidi hastalarında yükseldiği ve tedaviyle birlikte normal seviyelere yaklaştığı görüldü ($p<0,001$). Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalıklarında plazma viskozitesinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğu bulgusu literatür ile uyumludur (31-35). Vayá ve ark.nın yürüttüğü çalışmada plazma viskozitesi ve fibrinojen subklinik hipotiroidili kişilerde yüksek bulunmuştur (9). Hipotiroidili kadınlarda plazma viskozitesi ile oksidatif stres ve kolesterol seviyelerinin ilişkisini araştıran bir çalışmada hipotiroidide oksidatif stres ve plazma viskozitesi daha yüksek iken tedavi sonrası değerler normale geri dönmüştür. Plazma viskozitesi ve kolesterol seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon varken oksidatif stres belirteçleri ile

daha zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (44). Subklinik hipotiroidili kadınlarla (n=40) yapılan bir çalışmaya göre plazma viskozitesi, Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve HDL kolesterol ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur; bununla beraber parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (45).

Metimazol ile deneysel hipotiroidi oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmaya göre plazma viskozitesi ve Fibrinojen konsantrasyonları hipotiroidili sıçanlarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (46). Bu çalışmada tam kan viskoziteleri arasında bir fark bulunmamıştır ama deney grubunda daha düşük bulunan hematokrit seviyeleri kontrol grubuna göre düzeltilerek tam kan viskozitesi ölçüldüğünde, deney grubunda daha yüksek çıkmıştır.

Hipotiroidi ve sağlıklı insanların dolaşım sistemlerindeki protein seviyelerinin proteomik yaklaşımla analiz edildiği güncel bir çalışmaya göre C2, C3, C4-A kompleman proteinleri, serotransferrin, α -1-antikimotripsin, haptoglobülin, apolipoproteinA-1 ve fibrinojen seviyeleri hipotiroidililerde daha yüksek, α -2-makroglobülin seviyesi ise daha düşük bulunmuştur (47). Bu çalışmada plazma viskozitesi ölçümü yapılmamıştır. Bununla beraber plazma viskozitesi hesaplanması için kullanılan formüllerden (24) yola çıkılarak plazma viskozitesinin daha yüksek bulunacağı öngörülebilir.

Lipit profili

Çalışmamızda hem hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi hastalarında HDL kolesterol düzeyi normal değerlerin altında bulunmuştur. Total kolesterol düzeyleri ise subklinik hipotiroidi grubunda normal seviyelerin üzerinde iken hipotiroidi grubunda normal düzeylerde bulunmuştur.

Tiroit hormonları kolesterol metabolizmasını karaciğerdeki LDL reseptör ekspresyonundan biliyer salgının azaltılmasına kadar değişen şekillerde etkiler. Karaciğerde LDL reseptörlerinin azalması kandaki LDL kolesterolün yarı ömrünü uzatır. Dahası hipotiroidili kişilerin LDL kolesterolleri oksidasyona daha duyarlıdır; bu daha aterosjenik özellikte olması anlamına gelmektedir (48). Diğer yandan ateroskleroza karşı çalıştığı düşünülen HDL kolesterol seviyeleri de hipotiroidili kişilerde daha düşüktür.

Tiroit hormonları bazı ilaçların etkisini sinerjik olarak artırabilmektedir. Ladenson ve arkadaşlarının çalışmasında statin tedavisi gören hiperkolesterolemili hastalarda statin

ilacına ek olarak verilen bir tiroit hormon agonistinin (eprotriome) kolesterol seviyelerini sadece statin tedavisine göre daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (49).

Literatürde hipotiroidide lipit profili sonuçları birbirleriyle yüksek benzerlik gösterirken subklinik hipotiroidide lipit profilinin nasıl etkilendiği konusunda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır (33-35). Subklinik hipotiroidide tiroit hormon seviyeleri ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulamadığını kaydeden çalışmalar (32, 38) ile birlikte TSH yükseldikçe LDL kolesterol seviyelerinin de yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (37). On altı çalışmayı inceleyen bir meta analize göre subklinik hipotiroidide LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri yükselmiştir ama HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (51). Tiroit replasman tedavisi alan subklinik hipotiroidililerde lipit profillerini inceleyen diğer bir meta analize göre tedavi ile LDL kolesterol seviyeleri ortalama 10 mg/dl kadar düşmüş ama HDL kolesterol seviyesi değişmemiştir (52). Danzi ve Clein'in çalışmalarında da hipotiroidi hastalarında LDL kolesterol seviyesi TSH ile orantılı olarak yükselirken HDL kolesterol seviyesi düşmüştür (5). Bizim bulgularımızın aksine subklinik hipotiroidinin HDL kolesterol düzeylerini etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (48).

Fibrinojen

Fibrinojen seviyesi plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi ve eritrosit agregasyonunu en fazla etkileyen parametrelerden biridir. Fibrinojen büyük bir proteindir. Bu yüzden yoğunluğunun artması viskoziteyi artırmaktadır.

Çalışmamızda fibrinojen değerleri referans aralığında bulundu. Bununla beraber tiroit hormonları ve fibrinojen ilişkisine yönelik çok farklı araştırma sonuçları rapor edilmiştir. Erdem ve ark. ile Bakiner ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastaları ile yaptıkları çalışmalarının bulguları bizim sonuçlarımızla uyumlu bir şekilde fibrinojen seviyelerini yüksek bulmamışlardır (45,53). Alfadda ve arkadaşlarının çalışmalarında ise fibrinojen seviyeleri hipotiroidi tedavisi sonrasında öncesine göre daha düşük bulunmuştur (47). Bunlara ek olarak hipotiroidi hastalarında kan pıhtılaşma faktörleri ile birlikte fibrinojen seviyelerini de inceleyen çalışmalar, fibrinojen seviyelerinin hipotiroidide daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (9,54,55).

Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğunun aksine Chadarivan ve ark. ağır hipotiroidi tablosundaki hastaların levotiroksin ile tedavisinin pıhtılaşma ve fibrinoliz üzerine

etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hipotiroidi tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre fibrinojen seviyesinin yükseldiğini göstermiştir (56). Chadarivan ve ark. başka bir çalışmalarında, hipotiroidi hastaların fibrinojen seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığını bununla birlikte ST4 ve fibrinojen seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ifade etmiştir (57).

Fibrinojen yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ve hemoreolojik parametrelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). Çalışmamızda plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonu yüksek bulunmuştu. Fibrinojen seviyesinin normal aralıklarda olması, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonundaki bu yükseklik ile fibrinojen düzeyinin ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

B12 ve Ferritin

Eritrosit deformabilitesi ve tam kan viskozitesi eritrositin şekilsel özelliklerinden etkilenmektedir. Eritrositler, üretim aşamasında enzim veya bazı yapıtaşlarının eksik olması durumunda mikrositer (boyut olarak küçük hücre) veya makrositer (boyut olarak büyük hücre) olabilir. Örneğin hemoglobinin yapıtaşlarından olan demirin eksikliğinde eritrositler mikrositer; B12 vitamini eksikliğinde ise makrositer olmaktadır.

Hipotiroidi durumunda demir metabolizması etkilenmektedir. Nitekim hipotiroidi hastalarında demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bildirilmiştir (58). Eritrosit üretimini etkileyecek düzeyde demir eksikliği, demir deposunun göstergesi olan ferritinin düşüklüğü ile anlaşılabilir. Özellikle otoimmün kaynaklı hipotiroidide B12 vitamini eksikliğinin sık görüldüğü de rapor edilmiştir (59). Ayrıca Wang ve ark. hipotiroidisi olmayan ama antitiroit antikör seviyeleri yüksek olan hastalarda B12 vitamini ve demir eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (60). Diğer yandan Erdoğan ve ark. hipotiroidi hastalarındaki aneminin etiyolojisini araştırdıkları çalışmalarında B12 vitamini ve ferritin seviyelerini sağlıklı bireydekilere benzer bulmuşlardır. Bulgularından hareketle hipotiroidide görülen aneminin en sık sebebinin kronik hastalık anemisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (61).

Bizim çalışmamızda ferritin ve B12 vitamini düzeyleri her iki grupta da normal sınırlar içerisindeydi. Hipotiroidi hastalarında B12 vitamini ve ferritin seviyeleri hakkında farklı sonuçlar rapor edilmektedir. B12 vitamini seviyelerini bizim sonuçlarımıza benzer şekilde normal aralıklarda tespit eden çalışmaların (18,61,62) yanı

sıra B12 vitamini ve demir eksikliğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (62,63). Bu farklı sonuçların ortaya çıkmasının sebebi çalışmalardaki tiroit hastalıklarının etiyolojilerinin farklılığı olabilir. Eritrosit deformabilitesi veya agregasyonu ile ilgili bulgularımızın, normal aralıkta çıkan B12 vitamini veya ferritin seviyelerinden etkilenmediğini söyleyebiliriz.

Damar endoteli

Hipotiroidide endotel disfonksiyonu sebebiyle asetilkolin ve nitrik oksit aracılı vazodilatasyonun olumsuz etkilendiği ve tiroit hormon replasmanı ile iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (64). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ilk aşaması olarak kabul edilebilir. Kan viskozitesinin artması vasküler direncin artmasına neden olmaktadır ama aynı zamanda artan shear stress sayesinde endotelial nitrik oksit sentaz üretimini de artırarak nitrik oksit ile vazodilatasyonu da sağlamaktadır (10). Damar endoteli sağlıklı ise tam kan viskozitesinin artışı vazodilatasyon ile kompanse edilebilir. Ancak artmış viskozite ile birlikte endotel disfonksiyonu da mevcutsa, sistemik vasküler basıncın artmasına bağlı olarak diyastolik hipertansiyon gelişir ve arteryüğü artar. Artyüğü karşılayacak kadar inotropi ve kronotropinin olmaması sebebiyle kalp zorlanmaya başlayabilir. Bunların sonucunda kardiyovasküler sistem hastalıkları daha sık görülebilir (65–67).

Viskozitenin yanı sıra LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile karakterize olan bozulmuş lipit profilinin ateroskleroza sebep olduğu iyi bilinmektedir. Çalışmamızda hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında HDL kolesterol düzeyi düşmüş, total kolesterol düzeyi ise artmıştı. Bu şekilde etkilenmiş olan lipit profilinin, hastalarda ateroskleroz gelişme ihtimalini ve buna bağlı olarak bu hastaların kalp ve damar hastalıklarına yakalanma risklerini artıracağını öngörmekteyiz.

Kan akışı

Kalp sistolü sırasında damarlardaki kan daha hızlı ilerlerken diyastol sırasında kanın akışı yavaşlamaktadır. Damarlar kalpten uzaklaştıkça sistol ve diyastol arasındaki hız farkı azalmaktadır. Örneğin sistol sırasında aortta kanın akış hızı 100 cm/sn'nin üzerine çıkarken diyastol sırasında akış neredeyse durmaktadır; kılcal damarlarda ise yaklaşık 1 mm/sn olan akış hızı sistol ve diyastolden pek etkilenmemektedir. Kanın shear

rate düzeyinden ve dolayısıyla akış hızından etkilenen viskozitesi arterlerde çok değişken iken kılcallarda daha sabit seyreder. Diğer yandan hızla akan kandaki eritrositler dağınık halde bulunurken daha yavaş akan kanın bulunduğu küçük damarlarda ve toplar damarlardaki eritrositler bu şekilde dağınık değildir ve bir araya gelme eğilimleri daha fazladır. Dolayısıyla eritrositlerin agregasyon eğilimlerinin yüksek olması kılcal damarlardaki kanın akışını hayati derecede etkilemektedir. Eritrosit deformabilitesi hem mikrovasküler hem de makrovasküler kan akışını etkilerken eritrosit agregasyonu daha ziyade mikrovasküler dolaşımı etkilemektedir.

Hipotiroidi vakalarında kalp debisinin düştüğü ve diyastolik kan basıncının yükseldiği bildirilmiştir (68). Bunlar kılcallardaki kan akışının azalması ve eritrosit agregasyonunun artması ile ilişkilidir. Artmış bulduğumuz eritrosit agregasyonu kılcal damarlarda kanın akışını doğrudan etkileyerek ve düşük shear rate seviyelerinde viskoziteyi artırarak; hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalıkların daha fazla görülmesinin altında yatan sebeplerden biri olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarında plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyon indeksi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında bu değerler kontrol grubu değerlerine doğru düşüş göstermiştir ancak bu düşüş tedavi öncesine göre anlamlı olmamıştır. AMP ve t1/2 değerleri her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedaviyle bu değerler artış gösterse de tedavi öncesine göre anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölçülen tüm shear rate düzeylerinde tam kan viskozitesi değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu bulgular hem hipotiroidide hem de subklinik hipotiroidide kanın akışkanlık özelliklerinin olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir. Bunların dışında bu parametreleri en fazla etkileyen kan proteinlerinden fibrinojen ve albümin seviyeleri normal aralıklarda bulunmuştur. Bu, eritrosit agregasyonunun çevresel koşullar sebebiyle değil eritrositin iç koşullarıyla alakalı olarak artış gösterdiğini düşündürmektedir. Ancak bu düşüncüyü destekleyecek ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda kanın akışkanlık özelliklerini ve kan damarlarını en fazla etkileyen parametrelerden olan lipit profilini incelediğimizde trigliserit değerlerinin normal aralıkta olduğu; total kolesterol değerlerinin normal aralığının üst sınırına yakın olduğu ve HDL kolesterol değerlerinin normal değerinin altında olduğu görülmüştür. Bu değerler hemoreolojik parametreleri doğrudan etkilemese de özellikle mikrosirkülasyonu etkileyebilecek özelliktedirler (69).

Hipotiroidi tedavisi hem semptomların giderilmesi hem de uzun vadede hipotiroidinin metabolik komplikasyonlarından korunmak için yapılmaktadır. Hipotiroidi tedavisinin gerekliliği tüm yaş gruplarında tartışmasız kabul edilirken subklinik hipotiroidide tedavi kararı kişiye özel olarak değerlendirilmektedir (70). Yetişkinlerde subklinik hipotiroidi tedavisi konusunda çelişkili yaklaşımlar olsa da genelde hipotiroidi ile ilişkili semptomları gidermek, bozulmuş lipit profilini dengelemek, kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirmek ve uzun vadede morbidite ve mortalite riskini düşürmek için tedavi kararı verilmektedir (71). Bunun yanında subklinik hipotiroidili yaşlılarda aşırı tedavi (overtreatment) atrial fibrilasyon, kemik kaybı ve kırıklar oluşması gibi hayati riskler oluşturabileceğinden tedaviye sıcak bakılmamaktadır (72).

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi hastalarında hipotiroidi hastalarına çok benzer şekilde bir hemoreolojik profil gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, subklinik hipotiroidi hastalarında ortaya çıkan hemoreolojik bozuklukların uzun vadeli sonuçlarından sakınmak için, hekimlerin tedavi uygulayıp uygulamama konusundaki kararlarına yardımcı olabilir. Buna ek olarak hipotiroidide görülen kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkma sebeplerinin daha iyi anlaşılması ve önlenmesine katkı sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. Mendoza, A., ve Hollenberg, A. N. (2017) New insights into thyroid hormone action. *Pharmacology & Therapeutics*. 173, 135–145
2. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., ve Braverman, L. E. (2002) Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 87, 489–499
3. Unnikrishnan, A. G., Kalra, S., Sahay, R. K., Bantwal, G., John, M., ve Tewari, N. (2013) Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 17, 647
4. Biondi, B., ve Klein, I. (2004) Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 24, 1–13
5. Danzi, S., ve Klein, I. (2012) Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Medical Clinics of North America*. 96, 257–268
6. Cappola, A. R., Fried, L. P., Arnold, A. M., Danese, M. D., Kuller, L. H., Burke, G. L., Tracy, R. P., ve Ladenson, P. W. (2006) Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *The Journal of the American Medical Association*. 295, 1033–1041
7. Duntas, L. H., ve Brenta, G. (2012) The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Medical Clinics of North America*. 96, 269–281
8. Delitala, A. P., Scuteri, A., Maioli, M., Mangatia, P., Vilardi, L., ve Erre, G. L. (2019) Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Medica*. 110, 530–545
9. Vayá, A., Giménez, C., Sarnago, A., Alba, A., Rubio, O., Hernández-Mijares, A., ve Cámara, R. (2014) Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 58, 1–7
10. Nader, E., Skinner, S., Romana, M., Fort, R., Lemonne, N., Guillot, N., Gauthier, A., Antoine-Jonville, S., Renoux, C., Hardy-Dessources, M. D., Stauffer, E., Joly, P., Bertrand, Y., ve Connes, P. (2019) Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Frontiers in Physiology*. 10, 13–29
11. Robertson, A. M., Sequeira, A., ve Kameneva, M. V. (2008) Hemorheology. İçinde *Hemodynamical Flows*. Basel: Birkhäuser Basel; 63–120.
12. Hall, J. E. (2016) Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13. Baskı (Hall, J. E. ed), Elsevier; 951–963.
13. Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., ve Brooks, H. L. (2016) The Thyroid Gland. içinde *Ganong's Review of Medical Physiology*, 25. Baskı (Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., ve Brooks, H. L. ed), Lange; 327–350.
14. Furman, B. L. (2007) Triiodothyronine. İçinde *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 1–4.
15. Litwack G. (2022) Thyroid hormones. İçinde *Hormones*. (Litwack G. ed.) Academic Press; 101–121.
16. Mackenzie, L. S. (2018) Thyroid Hormone Receptor Antagonists: From Environmental Pollution to Novel Small Molecules. *Vitamins & Hormones*. 106, 147–162
17. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., ve Woeber, K. A. (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of clinical endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 22, 1200–1235
18. Can, S. U. (2020) *Hipotiroidi Hastalarında Hemoglobin, B12 Vitamini Değerlerinin Araştırılması*. Uzmanlık Tezi (İnternette) Kasım 2020 Erişim 10.01.2022, <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/giris.jsp>
19. Rifkind, J. M., Mohanty, J. G., Nagababu, E., Salgado, M. T., ve Cao, Z. (2018) Potential modulation of vascular function by nitric oxide and reactive oxygen species released from erythrocytes. *Frontiers in Physiology*. 10.3389/fphys.2018.00690
20. Cho, Y. Il, ve Cho, D. J. (2011) Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circulation Journal*. 41, 287–295.
21. Malek, A. M., ve Alper, S. L. (1999) Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *The Journal of the American Medical Association*. 282, 2035–2042

22. Kuck, L., Grau, M., Bloch, W., ve Simmonds, M. J. (2019) Shear stress ameliorates superoxide impairment to erythrocyte deformability with concurrent nitric oxide synthase activation. *Frontiers in Physiology*. 10.3389/fphys.2019.00036
23. Papaioannou, T., ve Stefanadis, C. (2005) Vascular Wall Shear Stress: Basic Principles and Methods. *Hellenic Journal of Cardiology*. 46, 9–15
24. Brun, J. F. (2002) Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology: Potential pathophysiological meaning. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 26, 63–79
25. Eterović, D., Pintarić, P., Tocilj, J., ve Department of Pulmonary Medicine, Z. (1995) Determinants of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemias. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 15, 841–850
26. Zimring, J. C. (2015) Perspectives Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion. *Blood*. 125, 2185–2190
27. Sağlık Bakanlığı (2015) *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu*. Sağlık Bakanlığı (İnternette) Kasım 2015 Erişim 10.01.2022, <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2150>.
28. Kong, H., West, S., ve States, U. (2014) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 81, 14–18
29. Baskurt, O. K. (2007) *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. IOS Press, 45-71.
30. Költringer, P., Eber, O., Wakonig, P., Klima, G., ve Lind, P. (1988) Hypothyroidism and the influence on human blood rheology. *The Journal of Endocrinological Investigation*. 11, 267–272
31. Dintenfass, L., Forbes, C. D., ve McDougall, I. R. (1974) Blood viscosity in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 3, 348–352
32. Sengoz, T., Kilic-Toprak, E., Yaylali, O., Kilic-Erkek, O., Ozdemir, Y., Oymak, B., Senol, H., Yuksel, D., Kucukatay, V., ve Bor-Kucukatay, M. (2020) Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 74, 209–221
33. Isik-Balci, Y., Agladioglu, S., Agladioglu, K., Kilic-Toprak, E., Kilic-Erkek, O., Ozhan, B., Polat, A., ve Bor-Kucukatay, M. (2016) Impaired Hemorheological Parameters and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism. *Hormone Research in Paediatrics*. 85, 250–256
34. Kim, Y., Kim, K., ve Park, Y. (2012) Measurement Techniques for Red Blood Cell Deformability: Recent Advances. *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*. 10.5772/50698
35. Akin, M. A., Aydogan, S., Gunes, T., Artis, A. S., Karakukcu, M., ve Kurtoglu, S. (2013) Changes of red blood cell rheology in newborns with congenital hypothyroidism during treatment. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 26, 1532–1536
36. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., ve Braverman, L. E. (2002) Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 87, 489–499
37. Christ-Crain, M., Meier, C., Huber, P., Zulewski, H., ve Staub, J.-J. (2003) Effect of Restoration of Euthyroidism on Peripheral Blood Cells and Erythropoietin in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Hormones*. 2, 237–242
38. Bremner, A. P., Feddema, P., Joske, D. J., Leedman, P. J., O’Leary, P. C., Olynnyk, J. K., ve Walsh, J. P. (2012) Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. *Clinical Endocrinology*. 76, 304–311
39. Zhou, G., Ai, Y., Guo, S., Chen, Q., Feng, X., Xu, K., Wang, G., ve Ma, C. (2022) Association Between Red Blood Cell Distribution Width and Thyroid Function. *Frontiers in Endocrinology*. 10.3389/FENDO.2021.807482
40. Kim, M., Kim, B. H., Lee, H., Jang, M. H., Kim, J. M., Kim, E. H., Jeon, Y. K., Kim, S. S., ve Kim, I. J. (2020) Association between Serum Free Thyroxine and Anemia in Euthyroid Adults: A Nationwide Study. *Endocrinology and Metabolism*. 35, 106
41. Wopereis, D. M., Du Puy, R. S., Van Heemst, D., Walsh, J. P., Bremner, A., Bakker, S. J. L., Bauer, D. C., Cappola, A. R., Ceresini, G., Degryse, J., Dullaart, R. P. F., Feller, M., Ferrucci, L., Floriani, C., Franco, O. H., Iacoviello, M., Iervasi, G., Imaizumi, M., Wouter Jukema, J., Khaw, K. T., Luben, R. N., Molinaro, S., Nauck, M., Patel, K. V., Peeters, R. P., Psaty, B. M., Razvi, S., Schindhelm, R. K., Van Schoor, N. M., Stott, D. J., Vaes, B., Vanderpump, M. P. J., Völzke, H., Westendorp, R. G. J., Rodondi, N., Cobbaert, C. M., Gussekloo, J., ve Den Elzen, W. P. J. (2018) The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 103, 3658–3667

42. Kendrick, T. S., Payne, C. J., Epis, M. R., Schneider, J. R., Leedman, P. J., Klinken, S. P., ve Ingley, E. (2008) Erythroid defects in TRalpha-/- mice. *Blood*. 111, 3245–3248
43. Zimmermann, M. B., ve Köhrle, J. (2004) The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid*. 12, 867–878
44. Konukoglu, D., Ercan, M., ve Hatemi, H. (2002) Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: Effects of oxidative stress and cholesterol. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 27, 107–113
45. Erdem, T. Y., Ercan, M., Ugurlu, S., Balci, H., Acbay, O., ve Gundogdu, S. (2008) Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 38, 219–225
46. Toplan, S., Dariyerli, N., Özdemir, S., Akyolcu, M. C., Hatemi, H., ve Yiğit, G. (2005) The effects of experimental hypothyroidism on hemorheology and plasma fibrinogen concentration. *Endocrine*. 28, 153–156
47. Alfadda, A. A., Benabdelkamel, H., Masood, A., Jammah, A. A., ve Ekhzaimy, A. A. (2018) Differences in the plasma proteome of patients with hypothyroidism before and after thyroid hormone replacement: A proteomic analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 10.3390/IJMS19010088
48. Ichiki, T. (2016) Thyroid hormone and vascular remodeling. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 23, 266–275
49. Ladenson, P. W., Kristensen, J. D., Ridgway, E. C., Olsson, A. G., Carlsson, B., Klein, I., Baxter, J. D., ve Angelin, B. (2010) Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia. *New England Journal of Medicine*. 362, 906–916
50. Vierhapper, H., Nardi, A., Grösser, P., Raber, W., ve Gessl, A. (2000) Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 10, 981–984
51. Liu, X. L., He, S., Zhang, S. F., Wang, J., Sun, X. F., Gong, C. M., Zheng, S. J., Zhou, J. C., ve Xu, J. (2014) Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 20, 1432–1441
52. Danese, M., Ladenson, P., Meinert, C., ve Powe, N. (2000) Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85, 2993–3001
53. Bakiner, O., Bozkirli, E., Ertugrul, D., Sezgin, N., ve Ertorer, E. (2014) Plasma fetuin-A levels are reduced in patients with hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 170, 411–418
54. McQuade, C., Skugor, M., Brennan, D. M., Hoar, B., Stevenson, C., ve Hoogwerf, B. J. (2011) Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: A precis database study. *Thyroid*. 21, 837–843
55. Gao, F., Wang, G., ve Xu, J. (2017) Alteration of hemostatic parameters in patients with different levels of subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 47, 29–35
56. Chadarevian, R., Jublanc, C., Bruckert, E., Giral, R., Ankri, A., Leenhardt, L., Chapman, J., ve Turpin, G. (2005) Effect of levothyroxine replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in severe hypothyroidism. *The Journal of Endocrinological Investigation*. 28, 398–404
57. Chadarevian, R., Bruckert, E., Leenhardt, L., Giral, P., Ankri, A., ve Turpin, G. (2001) Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86, 732–737
58. Szczepanek-Parulska, E., Hernik, A., ve Ruchała, M. (2017) Anemia in thyroid diseases. *Polish Archives of Internal Medicine*. 127 127, 352–360
59. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, Khan A, Akhter J. (2008) Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *The Journal of Pakistan Medical Association*. 58(5), 258-261
60. Wang, Y. P., Lin, H. P., Chen, H. M., Kuo, Y. S., Lang, M. J., ve Sun, A. (2014) Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *Journal of the Formosan Medical Association*. 113, 155–160
61. Mehmet, E., Aybike, K., Ganidagli, S., ve Mustafa, K. (2012) Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocrine Journal*. 59, 213–220
62. Çakal, B., Çakal, E., Demirbaş, B., Özkaya, M., Karaahmetoğlu, S., Serter, R., ve Aral, Y. (2007) Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients. *Journal of Korean Medical Science*. 22, 431–435
63. Aktaş, H. Ş. (2020) Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Medical Principles and Practice*. 29, 364–370

64. Ichiki, T. (2016) Thyroid hormone and vascular remodeling. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 23, 266–275
65. Fazio, S., Palmieri, E. A., Lombardi, G., ve Biondi, B. (2004) Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research*. 59, 31–50
66. Gazdag, A., Nagy, E. V., Burman, K. D., Paragh, G., ve Jenei, Z. (2010) Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-Ttherapy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 118, 381–387
67. Mihor, A., Gergar, M., Gaberscek, S., ve Lenasi, H. (2016) Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 64, 105–114
68. Francois, J., Al-Sadawi, M., Casillas, J., Botti, E., Soni, L., Ponse, D., Decamps, S., ve McFarlane, S. (2020) Hypothyroidism and Heart Failure: Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms & Therapeutic Rationale. *International Journal of Clinical Research & Trials*. 5(1), 146.
69. Baker, J. E., Moulder, J. E., ve Hopewell, J. W. (2011) Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 15(7): 1945–1956.
70. Palmieri, EA., Fazio, S., Lombardi, G., Biondi, B.. (2004) Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treatments in Endocrinology*. 3, 233–244
71. Wartofsky, L., Van Nostrand, D., ve Burman, K. D. (2006) Overt and “subclinical” hypothyroidism in women. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 61, 535–542
72. Biondi, B., Cappola, A. R., ve Cooper, D. S. (2019) Subclinical Hypothyroidism: A Review. *The Journal of the American Medical Association*. 322, 153–160

EK

Etik Kurul Onayı

HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipotiroidi Tanısı Alan Yetişkinlerde Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoreolojik Parametrelerin İncelenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/14

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	-
	E-POSTA	-

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Muhterem Ercan			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ				
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Hamidiye Klinik Araşt
Prof. Dr. Mustafa Öztü
İmza:

Kurulu Başkanı

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

HAMİDİYE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipotiroidi Tanısı Alan Yetişkinlerde Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoreolojik Parametrelerin İncelenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/14

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ X	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Tarih: 13.02.2020	Karar No: 2020.02.13- 08	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/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. Mustafa Öztürk

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Toplantıya Katılım		İmza
Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Ayşe BATIREL	Enfeksiyon Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ	Onkoloji	Medeniyet Üniversitesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. E. Turgut İŞİTMANGİL	Göğüs Cerrahisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Serhat KÖSEOĞLU	Diş Hekimliği	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Nursel ARICI	Diş Hekimliği	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Alev KURAL	Biyokimya	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Hilal ÖZKAYA	Aile Hekimliği	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒		
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Evren OKUR	Farmakoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒		
Dr. Öğr. Üyesi Süleyman ERSOY	Aile Hekimliği	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Mehmet SARI	Sivil Üye	Serbest Meslek	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Ayşin ERSOY	Anestezi ve Reanimasyon	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Av. Zeynep ÇETİN TORUN	Hukuk	Sağlık Bilimleri Üniversitesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Berna LAÇIN	Fizyoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Merve KABASAKAL	Farmakoloji	SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Hamidiye K
Prof. Dr. M
İmza:

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

