

← DENİZHAN KARIŞ

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ



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

(DOKTORA TEZİ)

**ESANSİYEL VE REAKTİF TROMBOSİTOZLU
HASTALARDA PLAZMA VİSKOZİTESİ VE ENDOTEL
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DENİZHAN KARIŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALEV MELTEM ERCAN**

**BIYOFİZİK ANABİLİM DALI
BIYOFİZİK PROGRAMI**

İSTANBUL-2018



DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahpaşa Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Doktora Programında Doktora öğrencisi Denizhan KARIŞ tarafından Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN'ın danışmanlığında hazırlanan "ESANSİYEL VE REAKTİF TROMBOSİTOZLU HASTALARDA PLAZMA VİSKOZİTESİ VE ENDOTEL BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 28/08/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof. Dr. M. Tunaya KALKAN
Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Ş. Selmin TOPLAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Güven ÇETİN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı



BEYAN**BEYAN**

Bu tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün sahalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DENİZHAN KARIŞ



İTHAF

Değerli aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Akademik kariyerimin en önemli mihenk taşlarından olan Biyofizik Doktora eğitimim boyunca klinik bilimlerin yapıtaşı olan temel tıp bilimleri ile ilgili ayrıntıları öğrenmek ve bilim dünyası ve hastalara en yüksek faydayı sağlamak için çaba sarf ettim. Bu çabayı gösterirken uzmanlık eğitimim boyunca ilmi ve engin ufku ile bana her daim ilham kaynağı olan, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, beraber bilimsel çalışmalar yapmaktan onur duyduğum ve tüm doktora çalışmam boyunca göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN'a şükranlarımı sunarım.

Tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Üsküdar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yükseokulu Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Şefik DURSUN ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Ümit Bora BARUTÇU ve Sayın Prof. Dr. Semra ÖZDEMİR'e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmama bilgi ve tecrübeleri ile destek olan Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Güven ÇETİN ve Uzm. Dr. Tuba ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmama değerli bilgileri ile katkıda bulunan ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışmama fırsat veren İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU ve öğrencisi MSc Eda Merve KURTULUŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana yol gösteren ve destek olan diğer hocalarıma; çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen ve destekleyen Dr. Fatma ATEŞ ALKAN, Dr. Nural PASTACI ÖZSOBACI, Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN, Phd Duygu TARHAN'a teşekkür ederim.

Numunelerin toplanmasında ve hasta takiplerinde yardımcı olan Fatma Başar'a ve başta Bezmialem Üniveristesi Tıp Fakültesi Kan Bankası Sorumlusu Ömer Gül ve ekibine teşekkür ederim.

Bugün gelmiş olduğum kariyer basamaklarını tırmanmam için maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler ve minnetlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **48536**



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İV
BEYAN.....	V
İTHAF.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	İX
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
ŞEKİLLER LİSTESİ	XVI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XIX
ÖZET	XXii
ABSTRACT.....	XXiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TROMBOSİTOZ	4
2.1.1. Trombositoz Mekanizması.....	6
2.2. MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH).....	7
2.3. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ	8
2.3.1. Esansiyel Trombositoz Epidemiyolojisi	8
2.3.2. Esansiyel Trombositoz Patogenezi	8
2.3.3. Esansiyel Trombositozda Laboratuvar Bulguları ve Tanı	9
2.3.4. Esansiyel Trombositozun Klinik Bulguları.....	11
2.3.5. Esansiyel Trombositozda Prognoz ve Risk Faktörleri.....	12
2.3.6. Esansiyel Trombositozda Trombotik ve Hemorajik Komplikasyonlar	12
2.4. REAKTİF TROMBOSİTOZ	13
2.4.1. Reaktif Trombositoz Patogenezi	14
2.4.2. Reaktif Trombositozda Laboratuvar Bulguları	15
2.4.3. Reaktif Trombositozda Trombotik Komplikasyonlar.....	16
2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)	16
2.5.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı.....	16
2.5.2. Günlük Demir Gereksinimi.....	16
2.5.3. Demir Metabolizması.....	17

2.5.4. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi	17
2.5.5. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları.....	18
2.5.6. Reaktif Trombositoz ile Demir Eksikliği Anemisi İlişkisi	18
2.6. TROMBOSİTOZ – HEMOREOLOJİ İLİŞKİSİ	19
2.7. HEMOREOLOJİ.....	20
2.7.1. Hemoreolojiye Etki Eden Fiziksel Faktörler	20
2.8. DOLAŞIM SİSTEMİ VE DOLAŞIM SİSTEMİNİN HEMODİNAMİK	23
ÖZELLİKLERİ	23
2.8.1. Dolaşım Sistemi	23
2.8.2. Akışkan Dinamiği	25
2.8.2.1. Akım Hızı (Akış Hızı).....	25
2.8.2.2. Akım (Akış)	25
2.8.2.3. Akışkan Miktarı (Debi)	26
2.8.2.4. Bernoulli Yasası; Akışkanın Basıncı ve Kinetik Enerji.....	27
2.8.2.5. Laminar Akım	27
2.8.2.6. Türbülans Akım	28
2.8.2.7. Kayma Gerimi (Kayma Kuvveti; Shear Stress)	29
2.8.2.8. Kayma Hızı (Shear Rate)	30
2.8.2.9. Viskozite	31
2.8.2.10. Newtonian Akışkanlar.....	32
2.8.2.11. Non-Newtonian Akışkanlar	32
2.9. KANIN REOLOJİSİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER	33
2.9.1. Kan Viskozitesi	33
2.9.2. Eritrositler	34
2.9.3. Hematokrit (Hct)	37
2.9.4. Lökositler	40
2.9.5. Trombositler.....	42
2.9.5.1. Megakaryopoez	42
2.9.5.2. Trombositlerin Yapısal Bölümleri	44
2.9.5.3. Trombosit Adezyonu, Aktivasyonu ve Agregasyonu	46
2.9.5.4. Trombosit Belirteçleri	48
2.9.5.5. Pıhtılaşma testleri	50
2.9.6. Plazma.....	51

2.9.6.1. Plazma Viskozitesi	52
2.10. ENDOTEL	53
2.10.1. Endotel Hücresinin Yapısı	54
2.10.2. Endotel Hücresinin Fonksiyonları	55
2.10.3. Endotel Hasarı.....	60
2.10.3.1. Endotel Hasarıyla İlişkili Durumlar	61
2.11. ENDOTEL HASAR BELİRTEÇLERİ.....	63
2.11.1. Nitrik Oksit (NO)	63
2.11.1.1. NO Sentezi	64
2.11.1.2. Nitrik Oksit Sentaz Enzimi (NOS) ve İzoenzimleri.....	65
2.11.1.3. NO'in Fizyolojik Etkileri	68
2.11.1.4. Nitrik Oksit ve Ateroskleroz İlişkisi	72
2.11.1.5. NO ve Eritrosit İlişkisi	73
2.11.1.6. NO ve Trombosit İlişkisi.....	74
2.11.2. ADMA	75
2.11.2.1. ADMA Sentezi.....	75
2.11.2.2. ADMA Yıkımı	75
2.11.2.3. ADMA'nın Biyolojik Aktivitesi	76
2.11.2.4. ADMA'nın Biyolojik Önemi	77
2.11.3. Hücre Adezyon Molekülleri.....	80
2.11.3.1. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1).....	81
2.11.3.2. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1).....	82
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	86
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	86
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	86
3.3. Örneklerin Toplanması	87
3.4. Örneklerde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler	87
3.5. Kullanılan Kitler, Cihazlar ve Sarf Malzemeleri	88
3.5.1. Kitler	88
3.5.2. Cihazlar	88
3.5.3. Sarf Malzemeleri.....	89
3.6. Yöntemler	89
3.6.1. Plazma Viskozite Ölçümü.....	89

3.6.1.1. Prensip.....	89
3.6.1.2. Kullanılan Cihaz / Gereçler.....	90
3.6.1.3. İşlem.....	91
3.6.1.4. Hesaplama.....	91
3.6.2. Plazma Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Düzeylerinin Ölçümü.....	91
3.6.2.1. Prensip.....	91
3.6.2.2. Ayraçların Hazırlanması.....	92
3.6.2.3. Testin Yapılışı.....	92
3.6.2.4. Hesaplama.....	93
3.6.3. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) Tayini.....	94
3.6.3.1. Prensip.....	94
3.6.3.2. Ayraçların Hazırlanması.....	94
3.6.3.3. Testin Yapılışı.....	95
3.6.3.4. Hesaplama.....	95
3.6.4. Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) Tayini.....	96
3.6.4.1. Prensip.....	96
3.6.4.2. Ayraçların Hazırlanması.....	97
3.6.4.3. Testin Yapılışı.....	97
3.6.4.4. Hesaplama.....	98
3.6.5. İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) Tayini.....	99
3.6.5.1. Prensip.....	99
3.6.5.2. Ayraçların Hazırlanması.....	99
3.6.5.3. Testin Yapılışı.....	100
3.6.5.4. Hesaplama.....	101
3.6.6. İstatistiksel Analiz.....	101
4. BULGULAR.....	102
4.1. Demografik Bulgular.....	102
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	102
4.3. Hematolojik Bulgular.....	106
4.4. Fe, Ferritin, TDBK, Vitamin B12 ve Folik Asit Bulguları.....	109
4.5. Plazma Viskozitesi ve Endotel Hasar Belirteçlerine Ait Bulgular.....	110
4.6. Korelasyon.....	112
5. TARTIŞMA.....	115

KAYNAKLAR	128
ETİK KURUL KARARI	151
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	154
ÖZGEÇMİŞ	156



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Trombositoz Sebepleri (3,4,41).	5
Tablo 2-2: WHO 2016 MPH Sınıflama Kriterleri (47).	7
Tablo 2-3: WHO 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri (47,48).	9
Tablo 2-4: ET’da prognozda etkili olan olumsuz faktörler (67).	12
Tablo 2-5: Esansiyel Trombositozda Risk Kategorileri (68).	12
Tablo 2-6: Reaktif trombositoz nedenleri (4,43,72).	14
Tablo 2-7: DEA laboratuvar bulguları (71,80).	18
Tablo 2-8: Trombositlerde bulunan sitoplazmik granüller ve salgıladıkları maddeler (129,130).	45
Tablo 2-9: Trombosit belirteçleri (135,137).	49
Tablo 2-10: Endotelden salınan faktörler ve moleküller (150,152,153).	56
Tablo 2-11: Farklı akım ve kayma gerimlerinin endotel hücrelerine ve damar biyolojisine etkileri (159).	60
Tablo 2-12: ADMA'nın Yükseldiği Tablolar (19,187,193).	77
Tablo 2-13: Hücre adezyon molekülleri (214).	81
Tablo 3-1: Plazma NOS tayini için kullanılan standartlar.	92
Tablo 3-2: Plazma ADMA tayini için kullanılan standartlar.	95
Tablo 3-3: Plazma VCAM-1 tayini için kullanılan standartlar.	97
Tablo 3-4: Plazma ICAM-1 tayini için kullanılan standartlar.	100
Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik bulgular.	102
Tablo 4-2: Çalışma gruplarına ait biyokimyasal bulgular.	104
Tablo 4-3: Çalışma gruplarımıza ait pıhtılaşma testleri bulguları.	105
Tablo 4-4: Çalışma gruplarımıza ait lipid profili bulguları.	105
Tablo 4-5: Çalışma gruplarına ait hematolojik bulgular.	107
Tablo 4-6: Çalışma gruplarına ait Fe, ferritin, TDBK, Vitamin B12 ve folik asit bulguları.	109
Tablo 4-7: Çalışma gruplarına ait plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçlerine ait bulgular.	111
Tablo 4-8: ET grubuna ait parametrelerin korelasyonu.	112
Tablo 4-9: DEA-RT grubuna ait parametrelerin korelasyonu.	113

Tablo 4-10: SK grubuna ait parametrelerin korelasyonu.....	114
--	-----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Fizyolojik şartlarda trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).....	6
Şekil 2-2: ET'da trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).....	9
Şekil 2-3: ET'da (a) ve (b) periferik yaymada dev trombositler, (c) kemik iliği biyopsisinde hipersellülarite multilobüle megakaryositler (61).....	11
Şekil 2-4: RT'da trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).....	15
Şekil 2-5: (a) Akış ile basınç farkı ilişkisi ; (b) Laplace Yasası (98).....	21
Şekil 2-6: Farklı damarlarda kayma hızı ve kayma gerimi değişimleri (100).....	22
Şekil 2-7: Kalpte (a) Kardiyak sistol, (b) Atriyal sistol, ventriküler diyastol,.....	23
Şekil 2-8: Farklı damarlardaki ortalama basınç değerleri (102).....	24
Şekil 2-9: Dolaşım sisteminde farklı bölgelerdeki kan dağılım oranları (96).....	24
Şekil 2-10: Bir boruda farklı kesit alanlarında farklılık gösteren akım hızı (94).....	26
Şekil 2-11: Vücuttaki farklı damar çeşitlerine ait kan akış hızı değerleri.....	26
Şekil 2-12: Bernoulli Yasası (107).....	27
Şekil 2-13: İdeal akışkan ile gerçek akışkana ait hız profilleri (103,104).....	28
Şekil 2-14: Laminar akımda (a) Parabolik akış profili.....	28
Şekil 2-15: Laminar ve türbülans akım profilleri (96).....	29
Şekil 2-16: Damarda stenoz varlığında laminar ve türbülans akım profilleri (95).....	29
Şekil 2-17: Bir akışkanın üzerindeki normal gerilme ve kayma gerilmesi (109).....	30
Şekil 2-18: Farklı kayma hızına sahip akış profilleri (100).....	31
Şekil 2-19: Bir sıvı içinde kayma kuvveti ve viskozite ilişkisi (112).....	31
Şekil 2-20: Newtonian akışkanlarda (a) Kayma gerimi- kayma hızı,.....	32
Şekil 2-21: Non-Newtonian akışkanlarda (a) Kayma gerimi- kayma hızı,.....	32
Şekil 2-22: Hemoreolojik parametrelerin arasındaki etkileşim (116).....	33
Şekil 2-23: Eritropoez (117).....	34
Şekil 2-24: Eritrositlerin şekli (117).....	35
Şekil 2-25: Eritrositlerin (a) periferik yayma; (b) elektron mikroskopundaki görüntüsü (117).....	35
Şekil 2-26: Eritrositlerde rulo formasyonu ve eritrosit agregasyonu (117).....	36
Şekil 2-27: Hematokrit: (a) Normal, (b) Anemi, (c) Polisitemi (94).....	38
Şekil 2-28: Hematokritin viskoziteye etkisi (98).....	38
Şekil 2-29: Kapiller damar ağında akış hızı değişimi (126).....	39

Şekil 2-30: Fahreus-Lindquist etkisi (127).	39
Şekil 2-31: Lökositler (117).	41
Şekil 2-32: Megakaryopoez (132).	43
Şekil 2-33: Kemik iliğinde kayma gerimi etkisinde	43
Şekil 2-34: Trombositin yapısal bölümleri (134).	46
Şekil 2-35: Trombosit membranında aktivasyon (134).	47
Şekil 2-36: Trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu (132).	48
Şekil 2-37: Trombositler ve pıhtı oluşumu (117).	48
Şekil 2-38: Plazma ve bileşenleri (117).	51
Şekil 2-39: Dolaşım sistemine ait tüm damar yapılarındaki endotel yapısı (98).	54
Şekil 2-40: Endotel hücresinin şematik çizimi (117).	54
Şekil 2-41: Endotelin lipid oksidasyonu ve aterosklerozdaki rolü (155).	57
Şekil 2-42: Kayma gerimi, dairesel gerim ve kan basıncı geriminin endotel	58
Şekil 2-43: Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin biyomekanik ve biyokimyasal faktörlerle uyarılması (156).	58
Şekil 2-44: Kayma geriminin endotel hücre iskeleti üzerindeki etkisi (158).	59
Şekil 2-45: Kayma geriminin endotel hücre üzerindeki etkisi (11).	59
Şekil 2-46: NO sentezi (170).	64
Şekil 2-47: NO etki mekanizması (94).	65
Şekil 2-48: eNOS'un L-arjijin tarafından kontrolü (173).	67
Şekil 2-49: eNOS enziminin etki mekanizması (165).	68
Şekil 2-50: NO aracılı vazodilatasyon (155).	70
Şekil 2-51: NO azalmasına bağlı vazokonstriksiyon (155).	71
Şekil 2-52: Azalmış NO biyoyararlanımıyla ilişkili durumlar (161).	73
Şekil 2-53: NO ve eritrosit ilişkisi (182).	74
Şekil 2-54: Hücre adezyon molekülleri (223).	83
Şekil 2-55: Ateroskleroz patogeneğinde endotel hasarı ve oksidatif stres (227).	84
Şekil 3-1: Harkness kapiller viskozimetresi.	90
Şekil 3-2: Çalışmamızda kullanılan NOS kiti	93
Şekil 3-3: Plazma NOS standart grafiği.	93
Şekil 3-4: Çalışmamızda kullanılan ADMA kiti.	95
Şekil 3-5: Plazma ADMA standart grafiği.	96
Şekil 3-6: Çalışmamızda kullanılan VCAM-1 kiti.	98

Şekil 3-7: Plazma VCAM-1 standart grafiği.	98
Şekil 3-8: Çalışmamızda kullanılan ICAM-1 kiti.....	100
Şekil 3-9: Plazma ICAM-1 standart grafiği.	101
Şekil 4-1: Çalışma gruplarına ait TKol, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması. .	106
Şekil 4-2: Çalışma gruplarına ait VLDL ve TG değerlerinin karşılaştırılması.....	106
Şekil 4-3: Çalışma gruplarına ait Hgb, Hct ve eritrosit değerlerinin karşılaştırılması.	108
Şekil 4-4: Çalışma gruplarına ait MCV, MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması.	108
Şekil 4-5: Çalışma gruplarına ait trombosit, MPV ve PDW değerlerinin karşılaştırılması.....	108
Şekil 4-6: Çalışma gruplarına ait RDW ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması. ..	109
Şekil 4-7: Çalışma gruplarına ait Fe, ferritin ve TDBK değerlerinin karşılaştırılması.	110
Şekil 4-8: Çalışma gruplarına ait Vitamin B12 ve folik asit değerlerinin karşılaştırılması.....	110
Şekil 4-9: Çalışma gruplarına ait plazma plazma viskozitesi, NOS ve ADMA değerlerinin karşılaştırılması.....	111
Şekil 4-10: Çalışma gruplarına ait plazma VCAM-1 ve ICAM-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	111

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
ADP	Adenozin difosfat
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AML	Akut miyeloid lösemi
AST	Aspartat transaminaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATP	Adenozin trifosfat
BASO	Bazofil
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
CALR	Kalretikülin
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
Cl	Klor
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksi ribonükleik asit
EO	Eozinofil
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPO	Eritropoetin
ESR	Ertrosit sedimentasyon hızı
Fe	Demir
GGT	Gama glutamil transferaz
GPIb	Glikoprotein Ib
GPIIb/IIIa	Gikoprotein IIb/IIIa

HbA1C	Hemoglobin A1C
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hgb	Hemoglobin
ICAM-1	İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	İnterlökin-1
IL-3	İnterlökin-3
IL-4	İnterlökin-4
IL-6	İnterlökin-6
IL-11	İnterlökin-11
INF- α	İnterferon- α
INR	Uluslararası düzeltme oranı
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
JAK	Janus kinaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LFA-1	Lenfosit fonksiyonuna-bağlı antijen-1
LYMPH	Lenfosit
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MPL	Trombopoetin reseptör geni
MPV	Ortalama trombosit hacmi
Na	Sodyum
NEU	Nötrofil
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz

NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
P	Fosfor
PDW	Trombosit dağılım aralığı
PLT	Trombosit
PT	Pıhtılaşma zamanı
RBC	Eritrosit
RDW	Eritrosit dağılım aralığı
TDBK	Total demir bağlama kapasitesi
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TPO	Trombopoetin
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
vWF	von Willebrand faktör
WBC	Lökosit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Karış D. (2018). Esansiyel ve Reaktif Trombositozlu Hastalarda Plazma Viskozitesi ve Endotel Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Esansiyel trombositoz (ET), trombositlerde ciddi artış ve fonksiyon bozukluğuna sebep olan kök hücre kökenli nadir bir hastalıktır. Kan akışını belirleyen etkenlerden olan plazma viskozite artışıyla biyomekaniksel olarak uyarılan endotel, reseptör gibi davranarak endotel hasar belirteçlerini salgılamaktadır. Çalışmamızın amacı ET’da plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçlerinden nitrik oksit (NO), asimetrik dimetilarginin (ADMA), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Bezmialem Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Polikliniği’ne başvuran kişiler rastgele seçilerek; ET tanısı olanlar (ET-Grubu), demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositozu olanlar (DEA-RT-Grubu) ve sağlıklı grup (SK-Grubu) olarak sınıflandırıldı. Plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçleri plazmadaki düzeyleri sırasıyla Harkness kapiller viskozimetresi ve ELISA yöntemiyle ölçüldü. Plazma NO düzeyi, plazma nitrik oksit sentaz (NOS) düzeyi aracılığıyla değerlendirildi. İstatistiksel analizde ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri ile Pearson korelasyon testi kullanıldı. Plazma viskozitesi ve plazma VCAM-1 ET ve DEA-RT-Grubunda SK-Grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Plazma ADMA SK-Grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek ölçüldü. SK-Grubunda plazma ICAM-1 ET-Grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Plazma NOS’ta anlamlılık olmaması ve trombositoz gruplarındaki düşük plazma ADMA düzeyi, endotel hasarının NOS ve ADMA açısından nicel olarak ölçülemeyecek düzeyde olduğunu gösterebilir. Trombositoz gruplarında plazma viskozitesi, fibrinojen ve plazma VCAM-1’in eş zamanlı artış göstermesi endoteldeki enflamasyonun göstergesidir. Sonuç olarak, endotel hasarının başladığı ve endotelin kayganlığını yitirerek pro-trombotik ve pro-aterojenik bir yüzeye dönüşmekte olduğunu düşünmekteyiz. ET’lu hastalarda kan akış değişimlerinin ve endotel hasarının belirlenmesinde, plazma viskozitesi ölçümünün basit, ucuz, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç verme özelliklerinden dolayı tanı, tedavi, takip süreci ve kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde rutin kullanıma gold standart olarak değerlendirilmesinin yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Trombositoz, Plazma Viskozitesi, NOS, ADMA, VCAM-1, ICAM-1.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **48536**

ABSTRACT

Karis D. (2018). The Investigation of the Relationship Between Plasma Viscosity and Endothelial Dysfunction Markers in Patients with Essential Thrombocytosis and Reactive Thrombocytosis. Istanbul University Institute of Health Sciences, Biophysics Department. PhD Thesis. Istanbul.

Essential thrombocytosis (ET) is a rare stem cell disease causing increased platelet numbers with impaired function. Endothelium that is induced biomechanically by plasma viscosity-one of the determinants of blood flow-alterations secretes endothelial dysfunction markers behaving like a receptor. The aim of our study is to investigate the relationship between plasma viscosity and plasma nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) as endothelial dysfunction markers in ET. The study groups were randomly classified as patients diagnosed with ET (ET-Group), patients with reactive thrombocytosis related with iron deficiency anemia (IDA-RT-Group) and healthy controls (HC-Group). Plasma viscosity and plasma levels of endothelial dysfunction markers were measured utilizing Harkness capillary viscosimeter and ELISA method, respectively. Plasma NO level was evaluated with plasma nitric oxide synthase (NOS) level. ANOVA, Kruskal-Wallis tests and Pearson correlation test were used for statistical analysis. Plasma viscosity and plasma VCAM-1 were significantly higher in ET and IDA-RT Groups than HC-Group. Plasma ADMA was statistically higher in HC-Group compared with other groups. HC-Group had higher ICAM-1 compared with ET-Group. No significance in plasma NOS among study groups and decreased ADMA in thrombocytosis groups might indicate that endothelial dysfunction can't be detected quantitatively by means of NOS and ADMA. Plasma viscosity, fibrinogen and VCAM-1 increased concurrently in thrombocytosis groups that might be an indicator of endothelial inflammation. In conclusion, it can be estimated that endothelial dysfunction has started and endothelium has been transforming into a pro-thrombotic and pro-atherogenic surface. We hypothesize that plasma viscosity measurement can be used routinely as a gold standard with its simplicity, cheapness, repeatability and rapidness in diagnosis, treatment, follow-up and preventing cardiovascular complications of ET patients for determination of blood flow alterations and endothelial dysfunction.

Keywords: Essential Thrombocytosis, Plasma Viscosity, NOS, ADMA, VCAM-1, ICAM-1.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: **48536**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositoz; vazoaktif ve enflamatuar özellikte ürünlerin sentezinden sorumlu olan trombosit sayısının, fizyolojik sınırların ($150 - 450 \times 10^3/\mu\text{L}$) üst düzeyini aşması olarak tanımlanır (1,2). Trombositoz; klonal trombositoz, reaktif trombositoz ve ailesel trombositoz olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir (3,4). Klonal trombositoz grubunda yer alan esansiyel trombositoz (ET), trombosit sayısındaki ciddi artış ($>600 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve fonksiyon bozukluğunun meydana geldiği çok yönlü hematopoetik öncül hücre dönüşümüyle oluşan kazanılmış miyeloproliferatif bir hastalıktır (5,6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından nadir hastalıklar grubuna dahil edilen ET'a, tromboz ataklarının eşlik ettiği bilinmektedir (4). Trombositoz sürecinde serebrovasküler, kardiyovasküler, venöz sistem ve mikrodolaşımla ilişkili gelişebilecek trombotik komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından önemli sonuçlara sebep olmaktadır (6,7).

Trombositozda kan akışında meydana gelen değişimler sonucunda trombotik komplikasyonlar gelişir (8). Kan akışını belirleyen temel unsur kan viskozitesidir. Kan viskozitesi kanın şekilli elemanlarının sayısal ve fonksiyonel değişimlerinin yanısıra plazmanın viskozitesinden de etkilenir. Plazma viskozitesi ise plazmanın içerdiği makromoleküllerden (yapısal proteinler, lipidler) etkilenmektedir. Bunun sonucu olarak, kan viskozitesini belirleyen iki temel faktör hematokrit ve plazma viskozitesi olarak kabul edilir. Kan akışının laminar özelliğinden dolayı eritrositlerin merkeze doğru akmaya eğilimli olması plazmanın yapısı ve viskozitesinin önemini artırır (9).

Kan akışının laminar özelliği sonucu eritrositlerin merkeze doğru akmaya eğilimli olmasından dolayı, plazma kan akışı sırasında kanın şekilli elemanları ile endotel yüzeyi arasında bir film tabakası oluşturur (10). Bu özellik plazmanın yapısı ve viskozitesinin önemini ortaya çıkarmaktadır (9,10). Plazma, içerdiği protein yapısı sayesinde vasküler endotel ile kan akışı arasında oluşan mekanik etkinin endotele iletilmesini sağlar. Dolaşım sisteminde, kan ve damar duvarı arasında yer alan endotel hücreleri, kan akışından kaynaklanan kayma geriminin (shear stress) etkisi altında kalırlar (11).

Endotel; vazoaktif, enflamatuar ve koagülan aktivitelere sahip maddeleri salgılayan ve metabolize eden hücrelerden oluşan dinamik bir dokudur (12). Esansiyel

trombositozda trombositler, kanın şekilli elemanları ve endotel yüzeyinde bulunan endotel hücreleri ile etkileşime girerek kan akışı değişikliklerine sebep olarak endotel hasarına neden olurlar (13,14). Nitrik oksit (NO), endotel ve sinir hücreleri başta olmak üzere trombositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından da salınır (15,16,17). NO sentezi, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından katalizlenmektedir. NO vazodilatasyon etkisinin yanında trombosit aktivasyonunu ve trombozu engeller (18). Kan akışının damar lümeni üzerinde yarattığı kayma geriminden etkilenen endotel hücreleri, NO sentezinde azalma ve yüzey adezyon moleküllerinde değişim meydana getirecek faktörleri salgırlar (2). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) fiziksel ve patolojik süreçlerde NO sentezini düzenlemektedir. ADMA, NO sentezini yarışmalı olarak engelleyerek NO sentezini ve biyoyararlanımını azaltmaktadır (19,20,21).

ET'da artan trombosit sayısı kayma geriminin etkisiyle kanın diğer şekilli elemanları olan eritrositlerle ve lökositlerle etkileşim göstermektedir. Bu etkileşim sonucu damar duvarına yaklaşan trombositler, endotel hücreleri üzerinde biyomekanik etkiler oluşturarak endotel dokusunun pro-trombotik ve pro-aterojenik yüzeye dönüşmesine katkı sağlamaktadır (9,22,23).

Lökositlerin trombositozdaki vasküler sisteme ait olayların patogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Trombositlerin ve lökositlerin aktive olmaya ve agregatlar oluşturmaya eğilimli olduğu bilinmektedir (24). Dolaşımdaki lökositler dokulara vasküler endotel hücrelerinin arasından göç ederler. Migrasyon denilen bu süreç sırasında lökositler endotel hücrelerine bağlanarak ilerler ve/veya endotel hücreleri üzerine yapışır. Lökositler endotel hücrelerinin arasından dokulara geçer. Lökositlerin endotel hücreleri üzerine bağlanmasını sağlayan etkenlerden biri olan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) hem normal süreçlerde hem de hastalık patogenezinde görev alarak enflamatuar bölgelerde artar (25,26). VCAM-1 ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) immunglobulin süper ailesine ait olan yapılar olarak makrofajların ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar (27). ICAM-1 ise patolojik trombopoezin göstergesi olarak artar (28). Değişime uğrayan endotel; enflamasyon, trombogenez, aterogenez, stenoz ve damar tıkanıklığına neden olacak biçimde pro-enflamatuar ve pro-trombotik bir yüzeye dönüşür (29).

Kan akışının endotel hücreleri üzerine uyguladığı mekanik kuvvet, kayma gerimi (shear stres) olarak tanımlanmaktadır. Kayma gerimi, damar duvarına yakın olan

bölgedeki kan akış hızı (shear rate) ve plazma viskozitesi tarafından belirlenmektedir. Damar duvarındaki kayma geriminin azalması sonucu, endotel hücresi üzerine uygulanan mekanik kuvvetten dolayı NO sentezinde azalmaya ve düz kas tonusunda artışına sebep olmaktadır (30,31). Plazma viskozitesinin kan akışı sırasında endotel yüzeyine uyguladığı biyomekanik kuvvetin etkisiyle, endotel hücrelerinde biyokimyasal reaksiyonları tetiklemek üzere bir dönüştürücü görev yaptığı sonucuna varılmıştır (32,33).

Son yıllarda esansiyel trombositozun patogenezi, klinik ve tedavi protokolleri ile ilgili oldukça değerli veriler elde edilmiştir. Esansiyel trombositoz zemini ve bu süreç sırasında gelişen komplikasyonlardan sorumlu moleküler mekanizmalar henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Esansiyel trombositoz tanısı konmuş hastalarda gelişen komplikasyonlar arasında bulunan ateroskleroz, tromboz, kardiyovasküler hastalıkların oluşmasının sebeplerden biri olarak endotel hasarı gösterilmektedir. Bu nedenle, tez çalışmamızda esansiyel trombositoz tanısı olan hasta grubunda endotel hasarını oluşturan en önemli etkenlerden birisi olan plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçlerinden NOS, ADMA, VCAM-1 ve ICAM-1'in birbirleriyle olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır. Plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçlerinin analizinin, esansiyel trombositozun tanı, tedavi ve takip sürecine olumlu katkı yapacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOSİTOZ

Trombositoz, trombositlerin normal değer aralığının ($150 - 450 \times 10^3/\mu\text{L}$) üst düzeyini aşması olarak tanımlanır (1,4). Trombositoz yaygın olarak rastlanan bir klinik senaryo olup, vakaların büyük bir kısmına genellikle tesadüfen tanı konmaktadır (3,4,34). Dünyada trombositoz görülme sıklığı %0,0003 iken, Türkiye’de ise bir sağlık kuruluşuna çeşitli nedenlerle başvuran 124340 hastanın 2000’inde trombositoz belirlenerek trombositoz oranının %1,6 olduğu bildirilmiştir (3,4,35).

Trombositoz sebepleri klonal, reaktif ve ailesel olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir (3,4). Klonal trombositoz, esansiyel trombositoz (ET) ve polisitemia vera gibi miyeloproliferatif hastalıklarla (MPH) ilişkilidir. Klonal trombositoz yüksek tromboz riski taşıdığından tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (4). ET, trombosit sayısındaki artış ($> 450 \times 10^3/\mu\text{L}$) ile gelişen izole trombositoz ve kemik iliğinde megakaryosit hiperplazisi olarak tanımlanan nadir hastalıklar grubuna ait bir patolojidir (1,4). Etiyoloji ve görülme frekansına yönelik yapılan populasyon çalışmalarına göre trombositoz genellikle erişkinlerin %88 - 97’si ve çocukların %100’ünde reaktif nedenlere bağlıdır ve bu tablo reaktif trombositoz (RT) olarak tanımlanmaktadır (36-38). Ailesel trombositoz ise nadir görülen kalıtsal bir tablo olup, trombopoetin (TPO) geninde mutasyon ve TPO düzeyinin artması ile tanımlanır (4,39). Psödotrombositoz ise periferik kanda trombosit dışındaki yapıların otomatik kan sayım cihazları tarafından trombositler gibi algılanmasıdır. Eritrositlere ait mikroveziküller, mikrosferositler, lösemik hücre parçaları ve bakteri kalıntıları psödotrombositoz sebepleri arasındadır (3,34).

Trombositoz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalara örnek ilk çalışmalar 1990’lı yıllarda başlamıştır. Buss ve ark ileri trombositozu olan 280 hastada etyolojinin %82’sinin RT’ye ve %14’ünün klonal trombositozla bağlı olduğunu, geri kalan %4’ünün ise nedeni bulunamayan olarak sınıflamışlardır (40). Benzer şekilde Griesshammer ve ark 732 trombositozlu hastada trombositoz sebebi olarak %87,7 RT ve %12,3 MPH’yı göstermişlerdir (36). Ülkemizde Aydoğan ve ark 2000 trombositozlu hastayı inceledikleri çalışmada ise trombositozun %96,7 reaktif nedenlere bağlı olduğunu bildirmişlerdir (35).

Trombositoz neden olan hastalıklar ve durumlar Tablo 2-1’de verilmiştir.

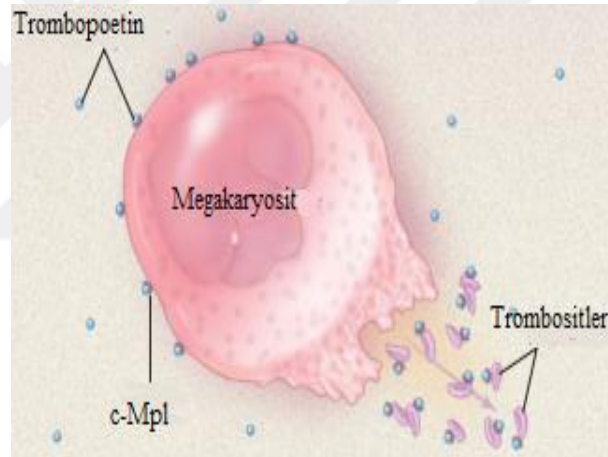
Tablo 2-1: Trombositoz Sebepleri (3,4,41).

Trombositoz Sebepleri	
Hematopoetik Sistem Hastalıkları	Polisitemia Vera Kronik Miyeloid Lösemi Miyelofibrozis Miyelodisplastik Sendromlar Hemofili Hemoliz Esansiyel Trombositoz Reaktif Trombositoz
Neoplastik Hastalıklar	Lenfoproliferatif Hastalıklar Hepatoblastoma Foliküler Tiroid Kanseri Meme Kanseri Mide kanseri
Enfeksiyon Hastalıkları	Tüberküloz Kronik Osteomyelit Kronik Pnömoni Pnömokoksik Menenjit
İnflamatuvar Hastalık	Ülseratif Kolit Crohn Hastalığı Romatoid Artrit Akut Romatizmal Ateş Sarkoidoz
Splenik Sebepler	Splenik Agenezis Splenik Atrofi Splenik Ven Trombozu Splenektomi sonrası
İlaçlar	Adrenalin Glukokortikoidler Büyüme faktörleri β-laktam antibiyotikler
Diğer nedenler	Nefrotik Sendrom Benign Familial Trombositoz Travma Cerrahi operasyonlar Ciddi yanıklar Gebelik Aşırı egzersiz

Trombositozaya yol açan etyoloji profili oldukça geniş olduğundan, trombositozlu hastaların değerlendirilmesinde hastanın hikayesi, eşlik eden hastalıklar, hematolojik parametreler ve önceki trombosit sayıları dikkatlice incelenmelidir (3,4,34).

2.1.1. Trombositoz Mekanizması

Megakaryosit farklılaşmasının ve çoğalmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan TPO'ne ek olarak sitokinler (interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11)) de görev almaktadır (4). Megakaryositler ve trombositler üzerinde TPO için c-Mpl adı verilen bir reseptör bulunmaktadır (Şekil 2-1). Trombosit sayısı düştüğü zaman plazmadaki serbest TPO megakaryositleri uyarır, buna karşın trombosit sayısı arttığında ise azalan serbest TPO megakaryopoezi yavaşlatmaktadır. Böylece, total trombosit ve megakaryosit kitlesi trombosit üretimini düzenleyerek sabit bir sayıda tutulmasını sağlar (4).



Şekil 2-1: Fiziolojik şartlarda trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).

Klonal trombositozda TPO düzeyi yüksek veya uygunsuz olarak normaldir. ET'da trombosit ve megakaryositlerdeki c-Mpl ekspresyonunda klonal defekt, TPO bağlanmasını bozarak serbest plazma TPO'nun seviyesinin artmasına sebep olur. Böylece, ET'da megakaryosit proliferasyonu ve trombosit üretiminde artış olur (3,4).

RT'da plazma TPO düzeyi yüksek ya da normal seviyede, IL-6 ise yüksektir. IL-6 enflamatuar ve neoplastik hastalıklarda karaciğer TPO-mRNA ekspresyonunu artırır. Böylelikle, IL-6'nın artmış TPO sentezi ve RT açısından anahtar bir aracı olduğu söylenebilir (3,4).

2.2. MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (MPH)

MPH, multipotent hematopoietik kök hücrelerde klonal olarak gelişen patolojiler olarak ilk kez 1951 yılında William Damashek tarafından tanımlanmıştır (42,43). MPH'lar kontrolsüz şekilde çoğalan kemik iliği kök hücrelerin varlığı, periferik kanda artan matür ve immatür hücrelerin varlığı, hemostatik ve trombositik sistemde patolojilerin görülmesi ve akut lösemi (AML) gibi hematolojik malignitelere dönüşebilmesi olarak tanımlanır (44).

MPH'ların ortak özellikleri olarak;

- asemptomatik olmaları,
- splenomegali varlığı,
- tanı sırasında periferik kanda lökositoz, eozinofili, trombositoz veya normal sayıda trombositlerin varlığı,
- trombositlerin fonksiyonlarında bozulma,
- tromboz ve kanama eğilimi,
- kemik iliğinde hipersellülarite ve lösemiye dönüşüm riski sayılabilir (45).

Bu hastalıklar klinik ve laboratuvar bulguları yönünden birbirine benzese de, fizyopatolojik detaylar ayırıcı tanıyı oluşturmaktadır. MPH tanısı için hastalık yapısının, klinik verilerin, hematolojik ve moleküler genetik sonuçların hepsinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (46). 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenen MPH Sınıflama Kriterleri Tablo 2-2'de özetlenmiştir (47).

Tablo 2-2: WHO 2016 MPH Sınıflama Kriterleri (47).

Miyeloproliferatif Neoplazmlar (MPN)
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)
Kronik Nötrofilik Lösemi
Polisitemia Vera
Primer Miyelofibrozis
Esansiyel Trombositoz
Kronik Eozinofilik Lösemi
Sınıflanamayan MPN'ler

2.3. ESANSİYEL TROMBOSİTOZ

ET, trombosit sayısındaki ciddi artışın ($> 450 \times 10^3/\mu\text{L}$) oluşturduğu izole trombositoz kemik iliğinde ciddi megakaryosit hiperplazisinin eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır. WHO tarafından nadir hastalıklar grubuna alınan ET, tromboz ve hemoraji ataklarının görüldüğü kazanılmış klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır (1,3,4,48,49).

ET ilk olarak 1934'te Epstein ve Goedel tarafından tanımlanmıştır. 1951'de ise Dameshek, ET'ü miyeloproliferatif bir hastalık olarak sınıflandırmıştır (2,43). Günümüze kadar 'Primer trombositemi', 'İdiopatik trombositemi', 'Primer trombofilî' ve 'Esansiyel trombositoz' gibi isimlerle adlandırılmıştır. (43,50).

2.3.1. Esansiyel Trombositoz Epidemiyolojisi

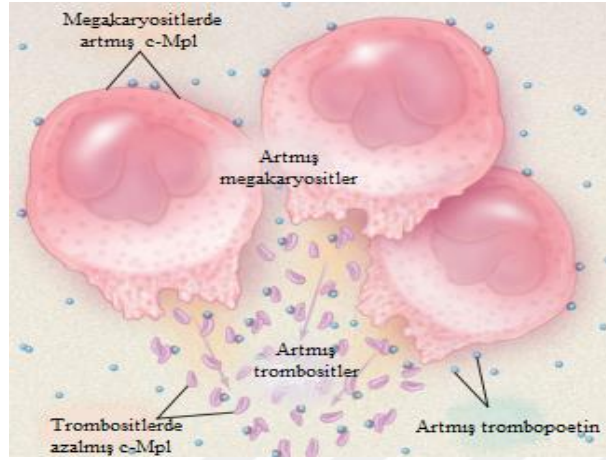
MPH'lardan en sık tanısı konan ET'un epidemiyolojik çalışmalara göre insidansı 0,000002 – 0,000025'dir (1,51). Asemptomatik hastaların azımsanmayacak olması nedeniyle insidansın gerçek değerinin daha yüksek olduğu ön görülmektedir. Türkiye'de ET insidansı ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır, ancak Aydoğan ve ark Türkiye'de trombositoz etyolojisinin %1,5 düzeyinde ET'a bağlı olduğu bildirilmişlerdir (35). Hastalara tanı konduğu anda yaş ortalamaları 50 - 60 olup, ortanca yaş ise 57 civarındadır (1,50,51). Kadın/erkek oranı: 2/1 şeklinde olup (43), 20 - 50 yaş ortalamasındaki kadınlarda insidans daha yüksek olarak bildirilmiştir (51). Beş yıllık yaşam beklentisi %74 - 93 iken, 10 yıllık beklenti ise %61 - 84'tür (43).

2.3.2. Esansiyel Trombositoz Patogenezi

Kazanılmış klonal miyeloproliferatif bir hastalık olarak tanımlanabilen ET'un kesin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. 2005 yılında keşfedilen edinilmiş somatik JAK2V617F mutasyonu ET'lu hastaların %50 - 60'ında saptanmaktadır. JAK2 mutasyonu dışında %15 – 25 oranında kalretikülün (CALR) ve %4 oranında MPL mutasyonu da görülebilmektedir (7,52).

Megakaryosit ve trombosit üretimi, TPO ve onun reseptörü olan c-Mpl ile ilişkilidir. TPO, hücre üzerinde bulunan c-Mpl'ye bağlanarak etki gösterir (Şekil 2-2) (49). TPO üretimi esas olarak karaciğerde, bunu takiben ise böbrek, kemik iliği ve diğer organlarda gerçekleşir (53). TPO, megakaryositlerin üretimi ve farklılaşması için özgün olsa da, megakaryosit öncülleri de dahil olmak üzere tüm hücre serilerinde TPO dışında

sitokinlere (IL-3, IL-6 ve IL-11) de ihtiyaç vardır (46). ET’da serum TPO düzeyleri normal veya daha yüksektir (49).



Şekil 2-2: ET’da trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).

2.3.3. Esansiyel Trombositozda Laboratuvar Bulguları ve Tanı

ET tanısında detaylı anamnez, fizik muayene, hemogram ve biyokimya testleri, radyolojik ve genetik testler eşliğinde gerçek ET etyolojisi aydınlatılmalı ve RT ile diğer nedenlere bağlı olan trombositoz ve psödotrombositoz etyolojileri dışlanmalıdır. 2016 yılında WHO tarafından oluşturulan ET tanı kriterlerine göre ise 4 major veya ilk 3 major kritere ek olarak 1 minör kriterin varlığı tanıyı koydurur (Tablo 2-3) (47,54,55).

Tablo 2-3: WHO 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri (47,48).

WHO 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri	
Majör Kriterler	
1	Trombosit sayısının $\geq 450 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması
2	Kemik iliği biyopsisinde megakaryosit seride belirgin artış olması Kemik iliği biyopsisinde hiperlobule hücre çekirdekli megakaryositlerde belirgin artış olması Nötrofil granülopoezde ve eritropoezde artış olmaması
3	WHO kriterlerine göre Polisitemia Vera, KML, PMF veya miyelodisplastik sendrom veya diğer neoplazilerin olmaması
4	JAK2, CALR veya MPL mutasyonu bulunması
Minör Kriterler	
1	Trombositozu sebep olabilecek diğer faktörlerin veya belirteçlerin bulunmaması

ET tanısı için trombosit sayısının $450 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde olması gereklidir. Hastaların genelinde bu değer daha yüksek olup $1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'yi geçmektedir. Hemogloblin (Hgb) düzeyi genellikle normaldir, bazı hastalarda hafif anemi görülebilir. Eritroid ve granülositer dizide sıklıkla hiperplazi oluşur (43). Hafif derece lökositoz gelişebilir (39,43,56).

ET hastalarında megakaryositlerin nicel artışına rağmen, serum TPO düzeyleri normaldir veya hafifçe artmıştır. ET'da belirlenen trombositlere ait diğer patolojiler arasında trombosit membranlarındaki glikoprotein Ib (GPIb) ve glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) reseptör ekspresyonunda azalma ve tromboksan üretiminde değişme vardır (57).

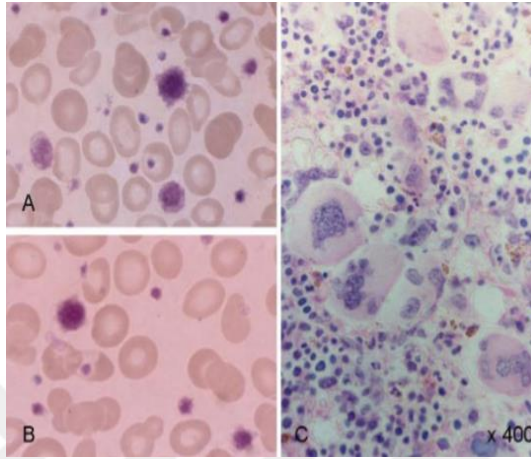
Biyokimyasal tetkiklerde serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi yüksektir. Trombosit sayısının $1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'yi aştığı durumlarda %23 oranında psödohiperkalemi ve serumda artmış fosfor miktarı görülmesine rağmen, serum potasyum (K) seviyesi normaldir. ET'da pıhtılaşma süreci arttığından serum K seviyesi anlamlı artış gösterebilir K'a ait serum / plazma gradyanı $> 0.4 \text{ mmol/L}$ olması psödohiperkalemi olarak tanımlanmaktadır. (1,58). Kemik iliği biyopsisinde depo demir (Fe) miktarı %70 - 80 azalmış olsa da, değerlendirilen serum ferritin seviyesi normaldir. Hastaların %25'inde Vitamin B12 seviyesi yüksektir (1,49).

ET'da hastaların %10 - 20'sinde kanama zamanı uzamış olmasına rağmen, faktör VIII koagülasyon aktivitesi normaldir (43). Hemostaz şelalesinde dolaylı olarak rol oynayan protein C, protein S ve antitombin III konsantrasyonları düştüğünde ve faktör V Leiden mutasyonundaki gibi protein C direnci olduğunda tromboembolik olay görülme sıklığı artar (49).

Periferik yaymada trombositlerde atipik küçülme veya büyüme, anizositoz, dev garip görünüşlü trombosit yapısı ve hipogranülasyona rastlanabilir. Vakalarda hayatı tehdit edecek bir kanama olmadıkça, eritrositler genellikle normokrom normositer olarak değerlendirilir. Lökosit sayısı genelde normal iken bazı hastalarda referans değerlerin hafif üzerinde olabilir. Hastaların bir kısmında hafif eozinofili ve bazofili görülebilir (Şekil 2-3) (59,60).

ET tanısında ve diğer MPH'lar ile ayırıcı tanısında kemik iliği biyopsisi önemli bir incelemedir. ET'da kemik iliği; belirgin megakaryosit artışına ek olarak

megakaryosit çekirdeklerinde lobül sayısı artma (hiperlobüle), katlanma, dağılma veya gevşek kümeleşme sonucu hipersellüler karakterdedir (49). Hücre sayılarında artış dışında, eritroid ve granülositik seride hiperplazi pek gözlenmez (59). Hastaların %25'inde kemik iliğinde retikülün artmış olsa da, belirgin fibrozis gözlenmez. Kemik iliğinde retikülün liflerine artış olmaması ET için ayırıcı bir kriterdir (Şekil 2-3) (56,60).



Şekil 2-3: ET'da (a) ve (b) periferik yaymada dev trombositler, (c) kemik iliği biyopsisinde hipersellülarite multilobüle megakaryositler (61).

2.3.4. Esansiyel Trombositozun Klinik Bulguları

ET'lu hastaların yaklaşık %50'si rastlantısal olarak tanı alır ve genelde asemptomatiklerdir (62). Semptomatik olan ET'lu hastalarda sıklıkla gözlenen baş ağrısı, baş dönmesi, dengesizlik, senkop, dizartri, geçici görme kaybı, nöbet, kulak çınlaması, atipik göğüs ağrısı, livedo retikularis, akral parestezi, el ve ayaklarda görülen ağrı ve yanma hissi (eritromelalji), 1. trimester fetüs kaybı, trombohemorajik komplikasyonlar ve splenomegali gibi bulguların mikrovasküler değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (43,47,62).

ET'lu hastaların fizik muayenesinde yaklaşık %50 oranında tespit edilen en önemli bulgu ele gelen splenomegalidir. Hepatomegali ve lenfadenopati sık görülmez, alveolo-kapiller alanda trombosit ve megakaryosit birikimine bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon ise asemptomatiktir (1,63,64).

Gebe ET hastalarında klinik takip sağlıklı gebelere göre daha özenli olmalıdır. ET'lu gebe kadınlarda gebeliğin ilk trimesterinde görülen düşük riski %30 - 40 olarak bildirilmiştir (65). Takip eden dönemlerde ise anneye bağlı hipertansiyon ve preeklampsi ile fetal büyüme geriliği gibi komplikasyonlar görülebilir (43).

2.3.5. Esansiyel Trombositozda Prognoz ve Risk Faktörleri

ET'lu hastaların büyük bir çoğunluğunda yaşam beklentisi normaldir. Öte yandan, bazı çalışmalara göre hastalığın ilk dekadındaki normal yaşam beklentisi sonraki dekadlarda yerini yüksek mortalite değerlerine bırakmaktadır. Mortaliteyi arttıran patolojiler tromboz, AML'ye dönüşüm ve miyelofibroz gelişimidir (47,66). 7 yıl takip edilen 605 ET'lu hastadan 155'nin (%23) öldüğü bir seride sağ kalım üzerine etki eden olumsuz faktörler Tablo 2-4'te belirtilmiştir (67).

Tablo 2-4: ET'da prognozda etkili olan olumsuz faktörler (67).

ET'da Prognozda Etkili Olan Olumsuz Faktörler	
1	Hgb düzeyinin düşük olması (kadınlarda < 12 g/dL; erkeklerde < 13,5 g/dL)
2	Yaş \geq 60
3	Lökosit sayısı \geq 15.000/ μ L
4	Sigara kullanımı
5	Diabetes mellitus öyküsü
6	Venöz tromboz öyküsü

ET tanılı hastalarda tedavi planı oluşturulmadan önce risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk değerlendirilmesi yapılırken hemorajiden önce trombotik süreci etkileyen komplikasyonlar ele alınmalıdır (Tablo 2-5) (68). Tromboz açısından yaştan 60'tan büyük olması ve geçirilmiş tromboz öyküsü önemli iki faktördür (43).

Tablo 2-5: Esansiyel Trombositozda Risk Kategorileri (68).

Esansiyel Trombositozda Risk Kategorileri	
Düşük Risk	Yaş \leq 60 Geçirilmiş tromboz öyküsünün olmaması Trombosit sayısı < 1.500.000/ μ L
Orta Risk	Yaş; 40 - 60 arası Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı Trombosit sayısı < 1.500.000/ μ L
Yüksek Risk	Yaş \geq 60 Geçirilmiş tromboz öyküsü

2.3.6. Esansiyel Trombositozda Trombotik ve Hemorajik Komplikasyonlar

ET'lu hastalarda trombotik ve kanama ile ilgili komplikasyonlar hastalığın ileri aşamaları ve ölüm için risk oluşturmaktadır. 60 yaş üstü olup geçmişinde tromboz

hikayesi olan ET'lu hastalarda trombotik komplikasyonlar görülme riski artmaktadır (4,7,50). 187 ardışık ET'lu hastanın takip edildiği bir enstitü, bu hastaların %50'sinde tanıdan itibaren 9 yıl içinde en azından bir kez trombotik atak geçirdiğini bildirmiştir (69).

ET'da parmaklarda mikrovasküler iskemi görülmesi oldukça siktir ve eritromelaljiyle birlikte dir. Parmaklardaki iskemi tedavi edilmediği takdirde hayati tehdit edecek şekilde gangrene dönüşebilir (4). Genellikle arteryel sistemde gelişen trombotik komplikasyonlar sonucu miyokard enfarktüsü; geçici iskemik atak, inme, kronik baş ağrısı ve baş dönmesi gibi nörolojik patolojiler; tromboemboli ve pulmoner emboli gelişebilir (1,3,13). Derin ven trombozu, portal ven trombozu ve hepatik ven trombozu ET'da en sık görülen venöz trombozlardır (4). ET'lu gebelerin %50'sinde plasental enfarktın eşlik ettiği tekrarlayan düşükler ve fetal gelişim geriliği görülebilir. ET'da belirlenen mikrovasküler semptomlar yaşam kalitesini etkilese de, düşük doz aspirin tedavisi sayesinde hayati tehlikeye sebep olmaz (43). Trombosit sayısını düşüren tedavi protokolleri de trombotik komplikasyon gelişimini azaltmaktadır (4).

ET'lu hastalarda trombotik komplikasyonlar için ek risk faktörleri ilerlemiş yaş, tromboz öyküsü, hiperkolesterolemi ve sigara içimidir (4).

ET'da trombosit sayısı 1.000.000/ μ L'yi aştığında hemoraji riski artar. ET'lu hastalarda tanı anında daha nadir (%2 - 5) olarak gözlenen hemorajik komplikasyonlar, sıklıkla aspirin veya non-steroid anti-enflamatuar ilaç kullanımı sonucu gerçekleşir. ET'da görülen hemorajik komplikasyonlar 'trombosit tipi'nde olup, genellikle deri ile gastrointestinal, solunum ve genitüriner sistemin müköz membranları gibi yüzeysel alanlarda görülmektedir. Kanama odakları daha seyrek olarak da dişeti, diş çekimi sonrası, göz, eklemler ve beyinde gözlenebilir. Kanamanın görüldüğü hastalarda aspirin tedavisi önerilmez (1,7,43,49).

2.4. REAKTİF TROMBOSİTOZ

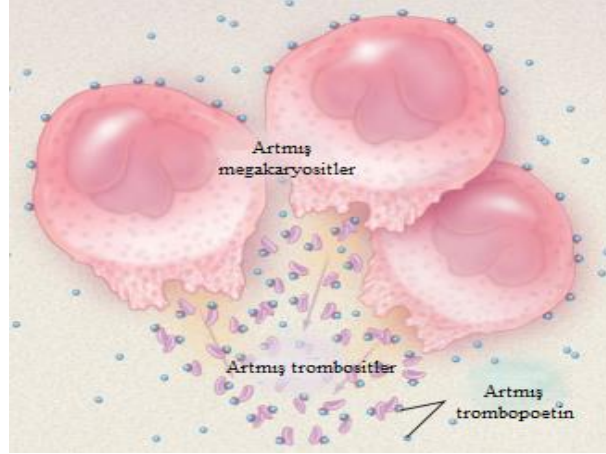
RT, miyelodisplastik bozukluklar veya kronik miyeloproliferatif patolojiler olmaksızın trombosit miktarındaki yükselmedir. RT erişkinlerde kanama, akut enfeksiyon, sistemik enfeksiyon, anemi, enflamasyon ve neoplastik durumlarda görülmektedir (3). RT genellikle ilgili neden ortadan kalktığı veya düzeldiği zaman normal seviyeye dönebilmektedir. Trombosit sayısı genel olarak $1.000 \times 10^3/\mu$ L'nin altındadır (70,71). RT'a neden olan hastalıklar ve etkenler Tablo 2-6'da listelenmiştir.

Tablo 2-6: Reaktif trombositoz nedenleri (4,43,72).

Reaktif Trombositoz Nedenleri	
Malign Olmayan Hematolojik Sebepler	Akut Hemolitik Anemi Demir Eksikliği Anemisi Vitamin B12 Eksikliği tedavisi Etanole bağlı trombositopeniden sonraki reaktif etki
Maligniteler	Lenfoma Metastatik kanser Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki reaktif etki
Akut ve Kronik Enflamatuvar Durumlar	Enflamatuvar Barsak Hastalığı Çölyak Hastalığı Romatolojik bozukluklar (Vaskülitler, Doku hastalıkları, vs.) Fonksiyonel ve Cerrahi Aspleni
Doku Hasarı	Ağır travma Miyokard Enfarktüsü Akut Pankreatit Yanıklar Cerrahi sonrası Splenektomi sonrası
Enfeksiyonlar	Kronik enfeksiyonlar Tüberküloz
Kronik Renal Hastalık	Renal Yetmezlik Nefrotik Sendrom
Allerjik Reaksiyonlar	
Egzersiz	
İlaçlar	

2.4.1. Reaktif Trombositoz Patogenezi

RT’da trombositlerin yükselme sebebi olarak TPO’in, sitokinlerin (başta IL-4, IL-6 ve IL-11 olmak üzere), interferon-gamma (INF- γ)’nın, tümör nekroz faktör- α (TNF- α)’nın ve stres halinde katekolaminlerin artışı sayılabilir (43,73). RT’ye neden olan patoloji sitokinler tarafından uyarılan TPO sentezini artırır ve takiben megakaryosit ve trombosit üretimi de artar (Şekil 2-4) (3,4). IL-6’nın karaciğerde TPO’yu arttırdığı bilinmektedir (74). Tefferi ve arkadaşlarının ET ve RT’u karşılaştırdığı bir çalışmada, tüm vakalarda (C-reaktif protein) CRP ve IL-6 seviyeleri RT’lu grupta ET’a göre sırasıyla %81 ve %60 hastada daha yüksek bulunmuştur (75).



Şekil 2-4: RT’da trombosit üretiminin düzenlenmesi (4).

ET ve RT ayırıcı tanısı yapılırken, MPH’a yönelik yapılacak tetkikler öncesinde RT’a sebep olacak etyolojiler ayrıntılı olarak incelenip tüm olasılıklar dışlanmalıdır. Enfeksiyon, enflamasyon, kanama, demir eksikliği anemisi (DEA), yakındaki cerrahi veya travma öyküsü, hematolojik bozukluklar, malignite ve ilaç kullanım öyküsü araştırılmalı ve dalak muayenesi yapılmalıdır (3,4).

Trombositozu olan 777 erişkin hastanın 1 yıl boyunca incelendiği bir çalışmada, RT sebebi olarak %21,9’unda enfeksiyon, %19,4’ünde rebound trombositoz, %17,9’unda doku hasarı, %13,1’inde kronik enflamatuar hastalık, %5,9’unda neoplazi olduğu bildirilmiştir (37).

2.4.2. Reaktif Trombositozda Laboratuvar Bulguları

RT’de CRP, ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz reaktanları yükselmektedir. Trombositoz sürecinde artan sitokinlerden IL-4, IL-6 ve IL-11 ise genellikle RT’de yükselir. RT’de ayrıca TNF- α ve INF- γ değerleri de artmaktadır. RT nedenleri oldukça çeşitli olduğundan, laboratuvar bulguları klinik tablonun durumuna göre değişmektedir (3).

Tefferi ve ark trombositozu olan 91 hastada IL-6 ile CRP değerleri arasında trombositoz etyolojisine bakılmaksızın ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada RT’li hastaların %76’sında ve ET’li hastaların %10’unda yüksek CRP değerleri olduğu belirlenmiştir (75).

2.4.3. Reaktif Trombositozda Trombotik Komplikasyonlar

RT'de kemik iliğinde megakaryositler artmış olsa da trombositlere ait sayı, yapı ve fonksiyonlar normaldir. RT'da splenomegali görülmez, ayrıca serebrovasküler sistem veya parmaklarda iskemi, büyük arterlerde veya venlerde tromboz ve kanama gelişmez. ET'da sıklıkla görülen trombotik komplikasyonlar, RT'da nadiren görülmektedir. RT'daki trombotik komplikasyonlar altta yatan neden çözüldüğünde genellikle ortadan kalkar. (4,76).

RT'un kardiyopulmoner by-pass cerrahisi sonrasında inmeye neden olduğu bildirilmiştir (77). 732 RT hastasının dahil edildiği bir çalışmada RT'deki trombotik komplikasyon riski %1,6 olarak belirlenmiştir. Görülen bu trombotik komplikasyonların hepsi operasyon sonrası veya malignensi gelişmiş hastaların venöz sisteminde görülmüştür (36). İleri RT vakalarında trombotik komplikasyon oranının %4 - 6 gibi oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (78).

2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)

2.5.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı

DEA dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi türü olup, özellikle çocuklar, üreme çağındaki kadınlar ve yaşlılarda sık görülmektedir. Dünyada anemi prevalansı % 25 olup, Türkiye'deki prevalans ise %20 – 30 arasındadır. Tüm anemilerin %50'sini oluşturan DEA özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli ve hayati bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (71,79-81).

WHO kriterlerine göre DEA, Hgb 15 yaş üstü erkeklerde < 13 g/dL olması, 15 yaş üstü ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dL olması ve gebe kadınlarda ise < 11 g/dL olması şeklinde tanımlanmaktadır (71,80).

2.5.2. Günlük Demir Gereksinimi

Günlük Fe gereksinimi günlük 1 - 2 mg olup, kırmızı et, bakliyatlar ve koyu renkli yapraklara sahip sebzelerden karşılanmaktadır. Kadınlarda ise günlük Fe gereksiniminin 3 mg/gün olmasının nedeni mensturasyon sırasında gelişen kan kaybını ve hamilelik sırasında fetusun ihtiyaçlarını karşılamaktır. Gelişim dönemindeki çocukların Fe ihtiyacı ise erişkinlerden daha fazladır. Sağlıklı bir kişide normal şartlarda diyetle alınan Fe'in sadece %5 - 10'u emilmektedir. Fe'in emilim bölgesi başlıca duodenum ve üst jejunumdur (73,79,80)

2.5.3. Demir Metabolizması

Fe elektron transportu, hücre gelişimi ve hücre farklılaşmasında önemli görevlere sahip olan esansiyel bir elementtir (82).

Vücuttaki Fe'in büyük kısmı eritrositlerin ömürlerini tamamlamalarını takip eden parçalanması sonucu ve geri kalan az bir kısmı ise diyetle Fe emilimi sonucu elde edilmektedir. Sağlıklı bir kişide normal şartlarda diyetle alınan Fe'in sadece %5 - 10'u emilmektedir. Erişkin bir kişide toplam 3 - 5 gram kadar Fe bulunmaktadır. Bu Fe'in 2 gramı eritrositlerde bulunan Hgb'de, 400 mg'ı Fe içeren myoglobin, sitokromlar ve katalazda, 3 - 7 mg'ı plazmada transferrin adı verilen proteine bağlı ve geri kalan %22'si ise ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmaktadır. Vücutta başlıca karaciğer, kemik iliği ve dalakta depolanan Fe miktarı 0,3 - 1,5 gram civarındadır. Fe'in dolaşım sistemindeki taşınması plazmadaki transferrine bağlanarak olur. Vücuttaki Fe depoları boşalmaya başladığında transferrin sentezi artmaktadır. Fe'in transferrine bağlanacağı miktarı gösteren total demir bağlama kapasitesi (TDBK), dolaylı olarak transferrin ölçümünü gösterir. Fe'in vücuttan kaybı gastrointestinal sistemdeki epitel hücrelerinin, ciltteki epiderm hücrelerinin ve mensturasyon dönemindeki kadınlarda eritrositlerin kaybı ile gerçekleşmektedir. Sağlıklı erişkin erkekler ve menopozdaki kadınlarda ortalama Fe kaybı 1 mg/gün'dür (68,73,80,81,83).

2.5.4. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi

DEA diyetle eksik Fe alımı, Fe gereksiniminin fazla olması, emilim bozukluğu, kanamalar, parazit enfeksiyonları, gebelik ve doğuma bağlıdır. DEA belli bir zaman içinde üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak demir kaybı aşaması başlar, takiben Fe'in yetersiz olduğu eritropoez aşaması ve son olarak demir eksikliği anemisi aşaması gerçekleşir (82).

Hgb sentez mekanizmasında Fe, protoporfirin ve globin görev almaktadır. DEA'nde ilk olarak kemik iliğindeki Fe miktarı ve serum ferritin miktarı düşer ve dokulardaki Fe depoları azalır. Transferrin düzeyi <%15 olduğunda, kemik iliğinde Hgb sentezi için gereken Fe sağlanamaz. Eritrositlerdeki serbest protoporfirin miktarı artar. Hgb sentezindeki bu değişimler sonucunda eritrositler hem normalden daha küçük (mikrositik) hem de içerdikleri Hgb miktarı az olduğundan daha soluk (hipokromik) boyanmaktadır (79,83,84).

2.5.5. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları

Eritrositler, hacimleri ve içindeki Hgb konsantrasyonuna göre değişim göstermektedir. DEA’nde ortalama eritrosit hacmi (MCV) azalmaktadır. Ortalama Hgb miktarı (MCH) < 27 pg/hücre olduğunda Hgb miktarının düşük olduğu ifade edilmektedir. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu da azaldığından eritrositler periferik yaymada soluk boyanırlar. Ağır anemide tam kan sayımındaki Hgb düzeyi 9 g/dL’nin altındadır. Eritrositler anemi varlığında Hgb düşüklüğüne bağlı olarak mikrositik ve hipokromiktir. Eritrosit dağılım aralığı olarak tanımlanan belirteç ise DEA’nde kemik iliğinde artan eritropoezi göstermektedir (79,80,81,84). DEA’ne ait laboratuvar bulguları Tablo 2-7’de verilmiştir.

Tablo 2-7: DEA laboratuvar bulguları (71,80).

Parametre	Birimi	DEA	Kadın	Erkek
Eritrosit	10 ⁶ /μL	↓	4,10 - 5,10	4,52 - 5,90
Hgb	g/dL	↓	12,3 - 15,3	14 - 17,5
Hct	%	↓	36 - 45	42 - 50
MCV	fL	↓	80 - 96,1	
MCH	pg	↓	27,5 -33,2	
MCHC	g/dL	↓	33,4 -35,5	
RDW	%	↑	11,5 - 14,5	
Trombosit	10 ³ /μL	↑ / N	150 - 400	
MPW	fL	↓	8 - 12	
PDW	%	↑	8 - 18	
Serum Fe	μg/dL	↓	37 - 145	
Serum Ferritini	μg/L	↓	10 - 291	
Serum Transferrini	μg/L	↓	202 - 336	
TDBK	μg/dL	↑	25 - 425	

2.5.6. Reaktif Trombositoz ile Demir Eksikliği Anemisi İlişkisi

DEA, RT’un sık görülen sebeplerinden biridir. RT’a neden olan diğer tablolara göre demirin yerine konduğu tedavi ile geri dönüşümü daha hızlı mümkün olmaktadır. Akut veya kronik enflamasyon veya malign hastalıklarda Fe, monosit-makrofaj sisteminde tutulduğundan hematopoezdeki yerini alamaz. Bu gibi tablolar sıklıkla kronik hastalık anemisine neden olmaktadır (88). RT şüphesi olan her hastanın değerlendirilmesinde Fe ve ferritin düzeyleri incelenmelidir. DEA’inde RT patofizyolojisi mekanizmalarında henüz açıklanmamış noktalar bulunmaktadır (85-87).

DEA derecesine göre trombosit sayıları değişkenlik gösterir. Orta derecedeki DEA'da trombositoz görölürken, Hgb değerinin < 7 g/dL'nin altında olduğu ağır DEA'da ise genellikle trombositopeni hakimdir. Trombosit yapısındaki değişimlerin, DEA'nde görölün trombosit belirteçleri farklılıklarını ortaya çıkardığı belirtilmiştir (87).

Akan ve ark (88) RT'da IL-6, IL-11 ve TPO'nun tipik olarak yükseldiğini, buna karşın DEA ve trombositozda ve ayrıca normal trombosit sayısına sahip olan DEA'lı hastalarda yükselmediğini bildirmiştir. Yine bu çalışmada RT'da bu sitokinlerin düzeyi Fe tedavisi ya da trombositozun sona ermesiyle değişmemesi, Fe eksikliğine bağlı RT'de major bir etkiye sahip olmadıkları sonucuna varılmıştır. Bu çalışma grubunda önemli derecede artan hematopoetik sitokin olan eritropoetin (EPO), trombositozu olan ve olmayan hastalarda yüksek bulunmuştur (88). Sağlıklı bireylere insan rekombinant EPO (rh-EPO) uygulanmasını takiben 5 gün içinde değişik derece ve düzeylerde trombositoz gelişmiş ve ferritin düzeyleri aynı seviyede kalmıştır. Bu bulguya göre, EPO'nun Fe depolarından bağımsız olarak trombosit sayısını arttırması olasıdır. EPO-kaynaklı bu trombosit yükselmesinin zemininde EPO reseptörü ile TPO reseptörü olan c-Mpl'nin benzerlik göstermesinin olduğu öne sürölmüştür (89). Buna karşın in vitro çalışmalara göre EPO c-Mpl ile doğrudan etkileşim göstermemekte ve trombosit üretimi açısından TPO ile birlikte sinerjistik fonksiyona sahip olduğu belirtilmektedir (93).

2.6. TROMBOSİTOZ – HEMOREOLOJİ İLİŞKİSİ

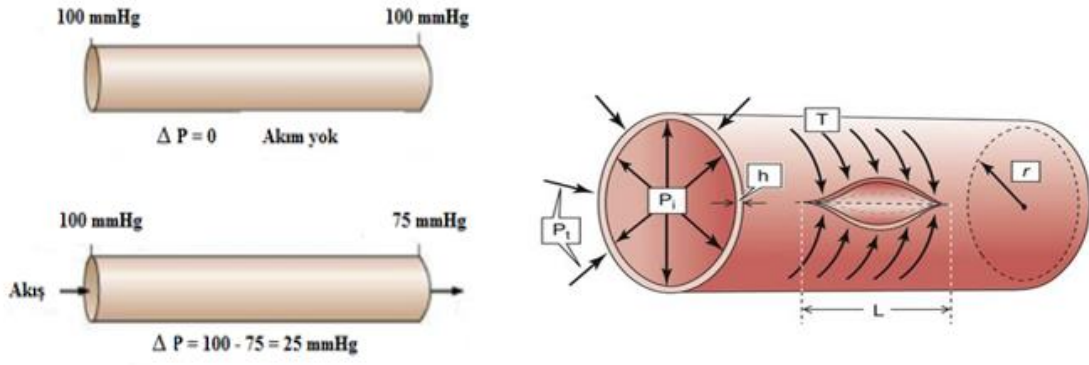
Hemoreolojik parametrelerdeki patolojik değişimler ve artmış trombosit sayısı, tromboz aracılığıyla ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk faktörü oluşturmaktadır (91). KVH'larda trombositlerin yaşam süresi kısalımıştır. Hiperkolesterolemisi olan bireylerde trombosit agregasyon duyarlılığı trombosit membranındaki artan lipid içeriğine bağlı olarak artmıştır (76). Trombositlerin aktivasyonu da arteryel tromboz ve diğer iskemik olaylarda hayati bir role sahiptir. Plazma viskozitesi değişimlerinden etkilenen damar duvarındaki kayma gerimi trombosit aktivasyonuna katkı sağlamaktadır (92). Trombositlerin kan akışındaki taşınması duvar kayma gerimi, eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesi gibi hemoreolojik faktörlerden etkilenmektedir. Ateroskleroz gelişimi için kabul edilen risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolestrolemi, diyabet ve sigara) ET'lu hastalarda da risk oluşturmaktadır (3,4,47,72).

2.7. HEMOREOLOJİ

Reoloji herhangi bir sıvının belirli bir kuvvet altındaki akış özelliklerini ve akış değişimlerini inceleyen bilim dalıdır. Hemoreoloji ise kan ve kanı oluşturan şekilli elemanlarına ait akış, adezyon, deformasyon ve agregasyon gibi kavramları inceleyen bilim dalıdır. Kan, kanın şekilli elemanlarının (eritrositler, lökositler ve trombositler) plazma içindeki süspansiyonu olmasından dolayı benzersiz ve karmaşık bir reolojik davranış sergilemektedir. Dokuların ihtiyacı olan oksijen ile maddelerin dağıtılması ve karbondioksit ile atıkların toplanmasını sağlayan kan akışını oluşturan kuvvet, kalbin pompalaması sonucu oluşan basınçtır. Kanın akış şekli ve akışkanlığı, akış koşullarına, şekilli elemanların reolojisine ve damar yapının özelliklerine göre değişim gösterir (93).

2.7.1. Hemoreolojiye Etki Eden Fiziksel Faktörler

Dolaşım sistemindeki akış mekaniği oldukça karmaşık olduğundan analizi zordur. Dolaşım sisteminde bir pompa görevi alan kalbin fonksiyonları fiziksel ve kimyasal faktörler tarafından kontrol edilir. Sistemik ve pulmoner dolaşım dahilinde kapalı bir sistem içinde dolaşan kan akışı basıncın yüksek olduğu arterlerden alçak basınçlı venlere doğru akar. Dolaşım sisteminde kan akışının devamlılığı ancak belli bir basınç farkı etkisinde mümkündür. Venöz sistemdeki kan akışı, arter sisteminden farklıdır. Arterler ile venler arasında gelişen bu basınç farkına perfüzyon basıncı denir. Arteryel ve venöz sistemdeki damarlar anatomik, histolojik ve fizyolojik yapılarına bağlı olarak farklı genişleme ve gerilme yeteneklerine sahiptir. Bu yeteneklerinin sonucunda kalbin ritmik çalışma prensibine uyum göstererek tüm vücudun kanlanmasını sağlamaktadırlar. Damarın çapını artırmak üzere uygulanan gerim basıncı olarak tanımlanan transmural basınç, damar içi ve dışı arasındaki basınç farkıdır. Bu gerilme basıncına karşı damar çeperinde oluşan gerilme ise duvar gerimi (T) olarak adlandırılmaktadır. Geniş çaplı damarların transmural basınç büyük olduğundan daha dayanıklıdırlar. Küçük çaplı damarlarda ise transmural basıncı dengelemek üzere duvar gerimi küçüktür. Laplace Yasası'na göre transmural basınç Şekil 2-5 (b) de şematize edilen yarık kenarlarını birbirine yaklaştırmak üzere artmaktadır. P_i ile ifade edilen ise damarı dışı doğru iten gerilme kuvvetini ifade etmektedir. (Şekil 2-5) (94-97).



Şekil 2-5: (a) Akış ile basınç farkı ilişkisi ;

(b) Laplace Yasası (98).

ΔP : Basınç farkı; P_i : Damariçi basınç; P_t : Dokudaki basınç; T : Duvar gerimi; r : Damar çapı; L : Damar uzunluğu.

Birbirine paralel seyreden kapillerler gibi damarlarda akış hızı yavaştır. Damarın iç yüzeyindeki sürtünme sonucunda damar direnci ortaya çıkar. Kan damarındaki akış, damarda iki uç arasındaki basınç farkı ve kanın akışa karşı sergilediği direnç tarafından belirlenir. Bu üçlü arasındaki ilişki, elektriksel devrelerdeki Ohm yasasına benzetilmektedir (96,97,99).

$$I = \frac{\varepsilon}{R}$$

I: Akım

ε : Elektromotor kuvvet

R: Direnç

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Q: kan akımı

ΔP : Basınç farkı

R: Direnç

Laminar akım koşuluyla akış direnci, Hagen-Poiseuille yasasına göre damar çapı ve damar uzunluğu gibi damara ait geometrik özellikler ve kanın viskozitesine bağlıdır. (96,97,99).

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

R: Direnç

η : Kanın viskozitesi

l: Damarın uzunluğu

r: Damarın yarıçapı

Aortanın her sistolde genişlemesi ve takiben her sistolde daralması sonucunda, aortadan kesintili olarak başlayan kan akışı perifere doğru sürekli bir akış özelliği

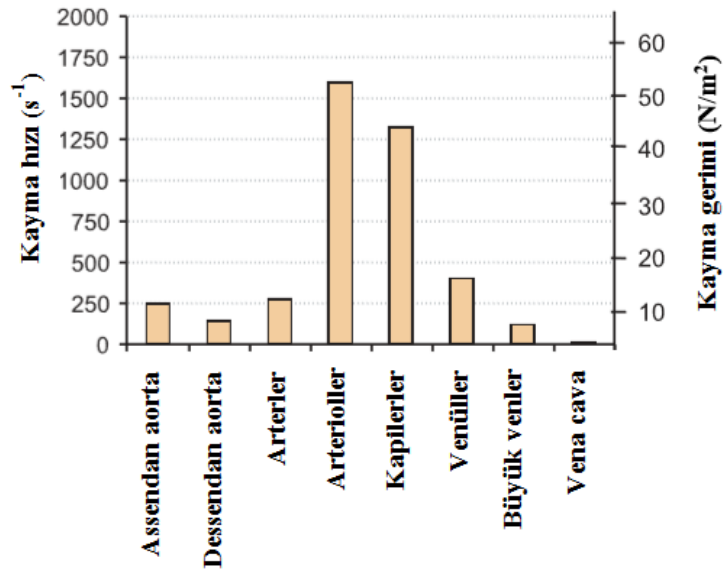
kazanmaktadır. Buna karşın, venlerde kan akışı süreklidir. Damarlarda kan akışı Poiseuille Yasası'na göre olmaktadır (96,99).

Poiseuille yasasına göre kan akımı (Q) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta l}$$

- Q:** Kan akımı
 ΔP : Basınç farkı
 η : Kanın viskozitesi
l: Damarın uzunluğu
r: Damarın yarıçapı

Arteryel ve venöz damar sistemi farklı kayma gerimlerine ve kayma hızlarına maruz kalmaktadır. Kayma gerimi arterlerde 1 - 7 N/m² arasında, venlerde ise 0,1 – 0,6 N/m² arasında değişim gösterir. Aortik ark, damar çatallanma noktaları ve anastomoz bölgeleri gibi türbülans akımın hakim olduğu veya akış hızının yüksek olduğu yerlerde kayma gerimi yüksektir (100). Farklı damarlarda kayma hızı ve kayma gerimi değişimleri Şekil 2-6'da gösterilmiştir.

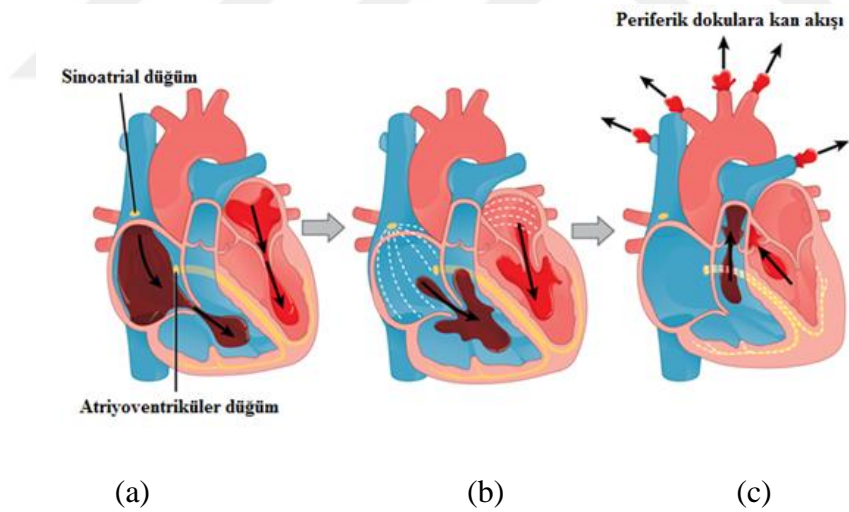


Şekil 2-6: Farklı damarlarda kayma hızı ve kayma gerimi değişimleri (100).

2.8. DOLAŞIM SİSTEMİ VE DOLAŞIM SİSTEMİNİN HEMODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

2.8.1. Dolaşım Sistemi

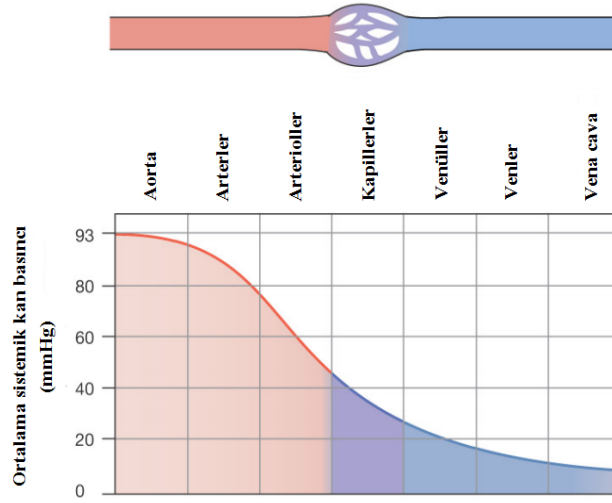
Dolaşım sistemi kalp, kan damarları ve kandan oluşan kapalı bir devreyi andıran bir sistemdir. Dolaşım sisteminin merkezine yerleşen kalpten çıkan arterler, vücudun uç noktalarına doğru dallanarak arterioller ve kapillerler aracılığıyla oksijenlenmiş kanı ve besin maddelerini taşırlar. Periferik dokuda oksijen miktarı azalan kan ile metabolik faaliyetler sonucu ortaya çıkan atık ürünler ve toksik maddeler ise venüller ve venler yoluyla tekrar kalbe iletilir. Dolaşım sisteminde bir pompa gibi görev alan kalpte düzenli aralıklarla kasılma ve gevşeme hareketleri olmaktadır. Bu ritmik kasılma ve gevşeme dönemleri kardiyak siklus olarak adlandırılmaktadır. Kardiyak siklus dahilinde elektrokimyasal sinyaller tarafından kontrol edilen kalp, kasılma (sistol) ve gevşeme (diastol) fonksiyonu sayesinde kan pompalanmasını sağlar. Sistol sırasında kanın perifere doğru pompalanması olurken, diastolde ise kanın hapsedildiği gevşeme gerçekleşmektedir (Şekil 2-7) (96-99).



Şekil 2-7: Kalpte (a) Kardiyak sistol, (b) Atriyal sistol, ventriküler diyastol, (c) Atrial diastol, ventriküler sistol (101).

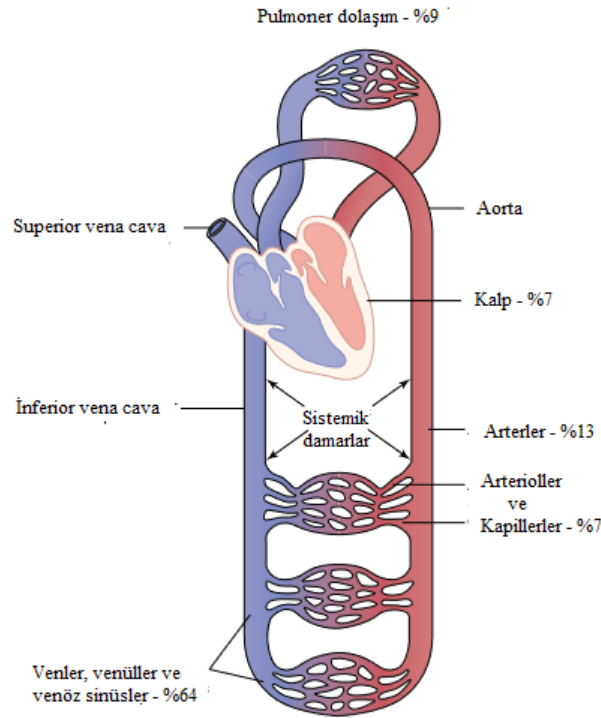
Kan dolaşımının tüm vücut dahilinde gerçekleşmesi ancak belli bir basınç farkı etkisinde mümkündür. Kan akışı basıncın yüksek olduğu noktadan düşük olduğu noktaya doğru olur. Kan akışı bu basınç farkı sayesinde aortadan başlamak üzere arterler, arterioller, kapillerler, venüller ve venler yoluyla vena cava üzerinden tekrar

kalbe döner (96-99). Farklı damarlardaki ortalama basınç değerleri Şekil 2-8'de verilmiştir.



Şekil 2-8: Farklı damarlardaki ortalama basınç değerleri (102).

Böylece hücrelerin ve dokuların beslenmesi, kan ile hücreler arasındaki madde ve gaz alışverişi, vücut sıcaklığının eşit dağılımı, doku ve hücrelerin onarımı ve atık ve toksik maddelerin taşınımı sağlanır. Dolaşım sisteminde farklı bölgelerdeki kan dağılım oranları Şekil 2-9'da verilmiştir (96-99).



Şekil 2-9: Dolaşım sisteminde farklı bölgelerdeki kan dağılım oranları (96).

2.8.2. Akışkan Dinamiği

Maddeler katı, sıvı ve gaz olarak üç temel halde bulunurlar. Sıvı ve gaz haldeki maddeler akışkanlar olarak isimlendirilir. Akabilen ve içinde buldukları kabın şeklini alabilen akışkanlar, kayma gerilmesinin etkisi altında sürekli yer değiştirerek akma özelliğine sahiptirler. Akışkanların molekülleri arasındaki çekim kuvveti katılara göre daha küçüktür. Akışkanlara dışarıdan kuvvet uygulandığında, akışkanın dahilindeki moleküller dış kuvvetin etkisi bitene kadar sürekli yer değiştirirler. Bir maddenin basınç ve sıcaklık etkisinde akması sağlandığında bu madde akışkan özelliğini kazanmaktadır (105).

Akışkan dinamiği, akışkanların durgun halinde ve hareket halinde davranış biçimini, diğer akışkanlar ve katılarla olan etkileşimlerini inceleyen ve pratiğe uygulanmasını sağlayan mekanik dalıdır. Akışkan dinamiği hidrodinamik olarak da isimlendirilir. Akışkan dinamiğinin inceleme alanları akışkan hareketleri sonucu oluşan basınç, kuvvet, hız ve enerji gibi nicel fiziksel özelliklerdir (105).

Kan dokusu plazmanın sıvı özelliği ve içerdiği şekilli elemanların plazma içinde süspansiyon özelliği göstermesinden dolayı vücutta önemli role sahiptir (96-98). Süspansiyon özelliği gösteren kanın, dolaşım dahilinde kan damarlarındaki hareketini, damar duvarı ve çevre dokularla olan etkileşimini fiziksel ilke ve kanunlara göre inceleyen bilim dalı ise “**hemodinamik**” olarak adlandırılmaktadır (93,105).

2.8.2.1. Akım Hızı (Akış Hızı)

Bir akışkanın akış yaptığı boru dahilinde birim zamanda katettiği yola akış hızı adı verilir. Akım hızının birimi m/s olarak belirtilir (105).

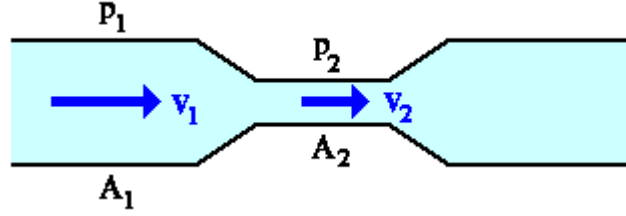
2.8.2.2. Akım (Akış)

Bir akışkanın aktığı boru kesitinden birim zamanda geçen hacimdir. Akımın birimi mL/s olarak belirtilir. Bir hidrolik sistem dahilinde akım sabitlendiğinde, akım hızı borudaki kesit alanına göre değişmektedir. Borudaki ilk kesit alanı A_1 ve ikinci kesit alanı A_2 olarak düşünülürse; kesit alanı ve akım hızının çarpımları birbirine eşittir.

$$A_1 \cdot V_1 = A_2 \cdot V_2$$

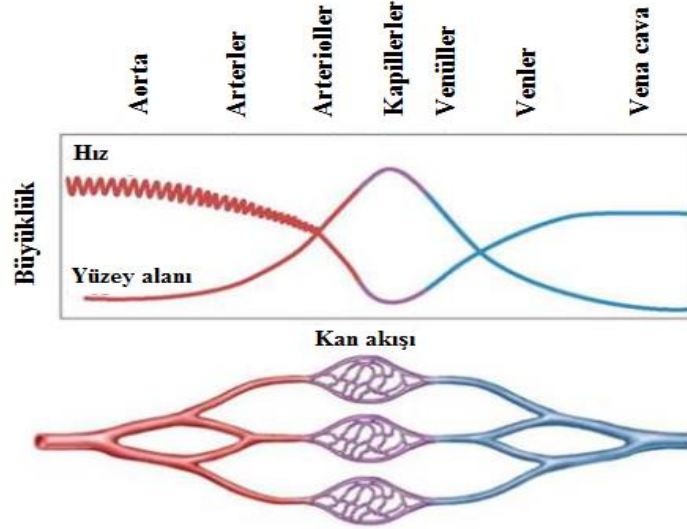
Bu eşitliğe göre, borunun dar kesitindeki akım hızı (V_2) geniş kesitindeki (V_1) göre daha küçüktür. Böylece, boruda her iki farklı kesitte de aynı zamanda, aynı hacimde

akışkan geçişi gerçekleşmektedir (105). Bir boruda farklı kesit alanlarında farklılık gösteren akım hızı Şekil 2-10'da gösterilmiştir.



Şekil 2-10: Bir boruda farklı kesit alanlarında farklılık gösteren akım hızı (94).

Kalp sabit bir akım pompası olduğundan, fizyolojik şartlarda dolaşım sisteminin tümünde kan akışı sabittir. Kalpten uzaklaştığında damarlar çok sayıda dallanmalar gösterdiğinden, kesit alanı ve kan akış hızı değerleri her düzeyde farklılık göstermektedir. Damarlardaki dallanma sayısı arttıkça damar çaplarında küçülme olduğu görülür (98,106). Vücuttaki farklı damar çeşitlerine ait kan akış hızı değerleri ve kesit alan büyüklükleri Şekil 2-11'de gösterilmiştir.



Şekil 2-11: Vücuttaki farklı damar çeşitlerine ait kan akış hızı değerleri ve kesit alan büyüklükleri (94).

2.8.2.3. Akışkan Miktarı (Debi)

Akışkanın birim zamanda bir kesitten geçtiği hacim miktarına akışkanın debisi adı verilir. Akışkan debisinin birimi mL/s, mL/dak veya L/dak olarak belirtilir (97,103,105).

$$Q = V \cdot A = V \cdot \pi \cdot r^2$$

Q: Debi - Akışkan miktarı (mL/s)

V: Birim zamandaki akış hızı) (m/s)

A: Kesit alanı ($\pi.r^2$) (cm²)

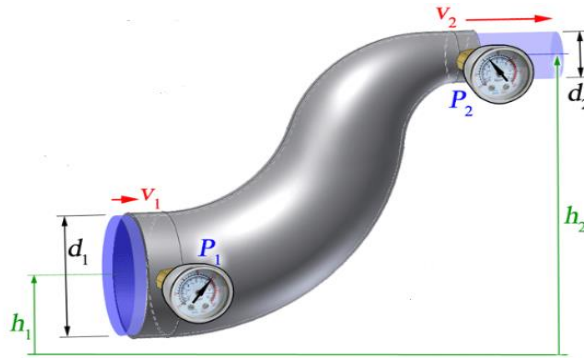
r: Boru yarıçapı (cm)

2.8.2.4. Bernoulli Yasası; Akışkanın Basıncı ve Kinetik Enerji

Kesit alanları ve konumları farklı olan bir boruda seçilmiş iki farklı noktadaki akışkan basıncı, akışkanın kinetik enerjileri ve akışkanın potansiyel enerjileri birbirinden farklıdır. Borunun her noktasında akışkan basıncı ve akışkanın birim kütlesi başına düşen enerji toplamı aynıdır ve Bernoulli Yasası ya da Bernoulli Eşitliği olarak adlandırılır. Akış hızı arttığında sıvı basıncı azalır, borunun daralması sonucu akış hızı artarak basınç enerjisi kinetik enerjiye dönüşür. Bernoulli Yasası akışkanlarda enerji dönüşümünü ifade etmektedir (Şekil 2-12) (97,105).

$$P_1 + \frac{1}{2} dU_1^2 + dgh_1 = P_2 + \frac{1}{2} dU_2^2 + dgh_2$$

P	Basınç enerjisi
$\frac{1}{2} dU^2$	Kinetik enerji
dgh	Potansiyel enerji



Şekil 2-12: Bernoulli Yasası (107).

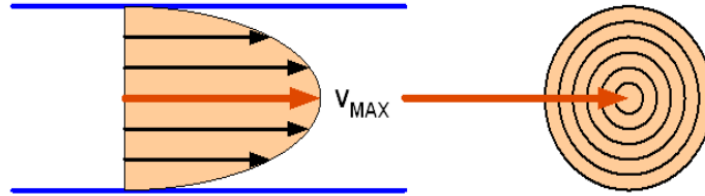
2.8.2.5. Laminar Akım

İdeal akışkanın tabakaları arasındaki sürtünme sıfır olduğundan, akış hızı sabittir ve tabakaların izlediği yol birbirine paraleldir. Gerçek akışkanda ise tabakalar bir diğeri üzerinden geçerken sürtünme olduğundan, bu akışkanların içsel sürtünmesini (viskozitesini) dikkate almak gerekmektedir (Şekil 2-13) (97,103,104).



Şekil 2-13: İdeal akışkan ile gerçek akışkana ait hız profilleri (103,104).

Akışkanın tabakalar halinde akım göstermesi ve aralarında hız farkı olan bu tabakaların birbirine karışmadan birbiri üzerinden kayarak hareket etmesi laminar akımın olarak tanımlanır. Laminar akımda akış hızı merkezde maksimum, çeperde ise minimumdur. Buna karşın, basınç ise merkezde minimum, çeperde ise maksimumdur. Laminar akımda birbiri içine geçmiş silindirik tabakaların diğer tabakalar üzerinden sürtünerek geçmesi sonucu bir tüp boyunca akış gerçekleşmektedir. Laminar akımda merkezdeki en yakın tabakadaki akış hızı en yüksek olduğundan, hız profili parabolik bir özellik göstermektedir (Şekil 2-14) (94,95,100,105,108).



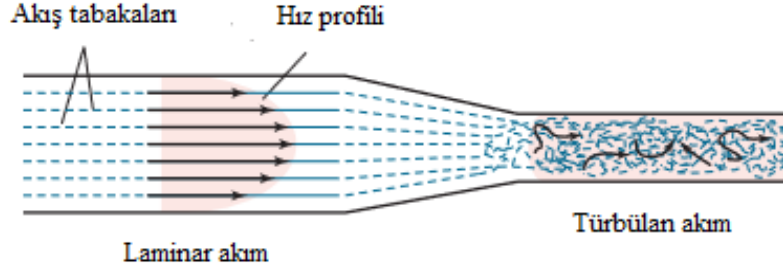
Şekil 2-14: Laminar akımda (a) Parabolik akış profili

(b) Konsantrik sıvı tabakaları (98).

2.8.2.6. Türbülans Akım

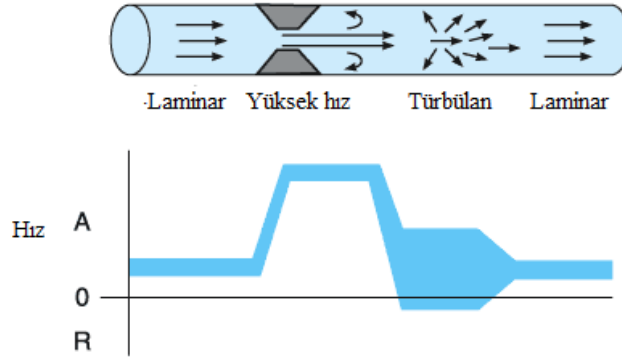
Türbülans akımda akış şeklinin düzgün bir yörüngesi, belli bir düzeni ve frekansı yoktur. Akım hızının yüksek olduğu durumlarda ve farklı hıza sahip iki sıvı tabakasının birbirine temasıyla türbülans akım oluşur. Türbülans akımda girdap olarak isimlendirilen dönen akışkan bölgeleri akış boyunca hızlı çalkantılı alanlar oluşturur. Girdapların sahip olduğu mekanik enerji, akışkanın potansiyel enerjisinden kaynaklanır. Türbülans akımdaki sürtünme laminar akıma göre daha fazladır (Şekil 2-15) (94,95,97,108).

Akımın laminar veya türbülans olmasını etkileyen faktörler arasında basınç değişimleri, direnç gelişimi ve akışkanın türüne özel olan viskozite sayılabilir (105).



Şekil 2-15: Laminar ve türbülans akım profilleri (96).

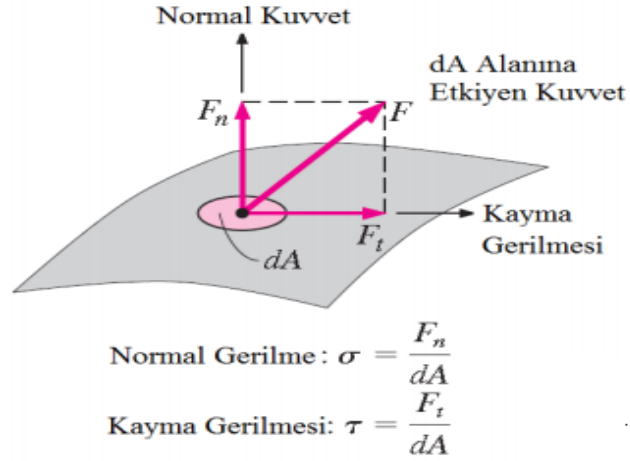
Bir damarın ateroskleroz ve tromboz gelişimi, dıştan baskıya uğraması gibi nedenlerle daralmasında ya da damarların çatıllanma noktalarında kan akış hızı artarak akış şekli laminardan türbülans akıma değişim gösterir. Türbülans akımın bittiği yerde akış tekrar laminar akım özelliğini kazanır. Damarın daraldığı noktada akış hızı en yüksektir (Şekil 2-16) (94).



Şekil 2-16: Damarda stenoz varlığında laminar ve türbülans akım profilleri (95).

2.8.2.7. Kayma Gerimi (Kayma Kuvveti; Shear Stress)

Bir yüzeyde birim alana etki eden kuvvetin dik bileşenine normal gerilme adı verilir. Aynı kuvvetin teğetsel bileşeni ise kayma gerimi olarak adlandırılır. Akışkan durgunsa, normal gerilme basıncı ifade etmektedir. Akışkanlar kayma gerimine karşı direnç gösterir ve kayma geriminin etkisi altında şeklini sürekli olarak değiştirirler (Şekil 2-17) (9,120).



Şekil 2-17: Bir akışkanın üzerindeki normal gerilme ve kayma gerilmesi (109).

Bir başka ifade ile Şekil 2-17'deki levhanın üzerine uygulanan kuvvet akışkanda kayma gerimi oluşturur. Bir düzlem üzerinde akış gösteren sıvılarda kayma gerimi Newton Kanunu'na göre belirlenmektedir.

$$\tau = \mu \cdot \frac{du}{dy}$$

τ : Kayma gerimi

μ : Kinetik viskozite

u : v : Kanın akış hızı

y : Yüzeğe olan uzaklık

formülü ile de ifade edilir. Kayma gerimi akışkanın akış hızı, akışkanın viskozitesi ve sistemin fiziksel özelliklerinden etkilenir. Kayma gerimi N/m^2 ile ifade edilir (9,100,110,111).

2.8.2.8. Kayma Hızı (Shear Rate)

İki sıvı katmanı arasındaki hız gradyanı ise kayma hızı olarak ifade edilir. s^{-1} ile ifade edilir.

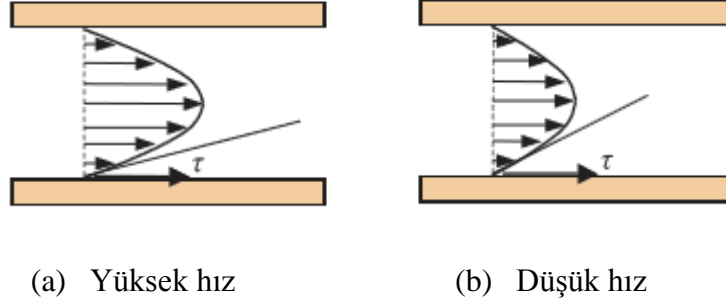
$$\gamma = \frac{du}{dr}$$

γ : Kayma hızı

u : v : Kanın akış hızı

r : Damar çapı

Arterioller ve kapillerlerdeki akış düzeninde, ilişkili olan kayma hızları küçük lümen çaplarına ($< 60 \mu\text{m}$) bağlı olarak $400 - 1600 \text{ s}^{-1}$ gibi dağılım gösterir (100). Yüksek kayma hızı ve düşük kayma hızındaki hız profilleri Şekil 2-18'de verilmiştir.



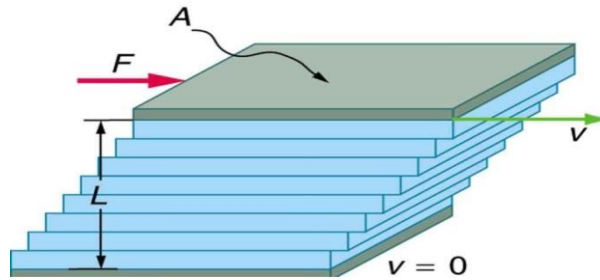
Şekil 2-18: Farklı kayma hızına sahip akış profilleri (100).

2.8.2.9. Viskozite

Laminer akışta viskozite, kayma gerimi ile kayma hızı arasındaki doğrusal orandır. Viskozitenin birimi centipoise (cP) ya da mili pascal saniye (mPa.s) ile ifade edilir. Viskozite her akışkan için karakteristik olup, adezyon ve kohezyon etkilerine bağlıdır (100,105,110).

$$\text{Viskozite} = \frac{\text{Kayma Gerilimi}}{\text{Kayma Hızı}}$$

Bir sıvı içinde kayma kuvveti ve viskozite ilişkisi Şekil 2-19'da gösterilmiştir.

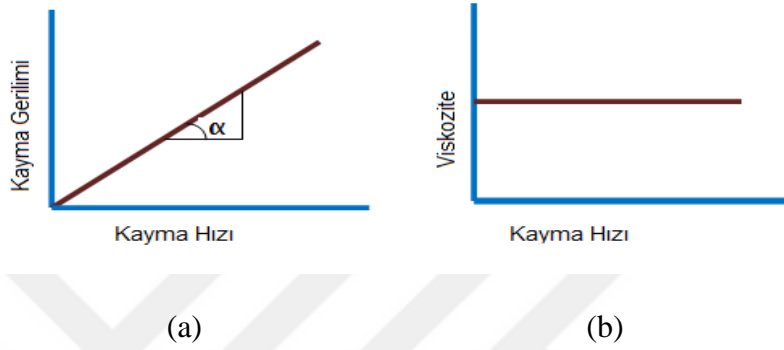


Şekil 2-19: Bir sıvı içinde kayma kuvveti ve viskozite ilişkisi (112).

Akışkanlar kayma gerimleri ve viskozitelerine göre Newtonian ve non-Newtonian akışkanlar olarak ikiye ayrılırlar (97,100,113).

2.8.2.10. Newtonian Akışkanlar

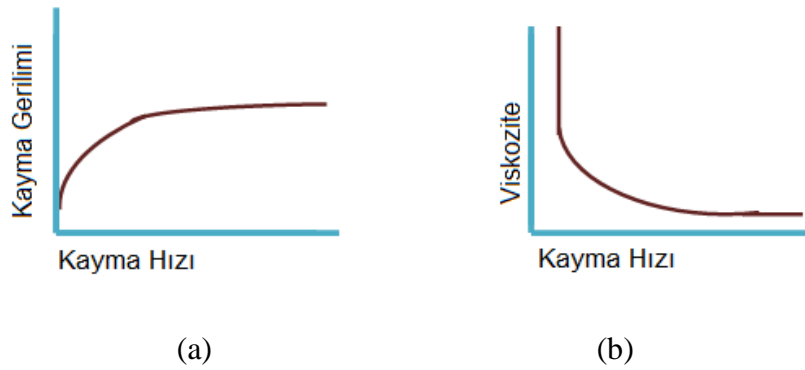
Bir boruda akış hızı ile sıvının hareket etmesini sağlayan basınç arasında doğrusal ilişki varsa, bu akışkan Newtonian akışkan olarak tanımlanmaktadır. Newtonian akışkanlarda viskozite sabit olup, kayma gerimi değişiminden etkilenmez. Kayma gerimi ve kayma hızı eğimi doğrusaldır ve viskozite sabittir (Şekil 2-20) (9,93,114).



Şekil 2-20: Newtonian akışkanlarda (a) Kayma gerimi- kayma hızı, (b) Viskozite-kayma hızı arasındaki ilişki (9).

2.8.2.11. Non-Newtonian Akışkanlar

Bir boruda akış hızı ile sıvının hareket etmesini sağlayan basınç arasında doğrusal ilişki yoksa, bu akışkan Newtonian akışkan olarak tanımlanmaktadır. Non-Newtonian akışkanlarda viskozite sabit olmadığından, kayma gerimi değişiminden etkilenmektedir. Non-Newtonian akışkanlarda sıvı tabakaları arasındaki sürtünme kuvveti tabaka hızı ile değişim gösterir. Sıvının akışı kritik bir hız ile minimum bir basınç eşliğinde başlamaktadır (Şekil 2-21) (9,93,114).



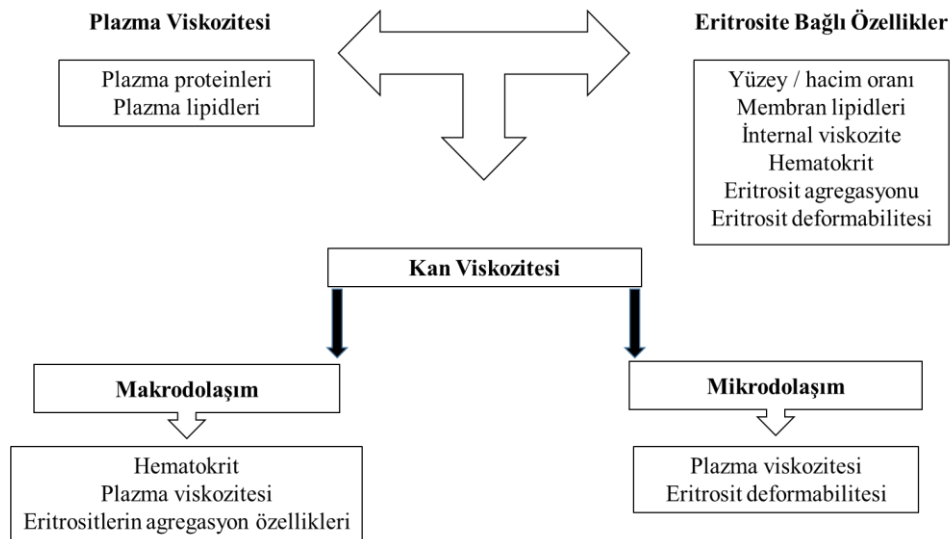
Şekil 2-21: Non-Newtonian akışkanlarda (a) Kayma gerimi- kayma hızı, (b) Viskozite-kayma hızı arasındaki ilişki (9).

2.9. KANIN REOLOJİSİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

2.9.1. Kan Viskozitesi

Kan, plazma ve kanın şekilli elemanlarını içeren bir süspansiyondur. Kanın akışa karşı direncini tanımlayan kan viskozitesi, kanın akışkanlığını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Kan viskozitesini etkileyen faktörler arasında hematokrit (Hct), plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, lökosit agregasyonu ve trombosit agregasyonu vardır (9,114). Viskozitenin birimi SI birim sisteminde ise mili Pascal.saniye (mPa.s)'dir. Kan viskozitesinin 37°C'deki normal değeri 2 – 4 mPa.s aralığındadır. Kan viskozitesi, su viskozite değerinin 3 - 4 katıdır (9).

Kan viskozitesinde etkili olan temel kan hücresi eritrositlerdir (115). Başta eritrositler olmak üzere, kanın şekilli elemanları laminar akım çizgilerini birbirlerine yaklaştırarak laminar tabakalar arasındaki sürtünme kuvvetini artırır. Şekil değiştirebilme yeteneğine sahip olan eritrositler, plazmada asılı su damlacıkları gibi davranarak plazmayı özelleşmiş bir emülsiyon haline getirirler (114). Kan viskozitesi makrodolaşımda ve mikrodolaşımda farklı özelliklere sahiptir (116). Kan makrodolaşım dahilinde süspansiyon gibi davranırken, mikrodolaşımda kanın akışkanlığı eritrositlerin deformabilite yeteneğine bağlıdır. Makrodolaşımdaki kan viskozitesi değeri mikrodolaşıma göre daha yüksektir (115). Hemoreolojik parametrelerin arasındaki etkileşim Şekil 2-22'de verilmiştir.

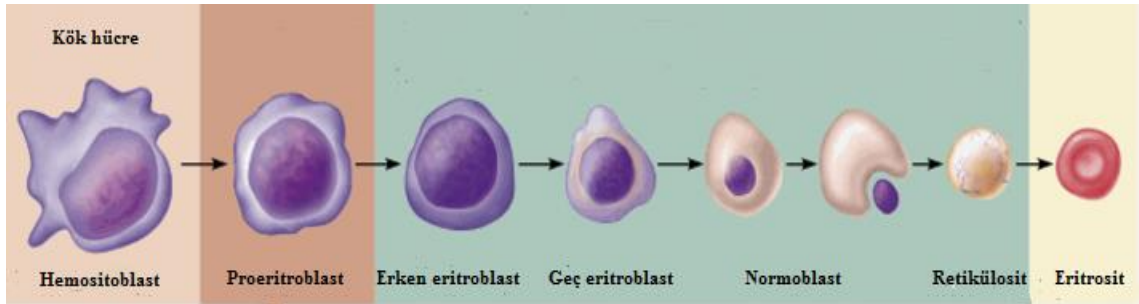


Şekil 2-22: Hemoreolojik parametrelerin arasındaki etkileşim (116).

Kanın şekilli elemanları, tam kanın %45'ini oluşturmaktadır. Kanın şekilli elemanları içinde eritrositlerin oranı %99, lökositlerin oranı %1 ve trombositlerin oranı ise < %1'dir (96,97).

2.9.2. Eritrositler

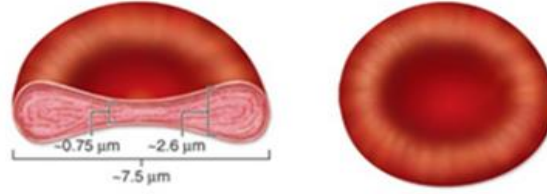
Kırmızı kan hücreleri olarak da bilinen eritrositler, akciğerler ile dokular arasında oksijen taşınmasını sağlayan yapılardır. Kemik iliğinde çoğalarak kan dolaşımına geçen hücreler “retikülosit” ismini alır. 1 – 2 gün içinde hücre çekirdeklerini ve organellerini kaybeden retikülositler olgun eritrositler haline dönüşürler (Şekil 2-23). Organizmada eritrosit üretimini uyaran hipoksidir. Kanama sonucu gelişen düşük kan hacmi, anemi, azalmış kan akışı ve akciğer hastalıkları gibi doku oksijenizasyonunu azaltan nedenler böbrek üstü bezinden EPO hormonunun salgılanmasına sebep olur. Glikoprotein yapıda olan EPO'nun %90'ı böbreklerde ve geri kalan kısmı ise karaciğerde üretilir. Hipoksi sonucu dakikalar içinde artan EPO, kemik iliğindeki kök hücreden eritrosit yapımını uyarak 4 – 5 gün içinde eritrosit yapımı hızlanır. Eritropoezde EPO'ya ek olarak Fe, Vitamin B12, folik asit ve diğer kofaktörlerin de eritrosit gelişimine etkisi vardır. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde deoksi ribonükleik asit (DNA) sentezi azaldığından eritroblastların çekirdek olgunlaşması ve bölünmesi yetersiz olur (94,95,97,117,118).



Şekil 2-23: Eritropoez (117).

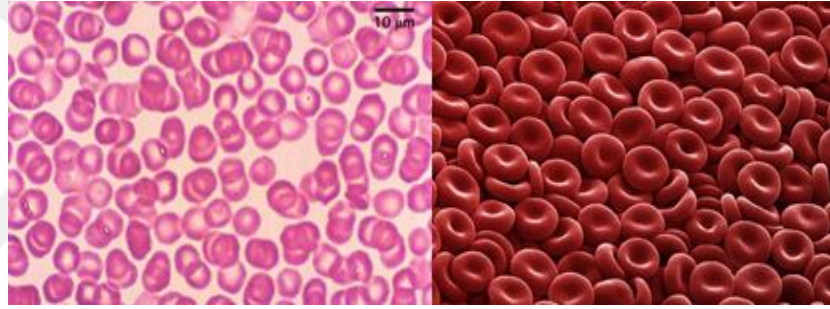
Olgun eritrositler çapları 7 - 9 μm , kenar kalınlığı 2 - 3 μm ve orta kalınlığı ise 0,8 μm olan bikonkav disk şeklinde yapılardır. Eritrositlerin yüzey alanı 140 μm^2 , hacmi ise 90 femtolitre civarındadır (Şekil 2-24). Eritrositler viskoelastik membranları ve içerdikleri visküz sitoplazması sayesinde kapiller damarlardan hasar almadan geçebilirler. Eritrosit deformabilitesi olarak adlandırılan bu özelliğin korunmasında

membran içi elastik kuvvetler, yüzey gerimi, ozmotik ve hidrostatik basınç ve membran yüzeyindeki elektriksel kuvvetler rol alır (94,95,119)



Şekil 2-24: Eritrositlerin şekli (117).

Kanın şekilli elemanlarının %99'unu oluşturan eritrositlerin sağlıklı bireylerdeki ortalama sayısı kadınlarda $4,7 \pm 0,3 \times 10^6/\mu\text{L}$, erkeklerde ise $5,2 \pm 0,3 \times 10^6/\mu\text{L}$ 'dir (94,117). Eritrositlerin periferik yayma ve elektron mikroskobundaki görüntüsü Şekil 2-25'de verilmiştir.



(a)

(b)

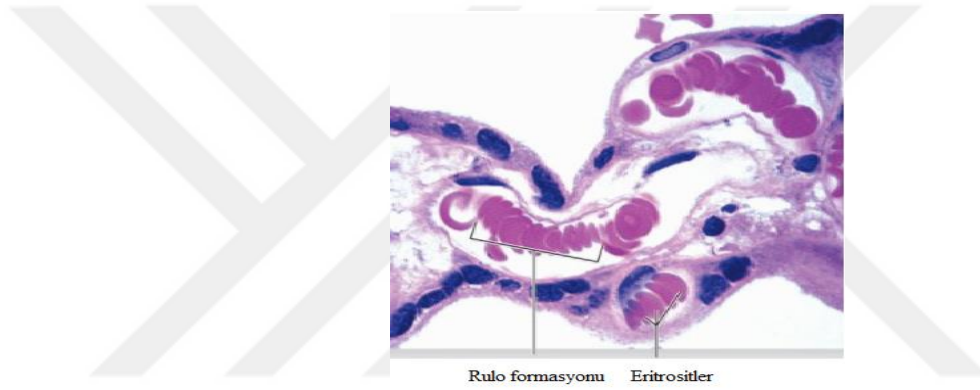
Şekil 2-25: Eritrositlerin (a) periferik yayma; (b) elektron mikroskobundaki görüntüsü (117).

Kan dolaşımındaki ömrü 120 gün olan eritrositler, başta dalak olmak üzere karaciğer ve kemik iliğinden geçerken parçalanarak makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajlar tarafından Hgb'den ayrılarak açığa çıkan Fe, transferrine bağlanır. Hgb'nin geri kalan bölümleri bilirubine çevrilerek kana verilir ve takiben karaciğer tarafından safraya sekresyonu gerçekleştirilir (94-96).

Eritrosit Agregasyonu

Eritrositler arasındaki zeta potansiyeli, elektrostatik itme kuvveti oluşturarak akış halindeki eritrositlerin birbirine yapışmasını önler. Agregasyon kuvveti ise eritrosit yüzeyindeki makromoleküllerle köprüleşmeye sebep olmaktadır. Kan akış hızının yavaşladığı veya akışın durma noktasına geldiği düşük kayma hızına sahip noktalarda, agregasyon kuvveti zeta potansiyeline üstün olacağından eritrositler birbirine yapışarak

kümeler oluşturur. Oluşan bu eritrosit kümeleri rulo formasyonu adı verilen yapılar zemininde aggrege olurlar (Şekil 2-26) (120). Eritrosit agregasyon süreci, pH, sıcaklık ve kayma gerimi gibi fiziksel ve kimyasal etkenlerden veya eritrositlerin hücre şekli, deformabilite yeteneği ve yüzey yükü gibi eritrositlere bağlı özelliklerden etkilenmektedir (9,99,113). Plazmadaki artmış fibrinojen düzeyi, membran lipidleri ve plazma lipid düzeyindeki artışlar da eritrosit agregat oluşumunu artırır. Eritrosit agregatları kan akışındaki sıvı tabakaları arasındaki sürtünme kuvvetini artırarak kan viskozitesini artırır. Yavaşlamış olan hatta durma noktasına gelen kan akışı tekrar başladığında veya agregatlara etki eden kayma kuvveti arttığında, eritrosit agregatları parçalanma eğilimi gösterirler (121).



Şekil 2-26: Eritrositlerde rulo formasyonu ve eritrosit agregasyonu (117).

Eritrosit Deformabilitesi

Eritrositlerin elastik yapıda olan hücre membranlarının dış kuvvetlerin etkisiyle şekillerini değiştirebilme ve kuvvetler ortadan kalktığında tekrar bikonkav disk şekline dönebilme yeteneklerine eritrosit deformabilitesi adı verilir. Bikonkav disk şeklindeki benzersiz yapıları, hücre membranları, hücre içi viskoziteleri ve yüzey/hacim oranları eritrositlere ortalama 120 günlük ömürleri boyunca mekaniksel özellikler kazandırmıştır. Eritrosit çapı ortalama 8 μm iken kapillerlerden geçerken çapları 3 μm 'ye kadar inmektedir (9,93,115,122).

Eritrosit membranı: Eritrosit membranının çift katlı lipid tabakasının tamamen visküz yapısı bikonkav şekli korumadan sorumludur. Eritrosit membranının hemen altında yer alan membran iskeleti periferik ve integral membran proteinlerinden oluşur. Periferik ve integral membran proteinleri hem birbirleriyle hem de lipid tabakasıyla bağlar yapılarak oluşturduğu protein ağ başta spektrin olmak üzere band 3, ankyrin ve glikoforinden

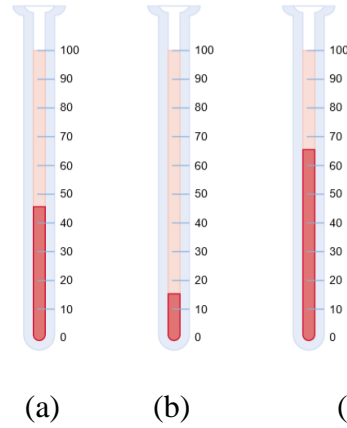
oluşmaktadır. Çift katlı lipid tabakalı membrana paralel olarak bulunan hücre iskeleti sayesinde, eritrositler yüzey alanını değiştirmeden boyut değiştirerek kapillerlerden geçebilmekte ve eski şekillerine dönebilmektedir (123,124). Eritrosit membran iskeletini oluşturan proteinlerin bağ sayılarının değişmesi, bağ yapılarının bozulması veya membran iskeletindeki hasarlar sonucu eritrositlerin şekil değiştirebilme yetenekleri azalır. Deformabilite yetenekleri azalan eritrositlerin kapillerlerden geçebilmesi için daha çok kuvvet uygulanması gerekeceğinden ve eritrositler arasındaki sürtünme kuvveti artacağından kan viskozitesi artacaktır. Ayrıca yine bu eritrositler kapiller tıkanmalara yol açabilirler (9,123,124).

Hücre içi viskozite: Eritrosit içindeki Hgb konsantrasyonu hücre içi akışkanlığı ve dolayısıyla deformabiliteyi belirler (143). Olgun eritrositlerde Hgb sentezi tamamlanmıştır, bu sebeple Hgb konsantrasyonunu belirleyen hücre içi ile dışı arasındaki su transferidir. Hücre içi su miktarındaki azalmaya bağlı olarak artan Hgb konsantrasyonu sitoplazmik viskozite artışına ve deformabilitede azalmaya sebep olur (9,93).

Hücre şekli, yüzey/hacim oranı: Eritrositlerin bikonkav disk şekilleri sayesinde eritrositlerin yüzey/hacim oranı kürenin sahip olduğu orandan daha büyüktür. Yüzey/hacim oranının yüksek olması eritrositlerin yüzey alanını arttırmaksızın şekil değiştirmelerine olanak sağlar. Bu özellikleri akciğerler ve dokulardaki gaz değişimi açısından çok önemlidir (122,142). Eritrositler hipotonik ortam şartlarında hasara uğramadan 1,5 - 1,8 kat hacim artışına ulaşabilirler. Hipertonik ortamda ise Hgb konsantrasyonu arttığından hücre içi viskozite artar ve eritrositlerin deformabilite yeteneği azalır. Eritrosit membranında bulunan adenozin trifosfat (ATP) bağımlı kalsiyum (Ca) pompası sayesinde düşük tutulan hücre içi Ca düzeyi membran sertliğini etkilemektedir (124).

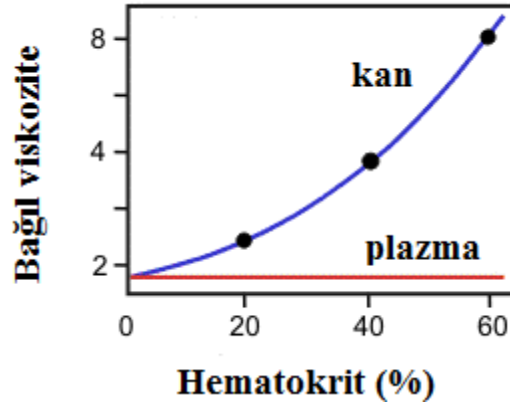
2.9.3. Hematokrit (Hct)

Hct, kandaki eritrosit hacminin total kan hacmine oranıdır. İnsanlarda ortalama değeri %40 – 45 arasındadır. Hct değeri metabolik faaliyetler, kişinin yaşadığı yükseklik ve kişinin eritrosit seviyesine göre değişim gösterir (Şekil 2-27) (113).



Şekil 2-27: Hematokrit: (a) Normal, (b) Anemi, (c) Polisitemi (94).

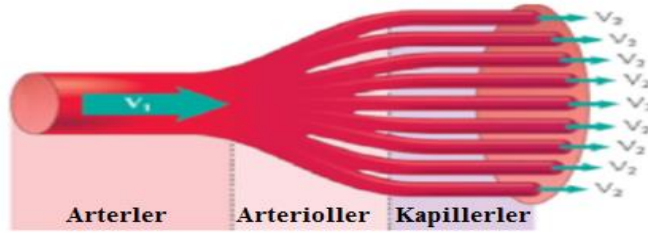
Hct değeri makrodolaşımda mikrodolaşımdakine göre daha yüksektir. Hct değerindeki doğrusal bir artış, kan viskozitesinde eksponansiyel bir artışa sebep olmaktadır. Kan viskozitesi değerindeki bu hızlı artış da trombotik olaylar ve kardiyovasküler komplikasyon görülme sıklığını arttırmaktadır (100,115,125). Hct değeri arttığında kan akışındaki tabakalar arasındaki sürtünme artacağından kan viskozitesi de artar. Hct değeri %60'ın üzerine çıktığında kan viskozitesi artışı daha da belirginleşir. Hct değeri %95'in üzerinde olsa bile eritrositlerin deformabilite yeteneğine bağlı olarak kan akımının durmadığı gösterilmiştir (Şekil 2-28) (93,98).



Şekil 2-28: Hematokritin viskoziteye etkisi (98).

(Kan ve plazma viskoziteleri suyun viskozitesinin katları olarak ifade edilmiştir.)

Kapiller ağdaki kan akış hızı diğer kan damarlarına göre daha düşüktür. Kapiller damar ağının enine kesitlerinin toplamı orta ve büyük kan damarlarına göre çok daha geniştir (Şekil 2-29) (111,122).



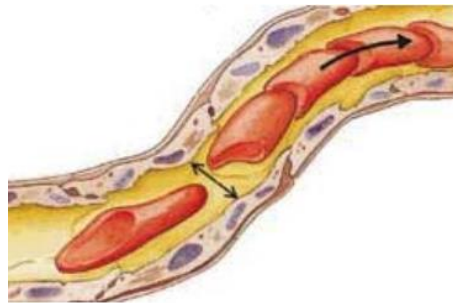
Şekil 2-29: Kapiller damar ağında akış hızı değişimi (126).

Mikrodolaşımın gerçekleştiği kapiller ağda dolaşımın yavaşlamasını önleyen iki mekanizma vardır;

- Plazma viskozitesi
- Fahreus-Lindquist etkisi

Fahreus-Lindquist etkisi

Mikrodolaşımda eritrositlerin damar merkezine doğru akma eğilimi olarak tanımlanabilir. Çapları 7 – 9 μm olan eritrositler şekil değiştirebilme yetenekleri sayesinde ortalama çapları 4 – 7 μm olan kapillerlerden geçerken damar merkezine doğru tek sıra halinde dizilim gösterirler. Eritrositler enerji harcamaksızın bikonkav disk şekillerini değiştirerek arka arkaya dizilen paraşütler gibi içiçe dizilirler (Şekil 2-30). Bu dizilimde eritrositlerin arasında kalan plazma hafif türbülans göstererek damar duvarına çarpar. Böylece, plazma ile endotel arasındaki madde ve besin alışverişi gerçekleşir. Endotele yakın olan bölge ise hücreden yoksundur ve kan viskozitesi daha düşüktür. Bunun sonucu olarak, mikrodolaşımdaki kan viskozitesi makrodolaşıma göre daha düşük olacaktır (9,99,100,115,122).



Şekil 2-30: Fahreus-Lindquist etkisi (127).

Kanın damardaki akışı laminar bir profil sergilemektedir. Kanın akış hızı damar çeperinin her bölgesinde aynı değildir. Kan dokusunun içinde akış halindeki eritrositler,

damar merkezindeki kayma kuvvetleri arasındaki farkın en düşük olması sebebiyle damarın merkezine doğru toplanma eğilimi gösterirler. Damar çeperine yakın olan bölümde ise daha az eritrosit içeren ve plazmadan daha zengin bir kan dokusu yer almaktadır. Damardan ayrılan daha küçük çaplı yan dallar plazmadan zengin olan bu kan dokusu ile besleneceğinden dolayı yan dallardaki Hct değeri ana damara göre daha düşük olacaktır. Doku düzeyindeki bu düşük Hct değeri kanı daha akışkan kılmaktadır. Böylece, periferde kanın daha akışkan olması O₂ ve besin maddelerinin CO₂ ve atıklarla değiştirilmesine olanak verir. Kanın akış hızının damarın her noktasında aynı olmamasının bir başka sebebi ise endotel hücreleri ve dolaşımdaki hücrelerin benzer yüklerle sahip olmalarıdır. Benzer yükse sahip olan bu iki yapının birbirlerini itmesiyle kan akış hızı her noktada aynı kalmayarak, damarın merkezinde en yüksek hıza sahiptir ve akış hızı damar duvarına doğru azalır. Kanın tabakaları arasındaki ve ayrıca kan ile damar çeperi arasındaki sürtünme kuvveti sonucu kan akış hızı değişim gösterir. Laminar akış profilinin görüldüğü damarlarda kanın şekilli elemanları özellikle eritrositler, damar merkezine doğru itilerek merkezdeki hücre yoğunluğunu artırırlar (9,111,122,125).

2.9.4. Lökositler

Organizmanın savunma sistemini oluşturan lökositler, beyaz kan hücreleri olarak da isimlendirilmektedir. Kanın şekilli elemanlarının %1'ini oluşturan lökositlerin sayısı $7 - 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. Lökositler çapları $10 - 20 \mu\text{m}$ olan sferik yapıları hücrelerdir. Eritrositlerden farklı olarak hücre çekirdeğine sahiptirler. Granülositlerin dolaşımda kalış süresi ortalama $6 - 8$ saattir. Takiben ameboid hareketlerle dokuya geçerler ve dokudaki yaklaşık olarak 48 saat kalırlar. Kemik iliği ve lenf dokusundan köken alan lökositler, organizmada ihtiyaç olan yere doğru kan akışıyla göç ederler. Organizmayı hızlı ve güçlü bir şekilde savunmak üzere, ana hedefleri olan enflamasyon veya enfeksiyon alanlarına yönelirler (Şekil 2-31) (94-96).

Lökositler iki ana gruba ayrılırlar;

Granülositler; granüller içerirler.

- **Nötrofil:** Lökositlerin %60 – 70'ini oluşturur. Fagositozdan sorumludurlar.
- **Eozinofil:** Lökositlerin %2 - 4'ünü oluşturur. Antijen-antikor komplekslerini yok ederler, parazitozda sayıları artar.

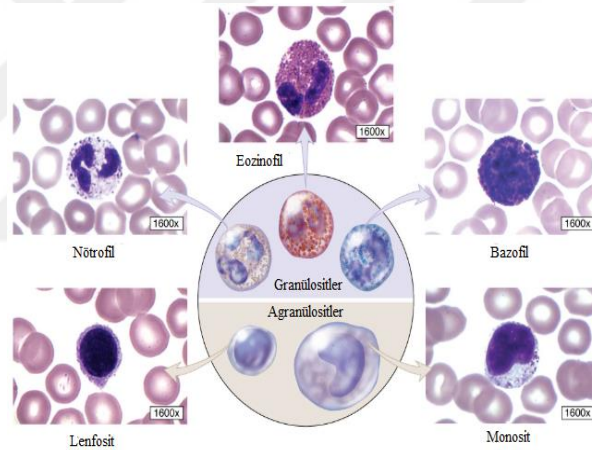
- **Bazofil:** Lökositlerin %0,5'ini oluşturur Heparin, histamin ve serotonin granülleri içerirler. Allerjik reaksiyonda rol alırlar.

Agranüositler; granül içermezler.

Monosit: Lökositlerin %5'ini oluşturur Dokulara geçerek makrofajlara dönüşürler.

Lenfosit: Lökositlerin %25 - 30'unu oluşturur Vücudun bağışıklık sisteminden sorumludurlar.

- **B-lenfositler:** Kemik iliğinden köken alarak lenfoid dokuda olgunlaşırlar. Hümorale bağışıklıktan sorumludurlar.
- **T-lenfositler:** Timüs bezinden köken alırlar ve hücresele bağışıklıktan sorumludurlar (94-96).



Şekil 2-31: Lökositler (117).

Lökosit Agregasyonu

Eritrositlerden farklı olarak hücre çekirdeğine ve yapısal hücre iskeletine sahip olan lökositler, eritrositlere göre daha sağlam bir yapıya sahiptir. Lökositlerin küresel şekilde olmaları ve organel açısından zengin bir sitoplazmaya sahip olmaları deformasyon yeteneklerini kısıtlamaktadır (128). Lökositler, kan akışından dokuya migrasyon yapabilecek şekilde ameboid hareketler yaparlar. Aktive olmuş lökositlerden salgılanan kemotaktik ajanlar ve proteolitik enzimler eritrositler ve trombositleri olduğu kadar endotel hücrelerini de etkilemektedir. Nötrofil - eritrosit etkileşmesi sonucunda hücre membranında artan lipid peroksidasyonu sebebiyle eritrosit deformabilitesinde azalma olur (9,128). Lökositlerin büyük kan damarlarındaki kan viskozitesini etkileme

güçleri eritrositler kadar olmasa da, enflamasyon ve iskemi varlığında mikrodolaşımda önemli yere sahiptir. Mikosirkulasyondan geçerken lökositler, eritrositlere göre daha büyük bir dirençle karşılaştığı için mikrodolaşımdan geçiş süreleri eritrositlere göre daha uzundur (122). İnflamasyon sürecinde kapiller ağı takip eden venüllerde nötrofil adezyonu ve monosit ile nötrofillerin arter duvarına adezyonu aterogenez ve trombogenez açısından klinik öneme sahiptir (128).

2.9.5. Trombositler

Trombositler 1882'de Bizzozero tarafından ilk kez hasar bölgesindeki hemostatik rolü ile tanımlanmıştır (129,130). Küçük yapılarına bağlı olarak trombositler kan akışının merkezinde değil dış tarafında hareket ederler. Böylece, endotel hücrelerinin lümeneye bakan yüzeylerinde pozisyon aldıklarından vasküler hasarı belirleme ve buna cevap vermede etkindirler. Yakın zamanda trombositlerle ilgili çalışmalara göre, hemostaz ve trombozdaki rollerinin yanında kalıtsal ve kazanılmış bağışıklık, ateroskleroz, lenfatik damar gelişimi, anjiyogenez ve tümör metastazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer aldığı ortaya çıkmıştır (129).

Trombositler damar duvar hasarı veya rüptürü geliştikten sonra gelişen pıhtılaşma sürecinde rol alan önemli yapılardır. Yapıları çok dinamik olsa da genellikle inaktif halde bulunan trombositler kan damarı hasarlandığında hasarlı alana yapışarak geçici bir tıkaç oluşturur. Trombosit üretimi TPO hormonu tarafından kontrol edilir (94,95129).

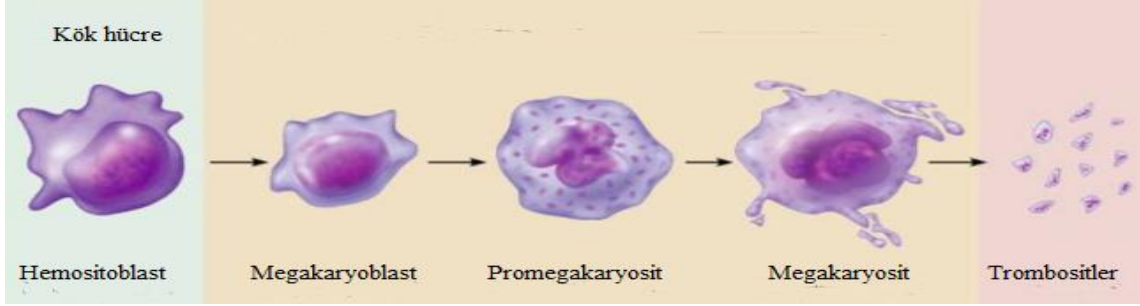
2.9.5.1. Megakaryopoez

Trombositler kemik iliğinde büyük yapılı hücreler olan megakaryositlerden köken alır. Megakaryositlerin çapları 12 – 150 µm arasında değişir. Megakaryopoez 3 aşamaya sahiptir;

Megakaryoblast: 15 – 20 µm çapında, oval ya da böbrek şeklinde hücre çekirdeğine sahip, sitoplazması bazofiliktir.

Promegakaryosit: Sitoplazması az düzeyde bazofilik, granülleri hücre çekirdeğinin çevresinde yerleşimlidir.

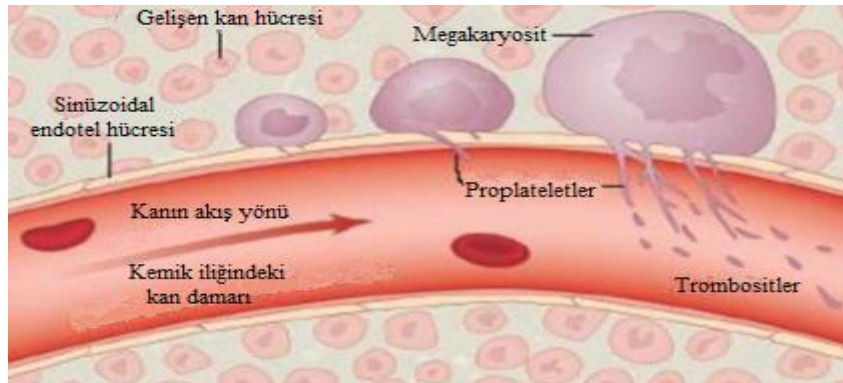
Matür Megakaryosit: Sitoplazması eozinofiliktir, granüller farklı yerlere yerleşir. Hücre çekirdeği multilobüledir (131).



Şekil 2-32: Megakaryopoez (132).

Megakaryoblastlar sitoplazmaları bölünmeden tekrarlayan mitoz aşamalarından geçerek megakaryositleri oluşturur. Megakaryositler, büyük ve multilobüle hücre çekirdeğine ve büyük sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Megakaryositler kemik iliğinde damar endotel hücrelerine yapışarak ve uzantılar çıkararak protrombositleri oluşturur (Şekil 2-32) (131).

Protrombositler: Kemik iliğindeki sinüzoidallerde damar endoteline yapışan megakaryositlerin çıkıntıları çok sayıda trombosit içermektedir. Kayma geriminin etkisiyle parçalanan protrombositlerden trombositler oluşur. Bir megakaryositin sitoplazmasından ortalama 1.000 – 3.000 trombosit oluşmaktadır. Geriye kalan çıplak megakaryosit çekirdeğini kemik iliğindeki histiyositler tarafından fagositize edilir (Şekil 2-33) (133).



Şekil 2-33: Kemik iliğinde kayma gerimi etkisinde megakaryositlerden trombosit oluşumu (133).

Trombositler: Kanın şekilli elemanlarının $< \%1$ 'ini oluşturan trombositler, dinlenme halinde $2 - 4 \mu\text{m}$ çapa ve $0,5 \mu\text{m}$ kalınlığa sahip disk şeklindeki hücrelerdir. Çekirdek ve DNA içermeyen trombositlerde bağımsız bir mitokodri bulunur. “Platelet” olarak da isimlendirilen trombositlerin kandaki konsantrasyonu $150 - 450 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir

(94,129,130). Sağlıklı bir erişkin günde 10^{11} trombosit üretebilir. Trombositlerin yaklaşık %70'i kan dolaşımında, geri kalan %30'u ise dalakta depolanır (150). Bölünme yeteneğine sahip olmayan trombositler, pıhtılaşmada görev almadıkları sürece 8 – 12 günlük bir yarı ömre sahiptir. Yaşlı trombositler karaciğerdeki Kupffer hücrelerinde ve dalakta yok edilirler (129,130). Trombositin yapısal bölümleri Şekil 2-34'de verilmiştir.

2.9.5.2. Trombositlerin Yapısal Bölümleri

Trombositler yapısal olarak dört bölümden oluşur:

a) Periferal Bölüm:

- **Glikokaliks:** Amorf ve süngersi bir katmandır.

Koagülasyon faktörlerini (I, II, VII, IX ve X) içerir.

Glikoproteinler Ib/IX ve IIb/IIIa içerir.

GPIb, von Willebrand Faktör (vWF) için majör reseptördür.

GPIIb/IIIa, fibrinojen reseptörüdür.

- **Membran:** Koagülasyonda rol alan serin proteaz reaksiyon bölgesidir.
 - Fosfolipid ve proteinler içerir.

Prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinlerin salgılanmasından sorumludur.

Periferal bölüm adezyon ve agregasyon görevi görür, hücrenin negatif yükünden sorumludur ve aktivasyonu takiben trombositin iç bölgesinden periferal bölüme depolanmış ürünlerin transportunu sağlar.

b) Yapısal Bölüm: 3 tip iplikçikten oluşur.

- **Mikrotübüller:** Dinlenme halindeki trombositin hücre membranının altında bulunur.
- **Mikrofilamentler:** Kasılmayı düzenler.
- **Intermediate iplikçikler**

Dinlenme halinde trombositin diskoid şeklini korur. Trombosit aktivasyonunu takiben hücrenin şekil değiştirerek sferik hale dönüşmesini sağlar.

c) Organel Bölümü:

- Mitokondri
- Glikojen partiküller
- Lizozomal granüller: Endositozla trombositte alınan maddeleri sindirirler.
 - Hidrolaz
 - Nötral proteaz
 - Asit hidrolaz
- Sitoplazmadaki granüller: Enerji bağımlı salgı reaksiyonlarında etkindir (Tablo 2-8) (150,151).

Tablo 2-8: Trombositlerde bulunan sitoplazmik granüller ve salgıladıkları maddeler (129,130).

Trombositlerde Bulunan Sitoplazmik Granüller ve Salgıladıkları Maddeler			
Yoğun Cisimler (3 - 8 adet/Trombosit)	Ca Mg ATP ADP Pirofosfat Epinefrin Norepinefrin Serotonin	Alfa Granülleri (50 - 80 adet/Trombosit)	vWF Fibronektin Faktör I Faktör V Proteaz inhibitörleri Trombospondin Tromboglobulin

Organel bölümü trombositin metabolik aktivitesinden, salgı ve depolamadan sorumludur.

d) Membranöz Bölüm: Yapısal destek sağlar.

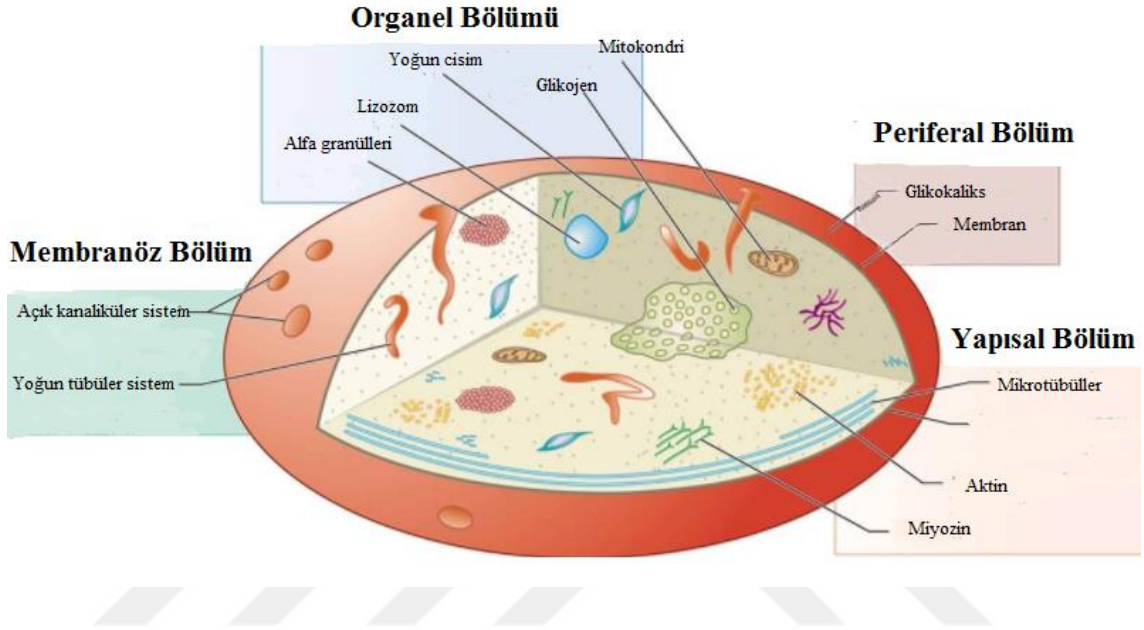
Açık Kanaliküler Sistem (OCS):

- Trombositin yüzeyiyle bağlantı sağlayan kanalcıklar sistemidir.
- Trombositin membranında içeri doğru katlantılarla karakterizedir.

Trombositlerdeki granül içeriğinin salgılanmasını, plazma proteinlerinin alımını ve trombosit aktivasyonu sırasında yüzey membranına madde tutulumunu sağlar.

Yoğun Tübüler Sistem: Ca depolanmasından sorumludur.

- Megakaryositlerin endoplazmik retikulumundan köken alır.
- Depolanan Ca, aktin ve miyozinin kasılmasını sağlar.
- cAMP üretimi gerçekleşir.
- Prostaglandin ve tromboksan üretim yeridir (129,130).



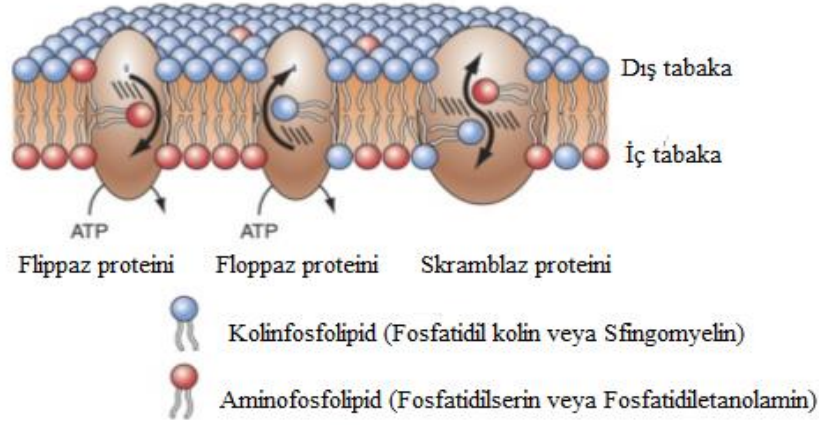
Şekil 2-34: Trombositin yapısal bölümleri (134).

2.9.5.3. Trombosit Adezyonu, Aktivasyonu ve Agregasyonu

Trombositler fizyolojik şartlarda damar dışında hemostatik özellik göstererek hayati fonksiyonu yanında, patolojik durumlarda arteriyel ve venöz sistemde trombotik süreçlerde de rol almaktadır. Trombositlerin hemostazda oluşturduğu mekanizmalar trombosit adezyon ve agregasyonu, trombositlerin aktivasyonu, sekresyon ve prokoagülan aktiviteleridir (95,129,130).

Damar hasarı geliştiği anda hasarlanmış endotele yapışmak ve endotel üzerinde etki göstermek üzere hızlıca şekil değiştirirler. Bu değişim sırasında hücre iskeleti yeniden şekillenir ve yeni sentezlenen aktin iplikçikleri polimerize olur. (130). Dinlenme halindeki trombositlerin hücre membranının asimetrik özelliği yüzeyin dayanıklılığını sağlamaktadır. Hücre membranının iç yüzeyinde fosfatidilserin (FS) gibi anyonik aminofosfolipidler, dış yüzeyinde ise nötral fosfolipidler bulunur. Trombositler aktive olduğunda negatif yüklü olan FS membranın dışına doğru yer değiştirirerek

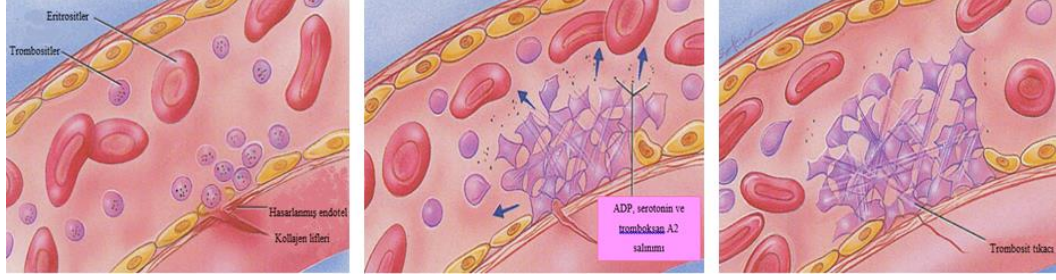
pıhtılaşma aşamalarında yer alan aşamaları aktive eder. Trombosit membran yüzeyini kaplayan glikoproteinler ise, normal yapıdaki endoteli itme yeteneğine ve hasarlanmış damar duvarında ise yapışmayı sağlama yeteneğine sahiptir (Şekil 2-35) (129,130,134).



Şekil 2-35: Trombosit membranında aktivasyon (134).

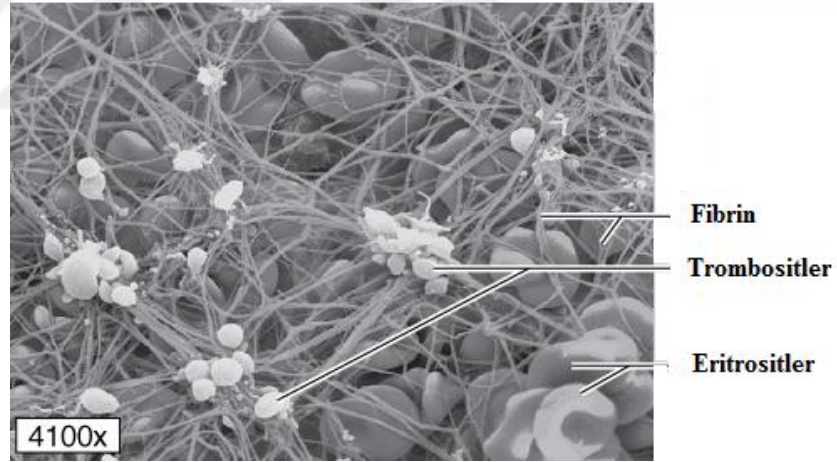
Trombositler dışındaki ortam pozitif yüklüdür. Kan damarının iç lümenini döşeyen endotelde membrana pozitif yük özelliği veren prostasiklin adı verilen kimyasal bulunmaktadır. Sonuç olarak, trombositler ve endotel hücreleri birbirini iterler. Damar duvarında bir hasar veya bir kesi oluştuğunda ise, dokudan kollajen salgısı olur. Negatif yüklü bir protein olan kollajen, trombositler için bir çekim alanı oluşturarak trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışmasını sağlar (129,130).

Trombositlerin hasarlı endotele adezyonu için vWF ve GpIb/IX trombosit reseptörüne gereksinimi vardır. vWF, megakaryositler ve endotel hücrelerince üretilir ve trombositlerin sitoplazmasında bulunan α granüllerinde depolanır. Subendotelyal matrikste biriken vWF trombosit adezyonunu kuvvetlendirmektedir. Trombosit membranındaki adezyon reseptörü olan kollajen trombosit adezyonunu stabilize ederek hasarlı bölgede kollajen birikimi olur. Fiziksel ve kimyasal uyarıların trombositleri etkilemesiyle yapısal ve metabolik değişime uğrayan trombositler, salgı faaliyetlerini artırarak aktive olurlar ve şekillerini değiştirirler. Trombosit aktivasyon sürecinde ADP, kollajen, serotonin, epinefrin, tromboksan A₂ gibi agonistler görev alır (Şekil 2-36). Trombosit adezyonu akış hızının yavaş olduğu venlerde sıkça görülmektedir. Kan akışının hızlı olduğu yerlerde ise, trombosit adezyonunun olabilmesi için vWF varlığı gereklidir (95,129,130).



Şekil 2-36: Trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu (132).

Trombosit aktivasyonunu takiben trombosit agregasyonu başlamaktadır. Trombosit agregasyonu ancak Ca, fibrinojen ve kayma gerimi varlığında gerçekleşebilir. Fibrinojen, trombosit üzerindeki reseptörü olan GpIIb/IIIa kompleksine bağlanır. Böylece, trombositler arasındaki fibrinojen köprülerinin kurulması sonucu trombosit tıkaçları oluşmaya başlar. Trombosit agregasyonu gelişen bölgede kan akışı yavaşlayarak rulo formasyonu oluşumuna ve kan viskozite artışına sebep olur. Damarın enine veya boyuna kesilmesini takiben damar duvarındaki kaslar kasılarak kan kaybını azaltacak şekilde vasküler spazma neden olur (Şekil 2-36) (Şekil 2-37) (129,130).



Şekil 2-37: Trombositler ve pıhtı oluşumu (117).

2.9.5.4. Trombosit Belirteçleri

Trombosit belirteçleri klinik laboratuvarlardaki tam kan sayım cihazları tarafından empedans sayımı veya optik yöntemle ölçülmektedir. Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan trombosit belirteçleri, birçok klinik tablonun teşhisi ve prognozunda kullanılmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve kandaki trombosit yüzdesi (PCT) trombosit yapısı ve gelişimindeki süreçlerle ilgilidir (Tablo 2-9) (135-137).

MPV, megakaryositlerin olgunlaşmasını ve trombosit sayısını düzenleyen sitokinlerle ilişkilidir (TPO, IL-3, IL-6). MPV, trombosit üretimi ve trombosit aktivasyon belirteçidir. Trombosit sayısı azaldığında, genç trombositler büyüyerek daha aktif hale gelir ve MPV düzeyi artar. Artmış MPV, artmış trombosit çapını gösterir. MPV ile trombosit sayısı arasında negatif bir ilişki vardır. Irk, yaş, sigara içimi, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite MPV sayısını etkilemektedir (Tablo 2-9) (135-137).

PDW trombositlerin boyutundaki hacim çeşitliliğini ifade eder ve trombosit anisitozunda artar. PDW trombosit boyutundaki çeşitliliği doğrudan ölçerek trombosit aktivasyonundaki değişimleri belirler. Fizyolojik şartlarda MPV ile PDW arasında doğrusal bir ilişki vardır (Tablo 2-9) (135-137).

PCT kandaki trombosit yüzdesini belirtir. “ $PCT = \text{Trombosit sayısı} \times MPV / 10.000$ ” formülü ile hesaplanır. Büyük trombositlerin normal olanlara oranı (PLCR), 12 fL hacmin üstündeki trombosit yüzdesidir. Trombosit aktivitesini gösterir. Büyük trombositlerin konsantrasyonu (PLCC) ise büyük trombositlerin total trombosit sayısındaki yüzdesidir ve trombosit sayısı ile PLCR'nin çarpımına eşittir (Tablo 2-9) (135-137).

Tablo 2-9: Trombosit belirteçleri (135,137).

Trombosit İndeksleri	Kısaltma	Değeri	Birimi	Tanım
Trombosit sayısı	PLT	150 - 450	$10^3/\mu\text{L}$	Mikrolitredeki trombosit sayısı
Ortalama trombosit hacmi	MPV	7,4 – 10,4	fL	Trombosit aktivasyonu
Trombosit dağılım genişliği	PDW	16 - 20	%	Dolaşımdaki trombositlerin büyüklüğü
Kandaki trombosit yüzdesi (Platekrit)	PCT	0,22 – 0,24	%	Dolaşımdaki total trombosit miktarı
Büyük trombositlerin normal olanlara oranı	PLCR	15 - 35	%	Normal boyutundan büyük olan trombositlerin yüzdesi
Büyük trombositlerin konsantrasyonu	PLCC	45 - 55	$10^9/\text{L}$	Dolaşımdaki büyük trombositlerin sayısı

2.9.5.5. Pıhtılaşma testleri

1 - Kanama Zamanı: Parmak ucunu sivri bir cisimle deldiğimizde, kanama genellikle 1 – 6 dakika arasında sürer. Bu süre yaranın derinliğine ve parmağın kanlanmasına göre değişim gösterir. Pıhtılaşma faktör eksikliklerine ve özellikle trombosit sayısının düştüğü durumlarda kanama zamanı uzamaktadır (94,138).

2 - Pıhtılaşma Zamanı: Pıhtılaşma zamanını belirlemek için birçok metod kullanılmıştır. En sık kullanılan metod kanın temiz bir cam tüpe konulması ve kan pıhtılaşmaya kadar bu cam tüpün her 30 saniyede bir alt-üst edilmesidir. Bu metoda göre pıhtılaşma süresi 6 – 10 dakikadır. Pıhtılaşma süresi kullanılan metoda göre değişkenlik göstereceğinden, pratik kullanımda pek yeri yoktur. Pıhtılaşma süresi yerine pıhtılaşma faktörlerinin miktarını belirleyen kimyasal testler yapılmaktadır (94,139).

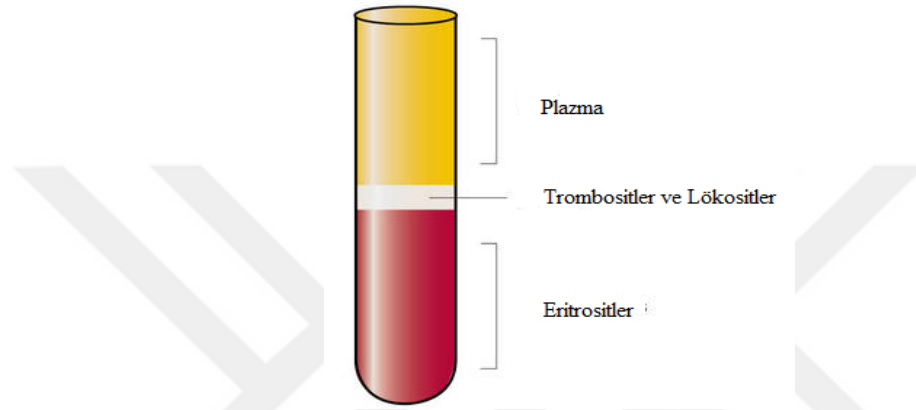
3 - Protrombin Zamanı (PT) ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR): Protrombin zamanı kandaki protrombin miktarının bir göstergesidir. Hastadan alınan kana okzalot eklenir, böylece protrombinin trombine dönüşümü engellenmiş olur. Okzalotlanmış kana insan plasenta dokusundan elde edilen doku faktörü ve fazla miktarda Ca iyonu hızlıca eklenir. Yüksek konsantrasyondaki kalsiyum okzalotun etkisini yok eder ve doku faktörü ekstrinsik pıhtılaşma yolu gibi davranarak protrombinin trombine dönüşmesini aktive eder (94,140). Pıhtılaşma için gerekli olan süreye protrombin zamanı denir. Protrombin zamanı yaklaşık 12 saniyedir. Aynı birey için elde edilen protrombin zamanı değeri değişim gösterebilir, çünkü kullanılan doku faktörünün aktivitesi ve kullanılan sistemde farklılıklar olabilir. Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ise protrombin zamanını standardize etmek amacıyla geliştirilmiştir. Üretici firma her doku faktörünün aktivitesini belirleyen uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) oluşturur. ISI 1,0 – 2,0 arasında değişim gösterir. INR ise kişinin protrombin zamanının kontrole olan oranının ISI üssüdür (94,141).

Sağlıklı bir bireyde INR 0,9 – 1,3 arasındadır. Yüksek INR değeri kanama riskini gösterirken, düşük INR ise tromboz riskini belirtmektedir (94,141).

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

2.9.6. Plazma

Plazma, kanın şekilli elemanlarının uzaklaştırılmasıyla elde edilen seyreltik elektrolit solüsyonudur. Plazmanın içeriği %90 oranında su ve %8 kısmı ise fibrinojen, globülin, albumin, lipoprotein gibi yapılardan oluşur. Plazmanın geri kalan kısmı ise elektrolitler, amino asit, glukoz ve vitaminler gibi besin yapıları, kan gazları ve atık maddelerden oluşur. Kana antikoagülan eklenerek santrifüj edildiğinde kanın şekilli elemanları dibe çöker, plazma ise üst tabakada kalır (Şekil 2-38) (114,116,142).



Şekil 2-38: Plazma ve bileşenleri (117).

Kanın pıhtılaşmasından sorumlu olan fibrinojen, kana antikoagülan eklenmediğinde fibrine dönüşerek polimerize olur. Plazmadaki fibrinojen konsantrasyonu diğer proteinlere göre daha düşük olmasına rağmen, plazma viskozitesine etkisi fazladır. Bunun sebebi, fibrinojenin yüksek molekül ağırlıklı (340.000 Dalton), asimetric ve ince uzun yapılı bir protein olmasıdır (113). Globülinler α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve γ olmak üzere beş alt gruba ayrılırlar. Globülinler ayrıca mikroorganizmalara karşı savunmadan sorumlu antikorları içermektedir (114). Albumin plazma proteinlerinin yarattığı ozmotik basınçla ilişkili olup su metabolizması açısından önemlidir (144). Son olarak lipoproteinler ise lipidlerin hücre içine taşınmasında görevlidir (143).

Plazma proteinlerinin 3,5 – 5 g/dL'sini ve yaklaşık %60'ını oluşturan albuminin molekül ağırlığı küçük ve yapısı simetriktir. Albumin ozmotik/onkotik basıncın korunması, trombosit aktivasyonu, iyonlar, hormonlar, yağ asitleri ve bilirubin taşınmasında ve enflamasyonda rol almaktadır. Albuminin molekül yapısı küçük olmasına rağmen, plazmadaki miktarı fazla olduğundan ozmotik/onkotik basıncın yaklaşık %75'inden sorumludur. Ozmotik/onkotik basıncın geri kalan %25'i globülinler

ve çok az bir kısmı ise fibrinojen tarafından oluşturulur. Plazma proteinleri tarafından oluşturulan ozmotik basınç, interstisyel alandan ozmoz yoluyla damar içine sıvı geçişini sağlayarak sıvı kaybını önlemektedir. Ozmotik/onkotik basınçtaki artış plazmadaki ozmotik gradyanı artırarak interstisyel alandan damar içine sıvı hareketini artırır (144,145).

Plazma içerik olarak plazma proteinleri dışında interstisyel sıvıyla benzerdir. Ağır yanık durumlarında interstisyel alana plazma sıvısının sızması nedeniyle plazma protein miktarında artış olur. İshal ve dehidratasyonda ise su kaybı sebebiyle plazma protein yüzdesi artar. Kanama, karaciğer sirozu, nefritler, nefrotik sendrom, emilim bozuklukları ve uzun süreli açlık durumlarında plazma protein miktarında azalma olur (144,145).

2.9.6.1. Plazma Viskozitesi

Plazma dinamik bir yapıya sahip olup, akış hızı kayma kuvvetine bağlı değişmeyen Newtonian bir sıvı olarak tanımlanmaktadır (9,111,113). Plazma kandaki şekilli elemanlar için süspansiyon ortamı oluşturduğundan, plazma içeriği ve akışkanlığındaki değişimler kan viskozitesini de etkilemektedir (114,116,142).

Plazma viskozitesi plazmanın temel maddesi olan su ve suyun içerisinde eriyik halde bulunan protein gibi moleküllere, elektrolitlere ve glukoza bağlıdır (116,142). Plazma proteinlerine ait olan kütle, yoğunluk ve şekil gibi özellikler plazma viskozitesini etkilemektedir. Plazma protein miktarının yaklaşık %4'ünü oluşturan fibrinojenin plazmadaki düzeyi diğer plazma proteinleri olan albumin ve globuline göre daha düşüktür. Buna rağmen, fibrinojen plazma viskozitesi'nin %22'sinden sorumludur (113). Fibrinojen, trombosit agregasyonunda anahtar bir role sahip olup pıhtılaşmanın son aşamasında etkindir. Plazmada fibrinojen artışı KVH için risk faktörü oluşturmaktadır (146,147). Globulinin ve albuminin plazma viskozitesi üzerine etkileri ise fibrinojene göre daha düşüktür. Plazmada çok miktarda bulunan albumin ise, düşük molekül ağırlığı ve simetrik yapısıyla plazma viskozitesine etkisi azdır (9,111,114,116). Plazma viskozitesinin 37°C'deki normal değeri 1,15 – 1,35 mPa.s aralığındadır (9).

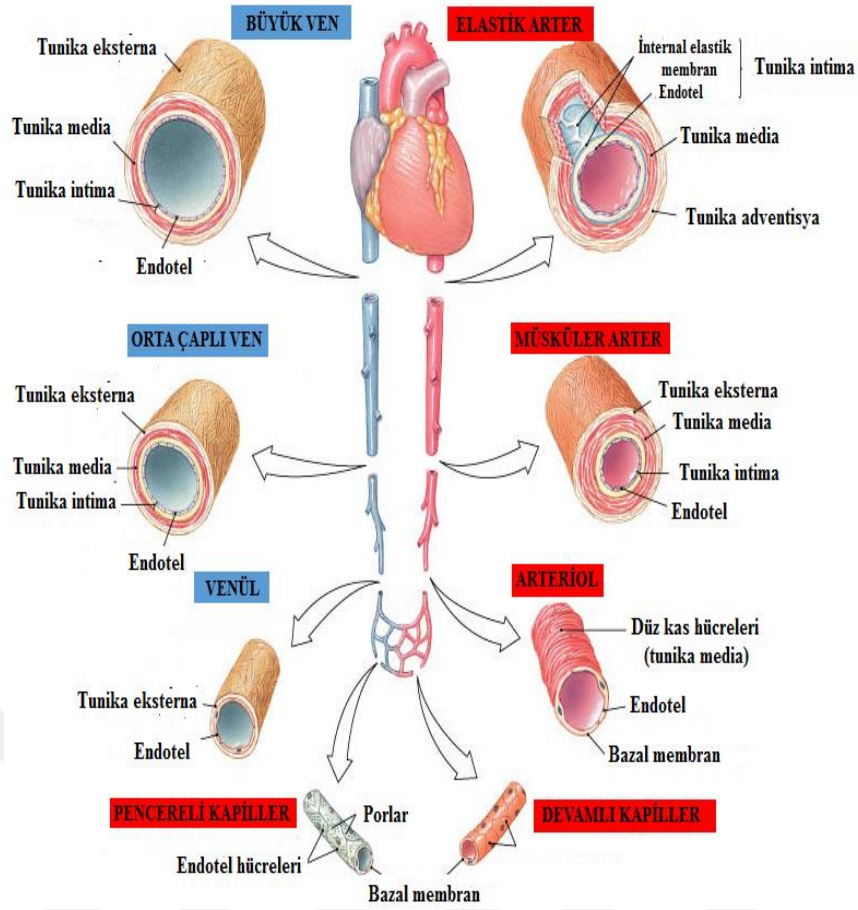
Plazmada kanın şekilli elemanları uzaklaştırılmış olduğundan, Hgb veya Hct'teki bir değişim plazma viskozitesini etkilememektedir (114). Enfeksiyon ve enflamasyonda akut faz reaksiyonunda etken olan fibrinojen ve immunglobulinler, plazma viskozitesinin non-spesifik artışına sebep olur (113). Düşük yoğunluklu

lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi makromoleküller de plazma viskozitesini etkilemektedir (143). MONICA-Augsburg Kohort Çalışması'na göre plazma viskozitesinin total kolesterol (TKol) ile pozitif, HDL ile negatif korelasyona sahip olması KVH açısından yarattığı riski açıklamaktadır (148). 37°C'nin altında çökelen immünoglobulinler olan kriyoglobülinler de plazma viskozitesini arttırarak hiperviskozite sendromuna neden olmaktadır (22).

Plazma viskozitesi genel hemodinamik direncin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Vasküler endotel ile kan arasında mekanik bir yüzey oluşturan plazma, aynı zamanda kan akışının mekanik bir bileşeni olarak davranarak vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, plazma viskozitesi eritrositlerin mikrodolaşımda ve makrodolaşımda akışı üzerinde etkili olan en önemli bileşendir (9,123). Mikrodolaşımda kan akışı hızlı olduğunda eritrositler, damar merkezine daha çok yaklaşarak viskoziteyi azaltmada rol alırlar. Damar çeperine yakın bölgede kanın şekilli elemanları yönünden fakir olan plazma akışı etkindir. Dik açı ile yan dallar veren damarlar, kanın şekilli elemanlarından yoksundur ve plazmadan zengindir. "Plazma skimming" adı verilen bu durum eritrositlerin fizyolojik olarak eşit şekilde dağılmaması şeklinde yorumlanabilir. Plazma skimming sonucunda kan viskozitesi, kapillerlerde büyük damarlara göre %25 daha düşüktür (10,104,105).

2.10. ENDOTEL

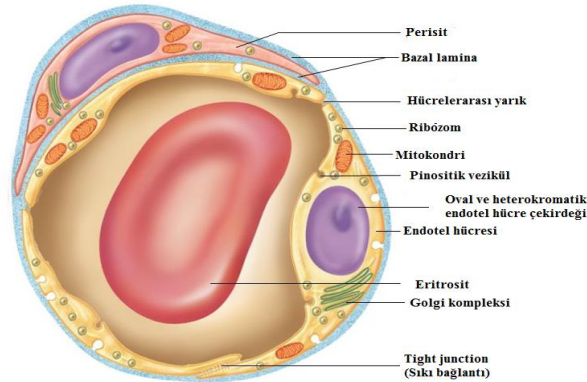
Kalpten köken alarak en uçtaki kapillerlere kadar ulaşan tüm vasküler sistemin iç yüzeyi endotel adı verilen dokuyla döşenmiştir. Mezodermden kaynak alan ve tek katlı yassı epitel özelliğindeki yaklaşık 10^{13} endotel hücre kitlesinin toplam ağırlığı 1 kg ve yüzeyi yaklaşık 4000 -7000 m² büyüklüğündedir. Bu tek katlı hücre tabakası dolaşım halindeki kan dokusunu tüm diğer dokulardan ayırmaktadır (Şekil 2-39). Geçmişte kan ile dokular arasında su, elektrolitler, kan gazları ve makromoleküllerin geçişini sağlayan fiziksel bir bariyer olduğu düşünülen endotel tabakasının fizyopatolojik önemi 1980 – 1990 yılları itibariyle yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde endotel dokusunun kan - doku arayüzünde antitrombotik bir yüzey oluşturarak, metabolik ve sentetik fonksiyonları eşliğinde trombozu, fibrinolizisi, kan akışını, vasküler tonusu ve vasküler homeostazisi düzenleyen dinamik bir organ olduğu kabul edilmektedir (149-153).



Şekil 2-39: Dolaşım sistemine ait tüm damar yapılarındaki endotel yapısı (98).

2.10.1. Endotel Hücresinin Yapısı

Endotel hücreleri $10 \times 30 \mu\text{m}$ boyutunda, yassı ve uzun poligonal hücrelerdir. Yassı olmaları nedeniyle oval ve heterokromatik hücre çekirdeği damar lümenine doğru çıkıntı yapar. Endotel hücresinde bulunan diğer organeller küçük yapıda bir golgi kompleksi, granüllü endoplazmik retikulum, bir kaç mitokondri ve serbest ribozomlardır (Şekil 2-40) (154).



Şekil 2-40: Endotel hücresinin şematik çizimi (117).

2.10.2. Endotel Hücresinin Fonksiyonları

a) Seçici geçirgenlik

Yüksek moleküllü biyomoleküllerin damar dışına çıkmasını engelleyerek seçici geçirgen özellik gösterir. Düşük molekül ağırlığına sahip hidrofilik moleküller ve lipofilik moleküller membranlar aracılığıyla kan ile dokular arasında kolaylıkla diffüze olabilir. Endotelin seçici geçirgenlik özelliği damar tipi ve damarın bulunduğu bölgeye bağlıdır ve damar içi ve damar dışındaki homeostazın sağlanmasında önemlidir (150,153).

b) Hemostaz ve fibrinolitik süreçte düzenleyici olması

Endotel hücreleri prokoagülan ve antikoagülan maddelerin üretilmesi, salgılanmasında ve düzenlenmesinde biyolojik öneme sahiptir. Vücuttaki fizyolojik süreçlerin tümü hemostaz ve fibrinolitik aktivitenin dengesi dahilinde gerçekleşmektedir.

Vasküler hücreler ve dolaşımdaki koagülasyon proteinleri üzerinde bulunan koagülasyonla ilgili olan reseptörler, damar hasarı sonrası koagülasyonun başlaması ve düzenlenmesinde rol almaktadır. Endotel hücreleri ve düz kas hücreleri doğrudan hemostazla ilişkili bir dizi protein sentezine katılırlar. Koagülasyon proteinlerinin kendilerine özgü reseptörleri ile karşılaşması sonucunda endotel ve düz kas hücreleri ve koagülasyon, anjiyogenez, lökosit adezyonu ve damar tonusunu eksprese eden genler aktive olur (150-152). Koagülasyon proteinlerinden olan fibrinojen ise endotel hücrelerine bağlanarak vazoaaktif uyarıların salınmasına neden olur ve endotel geçirgenliğini düzenleyerek sub-endotel tabakasında birikim yapar (146). Endotel tarafından sentezlenen prokoagülan ve antikoagülan faktörler Tablo 2-10'da verilmiştir.

c) Anti-trombotik yüzey oluşturarak lökosit ve trombosit adezyonunun önlenmesi

Damar yüzeyinde anti-trombotik bir yüzey oluşturarak lökosit ve trombositlerin adezyonunu önleyerek pıhtılaşmanın önüne geçer. Endotelden salınan NO, vWF, prostasiklin, trombomodulin, antitrombin, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve heparin anti-trombotik yüzeyi oluşturan moleküllerdir.

Endotel hücrelerinde bulunan reseptörlere lökosit adezyon molekülleri geri dönüşümlü olarak bağlanır. Endotelden salgılanan E-selektin, L-selektin ve P-selektin

damar duvarında lökositlerin bağlanması sağlayarak endotel ile lökositler arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir (Tablo 2-10) (150,152-154).

Tablo 2-10: Endotelden salınan faktörler ve moleküller (150,152,153).

Prokoagulan Faktörler	vWF TxA2 Tromboplastin Faktör V PAF-1 PAI	Antikoagulan Faktörler	Prostasiklin Trombomodulin Antitrombin t-PA Heparin
Vazodilatatör Faktörler	NO Prostasiklin Bradikinin C-Natriüretik Peptit Adrenomedullin	Vazokonstiktör Faktörler	TxA2 ACE Endotelinler Lökotrienler Serbest radikaller
Kemokinler	α -kemokinler β -kemokinler	Sitokinler	IL-1 IL-6
Adezyon Molekülleri	E-selektin P-selektin L-selektin VCAM-1 ICAM-1	Büyüme Faktörleri	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör Granülosit koloni uyarıcı faktör Makrofaj koloni uyarıcı faktör Fibroblast büyüme faktörü Kök hücre faktörleri

d) İnflamatuar ve immünolojik süreçteki rolü

Endotel hücreleri konak savunması ve enflamasyonda anahtar gibi görev alır. İmmün ve enflamatuar cevabın yönetimi sitokin adı verilen solubl moleküller tarafından yapılır. Bu sitokinler kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri, koloni uyarıcı faktör, büyüme faktörleri ve interferonlardır (Tablo 2-10) (150).

e) Damar düz kaslarındaki büyüme sinyalinin düzenlemesi

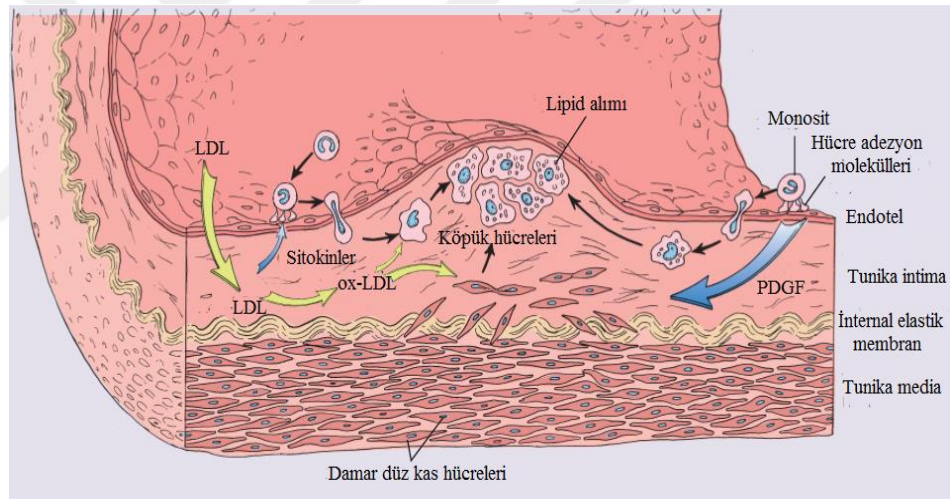
Endotel hücreleri tarafından sentezlenen vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF), endotel üzerinde spesifik reseptörü olan anjiyogenik bir faktördür. Varolan endotelden yeni damar oluşumu olarak tanımlanan anjiyogenez VEGF tarafından kontrol edilir. VEGF aktivatör protein-1 aracılığıyla adezyon molekülleri, metalloproteinazlar ve NO salınımını düzenlemede etkindir (150,152,153).

f) Damar düz kas tonusu üzerine etkisi

Damar düz kas tonusunu düzenleyerek vazodilatör ve vazokonstriktör madde sentezi ve salınımlarında rol alır. Bu maddeler vasküler tonusa etkisinin yanında enflamatuar hücre göçünü ve trombozu da düzenlemektedir (150). Endotel tarafından sentezlenen vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler Tablo 2-10'da verilmiştir.

g) Endotelin lipid oksidasyonu ve aterosklerozdaki rolü

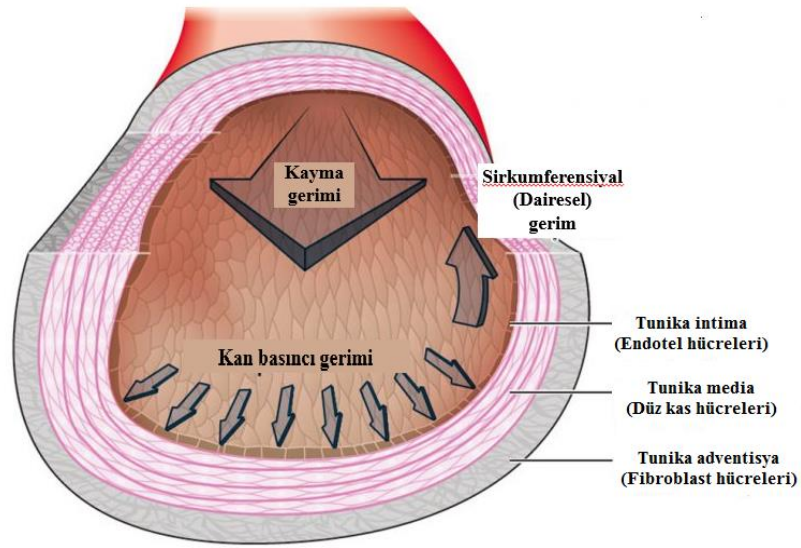
Aterosklerotik sürecin ilk basamaklarında LDL endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, makrofaj ve lenfositlerde okside (ox-LDL) olmaktadır. Lipoproteinleri fagosit eden makrofajlar köpük hücrelere dönüşerek damar lümen yapısını ve endotel hücre düzenini bozar. Damar yapısının bu bölgesinde kayma gerimi, kayma hızı, akış düzeni bozularak ve salınan mediatörler eşliğinde proaterojenik ve pro-trombotik bir yüzey oluşmaktadır (Şekil 2-41) (81,155).



Şekil 2-41: Endotelin lipid oksidasyonu ve aterosklerozdaki rolü (155).

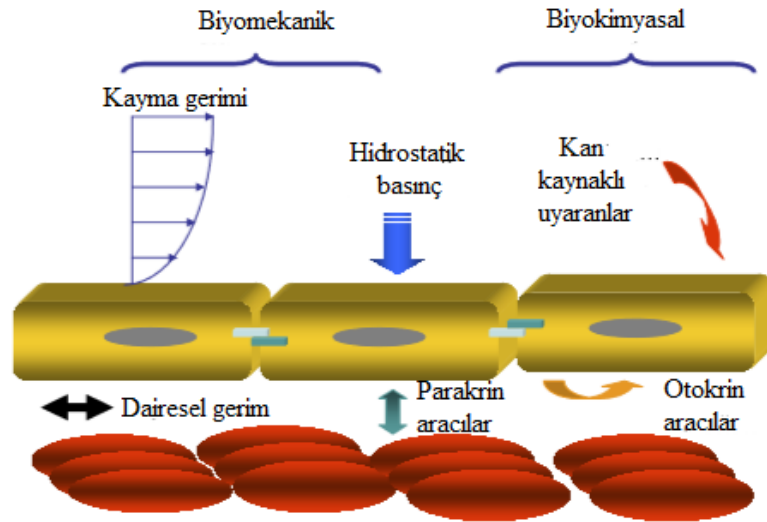
h) Endotel hücrelerinin biyomekanik ve biyokimyasal faktörlere cevabı (Kayma gerimi ile endotel hücresi arasındaki ilişki)

Endotel hücreleri üzerine fizyolojik ve patolojik koşullar altında etki eden hemodinamik kuvvetler, hem endotel hücre fonksiyonlarını düzenlemekte hem de damar sağlığını korumada görev almaktadır (11,100). Bu hemodinamik kuvvetler arasında kayma gerimi, dairesel gerim, hidrostatik basınç, kan basıncı gerimi, kan viskozitesi ve plazma viskozitesi bulunmaktadır (Şekil 2-42) (156).



Şekil 2-42: Kayma gerimi, dairesel gerim ve kan basıncı geriminin endotel hücreleri üzerine etkisi (157).

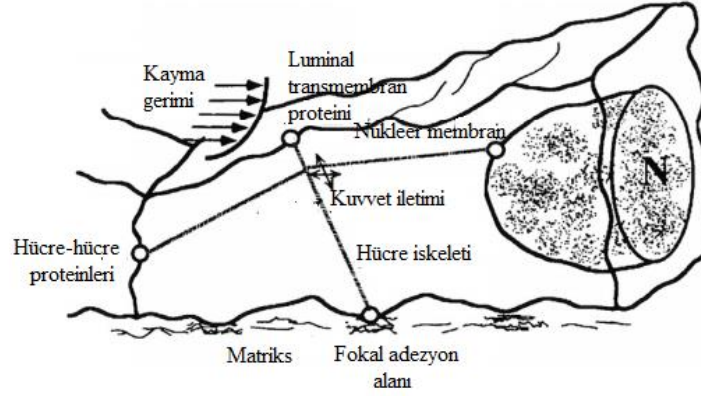
Endotel hücreleri hemodinamik değişimler ve dolaşım kaynaklı sinyaller tarafından biyomekanik ve biyokimyasal yollar üzerinden uyarılarak sentez ve salgı faaliyeti gösterir (Şekil 2-43) (156).



Şekil 2-43: Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin biyomekanik ve biyokimyasal faktörlerle uyarılması (156).

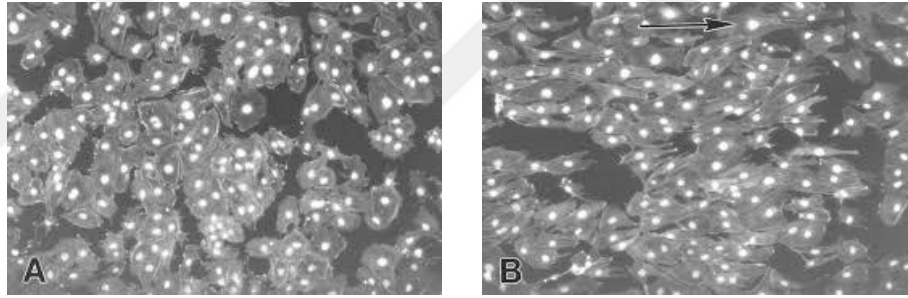
Endotel hücre iskeleti kayma gerimini hücre içi sinyal yollarıyla endotelin bazal yüzeyine yansıtır. Kayma kuvvetleri aynı zamanda hücre-hücre bileşimleri,

luminal yüzey ve hücre çekirdeğinde bulunan mekanoreseptörlere iletilmektedir (Şekil 2-44) (158).



Şekil 2-44: Kayma geriminin endotel hücre iskeleti üzerindeki etkisi (158).

Kayma gerimi etkisi altındaki endotel hücreleri kan akışı yönünde uzarlar ve kaldırım taşı gibi bir sıralanırlar (Şekil 2-45) (11).



(a) Dinlenim halindeki endotel hücreleri; (b) Kayma geriminin etkisi altındaki endotel hücreleri

Şekil 2-45: Kayma geriminin endotel hücre üzerindeki etkisi (11).

Vasküler sistemdeki akış şekli ve hemodinamik kuvvetler her noktada düzenli değildir. Arteriyel ağacın düz hat üzerinde olduğu yerlerde laminar akış geçerlidir ve duvar kayma gerimi yüksektir. Dallanma noktaları, dönüm noktaları ve çatallanma noktalarında ise akış düzensizdir ve duvar kayma gerimi düşüktür. Yüksek kayma gerimi eşliğindeki sürekli laminar akım, endotel hücrelerinde bulunan ateroskleroza, tromboza, trombosit adezyonuna karşı koruyucu olan genleri uyarır. Böylece, endotel hücreleri sentez faaliyetine başlarlar (9,11,32,33). Laminar ve düzensiz akım koşulları

ile yüksek / düşük kayma gerimi altındaki endotel hücrelerine ait fiziksel, biyofiziksel, biyolojik ve biyokimyasal özellikler Tablo 2-11'de verilmiştir.

		
Endotel Hücresindeki Özellikler	Laminar Akım Yüksek Kayma Gerimi	Düzensiz Akım Düşük Kayma Gerimi
Kayma gerimi	Yüksek	Düşük
Akım	Laminar	Düzensiz
Döngü hızı	Düşük	Yüksek
DNA sentezi	Düşük	Yüksek
Yapı	Uzamış ve kaldırım taşı gibi sıralanmış	Poligonal
Makromolekül geçirgenliği	Düşük	Yüksek
LDL alımı	Düşük	Yüksek
Damar aktivitesi	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon
Damar düz kas hücre aktivasyonu	Düşük	Yüksek
Lökosit adezyonu	Önleme	Artma
Trombosit agregasyonu	Önleme	Artma
Oksidatif hasar / ROS	Düşük	Yüksek (Sürekli)
Antioksidan genlerin uyarılması	Yüksek	Düşük
İnflamatuar faktörlerin üretimi	Düşük	Yüksek
Adezyon molekülü üretimi	Düşük	Yüksek
Hasar onarımı: Endotelizasyon	Artma	Yavaşlama
Fibrinojen birikimi	Düşük	Yüksek
Ateroskleroz & Tromboz	Önleme	Artma

Tablo 2-11: Farklı akım ve kayma gerimlerinin endotel hücrelerine ve damar biyolojisine etkileri (159).

2.10.3. Endotel Hasarı

Endotel tabakası endotel hücreleri tarafından oluşturulan kaygan yüzeyli bir bariyerdir. Endotel hasarı ise azalmış vazodilatasyon, pro-enflamatuar ve protrombik özelliklere karşı endotel hücrelerinin aktifleşerek verdiği cevap olarak tanımlanmaktadır. Başta NO olmak üzere vazodilatatörlerin sentezi ve

biyoyararlanımında bozulma ve endotelin-1 ve serbest radikaller gibi endotel kaynaklı vazokonstriktör maddelerin artışı kapsamaktadır. (152,153,160,161).

Endotelin ürettiği NO, fizyolojik şartlarda oluşan damar gerimi üzerine etki ederek damarda vazodilatasyona ve damar duvar basıncının azalmasına sebep olur. Endotel hasarında damar tonusu ve kan akışı bozulması ve vazokonstriktör maddeler lehine sentez artışı karşılıklı olarak birbirini etkileyerek vazospazma ve damar sertliğine yol açmaktadır. Kan akışı ve damar duvarında gelişen kronik değişimler sonucunda endotel hasarı süreci başlamaktadır (152,153,160).

2.10.3.1. Endotel Hasarıyla İlişkili Durumlar

Enflamasyon ve Ateroskleroz

Endotel hasarı oluşturan bir mekanizma olan enflamasyon ile oksidatif stres arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Oksidatif stres vasküler enflamasyon sinyal yollarını uyarmaktadır. CRP enflamasyon varlığına cevap olarak ilk oluşan akut faz reaktan proteinidir (161). CRP aterosklerozun erken evresinde intimada birikime sebep olur. CRP ayrıca doğrudan NO biyoyararlanımını bozarak oksidatif stres, endotel hasarı ve intimal hiperplaziyi uyarır. Buna ek olarak, CRP ox-LDL reseptörünü uyarır ve ox-LDL ile endotelin etkileşimini sağlar. İnflamasyonda TNF- α ve IL-1 sentez artışı lökosit adezyonu ve göçünü uyarmaktadır. Bu enflamatuvar sitokinler endoteli ve lökositleri uyarak VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin ve Il-6 gibi adezyon moleküllerinin sentezlenmesini ve endotel hasarının ilerlemesini gerçekleştirmektedir. Monositler intimaya ulaştıktan sonra makrofajlara dönüşerek lipidlerin hücre içine alımını ve birikimini kolaylaştırır ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesine sebep olur. Takiben, düz kas hücreleri göç eder, makrofaj kaynaklı köpük hücreler yağlı çizgilenmeleri oluşturur ve aterom plağı oluşmaya başlar. Düşük kayma gerimi ve düşük kayma hızı olan bölgelerde eNOS sentezi azalarak NO üretimi düşmektedir (152,153,160-162). Sonuç olarak, endotel hasarı aterosklerotik plak gelişiminde anahtar rol almaktadır (7,15,160,161,163).

Enfeksiyon

Endotel hasarı ve aterosklerozun sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs-1 gibi virüsler ve Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori gibi bakteri enfeksiyonları sonucunda geliştiği belirtilmiştir. Bu enfeksiyon süreçlerinde immünolojik yolların

aktifleşmesi sonucu birçok sitokin, kemokin, adezyon molekülleri uyarılarak endotel hasarı oluşmaktadır (150,164). Ayrıca sepsis tablosunda bakteri toksinleri endotelin ayrışmasına ve endotel altında ödem gelişmesine yol açar. Gelişen endotel hasarı NO ve prostasiklin salınımı bozar, lökosit ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırır ve hemostaz dengesini bozar (150).

Dislipidemi

Yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri endotel hasarı ve enflamasyonla doğrudan ilişkilidir. Dislipidemi kaynaklı endotel hasarı gelişiminde olası mekanizmalar: 1- NADPH, oksidatif stres ve O_2^- artışı; 2- plazma ADMA miktarının artması ve 3- ox-LDL'nin oluşmasıdır (153,161).

Hipertansiyon

Hipertansiyonda bozulan hemodinamik özellikler vasküler tonusun artmasına ve endotelden NO gibi vazodilatatör maddelerin salınımına sebep olur. NO sentezi azalırken, ACE ve endotelin-1 miktarı artar. Bu duruma VCAM-1 ve ICAM-1 artışı da eşlik etmektedir. Hipertansiyonda gelişen endotel hasarı sonucunda NO biyoyararlanımı azalarak serbest oksijen radikallerinin damar duvarına olan etkisi artmaktadır. Hipertansiyonun kronikleşmesi ile uç organ hasarı da gelişebilmektedir (150,153,161).

Diyabet

Diyabette bozulan glukoz metabolizmasına eşlik eden lipid metabolizma bozukluğu ve obezite sürecinde hiperlipidemi ve adipositlerin artışı endotel hasarına sebep olur. Diyabetin her iki tipinde hiperglisemi ilerlemiş glikasyon son ürün oluşumunu (AGE) ve vazokonstriktör maddelerin üretimini arttırırken, NO üretimini azaltmaktadır. Protein ve lipidlerin non-enzimatik glikozillenmesiyle oluşan AGE'ler damar duvarında birikerek endotel ve bazal membran bütünlüğünü bozar ve NO sentezini de engeller. Buna ek olarak, AGE'ler monosit, makrofaj, damar düz kas hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak enflamatuvar cevabı, vasküler geçirgenliği ve oksidatif stresi arttırmaktadır (150,161).

İnsülin fizyolojik koşullarda endotel hücreleri üzerinden eNOS'u uyararak NO üretimini sağlar. İnsülin direncinde ise insülin sinyal yolağındaki değişimler sonucunda eNOS etkinliği azalarak NO sentezini düşürmektedir (154).

İleri Yaş

İlerleyen yaşın kadınlar ve erkeklerde endotel hasarı açısından risk faktörü oluşturur. İlerleyen yaşla birlikte NO ve biyoyararlanımı azalır ve vazokonstriktör madde sentezi, ADMA oluşumu ve ROS miktarı artar. Yine yaşla birlikte homosistein oksidasyonu arttığı için oluşan H₂O₂ endotel hasarına neden olur (154,161).

Sigara

Sigarada bulunan birçok serbest radikal doğrudan damar duvarı yüzeyinde dağılır. Sigara içimi enflamatuar hücreler aracılığıyla endojen ROS üretimini kolaylaştırarak, NO üretimini azaltarak, LDL düzeyini arttırarak ve HDL düzeyini düşürerek endotel hasarı oluşturur. Gelişen endotel hasarı sonucunda lökosit ve trombosit agregasyonu artar ve fibrinojen düzeyinde artış gerçekleşir (153,161,163).

Obezite

Obezitede oluşan endotel hasarı endotele bağlı vazodilatasyonda bozulma, ET-1'in artmış vazokonstriktör aktivitesi ve enflamatuar aktivasyonla ilişkilidir. Obezitede ayrıca hemostaz mekanizması da bozulduğundan ve fibrinojen değeri yükseldiğinden tromboza eğilim artmaktadır. Obezitenin düzelmesiyle birlikte obezite kaynaklı insülin direnci veya hipertansiyon da düzelenek endotel hasarı gerilemektedir. (153,161).

Menopoz

Kadınların menopoz döneminde östrojen düzeyindeki azalma sonucu endotel hasarı görülmektedir. Endotel hücreleri üzerinde bulunan östrojen reseptörleri menopoz döneminde serumda azalan östrojen tarafından karşılanamaz. Postmenopozal östrojen replasman tedavisinin serum NO düzeyini arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (154,164).

2.11. ENDOTEL HASAR BELİRTEÇLERİ

2.11.1. Nitrik Oksit (NO)

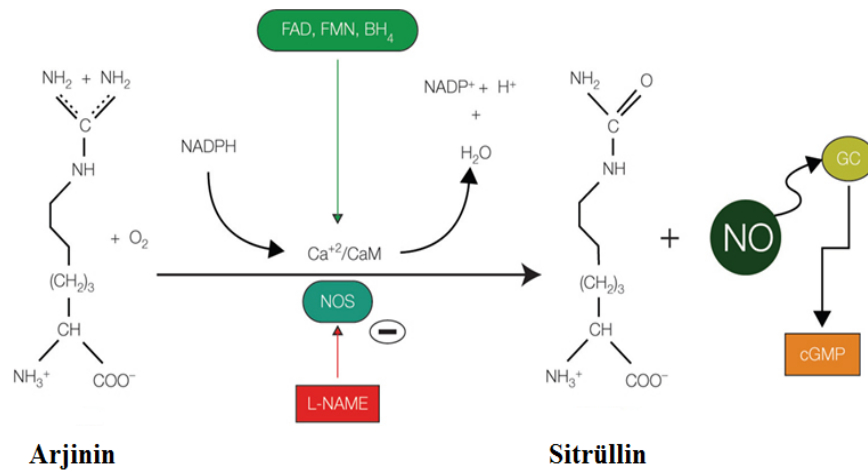
İlk keşfi 1772'de Joseph Priestley tarafından yapılan NO molekülü, daha sonra devam eden çalışmalar ile düz kas hücreleri ile ilişkilendirilmiştir. Memelilerin damarlarında gevşeme sağladığı tespit edilince endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ismini almıştır. 1987 yılında ise Palmer tarafından NO molekülü olarak tanımlanmıştır. İnsan ve hayvan metabolizmasına katkısı üzerine yapılan çalışmalar

sonucu fizyolojik ve patolojik olaylardaki önemi gündeme gelmiştir. NO sinyalizasyon yolunu ortaya çıkaran üç araştırmacı Furchgott, Ignarro ve Murad 1998’de tıp ve fizyoloji dalında Nobel Ödülüne layık görülmüştür. Günümüze kadar gelinen süreçte ise NO ile ilişkili çalışmalar her gün artarak devam etmektedir (165,166).

2.11.1.1. NO Sentezi

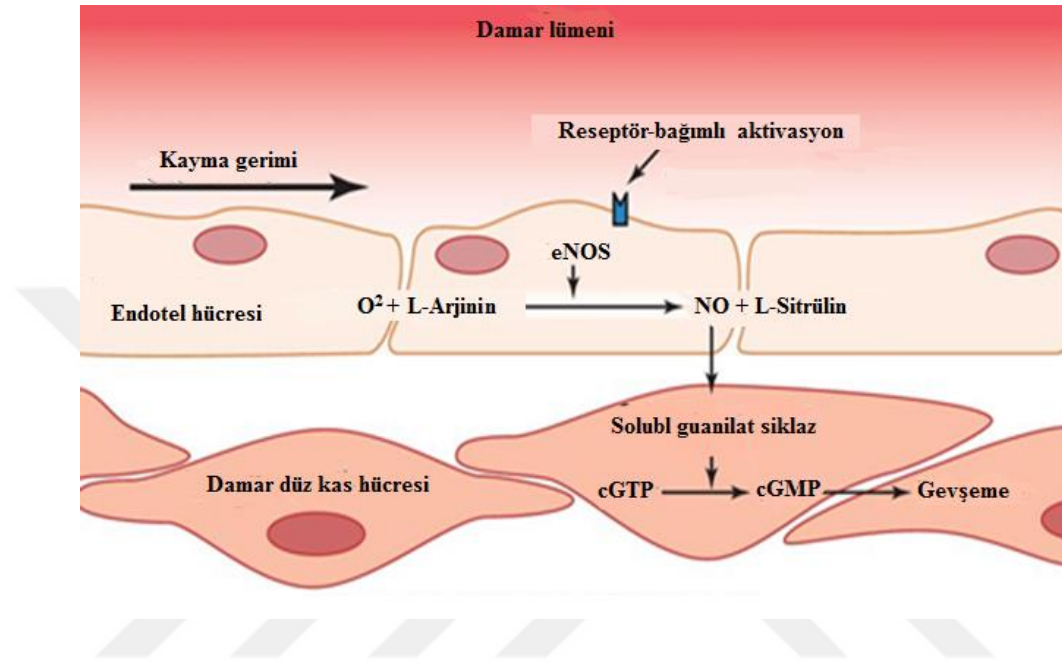
NO, birer adet nitrojen ve oksijen atomu içeren, renksiz, inorganik endojen bir gaz molekülüdür. Eşleşmemiş bir elektron içerdiği için serbest radikal özelliği gösteren NO, reseptöre ihtiyaç duymadan kolayca diffüze olabilir (167,168). Eşleşmemiş elektron her iki atom üzerinde yerleşmemiş olduğundan NO molekülü diğer serbest radikallere göre daha düşük reaktiviteye sahiptir. Böylece molekülün stabilizasyonu artar ve sentezlendiği bölgeden uzak noktalara difüzyonu kolaylaştırır. Lipofilik yapısı ve düşük molekül ağırlığı da NO’ye hızlı diffüze olabilen gaz molekülü olma özelliği kazandırır (169).

NO, endojen bir amino asit olan L-arjininin terminal ucundaki guanidin grubundan sentezlenir. Sitokrom P-450 redüktaz enziminin homoloğu NOS tarafından katalizlenen bu reaksiyon sonucu L-sitrülin ve yan ürün olan NO oluşur. Reaksiyon sırasında flavin mononükleotit (FMN), flavin adenin dinükleotit (FAD), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), ve tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktör olarak kullanılır ve ayrıca moleküler O₂ ise NADH’ın bir hidrojen atomunu alarak H₂O oluşturur. Reaksiyon sonunda NO, kısa sürede nötralize edilerek nitrit ve nitrata dönüştürülür (Şekil 2-47) (15,16).



Şekil 2-46: NO sentezi (170).

NO damarların düz kas hücrelerine difüzyon ile geçerek hücre içi NO düzeyinin artmasını sağlar. Artan NO düzeyi guanilat siklaz (GC) enzimini uyararak düz kas hücresindeki ikincil haberci siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarını yükseltir. cGMP ise protein kinaz G' yi aktive ederek hücre içi Ca^{+2} düzeyini düşürür ve kas hücresinin gevşemesine yol açar (Şekil 2-48) (16,168).



Şekil 2-47: NO etki mekanizması (94).

2.11.1.2. Nitrik Oksit Sentaz Enzimi (NOS) ve İzoenzimleri

NOS enzimi, L-Arjinin amino asidinden FMN, FAD, NADPH, BH4 ve moleküler O_2 kullanılarak NO ve L-sitrülin ürünlerinin elde edilmesini katalizleyen enzimdir (11/Kılınç ve Kılınç 2003). NOS'un tanımlanan üç izoenziminin biri indüklenebilir NOS (iNOS), diğer ikisi ise yapısal olan nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) olarak adlandırılmaktadır. Aminoasit dizilimi açısından nNOS ve eNOS %60 oranında benzerdir. Buna ek olarak, nNOS ve eNOS moleküllerinde FMN, FAD, NADPH ve kalmodulin (CaM) bağlanma bölgeleri de benzerlik göstermektedir (15,16,171).

NOS enzimleri, oksijenaz ve redüktaz bölge olarak tanımlanmış iki altbirimin yapılanmasıyla homodimerik yapıda şekillenmiştir. Oksijenaz bölge arjinin, BH4 ve protoporfirin IX (hem grubu) için bağlanma alanları içerir. Redüktaz bölge ise FMN, FAD ve NADPH kofaktörleri için bağlanma bölgeleri içerir. CaM, her iki bölgeyi

birbirine kenetler ve enzimi aktive eder. CaM'in nNOS ve eNOS'a bağlanması Ca bağımlı iken, iNOS'un CaM bağlanması için Ca'a gerek yoktur (165).

İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS)

İlk olarak sıçan makrofajlarında tanımlanan iNOS endotel hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar, mast hücreleri, damar düz kas hücreleri, hepatositler, karaciğer kupffer hücreleri, kondrositler ve mikroglia gibi hücrelerde sentezlenir (15,16,165,170). Aktivasyon için nNOS ve eNOS'tan farklı olarak Ca⁺² değil CaM'e ihtiyaç duymaktadır (197). Fizyolojik şartlarda dolaşım dahilinde iNOS bulunmaz. İnflamasyon, sepsis ve oksidatif hasar gibi patolojilerde iNOS ekspresyonu uyarılarak yüksek konsantrasyonda NO üretimi ile gerçekleşir (172). Artan NO radikali süperoksit (O₂⁻) ile etkileşime girerek peroksinitrit oluşmasına sebep olur. Organizmadaki yüksek NO düzeyi koruyucu etkisinin yanında damar geçirgenliğini arttırarak, bağların kırılmasına neden olarak, DNA hasarı yaparak ve katalitik enzimleri aktive ederek sitotoksik özellikler gösterebilir (165,166,171).

Nöronal NOS (nNOS)

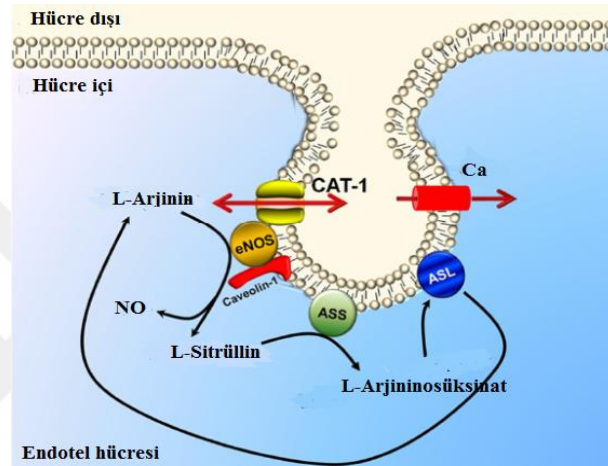
İlk olarak beyin dokusunda tanımlandığından nNOS ismini alan enzim, beyin, medulla spinalis, sempatik ganglionlar ve perivasküler sinir lifleri dışında böbrek korteks ve medullası, solunum epiteli, pankreas hücreleri, gözde makula densa ve nötrofiller gibi birçok dokuda ağırlıklı olarak hücrelerin sitoplazmasında bulunmaktadır (15,16,165,171,172). nNOS aktivitesi için Ca⁺² ihtiyaç duymaktadır. nNOS nöronlarda ve nNOS'un tanımlandığı dokuların damar düz kas hücrelerinde GC'yi aktive ederek cGMP üretimini arttırır. cGMP ise sinapslarda sinyal iletiminde ve kas gevşemesinde rol alması dolayısıyla nNOS nörotransmitter gibi bir fonksiyona sahiptir. nNOS merkezi sinir sisteminde presinaptik uçtaki veziküllerde endositozu engellemektedir. Periferik sinir sistemindeki görevi ise adrenerjik ve kolinerjik olarak uyarılan sinirler dışındaki sinirleri etkileyerek gevşeme sonucu solunum, dolaşım, sindirim ve genito-üriner sistem fonksiyonlarının düzenlenmesidir (165,171).

Endotelyal NOS (eNOS)

eNOS ilk olarak endotel hücrelerinde tanımlanmış olup, 1203 aminoasitten oluşur ve 133 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Arteriyel ve venöz sistemin tüm endotel hücreleri, trombositler, mast hücreleri, çizgili kas hücreleri, böbrek tubulus epitel

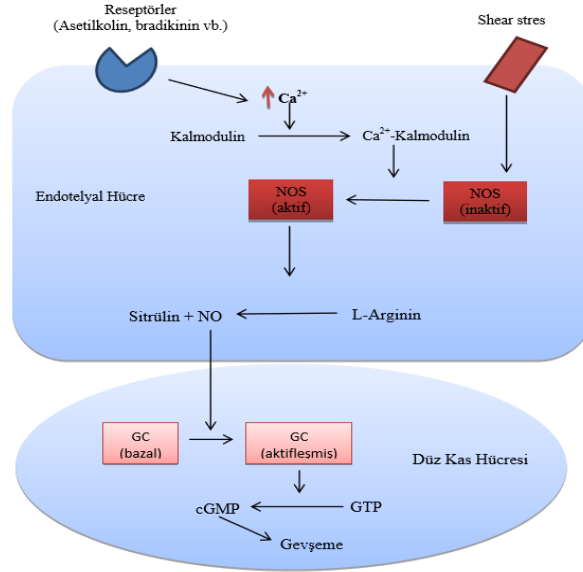
hücreleri, bağırsak hücreleri, pankreas β hücreleri ve plasental sinsisyotrofoblast hücrelerinde üretilmektedir (165,166,171).

eNOS endotel hücrelerin membranlarında bulunan ve kaveola adı verilen çepçiklerde sentezlenir (Şekil 2-49). eNOS aktivitesi için Ca^{+2} ve CaM'e ihtiyaç duymaktadır. CaM'in kendine spesifik bölgeye bağlanması eNOS'un katalitik bölgesine elektron transferini artırır (160).



Şekil 2-48: eNOS'un L-arjijin tarafından kontrolü (173).

GC enziminin hem grubundaki Fe'e bağlanmasıyla dimerik hale gelen eNOS, sadece dimerik formunda fonksiyoneldir. Dimerik eNOS molekülü, BH4'ün eNOS'a bağlanması ile kararlı hale gelir. GC ise GTP'den cGMP oluşturarak protein kinaz G'nin uyarılmasını sağlar. eNOS dimer yapısının fonksiyonel olması BH4 bağlanma sayısı ve ortam çinko konsantrasyonuna bağlıdır. BH4 ile bağlanmayan bir eNOS dimeri, NO yerine O_2 üretmektedir (160,171). Protein kinaz G ise Ca bağımlı K kanallarını aktifleyerek hücre içi Ca düzeyini düşürür, hücre içi K miktarını artırır ve kas hücrelerinin gevşemesine yol açar. Kaveola bölgesinin majör proteini olan kaveolin-1 proteini CaM ile bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe etmektedir. Ca'un CaM'e bağlanması kaveolin-1'in yerini değiştirerek eNOS'u aktifleştirir ve NO üretimine yol açar (Şekil 2-50) (160).



Şekil 2-49: eNOS enziminin etki mekanizması (165).

Asetilkolin, histamin, bradikinin, serotonin, norepinefrin, trombin, ATP ve ADP hücre içi Ca konsantrasyonunu arttırdığından eNOS sentezini biyokimyasal olarak uyarmaktadır. Bu uyarılara ek olarak, kan akış hızının artması ve endotelial kayma gerimi artışı endotel hücrelerini biyomekanik olarak uyardığı için eNOS artışına sebep olur. eNOS üretimindeki azalma ise endotel hasarı ile ilişkilendirilebilir (160,166,172).

eNOS endotel hedef alan lökosit ve trombosit adezyonunu, trombositlerin kümelenmesini önler, intimal proliferasyonu azaltır, LDL oksidasyonunu önler ve anti-aterosklerotik özellikler gösterir. Damar düz kaslarında gevşeme sağlayan eNOS, kan akış hızını ve kan basıncını düzenleyerek fizyolojik şartlarda damar tonusunun düzenlenmesinde ve KVH açısından hayati öneme sahiptir (15,17,160,172).

L-arjininin eNOS'un katalitik merkezine bağlanması, endojen kompetitif antagonist olan ADMA tarafından inhibe edilmektedir. ADMA NO sentezini inhibe etmekte ve ADMA artışı endotel hasarı ve ateroskleroz oluşmasına sebep olmaktadır (160).

2.11.1.3. NO'in Fizyolojik Etkileri

Organizmadaki birçok reaksiyonda rol alan NO'nun günümüze kadar endotel, düz kas hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler vb. çeşitli hücreler tarafından sentezlendiği ortaya çıkarılmıştır (194). İlk olarak düz kas hücrelerine

difüzyon yoluyla geçerek düz kaslarda gevşeme sağladığı tanımlandığından, kan akışı ve kan basıncındaki düzenleyici rolü in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Takip eden yıllarda organizmada birden fazla sistemde etkili olduğu belirlenerek NO'le ilişkili çalışmalar detaylandırılmıştır (15,16,17,165).

Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sisteminde NO, uyarıcı amino asitlere olan nöronal cevabı düzenlemektedir. NO post-sinaptik nöronlara retrograd olarak diffüze olur ve pre-sinaptik nörondaki sinyalizasyonu düzenler. Buna ek olarak, NO glutamatın oluşturduğu nörotoksisiteyi önlemede etkindir. Ayrıca, öğrenme ve hafıza için de hayati bir sinyal molekülü olduğu belirlenmiştir (16,174).

Periferik Sinir Sistemi

NO bağırsaklar ve adrenal bez medullasındaki periferik nöronlar için bir nörotransmitter gibi davranır. Özefagus, mide, duodenum, ileoçekal bilşeke ve penil korpus kavernozumda ise nöronal uyarıya olan fizyolojik cevabı düzenler (10).

Renal Sistem

Böbreklerde glomerüller ve medüller mikrodolaşım her ikisi de endojen NO tarafından düzenlenmektedir. Burada NO tübüloglomerüler bölgenin kontrolünü sağlar. NO'in böbrek arterioller çapını ayarlama yeteneği sayesinde intravasküler hacim ve basınç homeostazı ve renin salgılanması gerçekleşir. (16).

Solunum Sistemi

NO akciğerlerde ventilasyon – perfüzyon uyumununun düzenlenmesine katılır ve hipoksi tarafından uyarılan pulmoner vasküler direncin artmasını dengeler (16). Solunuma ait majör ve minör kasların ve bu kasları besleyen damarların tonus kontrolünde etkin rol alır (165).

Sindirim Sistemi

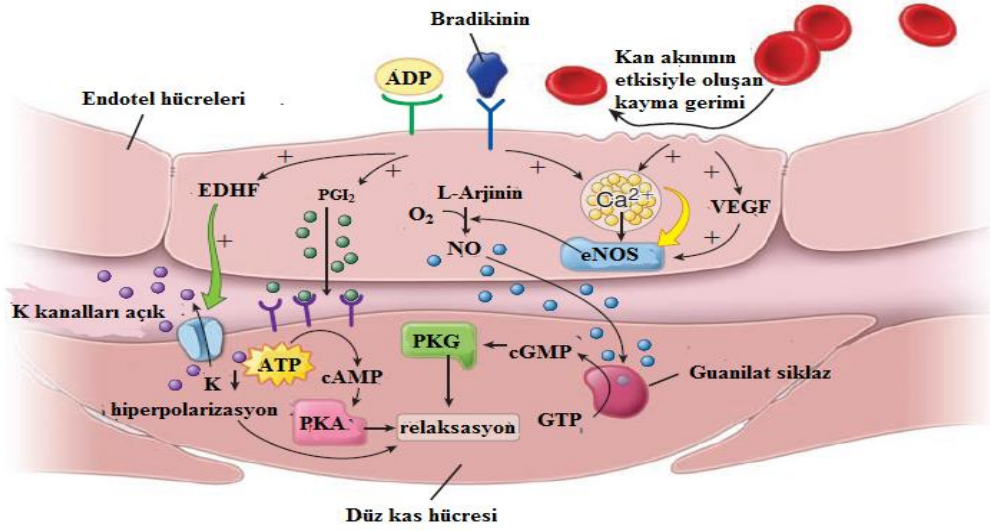
Sindirim kanalını döşeyen kasların peristaltizm dahilinde kasılması ve gevşemesinde NO cGMP üzerinden etki göstererek kontrol mekanizmasına katılır (165).

İmmün Sistem

Endojen NO organizmada hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar etkiler göstermektedir (16). Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere sitotoksik etki göstererek karşı birincil biyolojik savunmada koruyucu özelliğe sahiptir. Patojenlerin ve sitokinlerin etkilediği hücrelerde ise DNA sentezi ve anabolik süreçlerde görev alan enzimleri etkileyerek ve ortamdaki serbest radikallerle birleşip hücreye apoptozise yönlendirdiği de belirlenmiştir (175).

Kardiyovasküler Sistem

NO, cGMP aktivasyonu ile damar düz kas hücrelerinde gevşeme ve damar direnci kontrolü sağlar. NO'in tonik salınımı ile kan basıncı normal aralıkta tutulmaya çalışılır. NO büyük çaplı damarlarda gevşemeyi kontrol eder, mikrodolaşımda ise arteriollerin düz kaslarını gevşeterek kan akışını düzenler. (16,168).



Şekil 2-50: NO aracılı vazodilatasyon (155).

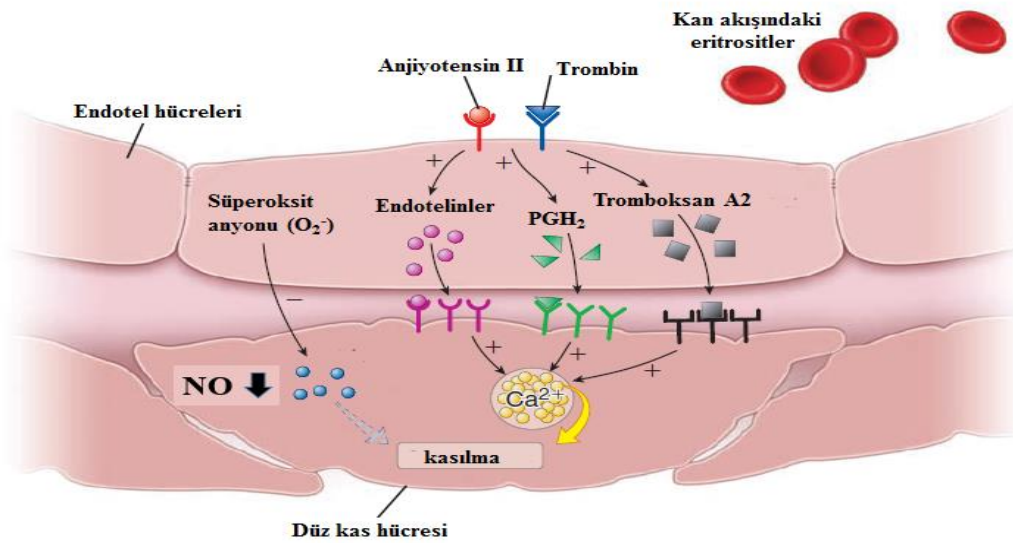
Endotel tarafından salınan eNOS'un görevi lökosit ve trombositlerin endotele tutulmasını, agregasyonunu ve trombus oluşumunu engelleyerek damarda kan akışını düzenlemektir. Trombus oluşumu engellenemediyse, endotelden NO salınarak lokal damar genişlemesi sağlanmaktadır. Trombosit aktivasyonu için güçlü bir inhibitör olan NO, endotel yüzeyindeki adezyon moleküller üzerine de inhibitör etki göstererek endotel koruyucu etki gösterir. Damar düz kaslarındaki proliferasyonu engellediğinden vasküler tonusu da kontrol eder (Şekil 2-51) (165,171).

NO antioksidan özelliğini iki mekanizma üzerinden gerçekleştirir. Birincisi, serbest Fe iyonları ile birleşerek Fenton reaksiyonunu engeller. İkinci olarak ise, lipidlerin oksidan kısımlarına bağlanarak lipid peroksidasyonunun önüne geçmektedir (12).

Bütün bu özelliklerinden dolayı başta endotel kaynaklı NO olmak üzere kardiyovasküler sistemde anti-proliferatif, anti-trombotik ve anti-enflamatuar etkisi büyüktür (15,17,163,176).

Son yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron taşıyan bir serbest radikal gibi davranan NO, DNA, proteinler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer serbest radikaller gibi birçok farklı molekülle kolayca reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir. Serbest radikaller çok küçük bir konsantrasyonda bile zararlı iken, biyolojik membranlardan kolaylıkla difüze olma yeteneğine sahip olan NO düşük konsantrasyonda biyolojik olarak önemli reaksiyonlarda görev alır. Aşırı ve kontrolsüz olarak sentezi ise sitotoksik etkiler gösterir. NO oksijenle çok kısa sürede reaksiyona girerek nitrojen oksit bileşikleri olan nitrit ve nitrat oluşturur. Nitrit ve nitrat DNA hasarı, protein ve enzimlerin inhibisyonu, lipid peroksidasyon gibi sitotoksik etkiler yaratan biyokimyasal reaksiyonlara dahil olmaktadır (15,16,160,165,166).

NO üretimindeki azalma, biyoyararlanımındaki patolojiler ve yüksek konsantrasyonlarda serbest radikal gibi davranması sonucu endotel hasarı, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroza zemin hazırlanmış olur (17,171,172,177).



Şekil 2-51: NO azalmasına bağlı vazokonstriksiyon (155).

2.11.1.4. Nitrik Oksit ve Ateroskleroz İlişkisi

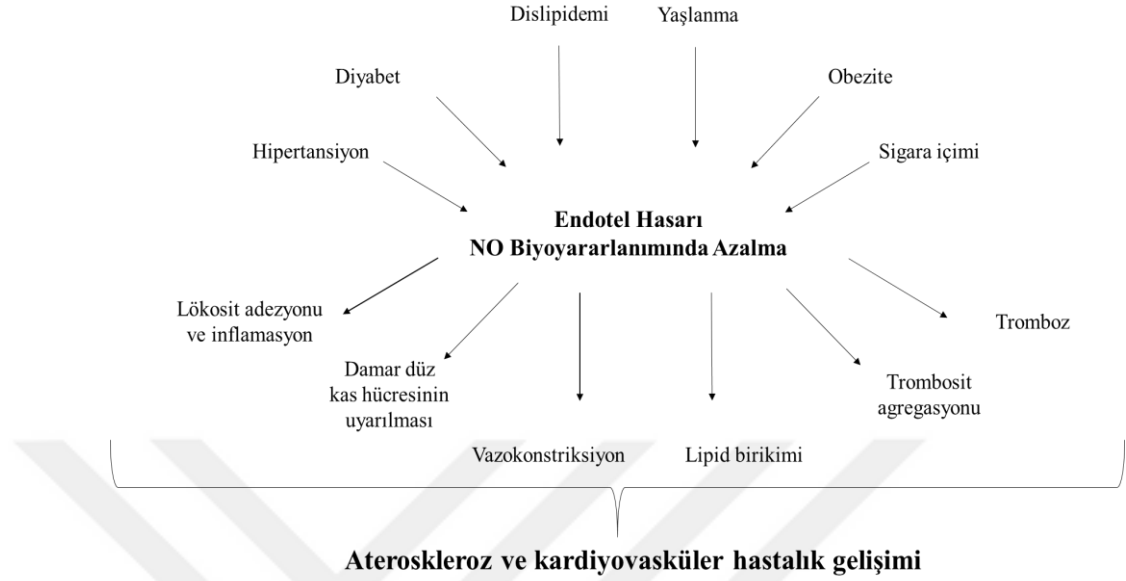
Ateroskleroz genetik ve çevresel faktörler etkisi altında endotel fonksiyon bozukluğu ile başlayan enflamatuvar, ilerleyici ve kronik bir hastalıktır (10,12,15,189,160,163,172).

Damar endotelinin temel görevi lökosit ve trombositlerin damar damara tutunmasını önlemek ve kan akışını sağlamak üzere damarı yeterince geniş tutmaktır. Burada damar endotelinden salınan ve antiaterosklerotik özelliklere sahip olan NO'nun katkısı oldukça önemlidir (15,17,163,176). eNOS, lökosit ve trombositlerin endotele tutunmasını ve düz kas hücre proliferasyonunu önleyerek KVH açısından aterosklerozu engellemede kritik rol almaktadır (210).

NO sentezinde azalma, NO yıkımında artma ya da NO biyoyararlanımındaki azalma aterosklerozda ilk saptanan belirtiler arasındadır. Bunun yanı sıra, endotel hasarı sonucu gelişen serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres de NO biyoyararlanımını azaltmaktadır. Serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarına olan yapıcı ve koruyucu etkilerini bozmaktadır (178). Oksidatif stresle birlikte LDL'nin okside olarak ox-LDL oluşumuna sebep olmaktadır. Oluşan ox-LDL damar duvarında yer alan NADPH enzimini uyararak süperoksit radikallerini oluşturur. Süperoksit radikalleri, NO ile tepkimeye girerek nitrat (NO_3), peroksinitrit (OONO^\cdot) ve hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) (166). Peroksinitrik düzeyindeki artış ise NO üretiminde baş rol oynayan eNOS enziminin kofaktörü BH_4 'ün oksitlenmesine neden olur. BH_4 miktarı azalacağından ve BH_4 'ün endotel hücrelerindeki süperoksit üretimi üzerine olan koruyucu etkisi ortadan kalkacağı için eNOS kenetsizlenmesi adı verilen bir durum gelişir. eNOS kenetsizlenmesi, NOS'un NO'dan daha çok süperoksit üretmesi durumuna verilen isimdir. NO_3 , süperoksit ve diğer oksidatif türevler oldukça toksik bileşikler olup NO biyoyararlanımını azaltırlar (Şekil 2-52) (172,179).

Periferal doku ve hücrelerden ters kolesterol akışını sağlayan HDL, eNOS tarafından üretilen NO sentezini birkaç yolak üzerinden düzenlemektedir. İlk olarak, eNOS'un hücre içindeki dağılımını dengeleyerek kaveolada bulunan eNOS molekülünün diğer sinyal molekülleriyle etkileşimini sağlar. İkinci olarak, ox-LDL tarafından oluşturulan eNOS kenetsizlenmesini önleyerek NO biyoyararlanımını artırır. Üçüncü olarak, membran kaynaklı sinyalleri düzenleyerek eNOS aktivitesi uyarır (180).

NO sentezinin azalması ya da NO biyoyararlanımındaki azalma KVH için önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir (Şekil 2-53) (15,17,163,176).



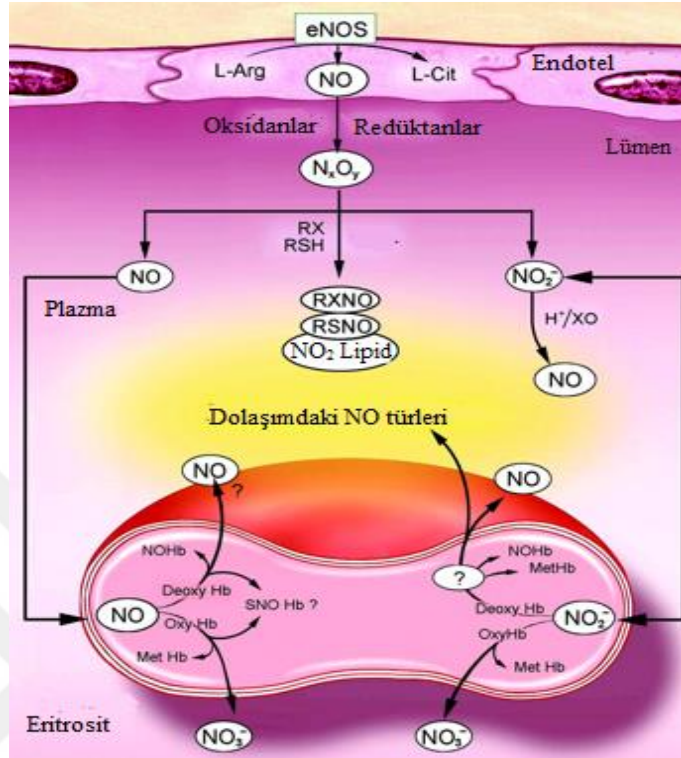
Şekil 2-52: Azalmış NO biyoyararlanımıyla ilişkili durumlar (161).

2.11.1.5. NO ve Eritrosit İlişkisi

NO, eritrositler içerisinde bulunan Hgb molekülü ve eritrosit membranını ile etkileşime girmektedir. Fizyolojik NO konsantrasyonunu belirleyen önemli bir faktörlerden biri, NO – Hgb etkileşimi dahilinde NO ile oksihemoglobin arasında gelişen reaksiyondur. NO plazmadaki metabolizmasının dışında Hgb molekülüne yüksek affiniteyle bağlanır (168,181). eNOS tarafından üretilen NO düz kas hücrelerine gidiş yolunda damar lümenine de diffüze olmaktadır. Plazma içinde diffüze olan bu NO'nin büyük bir kısmı eritrosit hücrelerine girerek NO_3^- oluşturmak üzere Ox-Hgb ile birleşmektedir. NO'nin küçük bir miktarı ise Hgb'den kaçarak nitroillenmiş türler, nitratlanmış lipidler ve nitrit (NO_2^-) oluşumuna sebep olur. NO_2^- eritrositler içine doğru geçerek plazmaya oranla daha yüksek bir konsantrasyona erişir. NO_2^- deoksi hemoglobin ile tepkimeye girerek NO, methemoglobin ve diğer NO bileşiklerini oluşturur. Takiben oluşan NO, ya doğrudan ya da bir metaboliti aracılığıyla eritrosit dışına çıkar (182).

Eritrositler eNOS ve iNOS izoformları sayesinde kendi NO'ini sentezlenme yeteneğine sahiptir. Eritrositlerdeki NO, Hgb – O_2 bağlanması, O_2 'nin Hgb tarafından dokulara serbestlenmesi, makrofaj aktivasyonu ve eritrositin mekanik özelliklerini

düzenlemektedir. NO, eritrosit deformabilitesini sağlama ve korunma açısından oldukça etkindir (Şekil 2-54) (183).



Şekil 2-53: NO ve eritrosit ilişkisi (182).

2.11.1.6. NO ve Trombosit İlişkisi

Trombositlerde NOS izoformlarından eNOS'un varlığı ilk olarak 1990 yılında Radomski tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Dimer yapıdaki trombosit eNOS da NADPH ve BH4'ü kofaktör olarak kullanmaktadır (184).

Trombosit ve lökosit göçünü uyaran maddeler salgılayan endotel ve aktive trombositler aynı zamanda NO de salgılamaya başlar. Endotel ve aktive trombositlerden salgılanan NO, damar duvarına trombosit tutunmasını önlediği kadar trombüs oluşumu için de negatif geri bildirim mekanizması oluşturur (13,177). NO, trombosit fonksiyonlarını cGMP sentezini uyararak inhibe etmektedir. cGMP-bağımlı protein kinazın aktive olmasıyla fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa ile bağlanma düzeyi azalır ve fosfolipaz A2 ile fosfolipaz C kaynaklı hücresel cevabı azalır (177). Trombosit kaynaklı NO ayrıca trombosit içindeki Ca artışını sağlar, hücre adezyon molekülü olan P-selektini inhibe eder ve endotele lökosit tutunmasını engeller (13,165).

Trombosit kaynaklı NO'in düzeyi hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet gibi KVH'larda arttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ikeda ve ark ise trombosit

kaynaklı eNOS aktivitesi ile KVH risk faktörleri arasında negatif korelasyon varlığını belirlemiştir (185).

2.11.2. ADMA

ADMA, yarışmalı olarak endojen NOS inhibitörüdür (19,20,21,163,176). Metillenmiş arjinin türevleri ilk kez 1970 yılında insan idrarında izole edilmiştir (186). Takip eden yıllarda hayvanlarda immün sistem hücreleri ve nöronlarda ve insanlarda endotel hücrelerinde sentezlendiği tanımlanmıştır (187). 1992 yılında ise Vallence ve ark (188) ADMA'nın varlığını insan plazmasında ve idrarında tanımlayarak NOS enziminin inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir. Metillenmiş arjinin türevleri ADMA, simetrik dimearjinin (SDMA) ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) olarak adlandırılmakta olup hepsi endojen sentezlenirler (19).

2.11.2.1. ADMA Sentezi

ADMA, SDMA ve L-NMMA sentezi iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak proteinlerdeki arjinin kalıntıları protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimleri tarafından metillenir. Takiben, metillenmiş bu proteinler proteoliz mekanizmasıyla serbest amino asitlere yıkılırlar. Aynı guanidino azotununun PRMT enzimlerinden tip-1 PRMT enzimi tarafından dimetillenmesiyle ADMA oluşur. PRMT enzimleri, ATP ve metiyoninden sentezlenen S-adenozilmetiyonini (SAM) metil vericisi olarak kullanmaktadır. SAM, metil grubu transferinden sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşmektedir. SAH'ın enzimatik olarak homosisteine çevrilmesini takiben, homosistein tekrar metilasyona uğrayarak metiyonine dönüşür (19,21). Bununla uyumlu olarak, ADMA ile plazma homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serbest ADMA eNOS ve iNOS enzimleri üzerinden NO sentezini doza bağımlı olarak inhibe etmektedir (21).

2.11.2.2. ADMA Yıkımı

ADMA'nın katabolizması üç yolak üzerinden ilerlemektedir. İlkinde; ADMA'nın %90'ı dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından sitrüllin ve dimetilaminlere yıkılmaktadır. İkinci olarak; ADMA'nın %5 kadarı değişmeden böbreklerden atılmasıdır. Son olarak ise; ADMA'nın geri kalan %5'inin dimetilarjinin pürivat aminotransferaz tarafından α -ketoasitlere dönüşmesidir (19). DDAH endotel hücreleri ile beyin, pankreas, karaciğer gibi dokularda sentezlenir. Fizyolojik sınırlar

içinde endotel hücreleri tarafından absorbe edilen ADMA'nın damar içindeki düzeyi hücreler oranla 9 – 10 kat daha düşüktür. Plazma ADMA düzeyi fizyolojik şartlarda $1\mu\text{M}$ 'dan düşük veya 0.5-1.2 $\mu\text{mol/L}$ değerleri arasındadır (19,21,189). ADMA'nın klirensi böbrekler yoluyla olmakla birlikte bir miktarı böbrek ve karaciğer hücrelerine geri alınarak DDAH enzimi tarafından yıkılır (19,20,21).

2.11.2.3. ADMA'nın Biyolojik Aktivitesi

ADMA NOS enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek NO sentezini azaltmakta veya engellemektedir (19). ADMA her üç NOS izoenzimini de yarışmalı olarak inhibe eder. L-arjinin konsantrasyonunun yüksek olması durumunda, NOS enziminin inhibisyonu geri döndürülebilir. Bu olay 'arjinin paradoksu' tanımı ile açıklanabilir. NOS enzimi substratı olan L-arjinine doymuş olsa da, eksojen olarak verilen L-arjinin deneysel şartlarda eNOS aktivitesi devam eder (19,190).

NOS'un NO'e göre daha çok süperoksit üretmesi durumu olarak bilinen eNOS kenetsizlenmesi daha önce NO bölümünde tanımlanmıştı. ADMA ve L-NMMA ise arjinin ile yarışarak NOS kenetsizlenmesini uyarır ve oksidatif strese yol açar (19).

ADMA birikimine neden olan dört mekanizma yol açmaktadır:

1. PRMT tarafından katalizlenen protein metilasyonunda artma

Endotel hücre kültüründe deneysel şartlarda oluşturulan kayma stresi, PRMT sentezini ve aktivitesini arttırarak ADMA üretimini uyarmaktadır (191). Yine kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve tuzdan zengin diyet gibi hipervolemik durumlarda kayma gerimi ADMA'nın artmasına neden olur. LDL de PRMT aktivitesini uyararak endotel hücrelerinde ADMA'yı arttırır (19).

2. Metilarjininlerin proteolizinde ve salınmasında artma

Endotoksemi, hipertiroidizm ve müsküler distrofi gibi katabolik şartlarda artmış proteoliz sonucu ADMA düzeyi artar (19).

3. Renal atılımda bozulma

Renal fonksiyon bozukluğu sonucunda üremik hastalarda metilarjinin türevlerinde birikim olur. Hemorajik şok ve septik şokta yine renal atılım yetersizliğinden dolayı ADMA düzeyi artar (19).

4. DDAH metabolizmasında bozukluk

DDAH aktivitesindeki azalmaya genellikle ROS birikimi eşlik eder. Oksidatif stres endotel hücrelerinde PRMT üretimini arttırarak ADMA düzeyinde artışa neden olur. (192).

Plazma ADMA düzeyindeki küçük değişimler bile NO üretimini değiştirerek KVH gelişimine zemin hazırlamaktadır (189). Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 10 katına kadar artış gösteren ADMA değerleri, endotel hasarı, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, septik şok ve obezite gibi diğer patolojilerde 2-3 kat kadar yükselebilmektedir (19,193). ADMA'nın yükseldiği diğer patolojik durumlar Tablo 2-12'de özetlenmiştir.

Tablo 2-12: ADMA'nın Yükseldiği Tablolar (19,187,193).

ADMA'nın Yükseldiği Tablolar
Hipertansiyon
Hiperkolesterolemi
Hipertrigliseridemi
Hiperhomosisteinemi
Ateroskleroz
Koroner Arter Hastalığı
Endotel hasarı
Periferik Arter Hastalıkları
İnsülin Direnci
Tip 2 Diyabet
Kronik Böbrek Yetmezliği
İnme
Alzheimer Hastalığı
Şizofreni
Preeklampsi
Eretil Disfonksiyon
Yaşlanma
Obezite

2.11.2.4. ADMA'nın Biyolojik Önemi

Endojen NOS inhibitörü olan ADMA, NO sentezini lokal olarak engelleyerek vazospazma ve endotel hasarına yol açmaktadır. Endotel hasarında NO sentezinin azalması, hem hasar görmüş endotel hücrelerinin daha düşük miktarda NO sentezlemesi hem de NO sentezinin ADMA tarafından inhibe edilmesine bağlıdır. Birçok nedene

bağlı olan ateroskleroz sürecinde NO biyoyararlanımındaki azalma ile vazokonstriksiyon başlamaktadır (19,163,176,193).

Deneysel çalışmalara göre ADMA düzeyi küçük miktarda değişse bile, endotel kaynaklı NO sentezinde ve vasküler tonus ile sistemik düzeyde vasküler dirençte önemli değişimlere sebep olmaktadır. ADMA lokal infüzyonu o bölgede vazokonstriksiyon yaparken, sistemik ADMA infüzyonu sistemik vasküler direnci artırır ve böbrek fonksiyonunu bozacak yönde etki eder (19,193).

ADMA'nın önemi NOS üzerinde yarışmalı olarak inhibitör etki göstermesidir. NO vasküler denge ve fizyolojik kan akışını organ ve dokulara taşınması bakımından hayati öneme bir moleküldür (19,193).

KVH ve ADMA

ADMA düzeylerinin koroner kalp hastalığı için zemin hazırlayan hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, ateroskleroz, insülin direnci ve diyabet gibi patolojilerde arttığı bilinmektedir (19,21,190). 3320 kişinin dahil edildiği 24 yıllık Framingham Offspring Kohort Çalışmasına göre ADMA ile KVH kaynaklı mortalite nedenleri arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (194).

ADMA tarafından inhibe edilen NOS, böbreklerde Na atılımını azaltarak vücutta Na tutulumunu artırır ve endotel kaynaklı gevşemeyi bozarak hipertansiyon gelişimine katkı sağlar (195).

Aterosklerotik süreçte ADMA monositlerin kümelenmesini, pro-enflamatuar ve kemotaktik faktörlerin sentezini ve makrofajlarda ox-LDL'nin birikimini uyarılmaktadır (19). Sağlıklı kişilerde dahi ADMA düzeyi ile karotid artere ait intima-media kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon varlığı gösterilmiştir (196). Kalp yetmezliği olan hastalarda ise ADMA'nın yüksek oluşu ventrikül kasılma gücünü ve kalp hızını azaltarak etki göstermektedir. Akut koroner sendromda yüksek olan ADMA düzeyinin medikal tedavi sonrası azaldığı belirlenmiştir (197). Valkonen ve ark (198) yaptığı başka bir çalışmada ise ADMA düzeyinin akut koroner sendrom riskini 4 kat arttırdığı sonucuna varılmıştır. 16 ay takip edilmiş 153 koroner arter hastalığı olan bireyde elektif şartlarda yapılan koroner anjiyoplasti çalışmasında, ADMA düzeyindeki artışın restenoz riski ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (199).

ADMA, KVH açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20,21,176,189).

Endotel Hasarı ve ADMA

ADMA, Vallance ve arkadaşları tarafından ilk olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda tanımlanmıştır. Bu hastalarda böbreğin klirens yeteneği azaldığından ADMA düzeyinde artış olur. ADMA düzeyinin diyaliz tedavisiyle düşürülmesi ile endotel fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (200). Ayrıca, NO'nun vasküler homeostazdaki koruyucu rolü de ADMA tarafından inhibe edildiğinden, endotel hasarının derecesi ilerlemektedir (193).

Deneysel balon anjiyoplasti sonrasında rejenere olan endotel hücrelerinde ADMA birikimi olduğu belirlenmiştir. Arteriyel hasar bölgesindeki endotel hücreleri tam kapasitede çalışmadığından NO – ADMA dengesi ADMA lehine sentez yapmaktadır (201).

Böger ve ark (202) hiperkolesterolemik erişkinlerde yaptığı çalışmaya göre, artmış ADMA düzeyi ile endotel kaynaklı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bu kişilere damar yoluyla arjinin infüzyonu yapıldığında endotel fonksiyonu düzelmiş ve idrarda nitrat atılımı artmıştır (202).

ADMA'nın endotel hasarı açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (19,192,208).

Diyabet ve ADMA

İnsülin tarafından kontrol edilen hücre içi glukoz transportu ve insüline duyarlı dokuların damarlarındaki aktivite eNOS tarafından düzenlenmektedir (190). Tip 1 veya tip 2 diyabette ADMA'nın arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Tarnow ve ark tip 1 diyabeti olan hastalarda artmış ADMA düzeyi ile diyabetik nefropati ilişkili olduğunu göstermiştir (203). Streptozosinle tip 2 diyabet oluşturulan ratlarda DDAH aktivitesinde azalma ve ADMA düzeyinde artma olduğu, benzer şekilde vasküler hücre kültürü çalışmalarında ortamdaki yüksek glukozun DDAH aktivitesini azalttığı belirlenmiştir (204).

Diyabet tanısı almamış fakat insülin direnci olduğu gösterilmiş bireylerde ise plazma ADMA düzeyinin insülin direnç seviyesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gestasyonel diyabette ise artmış plazma ADMA düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (190).

Böbrek Yetmezliği ve ADMA

Böbreklerin ADMA metabolizması açısından iki önemli görevi vardır; ADMA'nın idrara geçmesini sağlarlar ve yüksek DDAH düzeyine sahiptirler. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda amino asit metabolizması bozulur ve hiperhomosisteinemi görülür. Böbrek hastalıklarında ADMA artışı; artmış protein döngüsü, artmış PRMT, azalmış DDAH aktivitesi ve azalmış renal atılım ile yakından ilişkilidir (189).

ADMA'nın artması NO biyoyararlanımını azaltarak böbreklerde enflamasyonu ve oksidatif stresi daha da artırır. Takiben, glomerüler filtrasyon bariyeri bozulur, proteinüri gelişir, interstisyel ve glomerüler fibrozis başlar (189). Eiselt ve ark (205) ADMA ve homosistein düzeyinin ve oksidatif hasar belirteçlerinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Zhang ve ark (206) ise ADMA artışı ile glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Obezite ve ADMA

Gastroplastik cerrahi yapılan morbid obez kadınlarda cerrahi öncesi plazma ADMA düzeyinin cerrahi sonrasına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Takip eden yıllarda ülkemizde yapılan gastrik bant operasyonu çalışmasında ise kilo kaybı sonucu ADMA düzeyinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (207). Eid ve ark (208) yüksek riskli 563 kilolu erkeği kapsayan çalışmalarında VKİ ile plazma ADMA düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu öne sürmüşlerdir.

2.11.3. Hücre Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre hücre-ekstrasellüler matriks etkileşiminde iletişimde rol alan transmembranöz proteinlerdir. 1980'lerin ortalarında tanımlanmaya başlanan hücre adezyon molekülleri vücutta yaygın olarak her hücrede ifade edilmektedir. Adezyon molekülleri yapıları ve fonksiyonlarına göre dört grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 2-1). Hücre içinde depo edilen adezyon molekülleri, gereksinim olduğunda hücre membranındaki yerini alır ya da yeniden sentezlenirler. Hücre adezyon molekülleri embriyonal gelişim, hücre farklılaşması, lökosit göçü, sinyal iletimi, endotel hasarı, enflamasyon ve kanser gelişimi gibi süreçlerde görev almaktadır (209-213).

Tablo 2-13: Hücre adezyon molekülleri (214).

İntegrinler	Selektinler	İmmünglobulin Süper Gen Ailesi	Kaderinler
β 1 integrinler β 2 integrinler β 3 integrinler	L-selektin (lökosit) P-selektin (platelet) E-selektin (endotel)	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 VCAM-1 PECAM-1 MadCAM-1 LFA-3 NCAM-1	E-kaderin (epitelyal) N-kaderin (nöral) P-kaderin (plasental)

Hücre adezyon moleküllerinin sigara tüketimi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, TG yüksekliği, LDL yüksekliği ve düşük HDL gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (215). Hücre adezyon molekülleri aynı zamanda diyabetik hastalar, insülin direnci olan bireyler, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da artış göstermektedir (216,217).

İmmünoglobulin Süper Gen Ailesi

İmmünoglobulin süper gen ailesine ait moleküller, immünglobulinler (Ig) ile ortak bir genden köken alarak farklılaşan glikoprotein reseptörleridir. 70-100 aminoasitlik domain yapısı, adezyon bölgeleriyle etkileşen Ig katlantılarından oluşmaktadır (212,213). Bu ailenin ortak özelliği hepsinin damar endotelinde bulunmasıdır. Herbiri buldukları hücrelerde morfogenez, enflamasyon, hemostaz açısından görev almalarının yanı sıra immün cevapta hücrelerin sunulmasında da önemli rol oynarlar (209,210).

2.11.3.1. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), CD106 olarak da bilinmektedir. VCAM-1, CD106'nın küme şeklinde farklılaşması sonucu oluşan immünglobulin gen süper ailesinin bir üyesidir. İlk kez 1989 yılında farklı iki çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır (218). VCAM-1 proteininin klonlanması sonucunda ekstrasellüler immünglobulinlere benzeyen 6-7 domaini olduğu belirlenmiştir. VCAM-1 geni, insanlarda 1. kromozomun uzun kolunda 31-32. lokuslar üzerinde kodlanmaktadır (219).

VCAM-1 endotel hücrelerinin enflamatuar şartlarda sitokinler, ROS, ox-LDL, yüksek glukoz konsantrasyonu ve kayma gerimi tarafından uyarılmalarını takiben, endotel hücrelerinin luminal ve lateral kısımlarında eksprese edilir (218). VCAM-1 ayrıca doku makrofajları, dendritik hücreler, antijen sunan hücreler, kemik iliği fibroblastları, myoblastlar, miyotübüller ve sinoviyal dokuda de eksprese edilmektedir (213,218,220).

VCAM-1 proteini lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofillerin vasküler endotele tutunmasını sağlar. Lökosit - endotel hücre sinyal iletiminde rol oynar (162).

İnsan doku ve organ sistemlerinde yaygın olarak bulunan VCAM-1 enfeksiyonlar, hipertansiyon, ateroskleroz, KVH, diyabet, böbrek yetmezliği, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, oto-immün hastalıklar ve septik şok gibi patolojilerle ilişkilidir (218).

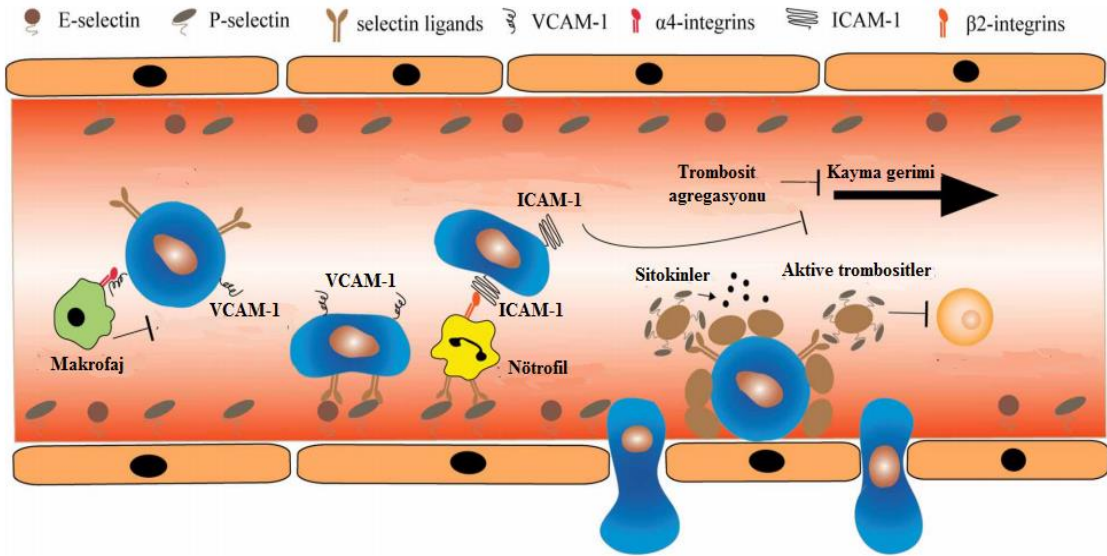
2.11.3.2. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)

İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), CD54 olarak da bilinmekte olup, ICAM-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. İlk olarak Seth ve ark (221) tarafından tanımlanan ICAM-1 geni insanda 19. kromozomun uzun kolunda 13. lokusa yerleşmiş olup, endotel hücreleri ve immün sistemde ifade edilen bir yüzey glikoproteini kodlar. ICAM-1 proteini 90-110 kD moleküler ağırlığa sahip bir polipeptit merkezden oluşan tek zincirli bir transmembran glikoproteindir. ICAM-1 proteini vasküler endotel hücrelerde, timik epitelyal hücrelerde, fibroblastlarda ve doku makrofajlarında, mitojenle uyarılmış T-lenfoblastlar, germinal merkezli B-hücreler ve dendritik hücreler gibi doku makrofajlarında eksprese edilmektedir (29,213,214).

ICAM-1 fibroblastlar ve endotel hücrelerinde IL-1, IL-4, TNF ve IFN- γ gibi enflamatuar mediatörler ve kayma gerimi tarafından birkaç saat içinde uyarılabilir. ICAM-1 enflamatuar reaksiyonların başlangıç belirteci gibi davranarak birçok patolojik süreç için bir hastalık belirteci olarak gösterilir. Patolojik süreçlerde hücre-hücre etkileşimlerini stabilize etme ve lökositlerin endotelden göçünü kolaylaştırmada etkin role sahiptir. ICAM-1, enflamasyonun erken evresinde önemli immünolojik parametrelerden biridir (29,213).

Hemostaz ve trombozda anahtar rol oynayan fibrinojenin ICAM-1 ile etkileşime girdiği 1993 yılında Languino ve ark (222) tarafından bildirilmiştir. Aktive olmuş

trombositler üzerindeki integrinlere bağlanan fibrinojen, trombosit adezyonu ve trombosit agregasyonunu uyararak primer hemostazı sağlar. Fibrin oluşumu ve fibrinojen-bağımlı trombosit tıkaçlarının şekillenmesi fizyolojik hemostaz kadar ateroskleroz ve tromboz açısından da önemli role sahiptir. ICAM-1 ve fibrinojen etkileşimi sonucu biyokimyasal ve biyomekanik olarak uyarılan endotel, pro-enflamatuar ve pro-trombotik bir yüzeye dönüşür ve enflamasyon, trombogenez, aterogenez, stenoz ve oklüzyon için zemin hazırlar (Şekil 2-55) (29,146).



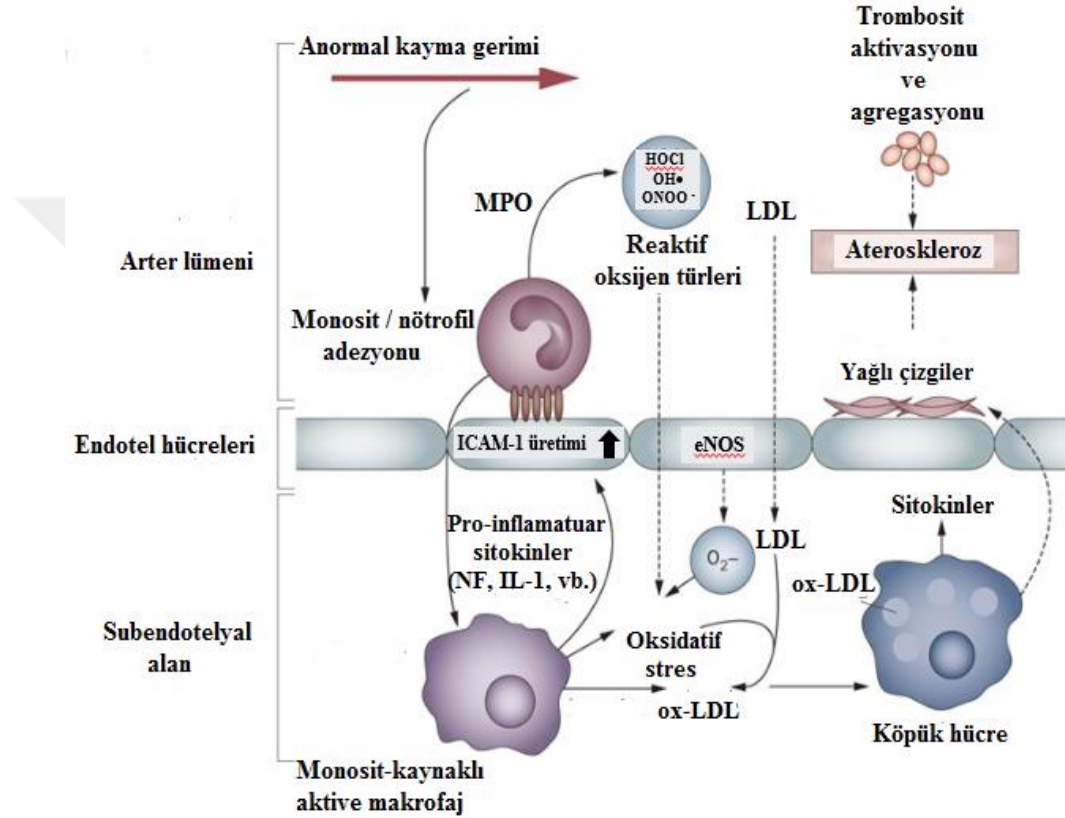
Şekil 2-54: Hücre adezyon molekülleri (223).

VCAM-1 ve ICAM-1'in Klinik Önemi

Bottino ve ark (211) genç erişkin kadınlar ve sağlıklı yaşlı kadınlarda inceledikleri enflamasyon ve endotel hasarı çalışmasına göre, sağlıklı yaşlı bireylerde dahi ICAM-1, VCAM-1, fibrinojen, TKol, LDL ve TG değerlerinin istatistiksel olarak arttığı belirlenmiştir.

ICAM-1 'in KVH açısından belirleyici bir faktör olduğu ilk kez 1997 yılında yayımlanan "The Atherosclerosis Risk in Communities-ARIC" çalışmasında raporlanırken, VCAM-1 düzeylerinin ise KVH olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlılık göstermediği bildirilmiştir (224). Takip eden yıllarda sağlıklı erkekler ve sağlıklı kadınlarda KVH risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda, yine ICAM-1'in KVH ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (225). 2000'li yıllara gelindiğinde daha geniş tabanlı prospektif çalışmalar da ICAM-1'in sağlıklı bireylerde

KVH risk faktörü olduğu, diğer yandan VCAM-1'in ise varolan KVH durumunda yükseldiği gösterilmiştir (226). ICAM-1'in pro-enflamatuar durumu yansıtan bir belirteç olduğu, VCAM-1'in ise bazal düzeyde sentezlendiği ancak pro-aterosklerotik durum varlığında hızlıca arttığı bildirilmiştir. Bu bilginin ışığında endotel hasarının başlamadığı sağlıklı bireylerde KVH açısından risk faktörü olmadığı söylenebilir (Şekil 2-56) (29).



Şekil 2-55: Ateroskleroz patogenezinde endotel hasarı ve oksidatif stres (227).

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında enflamatuar hücrelerin birikimi ve aktivasyonu, ICAM-1 ve VCAM-1'in tarafından kontrol edilmektedir. ICAM-1 ve VCAM-1 endotel hücreleri dışında epitelyal hücreler, fibroblastlar ve T-lenfositlerinde de sentezlenmektedir. Aktive olmuş nötrofiller ve eozinofiller havayolu boyunca epitel hasarına yol açarak havayollarında aşırı bir duyarlılık reaksiyonu oluşturur (228).

Son yıllarda VCAM-1'in tümör gelişimi, tümör hücrelerinin adezyonu ve göçü, metastatik odak oluşumu, yeni oluşan damarlarda lökosit infiltrasyonu gibi süreçlerle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Meme, böbrek ve mide kanserlerinde anormal

VCAM-1 üretimi söz konusudur. Kan akışına karışan tümör hücreleri hızlıca trombositler ve lökositler tarafından sarılır. Bu oluşum boyutuna bağlı olarak küçük damarlara yapışır ve adezyon reseptör ekspresyonunu etkiler. VCAM-1 ekspresyonu değişim gösteren bu alan dolaşım sistemindeki tümör hücreleri için barınak haline dönüşür (218).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonu' nun (04.06.2014; 71306642 / 050-01-04 / 141 nolu belge) onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmayı detaylı olarak ifade eden bilgilendirilmiş onam formları okunması ve verilmesini takiben, her bireyden imzalı onay belgesi alındı.

Çalışma gruplarımız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 01 Temmuz 2014 ile 01 Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve/veya takip edilen kişiler arasından prospektif olarak oluşturuldu. 30 – 70 yaş arası kadın ve erkek hastalar arasından rastgele yöntemle seçildi. Çalışmamızda cinsiyet farkı bulunmamasına dikkat edildi. Bireylerin kişisel ve tıbbi bilgilerine göre klinik öyküleri alınarak dışlama kriterlerine uygun olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Esansiyel Trombositoz Grubu (ET Grubu) (n: 70); Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde WHO 2016 tanı kriterlerine göre ET tanısı konmuş, takipli 97 hastadan 70'i prospektif olarak dahil edildi.

Demir Eksikliğine Bağlı Reaktif Trombositoz Grubu (DEA-RT Grubu) (n: 70); Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde WHO ve Türk Hematoloji Derneği'nin verilerine göre DEA olan RT tanısı konmuş, takipli 81 hastadan 70'i prospektif olarak dahil edildi.

Sağlıklı Kontrol Grubu (SK Grubu) (n: 60); Sağlıklı erişkinler dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Yaş grubu uygun olmayan hastalar, metabolik hastalığı olanlar, kanser tanısı almış hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliği olan hastalar, oto-immun hastalığı olan hastalar, enfeksiyonu olan hastalar, başka bir hematolojik hastalığı olan hastalar, kanama diyatezi olan hastalar, gebeliği olan kadınlar ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

ET grubunda çalışmaya alınmayan 27 ET hastasının özellikleri; yaş grubunun uygun olmaması (2 kişi), hipertansiyon varlığı (3 kişi), diyabet varlığı (4 kişi), hipotiroidi varlığı (3 kişi), kanser tanısı (2 kişi), kronik böbrek yetmezliği varlığı (3 kişi), oto-immun hastalık varlığı (4 kişi), başka bir hematolojik hastalık varlığı (5) ve gebelik durumu (1 kişi) şeklinde değerlendirildi. DEA-RT grubunda çalışmaya alınmayan DEA-RT tanısı konmuş 11 hastanın özellikleri; yaş grubunun uygun olmaması (4 kişi), hipertansiyon varlığı (1 kişi), diyabet varlığı (2 kişi), hipotiroidi varlığı (2 kişi) ve gebelik durumu (2 kişi) şeklinde değerlendirildi

3.3. Örneklerin Toplanması

Çalışma gruplarına dahil edilen kişilerden plazma ve serum elde etmek amacıyla 12 saatlik açlığı takiben, hasta kan alma sandalyesinde oturur pozisyonda iken ön koldan venöz damardan sırasıyla sitratlı tüp, antikoagülan içeren hemogram tüpü (EDTA'lı tüp), ve antikoagülan içermeyen kuru tüpe kan alımı Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Hemogram ve biyokimyasal testler rutin olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yapıldı. Alınan kan örneklerinden antikoagülan içeren 2 adet hemogram tüpü İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı'na uygun koşullar altında ulaştırıldı (229). Antikoagülan içeren hemogram tüpleri 3.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek kanın şekilli elemanlarının (eritrosit, lökosit ve trombosit) plazmadan ayrılmaları sağlandı. Plazma viskozitesi ölçümü aynı gün oda sıcaklığında yapıldı. Geri kalan plazma örnekleri ise polipropilen kapaklı tüpler içine alınarak -80°C derin dondurucuda ölçüme kadar saklandı.

3.4. Örneklerde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler

Çalışma gruplarımız dahilindeki bireylerde ölçümü yapılan biyokimyasal parametreler şu şekilde sıralanabilir: CRP, ESR, açlık kan şekeri, HbA1C, kreatinin, üre, kan üre azotu (BUN), ürik asit, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), LDH, gama glutamil transferaz (GGT), amilaz, lipaz, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH), sodyum (Na), K, Ca, klor (Cl), fosfor (P), Vitamin D, PT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), INR, protrombin zamanı aktivitesi, TKol, LDL, HDL, VLDL, TG, hemogram (lökosit, Hgb,

Hct, eritrosit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit, MPV, PDW), fibrinojen, Fe, ferritin, TDBK, Vitamin B12, folik asit.

3.5. Kullanılan Kitler, Cihazlar ve Sarf Malzemeleri

3.5.1. Kitler

- Human NOS ELISA Kit (Catalogue No: 201-12-0925; SunRed Biotechnology Company)
- Human ADMA ELISA Kit (Catalogue No: 201-12-1888; SunRed Biotechnology Company)
- Human VCAM-1 Platinum ELISA Kit (BMS 232 / BMS232TEN; Affymetrix eBioscience)
- Human ICAM-1 Platinum ELISA Kit (BMS 201 / BMS 201 TEN; Affymetrix eBioscience)

3.5.2. Cihazlar

- Buzdolabı (2 - 8°C; Arçelik)
- Deiyonize Su Cihazı (NS104; Nüve)
- Derin Dondurucu (-20°C, UCF 410 SSL)
- Derin Dondurucu (-80°C, Direct Freeze DF 490; Nüve)
- İnkübatör (Heraeus W.C. Heraeus Gmbh, Hanau, Germany)
- Mini Çalkalayıcı (PSU-2T Mini Shaker; BIOSAN)
- Mikroplaka Okuyucu (El_x 800; Bio-Tek Instruments. Inc.)
- Otomatik Mikroplaka Yıkayıcı (El_x 50; Bio-Tek Instruments. Inc.)
- Otomatik Pipet (200 - 1.000 µl ayarlanabilir hacim; DragonLab)
- Otomatik Pipet (10 - 200 µl ayarlanabilir hacim; DragonLab)
- Otomatik Pipet (0.5 - 10 µl ayarlanabilir hacim; DragonLab)
- Santrifüj Cihazı (M815 M Laboratory Centrifuge, Electro-mag)
- Viskozimetre (Harkness Kapiller Viskozimetresi; Coulter Elektronik LTD)

- Vorteks (VTX-3000L, Mixer UZUSIO; Harmony, LMS Laboratory&Medical Supplies)

3.5.3. Sarf Malzemeleri

- Deney Tüpü (15 ml, polipropilen; NEST)
- Enjektörler (2 ml, 5 ml, 10 ml; SET inject)
- Eppendorf Tüpleri (1,5 ml; Labosel)
- Falkon Tüp (50 ml, CFT-011-500; JET BIOFIL)
- Kurutma Kağıdı (40x40 cm)
- Mezür (100 ml, 500 ml, 1.000 ml; ISOLAB)
- Parafilm (PM-996, 4 IN.x125 FT.; Pechiney Plastic Packaging)
- Pipet Uçları (Beyaz, sarı, mavi; Labosel)
- Distile Su

3.6. Yöntemler

3.6.1. Plazma Viskozite Ölçümü

Plazma viskozite ölçümü hastadan kan örneğinin alındığı aynı gün yapıldı. EDTA'lı hemogram tüplerine alınan tam kan örnekleri, 3000 rpm devirde 15 dakika santrifüj edilerek kan hücrelerinin plazmadan ayrılması sağlandı. Elde edilen plazma bekletilmeden plazma viskozite ölçümü için kullanıldı. Plazma viskozitesi ölçümü Harkness Kapiller Viskozimetresi (Coulter Elektronik LTD) kullanılarak yapıldı (Şekil 3-1). Her plazma örneğinin ölçümü 3 kez tekrarlanarak ortalaması alındı.

3.6.1.1. Prensip

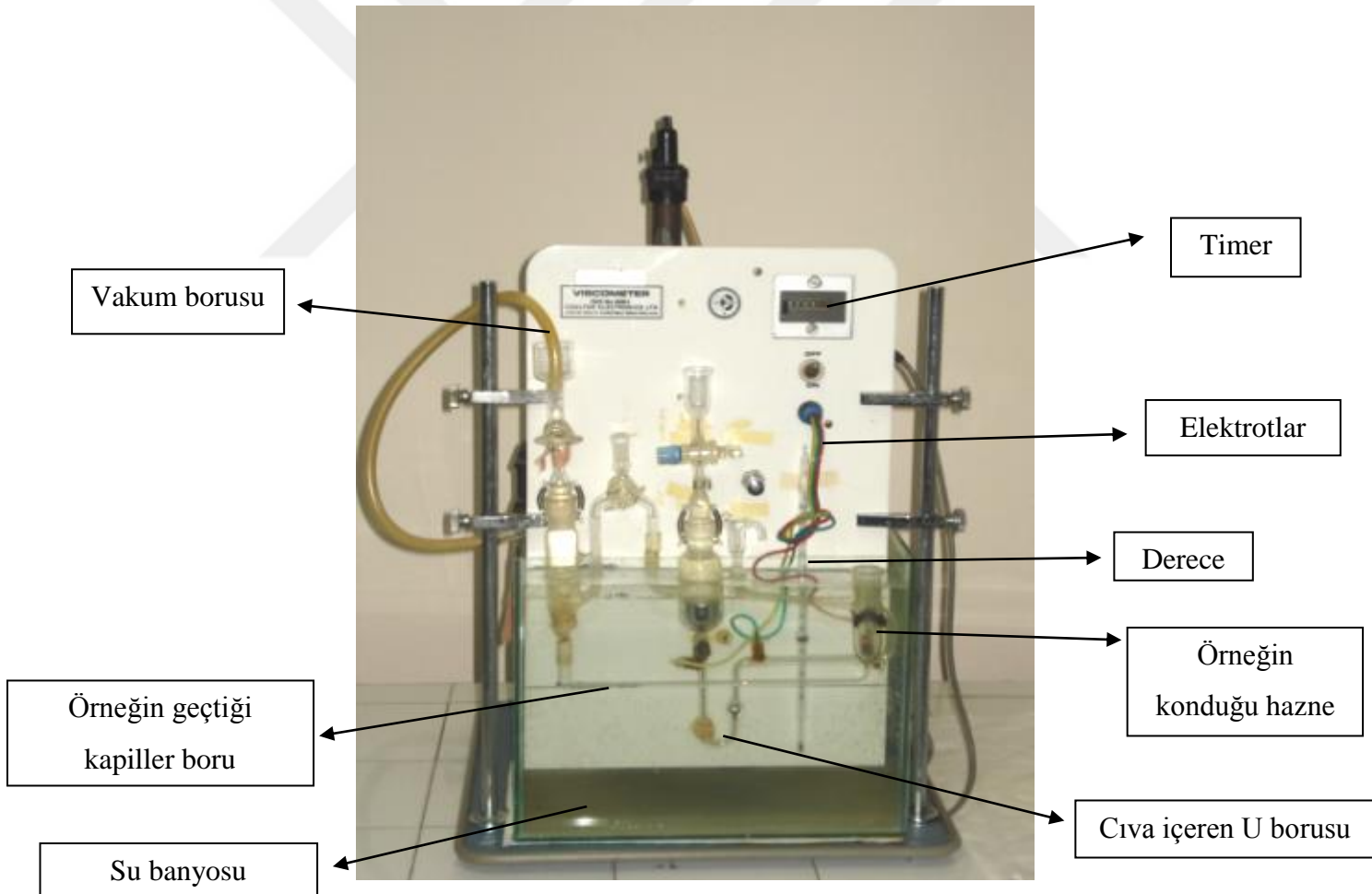
Harkness Kapiller Viskozimetresi cam kısımlar, motor, elektrodlar (start ve stop), vakum pompası, ısıtıcı, su banyosu ve atık kutusundan oluşan bir cihazdır. Cam kısımlar (borular, hazneler ve musluklar) dikey bir düzlem üzerine monte edilmiş olup, kapiller ve manometre bölümleri sabit ısıda (37°C) tutulmak üzere su banyosu içinde bulunmaktadır. 'Start' ve 'stop' elektrotlarının bağlı olduğu 'timer' elektrik düzeneğine bağlıdır. Cihazda cıva seviyesini yükseltmek üzere bağlanmış olan vakum pompası, musluklar yardımıyla aktif hale getirilmektedir.

Harkness Kapiller Viskozimetresi kullanılarak vücut sıvılarının viskoziteleri, kayma hızına bağımlı olarak karşılaştırılır. Kayma hızı, uygulanan basınca, kapiller borunun uzunluğuna ve kapiller borunun genişliğine bağlıdır.

Harkness Kapiller Viskozimetresi kullanılarak tayin edilen vücut sıvılarının viskoziteleri, mPa.s veya cP birimi ile ifade edilir.

3.6.1.2. Kullanılan Cihaz / Gereçler

- Harkness Kapiller Viskozimetresi
- Beher
- Enjektör
- Distile su



Şekil 3-1: Harkness kapiller viskozimetresi.

3.6.1.3. İşlem

Harkness Kapiller Viskozimetre cihazı ve ısıtıcı sistem açıldıktan sonra su banyosu sıcaklığının 37°C'ye kadar ısınarak sabitlenmesi beklendi. Vakum pompasıyla bağlantıyı sağlayacak olan musluk açık konuma çevrilerek cıva seviyesi başlangıç elektrotunun gerisine çekildi. Örnek haznesine 1 mL distile su konarak 3 kez ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Takiben ölçümü yapılacak plazma örneğinden alınan 1 mL plazma, örnek haznesine konarak plazma viskozite ölçümü yapıldı.

3.6.1.4. Hesaplama

$$\eta_0 = \eta_{su} (t_0 / t_{su})$$

η_0 : Örnek sıvısının 37°C'de viskozite katsayısı

η_s : Saf suyun 37°C 'de viskozite katsayısı; 0,693 mPa.s

t_0 : Örnek sıvının kapiller cam borudan geçiş süresi

t_s : Saf suyun kapiller cam borudan geçiş süresi

3.6.2. Plazma Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Düzeylerinin Ölçümü

Plazma NOS ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ticari olarak temin edilen kit (Human NOS ELISA Kit, Catalogue No: 201-12-0925, Shangai) prosedürüne uygun olarak spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

Plazma NOS tayini öncesinde -80°C'de polipropilen kapaklı Eppendorf tüplerde saklanan plazma örnekleri derin dondurucudan çıkarılarak, ilk olarak -20°C derin dondurucuda 2 saat bekletildi. Takiben 2 - 8°C sıcaklığa ayarlanmış olan buzdolabında 2 saat tutulduktan sonra oda sıcaklığına (25°C) çıkarıldı. Plazma örnekleri, çökelmeleri önlemek amacıyla soğutmalı santrifüjde 3.000 rpm'de santrifüj edildi.

3.6.2.1. Prensip

Human NOS ELISA kit ile insan serum, plazma ve diğer doku sıvılarında çift-antikor sandviç yöntemi enzim-bağlı immün test (enzim ilintili immün test) kullanılarak NOS ölçümü yapılır. Mikroplakada bulunan kuyucuklar, insan NOS monoklonal antikor

ile kaplanmıştır. Biotinle işaretlenmiş olan ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş olan NOS antikorları ile immün kompleks oluşturulur. 37°C’de 1 saatlik inkübasyonu takiben yıkama basamağı ile Streptavidin-HRP bağlantısı açılır. Kromojen solüsyonların eklenmesiyle renk değişimi olur. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra kuyucukların rengi sarıya döner. Son olarak absorbans 450 nm’de okunur. Kullanılan 5 adet standartla (Std 1:10; Std 2: 20; Std 3: 40; Std 4: 80 ve Std 5: 160 ng/mL) uyumlu olarak standart grafiği elde edilir. Örneklere ait plazma NOS konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplanır.

NOS kitinin ölçüm hassasiyeti 1 - 300 ng/mL’dir.

3.6.2.2. Ayıraçların Hazırlanması

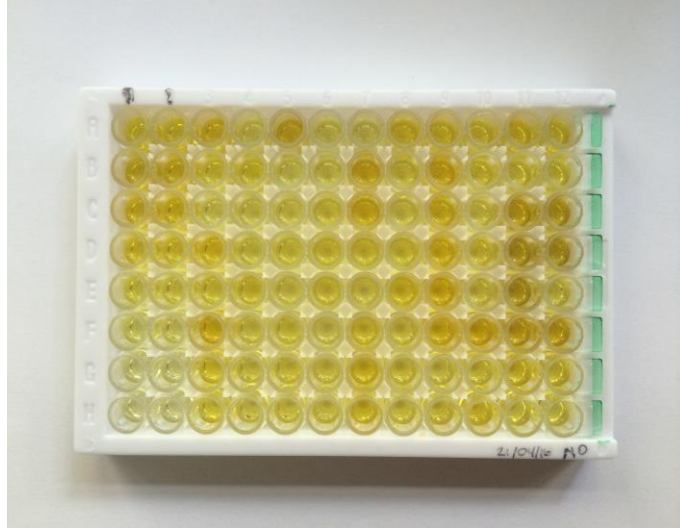
Ölçüm anına kadar 2 - 8°C buzdolabında saklanan tüm ayıraçlar, oda sıcaklığına (25°C) getirildi. 5 adet Eppendorf tüpe numarandırıldıktan sonra, 5 nolu Eppendorf tüpüne orijinal standart ve 120 µL standart sulandırıcı kondu. Diğer Eppendorf tüpleri ise Tablo 3-1’deki hazırlık işlemine göre seri olarak seyreltildi.

Tablo 3-1: Plazma NOS tayini için kullanılan standartlar.

Standart No	Konsantrasyon	Hazırlama İşlemi
Standart No.5	160 ng/mL	20 µL Orijinal Standart + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.4	80 ng/mL	120 µL Standart No.5 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.3	40 ng/mL	120 µL Standart No.4 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.2	20 ng/mL	120 µL Standart No.3 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.1	10 ng/mL	120 µL Standart No.2 + 120 µL Standart Sulandırıcı

3.6.2.3. Testin Yapılışı

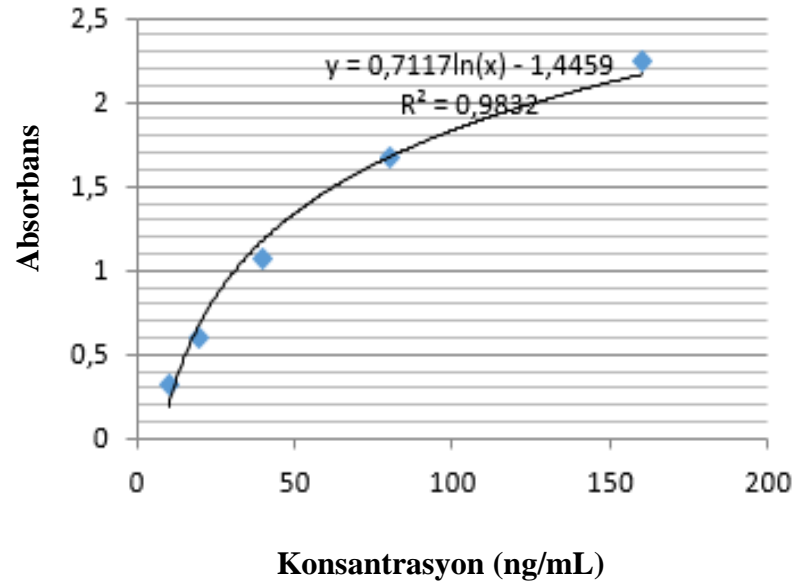
Kör ve standart kuyucuklar çift olarak çalışıldı. Test kuyucuklarında örnek plazma üzerine NOS antikoru ve konjugat ayraç pipetlendi. Etüvde 1 saat inkübasyonunu takiben plaka otomatik ELISA yıkayıcı ile yıkandı. Plakadaki her kuyucuğa renklendirme çözeltisi ilave edilerek tekrar 10 dakika süresince etüve konuldu. Durdurma solüsyonunun ilavesiyle Otomatik ELISA Okuyucuda 450 nm’lik dalga boyunda okutuldu (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: Çalışmamızda kullanılan NOS kiti.

3.6.2.4. Hesaplama

Standart solüsyonlar X eksenine, standartlara ait absorbanlar Y eksenine yerleştirilerek 4 parametrelili lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örnek konsantrasyonları standart eğriden hesaplandı. Plazma NOS konsantrasyonu ng/mL olarak verildi (Şekil 3-3).



Şekil 3-3: Plazma NOS standart grafiği.

3.6.3. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) Tayini

Plazma ADMA ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ticari olarak temin edilen kit (Human ADMA ELISA Kit, Catalogue No: 201-12-1888, Shanghai) prosedürüne uygun olarak spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

Plazma ADMA tayini öncesinde -80°C 'de polipropilen kapaklı Eppendorf tüplerde saklanan plazma örnekleri derin dondurucudan çıkarılarak, ilk olarak -20°C derin dondurucuda 2 saat bekletildi. Takiben $2 - 8^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa ayarlanmış olan buzdolabında 2 saat tutulduktan sonra oda sıcaklığına (25°C) çıkarıldı. Plazma örnekleri, çökelmeleri önlemek amacıyla soğutmalı santrifüjde 3.000 rpm 'de santrifüj edildi.

3.6.3.1. Prensip

Human ADMA ELISA kit ile insan serum, plazma ve diğer doku sıvılarında çift-antikor sandviç yöntemi enzim-bağlı immün test (enzim ilintili immün test) kullanılarak ADMA ölçümü yapılır. Mikroplakada bulunan kuyucuklar, insan ADMA monoklonal antikor ile kaplanmıştır. Biotinle işaretlenmiş olan ve Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş olan ADMA antikorları ile immün kompleks oluşturulur. 37°C 'de 1 saatlik inkübasyonu takiben yıkama basamağı ile Streptavidin-HRP bağlantısı açılır. Kromojen solüsyonların eklenmesiyle renk değişimi olur. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra kuyucukların rengi sarıya döner. Son olarak absorbans 450 nm 'de okunur. Kullanılan 5 adet standardla (Std 1: 0,15; Std 2: 0,3; Std 3: 0,6; Std 4: 1,2 ve Std 5: 2,4 nmol/mL) uyumlu olarak standart grafiği elde edilir. Örneklere ait plazma ADMA konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplanır.

ADMA kitinin ölçüm hassasiyeti $0,015 - 4\text{ nmol/mL}$ 'dir.

3.6.3.2. Ayraçların Hazırlanması

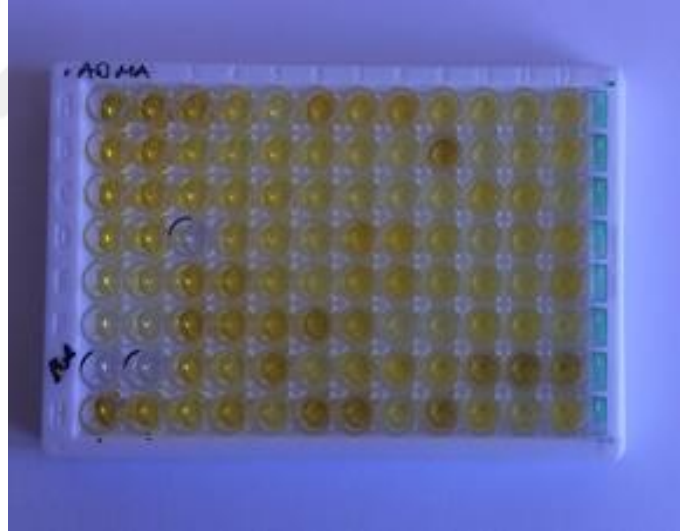
Ölçüm anına kadar $2 - 8^{\circ}\text{C}$ buzdolabında saklanan tüm ayraçlar, oda sıcaklığına (25°C) getirildi. 5 adet Eppendorf tüpe numarandırıldıktan sonra, 5 nolu Eppendorf tüpüne orijinal standart ve $120\text{ }\mu\text{L}$ standart sulandırıcı kondu. Diğer Eppendorf tüpleri ise Tablo 3-2'deki hazırlık işlemine göre seri olarak seyreltilti.

Tablo 3-2: Plazma ADMA tayini için kullanılan standartlar.

Standart No	Konsantrasyon	Hazırlama İşlemi
Standart No.5	2,4 nmol/mL	120 µL Orijinal Standart + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.4	1,2 nmol/mL	120 µL Standart No.5 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.3	0,6 nmol/mL	120 µL Standart No.4 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.2	0,3 nmol/mL	120 µL Standart No.3 + 120 µL Standart Sulandırıcı
Standart No.1	0,15 nmol/mL	120 µL Standart No.2 + 120 µL Standart Sulandırıcı

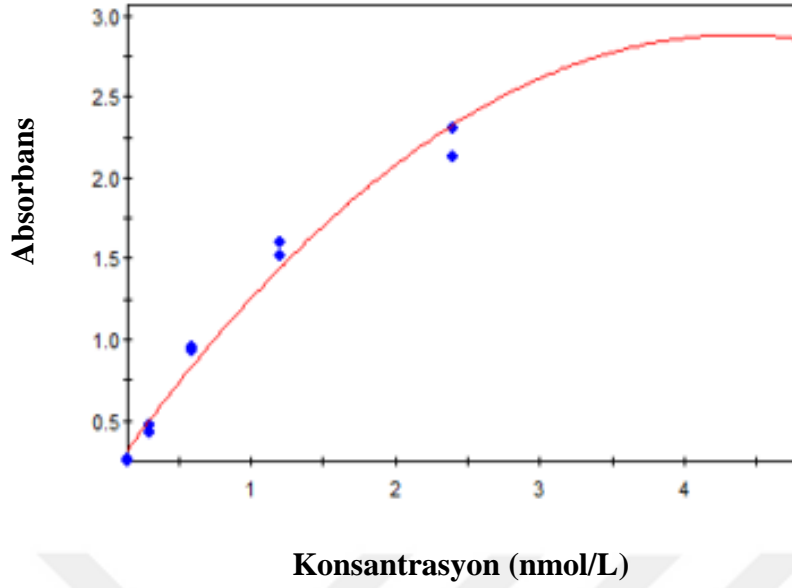
3.6.3.3. Testin Yapılışı

Kör ve standart kuyucuklar çift olarak çalışıldı. Test kuyucuklarında örnek plazma üzerine ADMA antikoru ve konjugat ayracı pipetlendi. Etüvde 1 saat inkübasyonunu takiben plaka otomatik ELISA yıkayıcı ile yıkandı. Plakadaki her kuyucuğa renklendirme çözeltisi ilave edilerek tekrar 10 dakika süresince etüve konuldu. Durdurma solüsyonunun ilavesiyle Otomatik ELISA Okuyucuda 450 nm'lik dalga boyunda okutuldu (Şekil 3-4).

**Şekil 3-4:** Çalışmamızda kullanılan ADMA kiti.

3.6.3.4. Hesaplama

Standart solüsyonlar X eksenine, standartlara ait absorbanlar Y eksenine yerleştirilerek 4 parametrelili lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örnek konsantrasyonları standart eğriden hesaplandı. Plazma ADMA konsantrasyonu nmol/mL olarak verildi (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: Plazma ADMA standart grafiği.

3.6.4. Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) Tayini

Plazma VCAM-1 ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ticari olarak temin edilen kit (Human VCAM-1 Platinum ELISA Kit, Catalogue No: BMS 232, USA) prosedürüne uygun olarak spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

Plazma VCAM-1 tayini öncesinde -80°C 'de polipropilen kapaklı tüplerde saklanan plazma örnekleri derin dondurucudan çıkarılarak, ilk olarak -20°C derin dondurucuda 1 saat bekletildi. Takiben $2 - 8^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa ayarlanmış olan buzdolabında 1 saat tutulduktan sonra oda sıcaklığına (25°C) çıkarıldı. Plazma örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edildi.

3.6.4.1. Prensip

VCAM-1 ELISA kit ile insan serum, plazma ve diğer doku sıvılarında çift-antikor sandviç yöntemi enzim-bağlı immün test kullanılarak VCAM-1 ölçümü yapılır. Mikroplakada bulunan kuyucuklar, anti-human VCAM-1 antikor ile kaplanmıştır. Plazma veya diğer vücut sıvı örneğinde bulunan VCAM-1, kuyucuklarda kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Kuyucuklara biotinle konjuge anti-human VCAM-1 antikor ve Streptavidin-HRP eklenir. Biotinle konjuge anti-human VCAM-1 antikor, ilk antikor tarafından yakalanan insan VCAM-1'e bağlanır. Streptavidin-HRP ise biotinle

konjuge anti-human VCAM-1 antikoruna bağlanır. 37°C'de 2 saatlik inkübasyonu takiben yıkama basamağı ile Streptavidin-HRP bağlantısı açılır ve HRP ile reaktif olan tetrametil-benzidin substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. Plazmada bulunan VCAM-1 miktarıyla orantılı olarak renkli bir ürün oluşur. Kuyucuklara fosforik asit eklenmesiyle reaksiyon durdurulur ve absorbands 450 nm'de okunur. Kullanılan 6 adet standartla (Std 1:100; Std 2: 50; Std 3: 25; Std 4: 12,5; Std 5: 6,3 ve Std 6: 3,1 ng/mL) uyumlu olarak standart grafiği elde edilir. Örneklere ait VCAM-1 konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplanır.

VCAM-1 kitinin ölçüm hassasiyeti 297,1 – 1563,3 ng/mL'dir.

3.6.4.2. Ayıraçların Hazırlanması

Ölçüm anına kadar 2 - 8°C buzdolabında saklanan tüm ayıraçlar, oda sıcaklığına (25°C) getirildi. 6 adet Eppendorf tüpe numarandırıldıktan sonra, 6 nolu Eppendorf tüpüne orijinal standart ve 120 µL standart sulandırıcı kondu. Diğer Eppendorf tüpleri ise Tablo 3-3'teki hazırlık işlemine göre seri olarak seyreltildi.

Tablo 3-3: Plazma VCAM-1 tayini için kullanılan standartlar.

Standart No	Konsantrasyon	Hazırlama İşlemi
Standart No.1	100 ng/ml	225 µL Orijinal Standart + 225 µL Tampon Çözelti
Standart No.2	50 ng/ml	225 µL Standart No.6 + 225 µL Tampon Çözelti
Standart No.3	25 ng/ml	225 µL Standart No.5 + 225 µL Tampon Çözelti
Standart No.4	12,5 ng/ml	225 µL Standart No.4 + 225 µL Tampon Çözelti
Standart No.5	6,3 ng/ml	225 µL Standart No.3 + 225 µL Tampon Çözelti
Standart No.6	3,1 ng/ml	225 µL Standart No.2 + 225 µL Tampon Çözelti

3.6.4.3. Testin Yapılışı

Teste başlamadan önce plazma örnekleri tampon çözelti ile 1:50 oranında seyreltildi. VCAM-1 monoklonal antikoruyla kaplı 96 kuyucuklu plaka, yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı. Kör ve standart ve kontrol kuyucukları çift olarak çalışıldı. Kör kuyucuklara tampon çözelti, test kuyucuklarına ise daha önce seyreltilmiş olan örnekler pipetlendi. Tüm kuyucuklara konjugat ayraç pipetlenerek, plakanın üzeri örtüldükten sonra oda sıcaklığında (18 - 25°C) 400 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcı üzerine konarak 2 saat inkübe edildi. Plaka Otomatik ELISA yıkayıcı kullanılarak yıkandıktan sonra tüm kuyucuklara substrat solüsyonu eklendi. Plakanın üzeri örtüldükten sonra oda

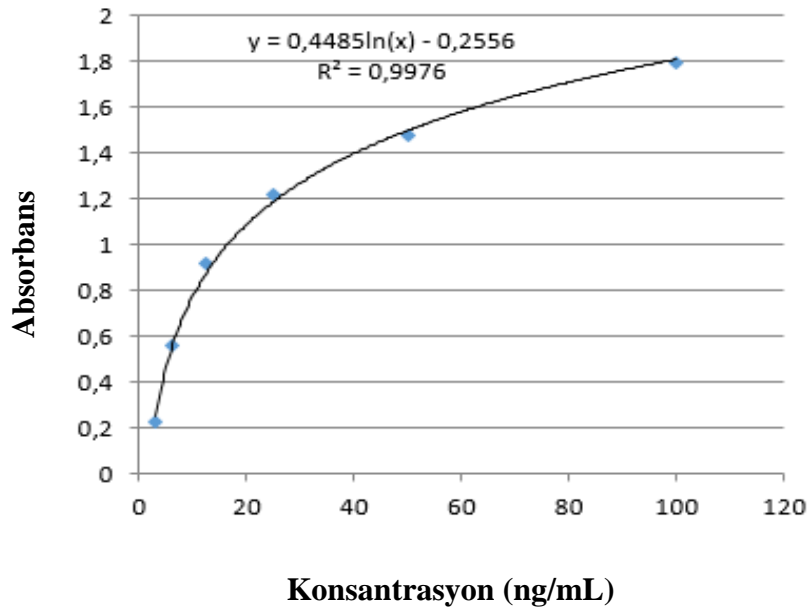
sıcaklığında (18 - 25°C) karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 µL durdurma çözeltisi pipetlenmesinden sonra Otomatik ELISA Okuyucuda 450 nm'lik dalgaboyunda okuma yapıldı (Şekil 3-6).



Şekil 3-6: Çalışmamızda kullanılan VCAM-1 kiti.

3.6.4.4. Hesaplama

Standart solüsyonlar X eksenine, standartlara ait absorbanlar Y eksenine yerleştirilerek 4 parametrelili lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örnek konsantrasyonları standart eğriden hesaplandı. Plazma VCAM konsantrasyonu ng/mL olarak verildi (Şekil 3-7).



Şekil 3-7: Plazma VCAM-1 standart grafiği.

3.6.5. İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) Tayini

Plazma ICAM-1 ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ticari olarak temin edilen kit (Human VCAM-1 Platinum ELISA Kit, Catalogue No: BMS 201, USA) prosedürüne uygun olarak spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

Plazma ICAM-1 tayini öncesinde -80°C’de polipropilen kapaklı tüplerde saklanan plazma örnekleri derin dondurucudan çıkarılarak, ilk olarak -20°C derin dondurucuda 1 saat bekletildi. Takiben 2 - 8°C sıcaklığa ayarlanmış olan buzdolabında 1 saat tutulduktan sonra oda sıcaklığına (25°C) çıkarıldı. Plazma örnekleri 3.000 rpm’de santrifüj edildi.

3.6.5.1. Prensip

ICAM-1 ELISA kit ile insan serum, plazma ve diğer doku sıvılarında çift-antikor sandviç yöntemi enzim-bağlı immün test (enzim ilintili immün test) kullanılarak ICAM-1 ölçümü yapılır. Mikroplakada bulunan kuyucuklar, anti-human ICAM-1 antikor ile kaplanmıştır. Plazma veya diğer vücut sıvı örneğinde bulunan ICAM-1, kuyucuklarda kaplanmış olan antikorlara bağlanır. Kuyucuklara biotinle konjuge anti-human ICAM-1 antikor ve Streptavidin-HRP eklenir. HRP ile konjuge anti-human ICAM-1 antikor, ilk antikor tarafından yakalanan insan ICAM-1’e bağlanır. 37°C’de 2 saatlik inkübasyonu takiben yıkama basamağı ile HRP bağlantısı açılır ve HRP ile reaktif olan tetrametil-benzidin substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. Plazmada bulunan ICAM-1 miktarıyla orantılı olarak renkli bir ürün oluşur. Kuyucuklara fosforik asit eklenmesiyle reaksiyon durdurulur ve absorban 450 nm’de okunur. Kullanılan 5 adet standardla (Std 1:100; Std 2: 50; Std 3: 25; Std 4: 12,5 ve Std 5: 6,3 ng/mL) uyumlu olarak standart grafiği elde edilir. Örneklere ait ICAM-1 konsantrasyonları standart eğrisinden hesaplanır.

ICAM-1 kitinin ölçüm hassasiyeti 249 - 966 ng/mL’dir.

3.6.5.2. Ayıraçların Hazırlanması

Ölçüm anına kadar 2 - 8°C buzdolabında saklanan tüm ayıraçlar, oda sıcaklığına (25°C) getirildi. 4 adet Eppendorf tüpe numarandırıldıktan sonra, 2 nolu Eppendorf tüpüne orijinal standart kondu. Diğer Eppendorf tüpleri ise Tablo 3-4’deki hazırlık işlemine göre standart sulandırıcı kullanılarak seri olarak seyreltildi.

Tablo 3-4: Plazma ICAM-1 tayini için kullanılan standartlar.

Standart No	Konsantrasyon	Hazırlama İşlemi
Standart No.1	100 ng/ml	500 µL Orijinal Standart
Standart No.2	50 ng/ml	225 µL Standart No.1 + 225 µL Örnek Sulandırıcı
Standart No.3	25 ng/ml	225 µL Standart No.2 + 225 µL Örnek Sulandırıcı
Standart No.4	12,5 ng/ml	225 µL Standart No.3 + 225 µL Örnek Sulandırıcı
Standart No.5	6,3 ng/ml	225 µL Standart No.4 + 225 µL Örnek Sulandırıcı

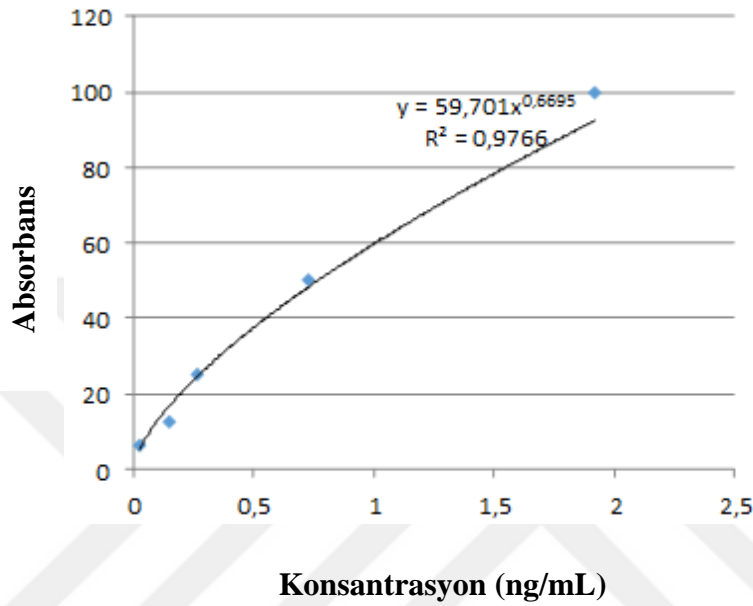
3.6.5.3. Testin Yapılışı

ICAM-1 monoklonal antikoruyla kaplı 96 kuyucuklu plaka, yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı. Kör, standart, kontrol kuyucukları çift olarak pipetlendi. Kör kuyucuklara örnek sulandırıcı, test kuyucuklarına örnek sulandırıcı ve takiben plazma örnekleri pipetlendi. Tüm kuyucuklara konjugat ayracı pipetlendikten sonra, plakanın üzeri örtüldükten sonra oda sıcaklığında (25°C) karanlık ortamda 1 saat inkübe edildi. Tüm kuyucuklara substrat solüsyonu pipetlenerek, plakanın üzeri örtüldükten sonra oda sıcaklığında (25°C) karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 µL durdurma çözeltisi pipetlenmesinden sonra Otomatik ELISA Okuyucuda 450 nm'lik dalgaboyunda okuma yapıldı (Şekil 3-8).

**Şekil 3-8:** Çalışmamızda kullanılan ICAM-1 kiti.

3.6.5.4. Hesaplama

Standart solüsyonlar X eksenine, standartlara ait absorbanlar Y eksenine yerleştirilerek 4 parametrelilik lojistik fonksiyon eğrisi çizildi. Örnek konsantrasyonları standart eğriden hesaplandı. Plazma ICAM konsantrasyonu ng/mL olarak verildi (Şekil 3-9).



Şekil 3-9: Plazma ICAM-1 standart grafiği.

3.6.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak güç analizi değerlendirmesi yapılarak, çalışma gruplarının kişi sayısı ve yaş dağılımı özellikleri belirlendi. Yapılan güç analizi sonucunda %95 güven ve %90 güç değerlerine ulaşıldı. Buna göre, çalışma gruplarının yaş aralığı 30-70 yaş olup, grupların 70'er kişiden oluşması gerektiği sonucuna varıldı.

Analizler sonunda elde edilen veriler, SPSS-17.0 (Statistical Package For Social Science) programı kullanılarak değerlendirildi. Grup dağılımının normallik denetlemesi Shapiro - Wilk Testi ile yapıldı. Dağılımın normal olduğu parametrelerde gruplar arası istatistiksel farkları ortaya çıkarmak üzere ANOVA kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Verilerin birbirleriyle olan korelasyonları Pearson'un korelasyon testi ile hesaplandı. p < 0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standard deviasyon (SD) olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

SK grubunun yaş ortalaması 29 ± 9 , DEA-RT grubunun yaş ortalaması 41 ± 13 ve ET grubunun yaş ortalaması 53 ± 14 olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımı açısından SK grubunda 27 kadın – 33 erkek, DEA-RT grubunda 49 kadın – 21 erkek ve ET grubunda 40 kadın – 30 erkek bulunmaktaydı. Çalışma grupları arasında vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) gibi demografik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı. SK, DEA-RT ve ET gruplarına ait VKİ sırasıyla; $26,63 \pm 4,35$; $25,85 \pm 4,73$ ve $26,08 \pm 3,56$ olarak belirlendi. SKB değerleri SK grubunda $127,47 \pm 15,00$; DEA-RT grubunda $115,52 \pm 11,00$ ve ET grubunda $126,00 \pm 17,00$ olarak ölçüldü. DKB değerleri ise SK grubunda $72,34 \pm 8,16$; DEA-RT grubunda $68,87 \pm 6,73$ ve ET grubunda $75,13 \pm 7,58$ olarak ölçüldü. Çalışma gruplarına ait demografik bulgular Tablo 4-1’de verildi.

Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik bulgular.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
Yaş (yıl)	29 ± 9	41 ± 13	53 ± 14
Cinsiyet (K/E)	27 / 33	49 / 21	40 / 30
VKİ (kg/m ²)	$26,63 \pm 4,35$	$25,85 \pm 4,73$	$26,08 \pm 3,56$
SKB (mmHg)	$127,47 \pm 15,00$	$115,52 \pm 11,00$	$126,00 \pm 17,00$
DKB (mmHg)	$72,34 \pm 8,00$	$68,87 \pm 6,00$	$75,13 \pm 7,50$

VKİ: Vücut kitle indeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarında lökosit değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. ET grubuna ait CRP değerleri DEA-RT ve SK grubuna ve DEA-RT grubuna ait CRP değeri SK grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Sedimentasyon hızı DEA-RT grubunda ET ve SK gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p < 0,05$ ve $p < 0,001$) (Tablo 4-2).

Serum glukoz değerleri ET ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. HbA1C ise ET grubunda DEA-RT ve SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 4-2).

Böbrek fonksiyon testleri ele alındığında, serum kreatinin değerleri ET ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Serum üre değerleri karşılaştırıldığında, ET grubu SK grubuna göre daha yüksek serum üre değerlerine sahipti ($p < 0,05$). BUN değeri SK grubunda DEA-RT grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,05$). Ürik asit değeri ise DEA-RT grubunda SK grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 4-2).

Serum AST değerleri karşılaştırıldığında, ET grubu ve SK grubu DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerlere sahipti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Serum ALT ise ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0,01$ ve $p < 0,001$). DEA-RT grubu serum ALP değeri açısından ET grubu ve SK grubuna göre daha istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Serum LDH değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre ve SK grubunda DEA-RT grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,001$). ET grubu ve DEA-RT grubu SK grubuna göre daha düşük GGT değerlerine sahipti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). ET grubunda ise serum GGT değeri DEA-RT grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,05$). Serum amilaz açısından ET grubu ve DEA-RT grubu SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlere sahipti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Serum lipaz değerleri ise ET grubunda ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). ET grubu DEA-RT grubuna göre daha düşük serum lipaz değerine sahipti ($p < 0,05$) (Tablo 4-2).

Serum total protein ve albumin değerleri ET grubu ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 4-2).

Serum total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri ET grubu ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 4-2).

Serum sT3 değeri ET grubunda ve SK grubunda DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Serum sT4 ve serum TSH değerleri açısından çalışma gruplarımız arasında farklılık saptanamadı (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Çalışma gruplarına ait biyokimyasal bulgular.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7,82 ± 1,42	7,51 ± 2,94	7,55 ± 2,62
CRP (mg/dL)	0,58 ± 0,24	0,69 ± 0,49 ^{a***}	0,80 ± 0,58 ^{a***,b***}
ESR (mm/saat)	9,59 ± 5,20	22,04 ± 18,20 ^{a***}	14,08 ± 11,63 ^{b*}
Glukoz (mg/dL)	88,81 ± 12,71	100,13 ± 23,54 ^{a***}	106,32 ± 26,32 ^{a***}
HbA1C (%)	6,02 ± 1,01	5,52 ± 0,65 ^{a***}	5,61 ± 0,78 ^{a***}
Kreatinin (mg/dL)	0,82 ± 0,28	0,67 ± 0,10 ^{a*}	0,79 ± 0,24 ^{b**}
Üre (mg/dL)	25,71 ± 6,48	26,65 ± 8,09	30,78 ± 11,76 ^{a*}
BUN (mg/dL)	14,28 ± 2,94	12,77 ± 3,87 ^{a*}	15,06 ± 7,06
Ürik asit (mg/dL)	5,2 ± 1,56	4,65 ± 1,14 ^{a*}	4,56 ± 1,50
AST (U/L)	20,09 ± 4,52	17,09 ± 8,09 ^{a***}	21,35 ± 6,59 ^{b***}
ALT (U/L)	13,90 ± 4,52	15,69 ± 7,87	18,71 ± 9,53 ^{a***, b*}
ALP (U/L)	63,41 ± 14,48	84,51 ± 21,96 ^{a***}	67,93 ± 21,81 ^{b***}
LDH (U/L)	188,74 ± 18,43	179,44 ± 51,94 ^{a***}	232,06 ± 85,84 ^{a*, b***}
GGT (U/L)	53,83 ± 13,82	34,13 ± 16,86 ^{a***}	30,50 ± 21,37 ^{a***, b*}
Amilaz (U/L)	70,79 ± 16,28	61,96 ± 22,41	61,55 ± 28,08 ^{a***}
Lipaz (U/L)	55,56 ± 8,9	39,98 ± 18,02 ^{a***}	34,60 ± 11,64 ^{a***, b*}
Protein total (g/dL)	5,93 ± 0,73	7,33 ± 0,52 ^{a***}	7,18 ± 0,54 ^{a***}
Albumin (g/dL)	3,98 ± 0,40	4,47 ± 0,63 ^{a***}	4,37 ± 0,44 ^{a***}
Total bilirubin (mg/dL)	0,48 ± 0,25	0,34 ± 0,22 ^{a**}	0,39 ± 0,21 ^{b*}
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,18 ± 0,06	0,14 ± 0,09 ^{a***}	0,15 ± 0,08 ^{a***}
sT3 (nmol/L)	4,30 ± 0,69	3,46 ± 1,08 ^{a***}	4,05 ± 0,78 ^{b***}
sT4 (nmol/L)	14,30 ± 1,64	13,61 ± 2,10	14,14 ± 1,83
TSH (mIU/L)	2,05 ± 1,15	2,58 ± 1,60	2,24 ± 1,15

^a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; ^b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

APTT değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0,05; 0,001 ve p < 0,001). PT ve INR değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0,001; 0,01 ve p < 0,001). Protrombin zamanı aktivitesi ise ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p < 0,001 ve p < 0,001) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Çalışma gruplarımıza ait pıhtılaşma testleri bulguları.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
PT (saniye)	12,02 ± 0,90	12,97 ± 0,80 a***	15,13 ± 3,92 a**,b***
APTT (saniye)	25,11 ± 1,24	28,01 ± 3,16 a***	29,25 ± 3,80 a***,b*
INR	1,05 ± 0,22	0,94 ± 0,10 a***	1,17 ± 0,37 a**,b***
Protrombin Zamanı Aktivitesi (%)	92,59 ± 14,40	95,07 ± 8,38	83,38 ± 16,93 a***, b***

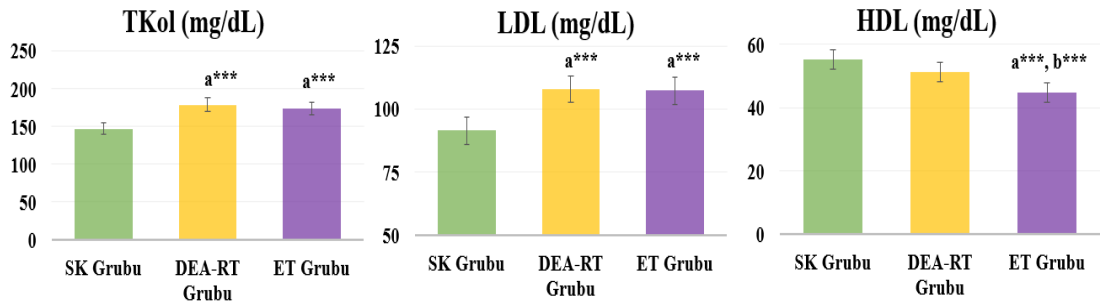
a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Serum TKol ve serum LDL değerleri ET grubunda ve SK grubunda DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p < 0,001 ve p < 0,001) (Şekil 4-1). ET grubu DEA-RT grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum VLDL değerlerine sahipti (p < 0,001) (Şekil 4-2). Serum TG değerleri ET grubunda SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı daha yüksekti (p < 0,001 ve p < 0,05) (Şekil 4-2). ET grubu, DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum HDL değerlerine sahipti (p < 0,001 ve p < 0,001) (Şekil 4-1) (Tablo 4-4).

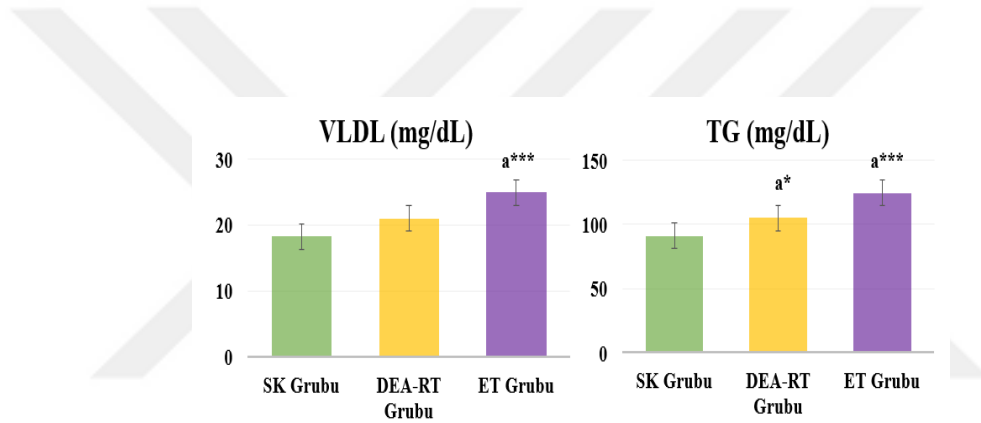
Tablo 4-4: Çalışma gruplarımıza ait lipid profili bulguları.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
TKol (mg/dL)	147,24 ± 24,55	178,56 ± 23,69 a***	173,66 ± 29,85 a***
LDL (mg/dL)	91,45 ± 23,54	107,80 ± 19,21 a***	107,31 ± 24,67 a***
VLDL (mg/dL)	18,27 ± 5,11	21,01 ± 6,65	24,96 ± 13,3 a***
HDL (mg/dL)	55,21 ± 8,61	51,25 ± 8,84	44,86 ± 10,78 a***,b***
TG (mg/dL)	91,33 ± 25,54	105,04 ± 33,25 a*	124,78 ± 66,50 a***

a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.



Şekil 4-1: Çalışma gruplarına ait TKol, LDL ve HDL değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-2: Çalışma gruplarına ait VLDL ve TG değerlerinin karşılaştırılması.

4.3. Hematolojik Bulgular

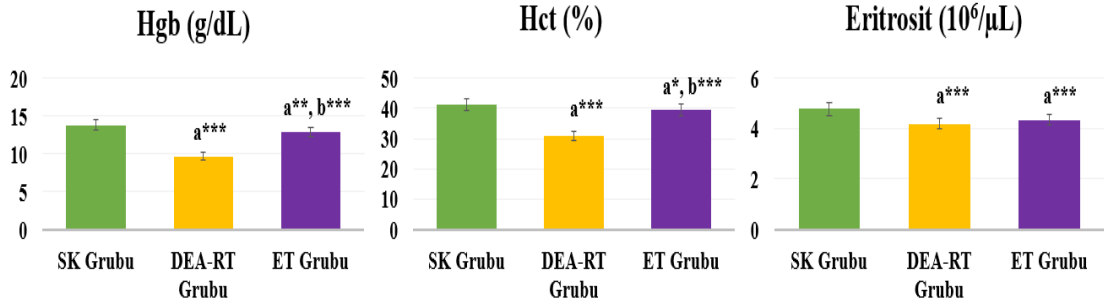
Hgb değerleri ET grubunda SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,01$; 0,001 ve 0,001) (Şekil 4-3). Hct değerleri DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna göre ve ET grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$; 0,05 ve $p < 0,001$) (Şekil 4-3). DEA-RT grubu eritrosit sayısı değerleri ET grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-3). MCV değerleri DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna ve ET grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,05$) (Şekil 4-4). DEA-RT grubu MCH değerleri ET grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-4). DEA-RT grubu MCHC değerleri

ise ET grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-4). Trombosit sayısı ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) (Şekil 4-5). ET grubunda MPV değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) (Şekil 4-5). PDW ise ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-5). RDW değerleri DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,01$) (Şekil 4-6). Son olarak fibrinojen değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-16) (Tablo 4-5).

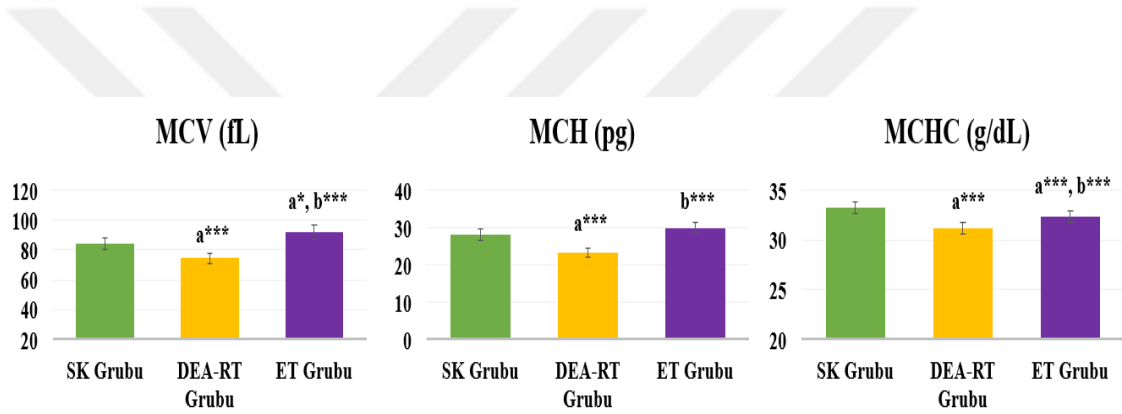
Tablo 4-5: Çalışma gruplarına ait hematolojik bulgular.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
Hgb (g/dL)	13,79 ± 1,23	9,66 ± 1,38 a***	12,83 ± 2,16 a**, b***
Hct (%)	41,26 ± 4,02	30,95 ± 3,49 a***	39,31 ± 5,85 a*, b***
Eritrosit ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,77 ± 0,50	4,18 ± 0,50 a***	4,34 ± 1,06 a***
MCV (fL)	84,22 ± 16,43	74,33 ± 8,56 a***	91,87 ± 15,91 a*, b***
MCH (pg)	28,07 ± 5,20	23,36 ± 3,72 a***	29,96 ± 6,31 b***
MCHC (g/dL)	33,21 ± 1,04	31,20 ± 1,79 a***	32,38 ± 1,72 a***, b***
RDW (%)	15,50 ± 7,91	18,49 ± 2,52	16,00 ± 3,48 a**, b***
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	239,69 ± 52,41	481,83 ± 70,92 a***	544,23 ± 202,25 a***, b*
MPV (fL)	8,65 ± 1,23	7,76 ± 1,41 a***	9,65 ± 0,98 a***, b***
PDW (fL)	14,23 ± 3,26	15,76 ± 3,38	11,59 ± 2,75 a***, b***
Fibrinojen (mg/dL)	281,98 ± 51,70	370,10 ± 77,89 a***	383,24 ± 93,15 b***

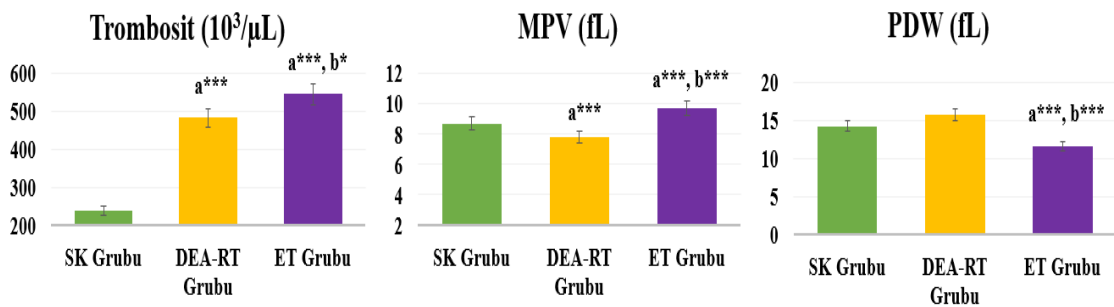
a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.



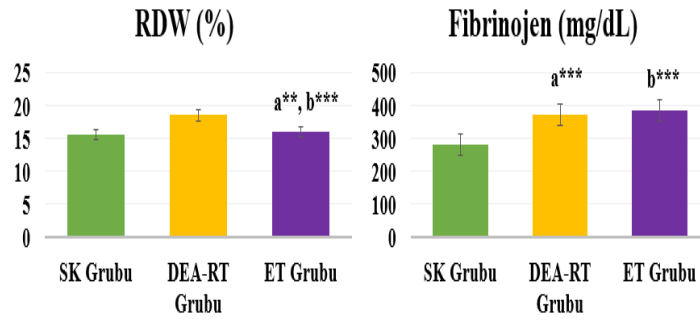
Şekil 4-3: Çalışma gruplarına ait Hgb, Hct ve eritrosit değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-4: Çalışma gruplarına ait MCV, MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-5: Çalışma gruplarına ait trombosit, MPV ve PDW değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-6: Çalışma gruplarına ait RDW ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması.

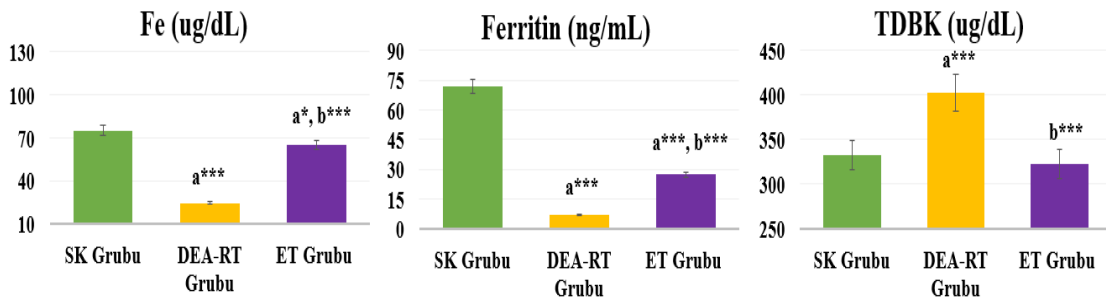
4.4. Fe, Ferritin, TDBK, Vitamin B12 ve Folik Asit Bulguları

Serum Fe değerleri DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna göre ve ET grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$; $p < 0,001$ ve $p < 0,05$) (Şekil 4-7). Serum ferritin değerleri ET grubunda DEA-RT grubuna göre; ET ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) (Şekil 4-7). TDBK DEA-RT grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$; $p < 0,001$) (Şekil 4-7). Serum Vitamin B12 değerleri DEA-RT grubunda ET grubuna ve SK grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$) (Şekil 4-8). Serum folik asit değerleri ise ET grubunda ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre ve ET grubunda DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$; $p < 0,001$ ve $p < 0,05$) (Şekil 4-8) (Tablo 4-6).

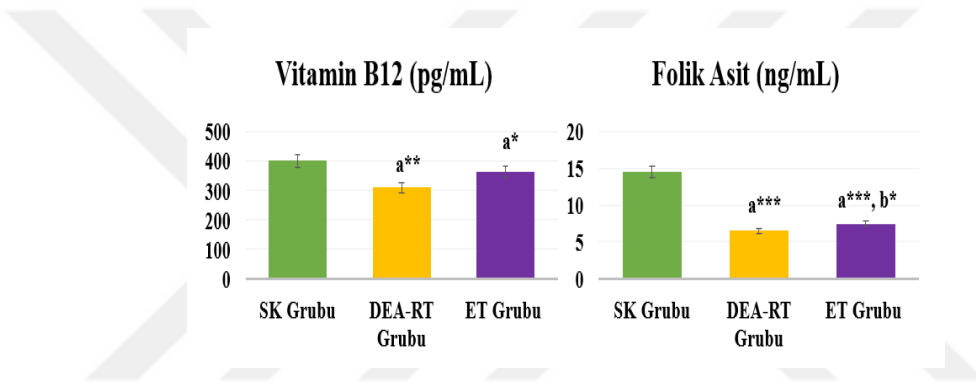
Tablo 4-6: Çalışma gruplarına ait Fe, ferritin, TDBK, Vitamin B12 ve folik asit bulguları.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
Fe (ug/dL)	75,21 ± 11,68	24,81 ± 14,59 a***	65,46 ± 26,27 a*, b***
Ferritin (ng/mL)	71,72 ± 20,02	7,04 ± 1,18 a***	27,40 ± 2,41 a***, b***
TDBK (ug/dL)	322,83 ± 42,43	402,76 ± 69,79 a***	332,64 ± 77,35 b***
Vitamin B12 (pg/mL)	399,23 ± 165,89	308,58 ± 122,31 a**	362,49 ± 115,78 a*
Folik asit (ng/mL)	14,46 ± 5,72	6,53 ± 3,29 a***	7,49 ± 3,63 a***, b*

a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.



Şekil 4-7: Çalışma gruplarına ait Fe, ferritin ve TDBK değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-8: Çalışma gruplarına ait Vitamin B12 ve folik asit değerlerinin karşılaştırılması.

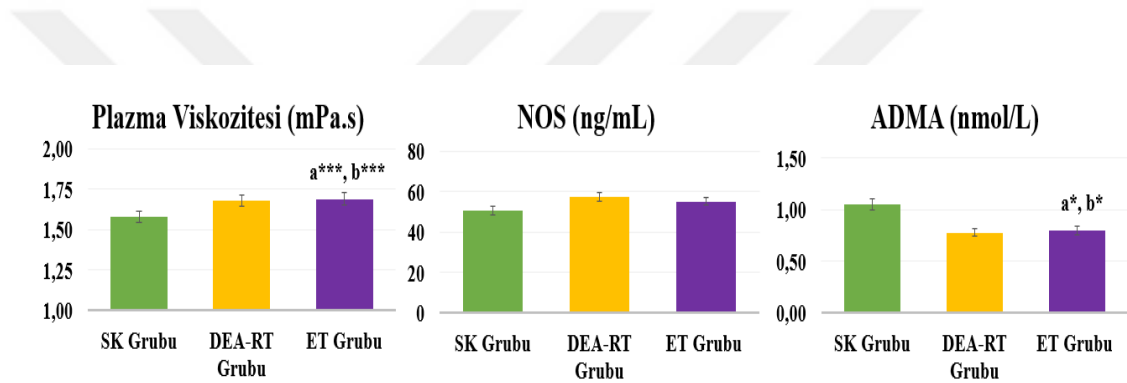
4.5. Plazma Viskozitesi ve Endotel Hasar Belirteçlerine Ait Bulgular

Plazma viskozitesi değerleri ET grubunda ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,0001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-9). NO değerleri açısından gruplar arası anlamlılık görülmedi (Şekil 4-9). Plazma ADMA değerleri ET grubunda ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$) (Şekil 4-9). ET grubunda ve DEA-RT grubunda SK grubunda plazma VCAM-1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,0001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 4-10). Plazma ICAM-1 ise ET grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$) (Şekil 4-10) (Tablo 4-7).

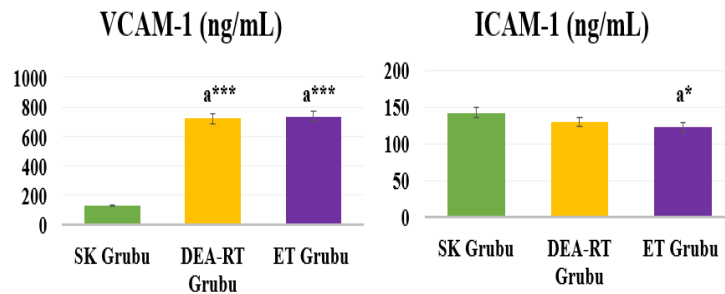
Tablo 4-7: Çalışma gruplarına ait plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçlerine ait bulgular.

PARAMETRE	SK GRUBU	DEA-RT GRUBU	ET GRUBU
Plazma Viskozitesi (mPa.s)	1,57 ± 0,11	1,69 ± 0,14	1,71 ± 0,16 ^{a***, b***}
NOS (ng/mL)	50,63 ± 28,73	57,51 ± 36,60	55,25 ± 39,51
ADMA (nmol/L)	1,05 ± 0,75	0,78 ± 0,52	0,80 ± 0,66 ^{a*, b*}
VCAM-1 (ng/mL)	130,75 ± 39,66	720,84 ± 520,98 ^{a***}	735,25 ± 576,01 ^{a***}
ICAM-1 (ng/mL)	142,56 ± 46,95	129,99 ± 65,53	123,03 ± 74,75 ^{a*}

^a: SK grubunun DEA-RT grubu ve ET grubu ile karşılaştırılması; ^b: ET grubunun DEA-RT grubu ile karşılaştırılması; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.



Şekil 4-9: Çalışma gruplarına ait plazma viskozitesi, NOS ve ADMA değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4-10: Çalışma gruplarına ait plazma VCAM-1 ve ICAM-1 değerlerinin karşılaştırılması.

4.6. Korelasyon

Çalışma gruplarımızın arasında analizi yapılan parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini incelemek ve değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon testi kullanılarak korelasyon analizleri yapıldı.

ET grubunda plazma viskozitesi ile serum total protein düzeyi ve MPV değeri arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla; $r = 0,462$; $p = 0,001$ ve $r = 0,238$; $p = 0,001$). Plazma ADMA düzeyi ile plazma VCAM-1 düzeyi arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0,367$, $p = 0,001$) gözlemlendi. Plazma NOS düzeyinin ise Hgb değerinin pozitif korelasyona ($r = 0,274$, $p = 0,014$) sahip olduğu bulundu. ESR değeri ile plazma VCAM-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r = 0,250$, $p = 0,023$) olduğu saptandı. Fibrinojen düzeyi ile serum HDL arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi ($r = -0,395$; $p = 0,001$). CRP değeri ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon (sırasıyla; $r = -0,370$, $p = 0,001$) bulunurken, CRP değeri ile ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r = 0,311$; $p = 0,003$) saptandı. Serum albumin düzeyi ile serum total protein düzeyi arasında pozitif korelasyona ($r = 0,484$, $p = 0,001$) olduğu belirlendi (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: ET grubuna ait parametrelerin korelasyonu.

Parametreler	r	p
Plazma viskozitesi * Total protein	0,462	0,001
Plazma viskozitesi * MPV	0,238	0,001
ADMA * VCAM-1	0,367	0,001
NOS * Hgb	0,274	0,014
ICAM-1 * ESR	0,250	0,023
Fibrinojen * HDL	- 0,395	0,001
CRP *Albumin	- 0,370	0,001
CRP * Ferritin	0,311	0,003
Albumin *Total protein	0,484	0,001

r: Korelasyon katsayısı; **p:** Anlamlılık.

DEA-RT grubunda serum albumin düzeyinin, serum total protein düzeyi ile pozitif korelasyona ($r = 0,604$, $p = 0,001$) sahip olduğu belirlendi. Plazma viskozitesi ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon ($r = 0,234$, $p = 0,049$) gözlemlendi. Plazma NOS düzeyi ise eritrosit sayısı ile negatif korelasyona ($r = -0,250$, $p = 0,049$) sahipti. Plazma

ADMA düzeyinin ile trombositlerle, nötrofillerle ve lenfositlerle pozitif korelasyona sahip olduğu (sırasıyla; $r = 0,250$, $p = 0,034$; $r = - 0,375$, $p = 0,044$; $r = - 0,267$, $p = 0,026$) saptandı. Plazma VCAM-1 düzeyi ile plazma ADMA düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi ($r = - 0,254$, $p = 0,032$). Plazma ICAM-1 düzeyi lökosit sayısı, trombosit sayısı ile pozitif korelasyona (sırasıyla; $r = 0,257$, $p = 0,030$ ve ($r = 0,246$, $p = 0,037$) ve serum HDL düzeyi ile negatif korelasyona ($r = - 0,261$, $p = 0,030$) sahipti (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: DEA-RT grubuna ait parametrelerin korelasyonu.

Parametreler	r	p
Albumin * Total protein	0,604	0,001
PV * Fibrinojen	0,234	0,049
NOS * Eritrosit	- 0,250	0,049
ADMA * Nötrofil	0,375	0,044
ADMA * Lenfosit	0,267	0,026
ADMA - VCAM-1	- 0,254	0,032
ICAM-1 * Lökosit	0,257	0,030
ICAM-1 * Trombosit	0,246	0,037
ICAM-1 * HDL	- 0,261	0,030

r: Korelasyon katsayısı; **p:** Anlamlılık.

SK grubunda serum CRP düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,244$; $p = 0,035$). Plazma viskozitesi plazma ICAM-1 düzeyi ve serum LDL, VLDL ve TG düzeyleri ile pozitif korelasyona (sırasıyla; $r = 0,344$, $p = 0,034$; $r = 0,367$, $p = 0,002$; $r = 0,374$, $p = 0,002$; $r = 0,374$, $p = 0,002$) sahipti. Plazma ICAM-1 düzeyi ile plazma NOS düzeyi arasında negatif korelasyon ($r = - 0,535$, $p = 0,022$) belirlendi. Plazma VCAM-1 ise trombosit sayısı ile pozitif korelasyona ($r = 0,362$, $p = 0,027$) sahipti. Plazma ICAM-1 düzeyi ile eritrosit sayısı, Hgb, Hct, RDW düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla; $r = 0,653$, $p = 0,001$; $r = 0,609$, $p = 0,001$; $r = 0,648$, $p = 0,001$; $r = 0,394$, $p = 0,016$) gözlemlenirken, plazma ICAM-1 düzeyi ile monosit sayısı arasında negatif korelasyon ($r = - 0,391$, $p = 0,030$) olduğu belirlendi (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: SK grubuna ait parametrelerin korelasyonu.

Parametreler	r	p
CRP * Lökosit	0,244	0,035
Plazma viskozitesi * ICAM-1	0,344	0,034
Plazma viskozitesi * LDL	0,367	0,002
Plazma viskozitesi * VLDL	0,374	0,002
Plazma viskozitesi * TG	0,374	0,002
NO * ICAM-1	- 0,535	0,022
VCAM-1 * Trombosit	0,362	0,027
ICAM-1 * Eritrosit	0,653	0,001
ICAM-1 * Hgb	0,609	0,001
ICAM-1 * Hct	0,648	0,001
ICAM-1 * RDW	0,394	0,016
ICAM-1 * Monosit	- 0,391	0,030

r: Korelasyon katsayısı; **p:** Anlamlılık.

5. TARTIŞMA

Trombositlerin sayısal değerlerindeki artış olarak tanımlanan trombositoz, genellikle tesadüfen yakalanan klinik bir tablodur (3,4,48,54). Nadir hastalıklar grubunda bulunan ET'un insidansı dünyada 0,000002 – 0,000025'dir. Türkiye'de ET insidansı henüz açıklanmamıştır, fakat geniş bir hasta grubunda trombositoz nedenleri arasındaki oranı Türkiye'de %1,6 olarak belirtilmiştir (3,4,35,50). Çalışma konumuzun temelini oluşturan trombositozu neden olan durumlar etyolojik olarak çok çeşitlidir (3,4,39).

Çalışmamızda trombositoz gruplarından birini klonal trombositozun alt grubunda yer alan ET hasta grubu oluşturmaktadır. ET, kazanılmış klonal miyeloproliferatif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,35,50). ET'da TPO'in kendi reseptörü olan c-Mpl'ye bağlanması ile TPO üretimini uyarılmaktadır. Bu yolak üzerinden uyarılan megakaryositler de dolaşımdaki trombositlerin sayıca artışına ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (4). Diğer trombositoz grubumuz ise DEA'ne bağlı RT tanısı almış DEA-RT grubu olarak tanımlanmıştır. DEA-RT'da sitokinler tarafından uyarılan TPO, megakaryosit üretimini dolayısıyla trombosit üretimini artırmaktadır (3,4).

DEA'ne bağlı DEA-RT grubunda etyolojik sebep tedavi edildiğinde ve/veya ortadan kalktığında trombosit sayısı normal düzeye dönebilmektedir. Ancak ET grubunda tedavi gereksinimi sürekli olduğundan, ET'da arteriyel ve venöz sistemde gelişebilecek tromboz, tromboemboli, kanama ve KVH'lara yatkınlık gibi komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından hayati öneme sahiptir (1,5,6). ET'da teşhis-tedavi sırasında ve sonrasında hastanın KVH risk faktörleri ile ilişkili çalışmalar yapılmasına rağmen, trombositoz ile ilişkilendirilmiş çalışmalar nadirdir. Her iki çalışma grubu trombositoz olarak değerlendirilmesine rağmen, KVH açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Literatür araştırılmasında trombositoz gruplarının KVH'lara yatkınlığını araştıran kan akış özelliklerinin incelenmesinde önemli bir yeri olan plazma viskozitesi ve akışın gerçekleştiği yer olan damar endotel duvarının ilişkisinin karşılaştırılması zemininde yapılandırılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız kalp, kan ve damarlardan oluşan kapalı sistem dahilinde plazma viskozitesi ile tanımlanabilen

kan akışı ve içinde bulunduğu damar sisteminin endotel hasar belirteçleri yönünden incelenmesi açısından ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma gruplarımızın KVH açısından risk grubu oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3,7,39,67,68). Kardiyovasküler sistem kalp, kan ve damarların oluşturduğu kapalı bir sistemden meydana gelen bir bütün olarak değerlendirilmektedir (96,97,99). Bu bütün içinde kan akış ve akış özelliklerinin belirlenmesi, bu yapının damar sistemi ile ilişkisinin ortaya konması KVH'nın temel sebebini açıklamasına yönelik bir araştırma alanıdır (9,31,149).

Kan akışını ifade eden temel fiziksel terim olan kan viskozitesini etkileyen faktörler damar – endotel yüzeyi açısından değerlendirildiğinde plazma ve plazma viskozitesinin önemli bir rolü vardır. Plazma, kanın şekilli elemanları ile damarın endotel yüzeyi arasındaki sürtünmeyi azaltarak, kayganlığı arttırarak ve aynı zamanda madde transferi için uygun bir ortam yaratarak endotel yüzeyi üzerinde koruyucu etki yaratmaktadır (10,113,93,163,176).

Plazmanın ilk etkileştiği yüzey olan endotel madde transferinin yanı sıra biyomekanik kuvvetlerle reseptör gibi davranır (11). Biyomekanik kuvvetlerin oluşturduğu etki biyokimyasal mekanizmalar aracılığıyla NO, ADMA, VCAM-1 ve ICAM-1 salınımına aracılık ederek fizyolojik kontrolü sağlama yönünde fonksiyon görmektedir (15,25,190).

Çalışma gruplarımızdan trombositoz grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında demografik veriler; açlık glukoz düzeyi; HbA1C değeri; böbrek fonksiyon testleri; serum total protein ve albumin düzeyi; serum total ve direkt bilirubin düzeyi; tiroid fonksiyon testleri; serum TKol, LDL, VLDL ve TG düzeyleri; lökosit ve eritrosit sayısı; plazma fibrinojen düzeyi; serum Vitamin B12 düzeyi; plazma viskozitesi ve plazma NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

ET grubunun trombosit değerleri ($544,23 \pm 202,25 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) ile DEA-RT grubunun trombosit değerleri ($481,83 \pm 70,92 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, ET grubundaki trombosit değerleri anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). Her iki grup SK grubu ile karşılaştırıldığında ise trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Bu değerler trombositoz çalışma gruplarını oluşturmak için oldukça önemliydi. ET grubuna

ait değerlerin WHO tarafından belirlenen 2016 Esansiyel Trombositoz Tanı Kriterleri'ne uygun olduğu tespit edildi (47,48). DEA-RT grubuna ait hastalarda ise DEA'nin yine WHO tarafından tanımlanmış laboratuvar bulgularıyla uyumlu olacak şekilde, Hct, MCV, MCH, MCHC, serum Fe, serum ferritin ve TDBK değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ve RDW değerleri anlamlı yüksek olarak belirlendi (71).

Tezimizin temel amaçlarından birini oluşturan plazma viskozitesi, plazmanın yapısındaki su, içerdiği makromoleküllerin (fibrinojen, albumin, globulinler, lipidler) yoğunluğundan ve yapısından etkilenmektedir (9,22,114,230). Plazma proteinlerinin plazma viskozitesi üzerine olan fiziko-kimyasal ve reolojik etkileri, plazma proteinlerinin konsantrasyonları, moleküler ağırlığı, rijiditesi ve asimetrik şekilleriyle ilişkilidir (9,92,163,176,246). Plazma proteinlerinden en önemlisi moleküler ağırlığı, asimetrik ve rijid yapısıyla fibrinojendir (119,116,231). Plazma viskozitesinin %22'sinden sorumlu olan fibrinojendeki artış KVH için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (113,146,232). Edinburg Arter alışması'na göre (233) plazma fibrinojen artışı sonucunda artan plazma viskozitesi KVH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Rosenson ve ark (232) 126 sağlıklı kişiden oluşan çalışmalarında plazma viskozitesinin her iki cinste de serum total protein ve fibrinojen düzeyi ile ilişkilili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmayla uyumlu olarak, Framingham Offspring alışması'nda da sağlıklı kişilerde fibrinojen artışının plazma viskozitesinde arttırdığı bildirilmiştir (234). Plazma viskozitesi ile KVH arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada Junker ve ark (235), plazma viskozitesinin fibrinojenle pozitif ilişkilili olduğunu göstererek KVH risk faktörü oluşturduğunu belirtmişlerdir. Ercan ve ark (10) obezitenin plazma viskozitesi üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sağlıklı grubun plazma viskozite değerlerinin fibrinojenle pozitif ilişkilili olduğu sonucuna varmışlardır. Ho ve ark (236) hematoloji polikliniğine başvuran trombositoz, esansiyel trombositoz, demir eksikliği anemisi, polisitemia vera gibi hematolojik tanılara sahip olan ve farklı Hgb, lökosit ve trombosit sayılarına sahip 113 hastayı plazma viskozite değerlerine göre düşük, normal ve yüksek plazma viskozitesine sahip gruplar olarak sınıflandırmıştır. Her üç grupta da fibrinojen düzeyleri ile plazma viskozite değerleri arasında anlamlılık olmadığını belirlemişlerdir. Demir eksikliği tanısı almış hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında plazma viskozitelerini inceleyen Broberg ve ark (237), plazma viskozite değerleri açısından anlamlılık olmadığını

belirlemişlerdir. Pearson korelasyon analizinde plazma viskozitesinin yaşla ve plazma fibrinojen düzeyiyle korelasyona sahip olduğunu, buna karşın iki değişkenli korelasyon sonucuna göre plazma viskozitesinin fibrinojenle değil yaşla ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlar ve fibrinojen yüksekliğinin plazma viskozitesine etki etmediğini bildirmişlerdir. Plazma viskozitesinin çalışma gruplarımız arasındaki istatistiksel değerlendirilmesi incelendiğinde, ET grubu ile DEA-RT grubu arasında bir fark bulunamamıştır. Buna rağmen, ET grubu ve DEA-RT grubuna ait plazma viskozite değerleri SK grubu ile karşılaştırıldığında ileri derece anlamlılık elde edilmiştir (sırasıyla; $1,71 \pm 0,16$ vs. $1,57 \pm 0,11$ mPa.s ($p < 0.001$) ; $1,69 \pm 0,14$ vs. $1,57 \pm 0,11$ mPa.s ($p < 0.001$). Plazma viskozitesindeki artışın bağımsız KVH riski olduğu pek çok çalışmada ifade edilmiş önemli bir bilgidir (10,163,238). Plazma viskozitesindeki artışı açıklamaya yönelik fibrinojen değerleri incelendiğinde, trombositoz grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmamasına rağmen, ET grubunun fibrinojen değerlerinin DEA-RT grubu değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca ET grubunda plazma viskozitesi ile total protein arasında pozitif korelasyon ($r = 0,462$; $p = 0,001$). bulunmuştur. ET grubunun fibrinojen değerlerindeki bu yükselme ve plazma viskozitesi ile total protein arasındaki pozitif korelasyon plazma viskozitesindeki anlamlı olmayan artışı açıklama yönünde değerlendirilmiştir. Trombositoz gruplarının plazma viskozite değerleri SK grubu ile karşılaştırıldığında, her iki grupta ileri derece anlamlı bir artış göstermiştir ki ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$), bu da artmış fibrinojen değerleri klasik bilgiler ile uyumlu bir değerdir (9,146). Bu sonuçlar her iki grubumuz açısından değerlendirildiğinde, artmış fibrinojenin plazma viskozitesini artırması ateroskleroz ve buna bağlı olarak KVH açısından önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Ancak istatistiksel olarak ifade edememize rağmen bu riskin ET grubunda daha belirgin olduğu gözlemlenmiş olup, plazma viskozitesinin KVH açısından tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğunu da belirtebiliriz.

Plazma viskozitesini etkileyen yapılardan bir diğeri lipid profili olarak değerlendirilmektedir (163,176). Lipid profilindeki değişimler membran yapılarını sertleşmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı, lipid profilindeki değişimler yalnızca plazma viskozitesinde değil aynı zamanda temas ettiği yüzeyler ve içinde bulundurduğu hücresel elemanların sertleşmesiyle de kan akışı üzerinde etkili olmaktadır (9,123). Rosenson ve ark (232) sağlıklı kişilerde plazma viskozitesinin TG ile pozitif ve HDL ile negatif ilişkili olduğunu belirtmiştir. MONICA-Augsburg Kohort Çalışması'nda

sağlıklı bireylerin plazma viskozitesi ile TKol arasında pozitif, buna karşı plazma viskozitesi ile HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır (148). Bu çalışmaya göre sağlıklı bireyler yaşlanması ve kilo alması durumunda artan TKol ve azalan HDL sonucu artan plazma viskozitesi KVH açısından risk oluşturmaktadır. Benzer şekilde, LDL artışından etkilenen plazma viskozitesinin KVH gelişiminde etkin olduğu bildirilmiştir (233). Framingham Offspring Çalışması'nda ise TKol ve TG değerlerinde artmanın ve buna eşlik eden HDL düzeyindeki azalmanın plazma viskozitesinde artış şeklinde yansıdığı bildirilmiştir (234). Junker ve ark (235) KVH hastalarında LDL ve TG'in büyük moleküler yapılarıyla plazma viskozitesini arttırdığını belirtmişlerdir. Ercan ve ark'nın (176) dislipidemik bireyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı çalışmanın sağlıklı kontrol grubunda TG düzeyi ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Ercan ve ark (10) obezite üzerine oluşturdukları çalışmalarının sağlıklı kontrol grubunda plazma viskozitesi ile TKol, LDL ve TG arasında pozitif, plazma viskozitesi ile HDL arasında negatif ilişki tespit etmişlerdir. Antappanavar ve ark (239) demir eksikliği olan hastaların yüksek TG düzeyine, buna karşı düşük LDL ve HDL düzeyine sahip olduklarını bildirmiştir. Yüksek TG düzeyini ise karnitin biyosentezinin bozulmasına ve TG sentezinin artmasına bağlamışlardır. Demir eksikliği olan hastalarda LDL'nin ve HDL'nin hangi nedenle yüksek olduğunu ise açıklayamamışlardır. Buna karşın, Shirvan ve ark (240) demir eksikliği anemisi tanısı almış kişilerde sağlıklı bireylere göre TKol, LDL, TG'nin anlamlı düzeyde, ayrıca HDL'nin ise istatistiksel anlam olmadan düşük olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmamızın trombositoz gruplarının lipid profilleri incelendiğinde, her iki grup arasındaki tek istatistiksel anlamlılığın DEA-RT grubundaki HDL değerinin $p < 0,001$ düzeyinde artmış olduğu belirlendi. Fibrinojen ve lipid profili arasındaki korelasyon incelendiğinde, ET grubunda fibrinojen ile HDL'nin negatif korelasyonlu olduğu belirlendi ($r = - 0,395$; $p = 0,001$). ET grubunda fibrinojen artışının DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, ET grubundaki fibrinojen artışını ve buna bağlı olarak plazma viskozitesinin artışını açıklamaya yönelik anlamlı bir sonuçtur. Aynı zamanda ET grubunu ve DEA-RT grubunu, SK grubu ile lipid profili açısından değerlendirdiğimizde, SK grubunda total kolesterol ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$), LDL ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) ve TG ($p < 0,001$ ve $p < 0,05$) düzeylerinin ileri derece düşük, HDL düzeyinin ise SK grubunda ve DEA-RT grubunda ET grubuna ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek olduğu belirlendi. SK

grubunda plazma viskozitesi ile lipid profili korelasyonu incelendiğinde, plazma viskozitesinin LDL ($r = 0,367$; $p = 0,002$), VLDL ($r = 0,374$; $p = 0,002$) ve TG ($r = 0,374$; $p = 0,002$) ile pozitif korelasyona sahip olduğu belirlendi. Elde edilen lipid profili korelasyonları SK grubunun plazma viskozite değerlerini açıklanmasına destek olmaya yöneliktir.

Fibrin öncüsü olan ve pıhtılaşmanın son aşamasında görev alan fibrinojen, trombosit agregasyonu açısından anahtar bir role sahiptir (146). Hehlman ve ark (241) takip ettikleri 61 esansiyel trombositoz hastasının %16'sında viskozitenin arttığını bildirmişlerdir. Hans ve ark (242) yüksek plazma viskozitesinin deneysel ortamda trombosit adezyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Artan plazma viskozitesinin eritrosit rijiditesini arttıracığını ve eritrositler ile trombositler arasındaki etkileşim sonucunda trombositlerin damar duvarına doğru adezyon özelliği göstereceklerini yorumunu yapmışlardır. Toprak ve ark (76) demir eksikliği anemisine sahip hastalarda trombosit sayısı yüksek ve düşük olan çalışma gruplarında plazma viskozitesinin etkilenmediğini göstermiştir. Bunun sebebi olarak trombosit sayısının plazma viskozitesi üzerinde tek başına yeterli olmadığı, eritrosit deformabilitesinin de değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Senen ve ark (92) koroner anjiyografi sonucuna göre normal koroner arterlere sahip olan hasta grubunda plazma viskozitesi ile MPV'nin arasında pozitif korelasyon varlığını göstermiştir. Bu sonuca göre koroner hastalığın sessiz olduğu dönemde dahi trombosit aktivasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde ET grubumuzda plazma viskozitesi ile MPV arasında pozitif korelasyon varlığı ($r = 0,238$; $p = 0,001$) belirlenmiştir. Buna göre, plazma viskozitesinin kayma gerimi aracılığıyla trombosit yapısı ve trombosit hacmini etkilediği sonucuna varılabilir.

Akut ve kronik enflamasyon, enfeksiyon, travma ve ateroskleroz gibi tablolarda CRP, ESR, fibrinojen ve ferritin artan; albumin ise azalan akut akut faz reaktanlarıdır. Bu moleküller birbirleriyle etkileşim içindedir ve fibrinojenle birlikte diğer akut faz reaktanlarından en az birinin birlikte artması KVH açısından riski artırmaktadır (9,146). Trombositoz ve aterogenezde ortak enflamatuvar belirteç olan CRP, başta IL-6 olmak üzere sitokinlerin uyarılması sonucu karaciğerde üretilir (281). Junker ve ark (273) CRP ve fibrinojen artışının plazma viskozite artışıyla eş zamanlı olarak KVH riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Barbui ve ark (243) 244 esansiyel trombositoz hastasını ortalama 5 yıl takip etmiş ve yüksek serum CRP'e sahip olan grupta KVH ve tromboz

gelişme riskinin yükseldiğini bulmuşlardır. Tefferi ve ark (75) reaktif trombositoz grubunda CRP düzeyinin esansiyel trombositoz grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılara göre CRP enflamasyonun bir göstergesidir ve akut faz reaktanlarının düzeyi esansiyel trombositoz öncesi yükselip trombositoz oluştuğunda normale gelmektedir. Toprak ve ark (76) demir eksikliği anemisi olan trombositoz grubunda ESR'nin trombositoz olmayan anemi grubuna göre daha yüksek olmasının sebebi olarak enflamasyonu göstermiştir. Çalışmamızda serum CRP değeri ET ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre (sırasıyla; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) ve ET grubunda DEA-RT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Çalışmamızda ESR değeri DEA-RT grubunda diğer çalışma gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0,05$ ve $p < 0,001$). Serum albumin düzeyi ile ET grubunun CRP değeri ve RT grubunun ESR değeri arasında negatif korelasyon (sırasıyla; $r = - 0,370$, $p = 0,001$ ve $r = - 0,341$, $p = 0,007$) belirlendi. ET grubunda ESR ile VCAM-1 arasında bulunan pozitif korelasyon ($r = 0,250$, $p = 0,023$) ve DEA-RT grubunda ESR'nin artması enflamasyona bağlı olabilir. ET grubunda her ikisi de akut faz reaktanı olan CRP ile ferritin arasında ($r = 0,311$; $p = 0,003$), DEA-RT grubunda plazma viskozitesi ile fibrinojen arasında ($r = 0,234$; $p = 0,049$) ve SK grubunda CRP ile lökosit sayısı arasında ($r = 0,244$; $p = 0,035$) pozitif korelasyon varlığı ET'da enflamasyon sürecinin devam ettiğini, DEA-RT grubunda fibrinojenin hem protein yönüyle hem de akut faz reaktanı olarak plazma viskozitesini yükselttiği söylenebilir.

Albumin negatif bir akut faz reaktanı olmasının yanında, ozmotik/onkotik basıncın kontrolünde önemli bir role sahiptir. Molekül ağırlığı kısmen küçük olan fakat serumdaki miktarı fazla olan albuminin temel görevlerinden biri ozmotik/onkotik basıncın korunmasıdır (144,145). Serum albumin düzeyi ve serum total protein düzeyi ET ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ayrıca ET ve DEA-RT gruplarında serum albumin düzeyinin serum total protein düzeyi ile pozitif korelasyona (sırasıyla; $r = 0,484$, $p = 0,001$ ve $r = 0,604$, $p = 0,001$) sahip olduğu belirlenmiştir. ET ve DEA-RT gruplarında serum total protein düzeyi ve albumin düzeyindeki yükseklik sonucu ozmotik/onkotik basıncın etkisiyle interstisyel alandan damar içine su geçişi artacaktır. Bunu takiben plazma viskozite değeri göreceli olarak azalabileceğinden, ET ve DEA-RT grupları arasında plazma viskozitesi yönünden anlamlılık saptanamamıştır. Ayrıca ET ve DEA-RT gruplarında total protein

değerindeki artışının yüksek molekül ağırlığa ve asimetrik molekül yapısına sahip fibrinojen kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır (113).

Tüm damarların iç yüzeyini döşeyen ve tek katlı yassı epitel hücrelerden oluşan endotel dokusu, kan ile dokular arasında bir arayüz oluşturmaktadır. Yassı ve uzun yapılarıyla içi görünümdeki endotel hücrelerinden oluşan endotel dokusu, madde alışverişi, damar tonusunun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adezyonunu önlemesi, pıhtılaşmayı önleyerek damar iç yüzeyini daha kaygan bir yüzey oluşturması bakımından dinamik bir dokudur (150-153). Biyomekaniksel olarak kan akışı ve plazmadan etkilenen endotel hücreleri, kayma geriminin etkisiyle ürettikleri moleküller sayesinde biyokimyasal olarak da faaliyet gösterirler (11).

Plazma viskozitesi ve plazma içeriğindeki değişimlerin endotel hücresine uyguladığı mekanik kuvvet, endotel hücre tabakasındaki biyokimyasal reaksiyonları etkileyerek NO ve ADMA sentezinde patolojik değişimlere yol açmaktadır (32,33). Endotelden salınan NOS, vasküler hemodinamikleri ve endotel hücrelerinin lökositler ve trombositler ile etkileşimlerini düzenlenmektedir (23). Endojen NO üretimindeki yetersizlik trombotik süreç gelişimine zemin hazırlamaktadır (177). Tez çalışmamızda trombositoz ve NO ilişkisi ile ilgili olarak yeterli kaynağa ulaşılamamıştır. Bu nedenle, trombositoz NO ilişkisi kısmen NOS üzerinden tartışılmıştır. Zhang ve ark (244) ox-LDL'nin in vivo şartlarda endotel hücresindeki eNOS üretimini anlamlı olarak azalttığını ve bunun sebebi olarak arjininin hücre içine alınmasındaki bozulmayı göstermişlerdir. Wang ve ark (245) endotelden salınan NO'nun fizyolojik şartlarda trombosit aktivasyonunu düzenlediğini rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar biyomekaniksel veya biyokimyasal etkenlerin NO biyoyararlanımındaki azalma sebebiyle trombosit aktivasyonu veya agregasyonunun önleyemediğini bildirmişlerdir (245). Cella ve ark'nın (246) çalışmasında esansiyel trombositozlu hastalarda plazma NOS düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hasta grubunda tedavi sonrasında plazma NOS düzeyinde yükselme olduğu belirtilmiştir. NOS düzeyindeki yüksekliğin endotel tarafından salgılanan NO'nun koruyucu anti-trombotik etkisine bağlı olduğu yorumlanmıştır. Vianello ve ark (13) ise diğer çalışmalardan farklı olarak esansiyel trombositoz grubunda NO'nun azalmasının trombositlerden salınan NO üretimindeki düşmeye bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu çalışma ile uyumlu olarak, çalışma gruplarımız arasında NOS açısından istatistiksel

anlamlılık olmamasına rağmen, ET grubundaki NOS düzeyinin DEA-RT grubuna göre düşük olduğu belirlenmiştir. NO üretiminin azalması sonucu ideal oksijenasyon için Hgb sentezinde artış olması, aralarında negatif bir ilişki olduğunun göstergesidir (85). Buna karşın çalışmamızda ET grubunda NOS ile Hgb arasında pozitif korelasyon ($r = 0,274$, $p = 0,014$) olduğu belirlendi. ET grubunda belirlenen NOS ile Hgb arasındaki pozitif korelasyon, bu grupta Hgb düzeylerinin oksijenizasyon açısından yeterli seviyede olduğunu gösterebilir. Choi ve ark (82) demir eksikliği tanısı almış kişilerde aneminin NO'yu artırarak yükselmesine sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada demir replasman tedavisini takiben serum NO seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Deokar ve ark (247) yine demir eksikliği anemisi olan kişilerde yükselen serum NO düzeyinin düşük serum Fe düzeyine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalara benzer şekilde, DEA-RT grubunda plazma NOS düzeyi ile eritrosit sayısı arasında negatif korelasyon belirlenmesi ($r = - 0,250$, $p = 0,049$) DEA'ne bağlı olarak düşen eritrosit sayısının periferik dokularda oksijenizasyonu bozduğunun belirtisi olabilir. Doku perfüzyonunu dolayısıyla doku oksijenizasyonunu artırmak ve sürekliliğini korumak amacıyla plazma NOS düzeyi yükselme eğilimine girmiş olabilir. Plazma düzeyleri birbirine yakın olan ET ve DEA-RT grubunun NOS düzeyi, SK grubuna göre yüksek bulundu. Plazma NOS düzeyinde çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemesi, damarlarda NOS'a ait fizyolojik koruma mekanizmalarının henüz bozulmamış olduğunu ya da henüz nicel olarak ölçülemeyecek boyutta olduğunu gösterebilir.

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörü olan plazma ADMA düzeyi KVH'da yükselme göstermektedir (163,176,189,248). Plazma ADMA düzeyindeki hafif değişimler bile hücrelerde önemli değişiklikler yaparak NO üretimini etkilemektedir (189). Endotel hücrelerinin ox-LDL ile inkübe edildiği hücre kültürü çalışmalarında ADMA ile endotel hasarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak, hiperkolesterolemik diyetle beslenen maymun ve tavşanlarda ise ADMA ile endotel hasarı ilişkili bulunmuştur (189). Zhang ve ark (244) ox-LDL'nin in vivo şartlarda endotel hücresindeki ADMA miktarının eNOS sentezindeki azalmaya bağlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Plazma doku faktörünün düzeyini ve fonksiyonunu arttıran ADMA trombosit agregasyonunu kolaylaştırmaktadır (249). Li ve ark (249) hipertansif ratlarda trombosit agregasyonu ile plazma ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve her ikisi arasında pozitif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.

Massera ve ark (248) 91 esansiyel trombositozlu hastada plazma ADMA düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve ADMA düzeyi ile trombosit sayısı arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Diğer yandan, esansiyel trombositoz hastalarında ADMA düzeyleri ile arterial veya venöz kardiyovasküler olaylar arasında korelasyon bulunmadığından, ADMA'nın esansiyel trombositozdaki tromboz patogenezinde rol almadığı sonucuna varmışlardır (286). Çalışmamızda ET grubu ve DEA-RT grubunun plazma ADMA düzeyi birbirine yakın olup, ET grubunun plazma ADMA düzeyi SK grubuna göre anlamlı düşük olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Plazma ADMA değerleri ise ET grubu ve DEA-RT grubunda SK grubuna göre hafifçe düşük olup, yine NOS'un ADMA üzerindeki fizyolojik etkisinin devam ettiğine dair bir bulgu olabilir.

Endotel hücrelerinin kayma gerimi, sitokinler, ox-LDL gibi faktörlerle uyarılmasını takiben endotel hücreleri tarafından VCAM-1 ve ICAM-1 salgılanır (29,213,214,218,162). Enflamasyon, oksidatif stres varlığı ve kayma gerimi artışı gibi süreçlerde sentezi artan VCAM-1 ateroskleroz basamaklarında kritik bir role sahiptir (212). Enflamasyon durumunda dolaşımdaki lökositler endotel hücrelerin arasındaki pencerelerden dokuya doğru göç etmektedir. Dolaşımdan dokuya lökosit göçü sırasında lökositlerin endotel hücrelerine tutunması sağlayan VCAM-1, lökosit – endotel hücre sinyal iletiminde rol almaktadır (25,26,162). Bottino ve ark (211) genç erişkin kadınlar ve sağlıklı yaşlı kadınlarda ICAM-1, VCAM-1, fibrinojen, total kolesterol, LDL ve TG değerlerinin istatistiksel olarak arttığı belirlemiştir. Bilgir ve ark (250) esansiyel trombositoz ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmalarında ET grubunda serum VCAM-1'in anlamlı derece yüksek olduğunu belirtmiştir. VCAM-1'in bu yüksekliğinin VCAM-1'in anatomik olarak endotel hasar alanlarında daha fazla dağılım göstermesine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, VCAM-1 düzeyi ile trombosit sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu belirterek doku faktörünün uyarılmasıyla başlayan pıhtılaşma sürecinin thrombin ve fibrin oluşumuyla devam ettiğini, takiben VCAM-1 sentezinin uyarıldığını açıklamışlardır. VCAM-1 ve trombositlerin vasküler komplikasyonlar ve trombositoz açısından önemli faktörler olduklarını öne sürmüşlerdir. Yüksel ve ark (251) demir eksikliği anemisi tanısı almış kadınlarda serum VCAM-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Serum VCAM-1 düzeyindeki yüksekliğin endotel hasarının göstergesi olduğunu ve ateroskleroza sebep olan temel faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda ET

grubunun ve DEA-RT grubunun plazma VCAM-1 düzeyi birbirine yakın olup, SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti (sırasıyla; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Bunların yanında ET ve DEA-RT gruplarında SK grubuna göre anlamlı düzeyde artan VCAM-1 de endotel hasarının bir göstergesidir. ET grubunda VCAM-1'in DEA-RT grubuna göre daha yüksek olması ise ET grubunun trombosit değerinin daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. ET grubunda VCAM-1 ile ADMA arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,367$, $p = 0,001$). Bu bulgu, ADMA'nın endojen NOS sentezini yarışmalı olarak engellemesi ile endotel hasarı gelişimini desteklemektedir (189). Endotel dokuda gelişen enflamasyon sonucu ise VCAM-1 artışı göstermiştir (212). DEA-RT grubunda ise plazma VCAM-1 düzeyi ile plazma ADMA düzeyi arasında negatif korelasyon belirlenmiştir ($r = - 0,254$, $p = 0,032$). Bu bulguya ek olarak, DEA-RT grubunda plazma ADMA düzeyinin trombositlerle ve lökositlerin alt grupları olan nötrofillerle ve lenfositlerle pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; $r = 0,250$, $p = 0,034$; $r = - 0,375$, $p = 0,044$; $r = - 0,267$, $p = 0,026$). Bu sonuçlara göre, DEA'nin kronik enflamasyon süreci yaratarak plazma ADMA düzeyi üzerinde etkili olduğunu düşünebiliriz. SK grubunda VCAM-1 ile trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon ($r = 0,362$, $p = 0,027$) ise endotel hasarı ile pıhtılaşma sürecinin yakından ilişkili olduğunun göstergesi olabilir.

Enflamasyon süreci de dahil olmak üzere birçok patolojik süreçte yer alan ICAM-1, trombositozda fibrinojen ile etkileşime girerek trombosit aktivasyonunda önemli role sahiptir (29,213,223). ICAM-1 enflamasyon sırasında endotel hücrelerin lümenine bakan yüzeylerinden salgılanır ve lökositler, trombositler ve tümör hücreleri açısından hücre-hücre adezyon molekülü olarak görev alır (28). Cobankara ve ark (252) trombositozda sitokinlerle ilgili ele aldığı çalışmada plazma ICAM-1 düzeyi klonal grupta reaktif trombositoz grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Ulger ve ark (28) esansiyel trombositoz hastalarında ICAM-1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre ICAM-1, trombositozda neden olan süreçleri başlatan faktörlerden biri olabilir. Bilgir ve ark (250) esansiyel trombositoz hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum ICAM-1 açısından fark olmadığını belirtmişlerdir. ICAM-1'in sadece endotel hücrelerine spesifik olmadığını ve enflamasyonun yaygın olmadığı durumlarda ICAM-1 üretiminin daha az hücre tarafından gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Yüksel ve ark (251) demir eksikliği

anemisi tanısı almış kadınlarda serum ICAM-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bunun nedenini ise ICAM-1'in sadece endotel hücreleri değil lökosit, fibroblast, epitel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinden de salınması şeklinde açıklamışlardır. Çalışmamızda ET grubu ve DEA-RT grubunun plazma ICAM-1 düzeyi birbirine yakın olup, ET grubunun plazma ICAM-1 düzeyi SK grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0,05$). Çalışmamızın ET grubunda ICAM-1 ile ESR arasındaki pozitif korelasyon ($r = 0,250$, $p = 0,023$) sürecin enflamatuar zeminde gerçekleştiğini desteklemektedir. DEA-RT grubunda ise plazma ICAM-1 düzeyinin lökosit sayısı, trombosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği (sırasıyla; $r = 0,257$, $p = 0,030$ ve ($r = 0,246$, $p = 0,037$), buna karşın plazma ICAM-1 düzeyinin HDL ile negatif korelasyona ($r = - 0,261$, $p = 0,030$) sahip olduğu belirlenmiştir. Trombositoz varlığında trombositler ve lökositler aktive olarak birbirine yapışma ve agrege olmaya meyillidir (24). SK grubunda ICAM-1 ile plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon olması ($r = 0,344$, $p = 0,034$), plazma viskozitesindeki artışın endotel üzerine olan uyarıcı etkisiyle ICAM-1 artması şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda SK grubunda ICAM-1 ile NOS arasında negatif korelasyon varlığı ($r = - 0,535$, $p = 0,022$) ise NOS'un endotel üzerindeki koruyucu etkisiyle endotel hücreler tarafından ICAM-1 sentezinde azalma ile açıklanabilir. Çalışmamızda SK grubunda ICAM-1 ile monositler arasındaki negatif korelasyon ($r = - 0,390$, $p = 0,030$) ise Parissis ve ark'nın (26) çalışmalarında savunduğu monosit-endotel hücre etkileşimi ile açıklanabilir. Şöyle ki, dolaşımdaki monositlerin azalması onların artık dokuya geçerek makrofajlara dönüştüğünü gösterebilir. Ayrıca, SK grubunda ICAM ile eritrosit sayısı, Hgb, Hct ve RDW arasında pozitif korelasyon (sırasıyla; $r = 0,653$, $p = 0,001$; $r = 0,609$, $p = 0,001$; $r = 0,648$, $p = 0,001$; $r = 0,394$, $p = 0,016$) bulundu. Hgb, Hct ve RDW değerindeki artışlar kanı yoğunlaştıracığından kan akışını bozarak ve dolayısıyla endoteli uyararak ICAM-1 salgısının artmasına neden olabilir. Trombositler açısından adezyon molekülü görevine sahip olan ICAM-1, aynı zamanda trombositlerle de etkileşerek trombotik komplikasyonlara neden olmaktadır (29,213,223).

ET patogenezi, tanısı ve tedavisi üzerine son yıllarda bilime katkı yapan çalışma sayısı giderek artmaktadır. Buna rağmen patolojik süreç dahilinde yer alan moleküler mekanizmaların tam olarak nasıl geliştiği ve hemoreolojik parametreler ile endotel hasar belirteçleri ile etkileşimleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızın bulgularına göre, endotel pro-enflamatuar ve pro-trombotik bir yüzeye dönüşerek

enflamasyon, aterogenez, tromboz, stenoz ve oklüzyon için zemin hazırlamaktadır. Trombositoz gruplarında plazma viskozite değişimi KVH için tek başına bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (9,32,33,160). Yapılan literatür çalışmasından edinilen bilgiler ışığında, çalışmamız ET'un ve DEA'ne bağlı RT'un kan akışı ve endotel hasarı üzerine olan etkisini birarada inceleyen ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızın bu özelliği sayesinde literatüre önemli bir katkı sağlayacağı inancını taşıyoruz.

Plazma viskozitesi detaylı ekipman gerektirmeyen ucuz, basit, kolay, tekrarlanabilir bir ölçüm yöntemi olup, bireysel farklılıkların ortaya çıkarılması ve makrodolaşım – mikrodolaşım hakkında hızlıca bilgi edinilmesini mümkün kılmaktadır. ELISA ölçüm yöntemine dayanan NOS, ADMA, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi endotel hasar belirteçleri ise detaylı ekipman ve laboratuvar şartları gerektiren, pahalı ve uzun süreçte sonuç alınabilinen analiz yöntemleridir.

Sonuç olarak, esansiyel trombositozlu hastaların tanı, tedavi, takip dönemi ve KVH'lara ait komplikasyonların önlenmesi dahil tüm süreçlerinde gelişebilecek erken mikrohemodinamik değişikliklerin ve endotel hasar düzeyinin belirlenmesinde plazma viskozitesi değerlendirilmesinin olumlu katkı yapacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamıza ait olası kısıtlamalar hastaların yaş aralıkları, aldıkları tedavi türü ve sürecine göre ayrı şekilde gruplandırılmamasıdır. Gelecek planlarımızı esansiyel trombositoz ve reaktif trombositoz tanısı olan hastalarda bu gruplandırma yapısına uygun olarak kan akışı, endotel hasarı ve moleküler mekanizmalarla ilgili çalışmalar üzerinde yoğunlaştırma düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Çetin G. Esansiyel trombositemi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hematolog Olmayanlar için Hematolojik Maligniteler Sempozyum Dizisi* 2005; **45**: 277-283.
2. Mazzoni MC, Schmid-Schonbein GW. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996; **32**: 709-719.
3. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification and risk-based management strategies. *Thrombosis* 2011; **536062**: 1-16.
4. Schafer AI. Thrombocytosis. *New Engl J Med* 2004; **350**: 1211-1219.
5. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; **112**: 2190-2198.
6. Petrides PE, Siegel F. Thrombotic complications in essential thtombocythemia (ET): Clinical facts and biochemical riddles. *Blood Cells Mol Dis* 2006; **36**: 379-384.
7. Cetin G, Ozkan T, Turgut S, Cikrikcioglu MA, Ar MC, Ayer M, Unlu A, Celik SA, Sekin Y, Karatoprak C. Evaluation of clinical and laboratory findings with JAK2 V617F mutation as an independent variable in essential thrombocytosis. *Mol Biol Rep* 2014; **41**: 6737–6742, DOI: 10.1007/s11033-014-3559-x.
8. Michiels JJ. Platelet-mediated microvascular inflammation and thrombosis in thrombocytmia vera: a distinct aspirin-responsive arterial thromphilia, which transforms into a bleeding diathesis at increasing platelet counts. *Pathol Biol* 2003; **51**: 167-175.
9. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003; **29**: 435-449.
10. Ercan M, Konukoglu D, Erdem Yesim T. Association of plasma viscosity with cardiovascular risk factors in obesity: An old marker, a new insight. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; **35**: 441–446.
11. Sirois E, Charara J, Ruel J, Dussault JC, Gagnon P, Doillon CJ. Endothelial cells exposed to erythrocytes under shear stress: an in vitro study. *Biomaterials* 1998; **19**: 1925-1934.

12. Mehta JL, Nicolini FA, Donnelly WH, Nichols WW. Platelet-leukocyte-endothelial interactions in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 8B-13B.
13. Vianello F, Battisti A, Cella G, Marchetti M, Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *Sci World J* 2011; **11**: 1131-1137.
14. Villmov T, Kemkes-Matthes B, Matzdorff AC. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thromb Res* 2002; **108**: 139-145.
15. Vallence P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: Clinical relevance. *Heart* 2001; **85**: 342-350.
16. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; **6**: 3051-3064.
17. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: Mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovas Res* 2002; **55**: 250-260.
18. Shultz PJ, Raj L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992; **90**: 1718-1725.
19. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2006; **58**: 159-176.
20. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). *Duzce Tıp Fak Derg* 2005; **2**: 36-41.
21. Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E, Akgül EÖ ve ark. Asimetrik dimetilarjininin metabolizması ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Derg* 2012; **37(1)**: 99-105.
22. Baskurt OK. Mechanisms of blood rheology alterations. In Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW and Meiselman HJ, editors. *Handbook Of Hemorheology And Hemodynamics*. Amsterdam: IOS Press; 2007. pp. 170-190. ISSN: 0929-6743.
23. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms, American Society of Hematology Education Program, *Hematology* 2012; 571-581. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.571.

24. Landolfi R. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res CL HA* 2006; **19(3)**: 617–633.
25. Liyama K, Hajra L, Liyama M, Li H, Di Chara M, Medoff BD ve ark. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999; **85**: 199-207.
26. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentzifok DG, Kalantzi MV, Georgopoulou MV, Chrisopoulos, N. ve ark. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension. Correlation with plasma endothelin-1. *Eur J Intern Med* 2001; **12**: 350-356.
27. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; **252(4995)**: 788–791.
28. Ulger Z, Aksu S, Aksoy DY, Koksall D, Haznedaroglu IC ve Kirazli S. The adhesion molecules of L-selectin and ICAM-1 in thrombocytosis and thrombocytopenia. *Platelets* 2010; **21(1)**: 49-52.
29. Tsakadze NL, Zhao Z, D'Souza SE. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovas Med* 2002; **12**: 101–108.
30. Baskurt OK, Yalcin O, Ozdem S, Armstrong JK, Meiselman HJ. Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2004; **286(1)**: H222–H229.
31. Baskurt OK, Yalcin O, Meiselman HJ. Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin Hemorheol Microcirc* (2004); **30**: 169–178.
32. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Covin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 7988-7995.
33. Reneman RS, Arts T, Hoeks APG. Wall shear stress-an important determinant of endothelial cell function and structure-in the arterial system in vivo. *J Vasc Res* 2006; **43**: 251-269.
34. Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell B, Conneally E, Drummond M et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with athrombocytosis. *Br J Haematol* 2010; 149(3): 352–375.

35. Aydogan T, Kanbay M, Alici O, Kosar A. Incidence and etiology of thrombocytosis in an adult Turkish population. *Platelets* 2006; **17(5)**: 328-331.
36. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999; **245(3)**: 295-300.
37. Santhosh-Kumar CR, Yohannan MD, Higgy KE, Al-Mashhadani SA. Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *J Intern Med* 1991; **229(6)**: 493-495, 1991.
38. Yohannan MD, Higgy KE, Al-Mashhadani SA, Santhosh-Kumar CR. Thrombocytosis. *Clin Pediatr* 1994; **33(6)**: 340-343.
39. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev* 2001; **15**: 159-166.
40. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med* 1994; **96**: 247-253.
41. Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology* 1990; **12**: 1166-1174.
42. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargin D, Nalçacı M, Aktan M ve ark. *Klinik Hematoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s.238-253.
43. TEZ TUBA. Tez. Özkan T. Esansiyel trombositoz ve reaktif trombositoz hastalarında eser element düzeylerinin incelenmesi. *T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, İstanbul 2016.
44. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR ve ark. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; **352(17)**: 1779-1790.
45. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Chronic Myeloproliferative Neoplasms: a Collaborative Approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2010; **2(2)**: e2010017. DOI: 10.4084/MJHID.2010.017.
46. George TI, Arber DA. Pathology of the myeloproliferative diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; **17(5)**: 1101-1127.

47. Ayalew T, Tziano B. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; **92**: 94-108.
48. Elçin O. Çukurova bölgesinde kronik miyeloproliferatif neoplazi hastalarında calreticulin mutasyon sıklığı ve klinik korelasyonlar. *T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Adana 2016.
49. Mersin S. Esansiyel trombositoz tanısı ile izlenen hastaların klinik izlemi ve eski risk sınıflama sistemi ile IPSET skorlama sisteminin karşılaştırılması. *T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, İzmir 2016.
50. Özkalemkaş F. Esansiyel trombositemi. *Hematolog* 2012; **2(1)**: 37-54.
51. Ünal S. Esansiyel trombositoz ve primer myelofibrozisli hastalarda kalretikülin ve JAK-2 mutasyonu araştırılması. *T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Ankara 2016.
52. Kaluza J, Madej D. Effect of iron and zinc supplementation and its discontinuation on lipid profile in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2014; **28**: 298-302.
53. Malbora B, Avcı Z, Özbek N. Thrombocytosis in childhood. *Türk Çocuk Hematoloji Derg* 2007; **1(14)**: 14-23.
54. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JM. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer*, 2009. 115(17): 3842-3847.
55. Yönel İ, Sargın FD. Esansiyel trombositemi: Patogenez, teşhis ve tedavinin güncellemesi. *İst Tıp Fak Derg* 2014; **77(1)**: 14-20.
56. Fruchtman S, Hoffman R. Essential Trombocythemia. In Hoffman R, Benz E, Shattil S, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elseiver; 2005. pp. 1277-1296.
57. Wang JC, Chen C, Novetsky AD, et al. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. *Am J Med* 1998; **104**: 451-55.
58. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. *Am J Med Sci* 1994; **307(4)**: 255-258.
59. Sanchez S, Ewton A. Essential thrombocythemia: A review of diagnostic and pathologic features. *Arch Pathol Lab Med* 2006; **130(8)**: 1144-1150.

60. Topak A. JAK2V617F mutasyonu pozitif miyeloproliferatif hastalıklarda GSTM1, GSTT1, GSTP1 gen polimorfizmlerinin araştırılması. *T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Bursa 2015.
61. Aster JC, Steensma DP. *Myeloproliferative Neoplasms and Myelodysplastic Syndromes*. 2nd ed. In Aster JC, Bunn HF, editors. *Pathophysiology of Blood Disorders*. China: McGraw-Hill Education; 2017. ISBN: 978-1-259-964206-7.
62. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; **332**:1132-1136.
63. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001;**76**: 22-28.
64. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; **120(3)**: 801-808.
65. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; **129(3)**: 293-306.
66. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clinic Proc* 2006; **81(2)**: 159-166.
67. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007; **21(2)**: 270-276.
68. Choi CW, Bang SM, Jang S, Jung CW, Kim HJ, Kim HY et al. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med* 2015; **30(6)**: 771-788.
69. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1999; **78**: 539-43.

70. Greist, A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher Dial* 2002; **6(1)**: 36-44. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00394.x.
71. WHO. *Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers*. 2001 (İnternette) Erişim 01.07.2018, http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
72. Irmak G. Esansiyel trombositemi tanısıyla izlenen olgularda JAK2 gen mutasyonu, komplikasyonlar ve tedavi ilişkisinin değerlendirimi. *T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Bursa 2013.
73. Koç MS. Demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositozu olan hastalarda Helicobakter Pylori Sıklığının Araştırılması. *T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*; Malatya 2012.
74. Takagi M, Egawa T, Motomura T, Sakuma-Mochizuki J, Nishimoto N, Kasayama S et al. Interleukin-6 secreting pheochromocytoma associated with clinical markers of inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 507–509.
75. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med* 1994; **97(4)**: 374-378.
76. Toprak SK, Tek I, Karakus S, Gok N, Kursun N. Does reactive thrombocytosis observed in iron deficiency anemia affect plasma viscosity? *Turk J Hematol* 2012; **29**: 248-253.
77. Crowley JJ, Hannigan M, Daly K. Reactive thrombocytosis and stroke following cardiopulmonary bypass surgery: Case report on three patients. *Eur Heart J* 1994; **15**: 1144
78. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; **20(4)**: 365–372.
79. Ayan NN, Savaş Z, Bireroğlu N, Keleş A, Aksoy N, Serin NÖ. Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası trombosit değerlerinin karşılaştırılması. *JAREM* 2015; **5**: 94-96.

80. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011, Sürüm 1-Temmuz 2011, Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu, III. Bölüm: 23-33, http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Demir%20eks%2026_04_2011%5B1%5D.pdf. Erişim 19.06.2018.
81. Popel AS, Pittman RN. Mechanics and transport in the microcirculation. In Bronzino JD, editor. *The Biomedical Engineering Handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press LLC; 2000.
82. Choi JW, Pai SH, Kim SK, Ito M, Park CS, Cha YN. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents. *Ann Hematol* 2002; **81**: 1–6. DOI: 10.1007/s00277-001-0409-4.
83. Birsen Ü. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu*, İstanbul; 19-20 Nisan 2001; 23-32.
84. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000; 46(Suppl 3-4): iv1-iv5. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
85. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S, Stein J, Mickisch O, Waldhör T et al. Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**(8): 1609-1616. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f4db.
86. Kuku I, Kaya E, Yologlu S, Gokdeniz R, Baydin A. Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. *Platelets* 2009; **20**(6): 401–405.
87. Park MJ, Park PW, Seo YH, Kim KH, Park SH, Jeong JH et al. The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Platelets* 2012; **24**(5): 348-351. DOI: 10.3109/09537104.2012.69964.
88. Akan H, Güven N, Aydogdu I, Arat M, Beksaç M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* 2000; **103**:152–156.
89. Bilic E, Bilic E. Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**(8): 675–676.

90. Broudy VC, Lin NL, Sabath DF, Papayannopoulou T, Kaushansky K. Human platelets display high-affinity receptors for thrombopoietin. *Blood* 1197; 89(6): 1896–1904.
91. Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation and beyond: an overview. *Int J Inflamm* 2011; 1-30. doi:10.4061/2011/367284.
92. Senen K, Topal E, Kilinc E, Cate H, Teke I, Karakoc Y ve ark. Plasma viscosity and mean platelet volume in patients undergoing coronary angiography. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; **44**: 35–41.
93. Puniyani RR, Niimi H. *Applied Clinical Hemorheology*. India: Quest Publications; 1998.
94. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc; 2006. ISBN: 0-7216-0240-1.
95. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. USA: The McGraw-Hill Companies Inc; 2005. ISBN: 0-07-144040-2.
96. Raff H, Lewitzky M. *Medical Physiology A Systems Approach*. USA: McGraw-Hill Medical; 2011. ISBN: 978-0-07-176663-0.
97. Toplan S, Dolaşım Biyofizięi. İçinde Dursun Ő, editör. *Biyofizik Ders Kitabı*, İstanbul; 2010. s. 347-382. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4890, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Yayın No: 278, ISBN No: 978-975-404-847-6.
98. Klabunde RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. ISBN: 9781451113846. 101
99. Ferit Pehlivan. Pehlivan F. *Biyofizik*. 8. Baskı. Ankara: Pelikan Yayınevi; 2015. ISBN: 978-0-07-176663-0.
100. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol* 2005; **46**: 9-15.
101. Molnar C, Gair J. *Concepts of Biology, 1st Canadian Edition*., Erişim 02.07.2018, B.C. Open Textbook Project BCcampus OpenEd: <https://opentextbc.ca/biology/chapter/11-3-circulatory-and-respiratory-systems/>.
102. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander’s Human Physiology, The Mechanism of Body Function*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Higher Education; 2011. ISBN-10: 0071222154.
103. engel YA, Cimbala JM. *Akışkanlar Mekaniği Temelleri ve Uygulamaları*. İzmir: Güven Kitabevi; 2011.

- 104.** Okiishi TH, Young DF, Huebsch WW, Munson BR. Çevirmen: Altaç Z, Dinler N, Yücel N, Türkoğlu H. *Akışkanlar Mekaniğine Giriş (A Brief Introduction to Fluid Mechanics)*. İstanbul: Nobel Akademik Yayıncılık; 2011.
- 105.** Böhle M, Etling D, Müller U, Sreenivasan KRS, Riedel U, Warnatz J. *Prandtl's Essentials of Fluid Mechanics*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2004.
- 106.** Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000; **44(2)**: 333-340.
- 107.** <http://mechanicstips.blogspot.com/2016/02/bernoulli-equation.html>. Erişim 17.06.2018.
- 108.** Mchedlishvili G, Maeda N. Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Jpn J Physiol* 2001; **51**: 19–30.
- 109.** 00323 *Akışkanlar Mekaniği*. Erişim 08.08.2018. [https://cms.inonu.edu.tr/uploads/contentfile/318/files/Bolum2\(1\).pdf](https://cms.inonu.edu.tr/uploads/contentfile/318/files/Bolum2(1).pdf).
- 110.** Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol* 2006; **113**: 12-18.
- 111.** Kensey KR. Rheology: an overlooked component of vascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; **9(2)**: 93-99.
- 112.** Viscosity and Laminar Flow; Poiseuille's Law, Erişim 09.08.2018, Fluid Dynamics and Its Biological and Medical Applications, Lumen Physics: <https://courses.lumenlearning.com/physics/chapter/12-4-viscosity-and-laminar-flow-poiseuilles-law/>.
- 113.** Baskurt OK. Rheologic properties of blood. *Turk Med Sci* 1990; **14**: 433-437.
- 114.** Dikmenoğlu N. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: Kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Derg* 2006; **37**: 93-97.
- 115.** Wells R, Schmid-Schönbein H. Red cell deformation and fluidity of concentrated cell suspensions. *J Appl Physiol* 1969; **27**: 213-217.
- 116.** Ercan M, Konukoğlu D. Diabetes Mellitus ile Hemoreolojik Parametreler Arasındaki İlişki. *Diabet Bilimi* 2003; **1(1)**: 20-23.
- 117.** Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*, 12th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. ISBN: 978-0-07-160431-4.

118. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *The mature erythrocyte*, 8th ed. In: Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, editors. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981, pp. 75-107.
119. Lopez L, Duck IM, Hunt WA. On the shape of the erythrocyte. *Biopys J* 1968; **8**: 1228-1235.
120. Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987; **70(5)**: 1572-1576.
121. Rampling MW, Meiselman HJ, Neu B, Baskurt OK. Influence of cell specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheology* 2004; **41**: 91-112.
122. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech* 2005; **37**: 43-69.
123. Chasis JA, Shohet SB. Red cell biochemical anatomy and membrane material properties. *Ann Rev Physiol* 1987; **49**: 237-248.
124. Baskurt OK. Patological significance in blood rheology. *Turk J Med Sci* 2003; **33**: 347-355.
125. Schmid-Schönbein H, Wells RE, Godstone J. Fluid droplike behaviour of erythrocyte-disturbance in pathology in its quantification. *Biorheology* 1971; **7**: 227-234.
126. Hansen JT, Koeppen BM, Netter Basic Science Series Netter's Atlas of Human Physiology. USA: Saunders; 2002. ISBN: 192900701-9
127. Günnewig M, Pflegegutachter/Pflegesachverständiger, Blut, 17 Juli 2015, Freitag, Essen,. Erişim 17.06.2018. <https://docplayer.org/78400093-Blut-michael-guennewig-rbp-pflegegutachter-pflegesachverstaendiger-lehrer-fuer-pflegeberufe-fachkrankenpfleger-fuer-intensivpflege-und-anaesthesie.html>.
128. Gordon DO. Rheological influences on thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; **12(3)**: 435-449.
129. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J* 2014; **781857**: 1-16.
130. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y et al. Platelets are versatile cells: new discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; **53(6)**: 409-430.

131. Thiele J, Wagner S, Dienemann D, Wienhold S, Fischer R, Stein H. Megacaryocyte precursors (promegacaryoblasts and Megacaryoblast) in the normal human bone marrow. An immunohistochemical and morphometric study on routinely processed trephine biopsies. *Anal Quant Cytol Histol* 1990; **12(4)**: 285-289.
132. Cardiovascular System (Blood), 09.08.2018, Austin Community College: <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Blood.htm>.
133. Geddis AE, Kaushansky K. Immunology. The root of platelet production. *Science* 2007; **317**: 1689-1691.
134. McKenzie SB, Williams JL. Clinical Laboratory Hematology. 2nd ed. Boston: Pearson; 2010. ISBN: 9780135137321.
135. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: asystematic review. *Biochemia Medica* 2016; **26(2)**: 178–193.
136. Bashir BA, Dirar HH, Badaneen MA. Platelet indices among Sudanese pregnant women with medical disorders association; a cross-sectional study in Port Sudan City. *Intern J Sci* 2017; **6(06)**: 71-75.
137. Türk Hematoloji Derneği, Hematoloji Laboratuvarı Kılavuzu-1, Sürüm 1 - Ekim 2014, Tam Kan Sayımı, II. Bölüm: 15-50, ISBN: 978-605-64320-5-7, <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf>. Erişim 19.06.2018.
138. Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 2009; **7**: 4-13.
139. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; **29**: 332-336.
140. Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 233-242.
141. Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, Key NS. Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion* 2004; **44**: 605-617
142. Toplan S, Hemoreoloji. İçinde Dursun Ş, editör. *Biyofizik Ders Kitabı*, İstanbul; 2010. s. 383-402. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4890, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No: 278, ISBN No: 978-975-404-847-6.

143. Özkan AA, Ersanlı M. Lipoprotein (a). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; **2(7)**: 18-20.
144. Hankins J. The role of albumin in fluid and electrolyte balance. *J Infus Nurs* 2006; **29(5)**: 260-265.
145. Call D, The role of albumin and fluids in the body, *Veterinary Practice Issues* 2005; 26(12). Erişim 20.06.2018, <http://www.vetfolio.com/veterinary-practice-issues/the-role-of-albumin-and-fluids-in-the-body>.
146. Reinhart WH. Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; **8**: 211–216.
147. Rosenson RS, Mc Cormick A, Uretz EF. Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin Chem* 1996; **42**: 1189–1195.
148. Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease, results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 768-772.
149. Wragg JW, Durant S, Mc Gettrick HM, Sample KM, Egginton S, Bicknell R. Shear stress regulated gene expression and angiogenesis in vascular endothelium. *Microcirculation* 2014; **21**: 290–300. DOI:10.1111/micc.12111.
150. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 2004; **93(1)**: 105-113.
151. Gori T, Dragoni S, Stolfo G, Forconi S. Endothelium and haemorrhology. *Ann Ist Super Sanita* 2007; **43(2)**: 124-129.
152. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013; **9(10)**:1057-1069.
153. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; **4(3)**:152-157.
154. Bahtiyar N. Demans hastalarında plazma viskozitesi ve endotel hasar belirteçleri arasındaki ilişki. *T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Biyofizik Programı, Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul 2009.
155. *Microvascular Histology* (2.03), The Ohio State University College of Medicine (OSUCOM), Erişim 23.06.2018, <https://www.memorangapp.com/flashcards/61282/2.03+-+Microvascular+Histology/>.

- 156.** Hsiai TK. Mechano signal transduction coupling between endothelial and smooth muscle cells: role of hemodynamic forces. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; **294**: C659–C661.
- 157.** Tarbell JM, Arterial Wall Structure and Forces, Vascular Disease, Wallace H. Coulter Laboratory,. Erişim 19.06.2018, https://tarbell-lab.ccny.cuny.edu/?page_id=39.
- 158.** Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49(25)**: 2379-2393.
- 159.** Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev* 2011; **91**: 327–387. DOI: 10.1152/physrev.00047.2009.
- 160.** Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; **109(suppl I)**: III27–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
- 161.** Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci* 2015; **30(9)**:1213-1225.
- 162.** Polat B. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda endotel disfonksiyonun belirteçlerinden akım aracılı dilatasyon, çözünebilir ICAM-1, VCAM-1 ve Endotelin-1 düzeylerinin değerlendirilmesi, *T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ankara 2013.
- 163.** Ates Alkan F, Cakmak G, Karis D, Aydan Saglam Z, Saler T, Temiz LU ve ark. The evaluation of plasma viscosity and endothelial dysfunction in smoking individuals. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; **58**: 403–413.
- 164.** Konukoglu D, Serin O, Yelke HK. Effects of hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and total thiol levels in postmenopausal women. *J Toxicol Environ Health A* 2000; **60(2)**: 81-87.
- 165.** Alım Z. İnsan trombositlerinden nitrik oksit sentaz enziminin ve insan serumundan paraoksonaz-1 enziminin saflaştırılması, bazı ilaçların bu

- enzimlerin aktiviteleri üzerine etkilerinin incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı, Doktora Tezi*, Erzurum 2015.
- 166.** Kılıç-Erkek Ö. Spontan hipertansif sıçanlarda egzersiz ve onu izleyen egzersizi bırakma (detraining) sürecinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi. *Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*, Denizli 2014.
- 167.** Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 227-237.
- 168.** Kılınc A, Kılınc K. *Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2003.s. 1-68.
- 169.** Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; **84(24)**: 9265-9269.
- 170.** Freire MA, Guimarães JS, Leal WG, Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Front Neurosci* 2009; **15;3(2)**: 175-81. DOI: 10.3389/neuro.01.024.2009.
- 171.** Nergiz S. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin nitrik oksit (NO), okside LDL (ox-LDL) ve homosistein düzeyleri ile olan ilişkilerinin araştırılması. *T.C. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, Konya 2011.
- 172.** Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; **237(1)**: 208-219.
- 173.** Lillo MA, Pérez FR, Puebla M, Gaete PS, Figueroa XF. Control and coordination of vasomotor tone in the microcirculation. In Gaze DC, editor. *The Cardiovascular System* IntechOpen, 2012: 65-94. DOI: 10.5772/36721. <https://www.intechopen.com/books/the-cardiovascular-system-physiology-diagnostics-and-clinical-implications/control-and-coordination-of-vasomotor-tone-in-the-microcirculation>. Erişim 01.07.2018.
- 174.** Marieb EN. *Human Anatomy and Physiology*, 4th ed. California: Benjamin/Cummings Science Publishing; 1998. pp. 826-827.

175. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; **3(9)**: 2007-2018.
176. Ercan M, Firtina S, Konukoglu D. Comparison of plasma viscosity as a marker of endothelial dysfunction with nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in subjects with dyslipidemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; **57(4)**: 315-323.
177. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost* 2003; **1(6)**: 1183-1188.
178. Heitzer T, Sclingszig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; **104**: 2673-2678.
179. Li H, Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; **13**: 161-167.
180. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; **98(11)**:1352-1364.
181. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter C D, Martyr S et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003; 1498– 1505.
182. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 697-705.
183. Bor-Küçükataş M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; **284**: 1577–1584.
184. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sc USA* 1990; **87**: 5193–5197.
185. Ikeda H, Takajo Y, Murohara T, Ichiki K, Adachi H, Haramaki N. Platelet-derived nitric oxide and coronary risk factors. *Hypertension* 2000; **35**: 904–907.
186. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N^G, N^G- and N^{G'}, N^{G'}-dimethyl-arginine, N[']-mono-,di-, and trimethyllysine and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; **245**: 5751–5758.

- 187.** Safçi (Berik) S. Serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeyi ile obstruktif uyku apne sendromu ağırlığı arasındaki ilişki. *T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi*, Düzce 2014.
- 188.** Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; **339**: 572–575.
- 189.** Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, Rios DR, Dusse LM. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clinica Chimica Acta* 2015; **440**: 36-39.
- 190.** Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010; **7(2)**: 105–118.
- 191.** Osanai T, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Matsunaga T, Okumura K: Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension* 2003; **42**: 985–990.
- 192.** Jia SJ, Jiang DJ, Hu CP, Zhang XH, Deng HW, Li YJ: Lysophosphatidylcholine-induced elevation of asymmetric dimethylarginine level by the NADPH oxidase pathway in endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2005; **44(3)**: 143-148.
- 193.** Yiğit K. Glukoz yüklenmesinin serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve arjinin düzeylerine etkisi. *T.C. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*, Konya 2015.
- 194.** Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; **119(12)**: 1592-1600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838268.
- 195.** Ruilope LM, Lahera VK, Rodicio JL, Romero JC. Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. *J Hypertens* 1994; **12**: 625-631.
- 196.** Myazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; **99**: 1141-1146.

197. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; **4**: 61-65.
198. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 2001; **358**: 2127-2128.
199. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1912–1919.
200. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; **20(12)**: 60-62.
201. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-Arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 2004; **134(10)**: 2842S–2847S. DOI: 10.1093/jn/134.10.2842S.
202. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; **59(4)**: 824-833.
203. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27(3)**: 765–769.
204. Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. *Circulation* 2002; **106**: 987-992.
205. Eiselt J, Rajdl D, Racek J, Vostrý M, Rulcová K, Wirth J. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease -a one-year follow-up study. *Kidney Blood Press Res* 2014; **39**: 50-57. DOI: 10.1159/000355776.
206. Zhang W, Zhou C, Xie J, Chen B, Chang L, Serum asymmetric dimethylarginine and endothelial function after renal transplantation, *J Cent South Univ* 2009; **34(4)**: 289-294.
207. Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-L-arginine and secretory phospholipase A2

- concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; **17**: 672-678.
- 208.** Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflat I: Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, ADMA. *Metabolism* 2004; **53**: 1574-1579.
- 209.** Feldmann M. Intercellular adhesion molecules. Roitt I, Brastaffl J, Male D, editors. *Immunology*. Barcelona: Mosby; 1996. pp. 143-145.
- 210.** Haznedaroglu IC, Benekli M. Adezyon molekülleri. *Türk Hematoloji-Onkoloji Derg* 1998; **4(8)**: 252-254.
- 211.** Bottino DA, Lopes FG, de Oliveira FJ, Mecnas A de S, Clapauch R, Bouskela E. Relationship between biomarkers of inflammation, oxidative stress and endothelial/microcirculatory function in successful aging versus healthy youth: a transversal study. *BMC Geriatr* 2015; **15(41)**: 1-9.
- 212.** Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis, *Atherosclerosis* 2003; **170**: 191-203.
- 213.** Güç D, Adezyon moleküller. *ANKEM Derg* 2004; **18(Ek 2)**: 158-163.
- 214.** Güler B. Alzheimer hastalarında insülin direnci; serum adiponektin, Tnf alfa, ICAM-1, VCAM-1 düzeyleri. *T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, İzmir 2011.
- 215.** Lupattelli G, Lombardini R, Schillaci G, Ciuffetti G, Marchesi S, Siepi D et al. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 2000; **140(3)**: 521-526.
- 216.** Jacobson SH, Egberg N, Hylander B, Lundahl J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *Am J Nephrol* 2002; **22(1)**: 42-47.
- 217.** Romano M, Mezzetti A, Marulli C, Ciabattini G, Febo F, Di Iorio S et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med* 2000; **48(3)**: 183-189.
- 218.** Schlesinger M, Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)-an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis. *Int J Cancer* 2015; **136**: 2504-2514.

219. Cybulsky MI, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Davis VM, Gimbrone MA Jr et al. Alternative splicing of human VCAM-1 in activated vascular endothelium. *Am J Pathol* 1991; **138**: 815-820.
220. Şensoy E, Öznurlu Y. Hücre Adezyon Molekülleri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 2009; **4(1)**: 57-68.
221. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; **338(8759)**: 83-84.
222. Languino LR, Plescia J, Duperray A, Brian AA, Plow EF, Geltosky JE ve ark. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway. *Cell* 1993; **73(7)**: 1423-1434.
223. Jiahe Li and Michael R. King, Adhesion receptors as therapeutic targets for circulating tumor cells, *Front Oncol* 2012; **2(79)**: 1-9, DOI: 10.3389/fonc.2012.00079.
224. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gottojr AM et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; **96**: 4219–4225.
225. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; **351**: 88–92.
226. Luc G, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Bard J et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incidence of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003; **170(1)**: 169-176.
227. Mok MY, Lau CS, The burden and measurement of cardiovascular disease in SSc, *Nat Rev Rheumatol* 2010; **6(7)**: 430-434. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.65.
228. Richards IM, Slatter VK. ICAM-1 and VCAM-1 Antagonists. In Hansel TT, Barnes PJ, editors. *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res.* Basel: Karger; 2001. 31: 310-313. DOI:10.1159/000062162.
229. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Forconi S, Liao F et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; **42(2)**: 75-97.

230. Ercan M, Erdem T, Hatemi H. Hemoreolojinin klinik önemi. *Endokrinolojide Yönelişler*. 2002; **11(1)**: 48-52.
231. Kesmarky G, Kenyeres P, Rabai M, Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; **39(1-4)**: 243-246. DOI: 10.3233/CH-2008-1088.
232. Rosenson RS, Mc Cormick A, Uretz EF. Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin Chem* 1996; **42**: 1189–1195.
233. Lowe GDO, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FGR. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburg Artery Study. *Br J Haematol* 1997; **96**: 168-173.
234. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Toffler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired homeostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; **12**: 221-228.
235. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 870-875.
236. Ho CH. White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity. *J Chin Med Assoc* 2004; **67**: 394-397.
237. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48(2)**: 356-365. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.
238. Sipahioglu NT, Ercan M, Karis D, Uzun H, Sipahioglu F. The effects of ezetimibe on plasma viscosity and fibrinolytic activity. *Medical Science and Discovery* 2015; **2(6)**: 339-344. DOI: 10.17546/msd.58298.
239. Antappanavar VB, Biradar SG, Patil V, Biradar PM, Mithare S, Sharma AK. A study of correlation between iron deficiency anaemia and serum lipid profile in Indian adults in BRIMS, Bidar. *Int J Adv Med* 2014; **1(2)**: 96-100. DOI: 10.5455/2349-3933.ijam20140811.
240. Shirvani M, Sadeghi MV, Hosseini SR, Bijani A, Ghadimi R. Does serum lipid profile differ in anemia and non-anemic older subjects?. *Caspian J Intern Med* 2017; **8(4)**: 305-310. DOI: 10.22088/cjim.8.4.305.

241. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W. Essential thrombocythemia, clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988; **61**: 2487-2496.
242. Hans HFI, van Breugel, de Groot PG, Heethaar RM, Sixma JJ. Role of plasma viscosity in platelet adhesion. *Blood* 1992; **80(4)**: 953-959.
243. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematol* 2011; **96(2)**, 315-318. DOI: 10.3324/haematol.2010.031070.
244. Zhang WZ, Venardos K, Finch S, Kaye DM. Detrimental effect of oxidized LDL on endothelial arginine metabolism and transportation. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; **40(5)**: 920-928. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.10.027.
245. Wang GR, Zhu Y, Halushka PV, Lincoln TM, Mendelsohn ME. Mechanism of platelet inhibition by nitric oxide: In vivo phosphorylation of thromboxane receptor by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci* 1998; **95**: 4888-4893.
246. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 1183-1188.
247. Deokar SA, Rai PSK, Bakshi AA, Rai AB. Study of biochemical markers in iron deficiency anemia. *Int J Res Med Sci* 2013; **1(4)**: 541-544. DOI: 10.5455/2320-6012.ijrms20131141.
248. Massera D, Mittermayer F, Gisslinger B, Olcaydu D, Wolzt M, Gisslinger H. Asymmetric dimethylarginine levels in essential thrombocythemia—a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2011; **90**: 1105-1106. DOI: 10.1007/s00277-010-1127-6.
249. Li D, Guo R, Chen QQ, Hu CP, Chen X. Increased plasma level of asymmetric dimethylarginine in hypertensive rats facilitates platelet aggregation: role of plasma tissue factor. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; **89**: 151-158. DOI: 10.1139/Y10-115.
250. Bilgir F, Bilgir O, Calan M, Sari F. The levels of adhesion molecules in essential thrombocythemia. *Panminerva Med* 2013; **55(4)**: 385-390.
251. Yuksel A, Kebapcilar L, Erdur E, Bozkaya G, Sari I, Alacacioglu A et al. The effect of iron treatment on adhesion molecules in patients with iron deficiency

anemia. *Biol Trace Elem Res* 2010; **137**: 317–323. DOI 10.1007/s12011-009-8585-5.

- 252.** Cobankara V, Oran B, Ozatli D, Haznedaroglu IC, Kosar A, Buyukasik Y et al. Cytokines, endothelium, and adhesive molecules in pathologic thrombopoiesis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; **7(2)**: 126-130. DOI: 10.1177/107602960100700209.



ETİK KURUL KARARI

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Trombositozlu Hastalarda Plazma Viskozitesi ve Endotel Hasarı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

SAYI : 71306642/050-01-04 /141

04.06.2014

KONU: Etik Kurulu Kararı

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 1028
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	etikkurulu@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVAN/ADISOYADI	Yrd. Doç. Dr. Güven ÇETİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları / Hematoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi BAP Birimi'ne başvuru yapılacaktır.			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözetimsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma(akademik amaçlı)		<input checked="" type="checkbox"/> Plazma viskozitesi - Hemoreolojik araştırma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.06.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta ve kontrol grubuna yönelik)	18.04.2013	KADB-F.23.R.00	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				

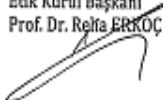
Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Reza ERKOÇ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Trombositozlu Hastalarda Plazma Viskozitesi ve Endotel Hasarı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> - Sorumlu araştırmacılar ve yardımcı araştırmacıya ait özgeçmiş formları - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKULU'ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname -Araştırma ile ilgili yayınlar
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 / 22	Tarih: 04.06.2014	
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>		



BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Trombositozlu Hastalarda Plazma Viskozitesi ve Endotel Hasarı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Reha ERKOÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Reha ERKOÇ	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Faruk ÖKTEM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Adem KIRIŞ	Radyoloji	Mehmet Akif Ersoy G.K.D.C Eğitim Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet MIHMANLI	Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayrullah KÖSE	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut GÜRGAN	Deontoloji ve Tıp Tarihi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mehmet AKHOROZ	Emekli	Kurum Dışı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Şevkiye KARAHAN	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Reha ERKOÇ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

**ESANSİYEL VE REAKTİF
TROMBOSİTOZLU
HASTALARDA PLAZMA
VİSKOZİTESİ VE ENDOTEL
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Yazar Denizhan Kariş

Gönderim Tarihi: 10-Ağu-2018 05:24PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 988975009

Dosya adı: SKOZ_TES_VE_ENDOTEL_BEL_RTE_LER_ARASINDAK_L_K_N_N_NCELENMES.doc (1.09M)

Kelime sayısı: 33256

Karakter sayısı: 224408

ESANSİYEL VE REAKTİF TROMBOSİTOZLU HASTALARDA PLAZMA VİSKOZİTESİ VE ENDOTEL BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%4	%2	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
2	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
3	www.thd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Denizhan	Soyadı	KARIŞ
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	28.07.1976
Uyruğu	TC	TC Kim No	16276885722
Email	denizhankar@yahoo.com	Tel	+90-535-368 11 98

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Uludağ Üniversitesi – Tıp Fakültesi	2002
Lise	Özel Tercüman Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Acil Servis Hekimliği	Özel Çapa Hastanesi	10.06.2011 – 03.01.2018
2.	Mediko - Sosyal Hekimi	Kadir Has Üniversitesi	01.05.2008 – 01.06.2011
3.	Kat Sorumlu Hekimi ve Acil Servis Hekimliği	Özel İstanbul Şehir Hastanesi	02.08.2007 – 01.05.2008
4.	Pratisyen Hekimlik	T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul-Fatih Uzun Yusuf Sağlık Ocağı	15.12.2006 – 15.01.2007
5.	Pratisyen Hekimlik	T.C. Sağlık Bakanlığı Zonguldak-Merkez Karaman Beldesi Sağlık Ocağı	09.10.2003 – 15.12.2006

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	86,25	
Almanca	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
SPSS	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**YAYINLAR****ULUSLARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER
(SCI& SSCI & Arts and Humanities)**

1. Ates Alkan F., **Karis D.**, Cakmak G., Ercan A.M., Analysis of the relationship between hemorheologic parameters, aluminum, manganese, and selenium in smokers, Biological Trace Element Research, (2018), doi: 10.1007/s12011-018-1352-8. [Epub ahead of print]
2. Duzgun Ergun D., **Karis D.**, Ates Alkan F., Cakmak G., Yenigun M., Ercan M., Effects of cigarette smoking on hemorheologic parameters, plasma osmolality and lung function, Clinical Hemorheology and Microcirculation, 63(4): 313-324 (2016), DOI: 10.3233/CH-152018.
3. Ates Alkan F., Cakmak G., **Karis D.**, Saglam Z.A., Saler T., Temiz L.U., Yenigun M., Ercan M., The evaluation of plasma viscosity and endothelial dysfunction in smoking individuals, Clinical Hemorheology and Microcirculation, 58: 403–413 (2014). DOI: 10.3233/CH-131706.

**ULUSLARARASI DİĞER HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN
MAKALELER**

1. Sipahioglu N.T., Ercan M., **Karis D.**, Uzun H., Sipahioglu F., The effects of ezetimibe on plasma viscosity and fibrinolytic activity, Medical Science and Discovery, 2(6): 339-344 (2015), DOI: 10.17546/msd.58298.
2. Ates Alkan F., Koksal M.E., Duzgun Ergun D., **Karis D.**, Pastaci Ozsobaci N., Barutcu U.B., Element intoxication by marine food, Medical Science and Discovery, 2(2): 176-181 (2015), DOI: 10.17546/msd.11732 .

3. Gul R., **Karis D.**, Meyanci Koksall G., Sayilgan C., Bolayirli M., Oz H., Ercan M., Effects of sevoflurane and desflurane on the blood and plasma viscosity, Medical Science and Discovery; 2(2): 165-171 (2015), DOI: 10.17546/msd.3601.
4. Cakmak G., Ates Alkan F., Korkmaz K., Aydan Saglam Z., **Karis D.**, Yenigun M. and Ercan M., Blood viscosity as a forgotten factor and its effect on pulmonary flow, Translational Respiratory Medicine, 1(3):1-5 (2013), DOI: 10.1186/2213-0802-1-3.

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SÖZLÜ SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. **Karis D.**, Tarhan D., Boyacioglu K., Koksall C., **Ercan A.M.**, “The relationship of Zn, Cu, Fe levels between serum, aorta and left internal mammary artery in atherosclerosis”, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 16th International Symposium of Trace Elements in Man and Animals, St. Petersburg, Russia, 25 -29 June 2017 Oral Presentations (Abstract Book; O-3-018, pp 23). (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.098>).
2. Tarhan D., Tok O., **Karis D.**, Ercan A.M., “The effects of vitamin D and surgical stress on Ca and P”, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 16th International Symposium of Trace Elements in Man and Animals, St. Petersburg, Russia, 25 -29 June 2017 Oral Presentations (Abstract Book; P-057, pp 51). (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.213>).
3. Ates Alkan F., **Karis D.**, Cakmak G., Ercan A.M., “The Effects of Smoking on Manganese, Selenium and Hemorheological Parameters”, Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress, 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels, Isparta, Turkey, 24 - 27 May 2016, Oral Presentations (Abstract Book; OP-3, pp 48).

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN ve BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. Ercan A.M., **Karis D.**, Tarhan D., Boyacioglu K., Koksall C., “The relationship between zinc and copper levels of aorta/left internal mammary artery and oxidative stress in atherosclerosis”, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 16th International Symposium of Trace Elements in Man and Animals, St. Petersburg,

Russia, 25 -29 June 2017 Poster Presentations (Abstract Book; P-066, pp 54). (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.222>)

2. Ates Alkan F., **Karis D.**, Cakmak G., Ercan A.M., “Effects of smoking on zinc, plasma viscosity, plasma osmolality and red blood cell deformability”, 16th International Symposium of Trace Elements in Man and Animals, St. Petersburg, Russia, 25 -29 June 2017 Poster Presentations (Abstract Book; P-138, pp 72). (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.296>)

3. Sevim Calik E., Basat S., Ercan A.M., Pehlivan O., **Karis D.**, Ersoy D., Sivritepe R., “Relationship of Plasma Viscosity with Antibody Titers and Complications in Patients with Antiphospholipid Syndrome”, 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, North Cyprus, 21 - 24 September 2016, Poster Presentations (Abstract Book; PP-002, pp 18).

4. **Karis D.**, Ates Alkan F., Cakmak G., Ercan A.M., “The Relationship Between Antioxidant Capacity and Serum Copper and Zinc Levels in Smoking Individuals”, Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress, 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels, Isparta, Turkey, 24 - 27 May 2016, Poster Presentations (Abstract Book; P-89, pp 123).

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SÖZLÜ SUNULAN ve BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. Tarhan D., Tok O., **Karış D.**, Ercan A.M., “Eklem kırırdağı hasarlı tavşanlarda kalsiyum ve fosfor üzerine D vitamini etkileri”, Türk Biyofizik Derneği, 28. – 29. Ulusal Biyofizik Kongresi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, 6 – 9 Eylül 2017 (Sözlü Sunum, Özet Kitabı; SS-17, s 68).

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN ve BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. **Karış D.**, Özkan T., Çetin G., Ercan A.M., “Esansiyel ve reaktif trombositozlu hastalarda hemoreolojik belirteçlerin ve doku oksijenlenmesinin incelenmesi”, Türk Biyofizik Derneği, 28. – 29. Ulusal Biyofizik Kongresi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, 6 – 9 Eylül 2017 (Özet Kitabı; PS-13, s 104).

2. Ateş Alkan F., **Karış D.**, Çakmak G., Yenigün M., Ercan A.M., “Sigara içiminde kan reolojisi ile alüminyum-silisyum ilişkisinin değerlendirilmesi”, Türk Biyofizik Derneği, 28. – 29. Ulusal Biyofizik Kongresi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, 6 – 9 Eylül 2017 (Özet Kitabı: PS-36, s 127).
3. **Karış D.**, Boyacıoğlu K., Köksal C., Konukoğlu D., Ercan A.M., “Aterosklerozda Aorta/SIMA Dokusu Çinko - Bakır Düzeyleri ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki”, Türk Biyokimya Derneği, Sivas Biyokimya Günleri, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 2 - 5 Kasım 2016 (Özet Kitabı; Referans No: B-061, P-032, s 140).
4. **Karış D.**, Göçer S., Öztürk Kurt B., Köksal C., Ercan A.M., “Assendan Aort Anevrizmasına Biyomekanik ve Hemoreolojik Yaklaşım”, Türk Biyofizik Derneği, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 29 Eylül - 3 Ekim 2015 (Özet Kitabı; P-6, s 83-84).
5. Düzgün Ergün D., **Karış D.**, Çakmak G., Ercan A.M., Dursun Ş., “Sigaranın Hemoreolojik Parametreler, Osmolalite ve Akciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri”, Türk Biyofizik Derneği, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 29 Eylül - 3 Ekim 2015 (Özet Kitabı; P-14, s 99-100).
6. Öztürk Kurt B., Kocamaz Ö., **Karış D.**, Göçer S., Köksal C., Ercan A.M., “Dejeneratif Aort Kapak Stenozlu Hastalarda Plazma Viskozitesinin Biyomekanik Bir Parametre Olarak Değerlendirilmesi”, Türk Biyofizik Derneği, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 29 Eylül - 3 Ekim 2015 (Özet Kitabı; P-19, s 108-109).
7. Ateş Alkan F., Karış D., Dokuzeylül B., Or M.E., Barutçu Ü.B., “Kofçaz İlçesi – Kırklareli Koyun Serum ve Yapağı Örneklerinde Eser Element Düzeyleri”, Türk Biyofizik Derneği, 27. Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, 29 Eylül - 3 Ekim 2015 (Özet Kitabı; P-67, s 207-208).
8. Ateş Alkan F., Köksal M.E., Düzgün Ergün D., **Karış D.**, Pastacı Özsoğacı N., Barutçu Ü.B., “Olgu Sunumu: Deniz Ürünlerinden Oluşan Eser Element Toksikasyonu”, Türk Biyofizik Derneği, 26. Ulusal Biyofizik Kongresi, Tokat, 9 - 12 Eylül 2014 (Özet Kitabı; P-26, s 62-63).
9. Pastacı N., Kayar A., Uğurlu H., Ülgen S., **Karış D.**, Bayrakal A., Dokuzeylül B., Yıldız K., Or M.E., Barutçu Ü.B., “Koyunlarda Tarentula Cubensis (Theranekron®)

Ekstratı Uygulanmasında Eser Element Düzeyleri”, Türk Biyofizik Derneği, 26. Ulusal Biyofizik Kongresi, Tokat, 9 - 12 Eylül 2014 (Özet Kitabı; P-25, s 61-62).

10. Öztürk B., Özdemir S., **Karış D.**, Ercan M., “Sıçanlara İçme Suyunda Verilen Alüminyumun Oksidatif Sistem Üzerine Etkisi”, Türk Biyofizik Derneği, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 25. Ulusal Biyofizik Kongresi, Trabzon, 24 - 27 Eylül 2013 (Özet Kitabı; P-65, s 108).

11. Ercan M., Ateş Alkan F., **Karış D.**, Çakmak G., Yenigün M., “Sigara İçiminin Kan Viskozitesi ile Pulmoner Akım Üzerine Etkisi”, Türk Biyofizik Derneği, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 25. Ulusal Biyofizik Kongresi, Trabzon, 24 - 27 Eylül 2013 (Özet Kitabı; P-46, s 89).

12. Ateş Alkan F., **Karış D.**, Gülfidan Ç., Ercan M., “Sigara İçenlerde Plazma Viskozitesinin Endotel Hasar Belirteci Olarak Kullanılması”, Türk Biyofizik Derneği, 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, 25 - 28 Eylül 2012 (Özet Kitabı; s 73).

13. Öztürk B., **Karış D.**, Ercan M., Özdemir S., “Sıçanlarda Hemoreolojik Parametreler Üzerine Alüminyum Klorür Etkisi”, Türk Biyofizik Derneği, 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, 25 - 28 Eylül 2012, (Özet Kitabı; s 58).

ULUSAL & ULUSLARARASI PROJELER (DPT, TÜBİTAK, AB, vb)

1. **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi**, “Esansiyel ve Reaktif Trombositozlu Hastalarda Plazma Viskozitesi ve Endotel Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”, Proje No: 48536 (Devam ediyor).

2. **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi**. “Sigara İçiminde Kan Reolojisi ile Alüminyum Silisyum İlişkisinin Değerlendirilmesi”, Proje No: BEK-2017-26480 (Tamamlandı).

3. **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi**. “Aterosklerozda Aorta/Sol İnternal Meme Arterinde Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Oksidatif Hasar Arasındaki İlişki”, “The relationship between zinc and copper levels of aorta/left internal mammary artery and oxidative stress in atherosclerosis”, Proje No: BEK-2017-24769 (Tamamlandı).

4. **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi**, “Sigaranın Manganez, Selenyum ve Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkisi”, Proje No: BEK-2016-21092 (Tamamlandı).

YURT DIŞINDA KATILDIĞI KONGRELER

1. “16th International Symposium of Trace Elements in Man and Animals”, 25 -29 June 2017, St. Petersburg, Russia.

YURT İÇİNDE KATILDIĞI ULUSLARARASI KONGRELER

1. “6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signalling and TRP Channels”, “6. Dünya Oksidatif Stres, Kalsiyum Sinyali ve TRP Kanalları Kongresi”, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, 24 – 27 Mayıs 2016, Isparta.

YURT İÇİNDE KATILDIĞI ULUSAL KONGRELER

1. “28 – 29 Ulusal Biyofizik Kongresi”, Türk Biyofizik Derneği, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Tıp Fakültesi, 6 – 9 Eylül 2017, İstanbul.
2. “27. Ulusal Biyofizik Kongresi”, Türk Biyofizik Derneği, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 29 Eylül - 03 Ekim 2015, Malatya.
3. “26. Ulusal Biyofizik Kongresi”, Türk Biyofizik Derneği, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 09 – 12 Eylül 2014, Tokat.
4. “5. DETAE Kongresi - Deneysel Araştırmalar ve Kliniğe Yansımaları”, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Sevim Büyükdevrim Kütüphanesi, 11 – 12 Kasım 2013, İstanbul.
5. “II. Elektromanyetik Alanlar ve Etkileri Sempozyumu – Çevre ve Halk Sağlığı İçin EMANET 2013”, İstanbul Tabip Odası, TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası ve İstanbul Barosu işbirliği ile, Yıldız Teknik Üniversitesi Oditoryumu, 08 – 09 Eylül 2013, İstanbul.
6. “25. Ulusal Biyofizik Kongresi”, Türk Biyofizik Derneği, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kampüsü, 24 – 27 Eylül 2013, Trabzon.
7. “24. Ulusal Biyofizik Kongresi”, Türk Biyofizik Derneği, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Haydarpaşa Kampüsü, 25 – 28 Eylül 2012, İstanbul.
8. “Elektromanyetik Alanlar ve Etkileri Sempozyumu – Çevre ve Halk Sağlığı İçin EMANET 2011”, İstanbul Tabip Odası, TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası ve İstanbul Barosu işbirliği ile, Yıldız Teknik Üniversitesi Oditoryumu, 07 – 08 Ekim 2011, İstanbul.
9. “Trisiklik Antidepressanlarla Zehirlenmeler, Gıdasal Antioksidanlar, DNA Hasarı ve Zehir Danışma Merkezleri”, Klinik Toksikoloji Derneği 7. Bilimsel

Toplantısı, Klinik Toksikoloji Derneği, 18 – 20 Mayıs 2001, Kocaeli Üniversitesi İzmit-
Derbent Tesisi, İzmit.

YURT DIŞINDA KATILDIĞI KURS ve EĞİTİM TOPLANTILARI

1. TurkMSIC kanalı ile Macaristan Budapeşte Semmelweis Tıp Fakültesi Pediatri
Kliniği'nde tıp stajı, 01 – 31 Temmuz 1999, Budapeşte, Macaristan.

YURT İÇİNDE KATILDIĞI KURS ve EĞİTİM TOPLANTILARI

1. “2017 – 2018 Eğitim Öğretim Yılı Bahar Yarıyılı Lisansüstü Eğitime Hazırlık
Kursu”, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi Kongre
ve Kültür Merkezi, 19 Şubat 2018, İstanbul.

2. “Deneysel Tasarım ve Ön Biyoistatistik Sempozyumu”, İstanbul Üniversitesi –
Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Deney Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal
Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Kongre Merkezi, 29 – 30
Eylül 2014, İstanbul.

3. “Temel İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Kuralları ve İş Güvenliği Kültürü
Eğitimi”, T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı – İstanbul Park OSGB, Özel Çapa
Hastanesi, 04 Nisan 2014, İstanbul.

4. “TÜBİTAK 2237 Programı Kapsamında Uygulamalı Bilimsel Araştırma Projesi
Hazırlama Eğitimi -1 (UBAPHE-1)”, Zonguldak Hilton Hotel, 20 – 22 Aralık 2013,
Zonguldak.

5. “Asit Baz Dengesi ve Arter Kan Gazları Kursu”, Akademik Solunum Derneği,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, 11 Haziran
2013, İstanbul.

6. “Hastalıkların Tanı ve İzlenmesinde Biyokimya Laboratuvarı Eğitimi”, İstanbul
Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 81. Etkinlik,
Cemi Demiroğlu Anfisi, 10 Mayıs 2013, İstanbul.

7. “Aile Hekimliğinde Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi
Kursu”, İstanbul Tabip Odası, 04 Kasım 2012, İstanbul.

8. “Deney Hayvanları Araştırmaları Uygulama ve Etik Kursu”, İstanbul
Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Kursu,
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Deney Hayvanları Biyolojisi ve
Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı, 08 – 19 Ekim 2012, İstanbul.

9. “Membran Yapısı ve Etkileşimleri Kursu”, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Acıbadem Hastanesi Konferans Salonu, 30 Mayıs 2012, İstanbul.
10. “Viskozite, Reoloji ve Texture/Doku Analizinin İncelikleri”, Brookfield Engineering Laboratories ve Sem Endüstri A.Ş., 08 Mayıs 2012, İstanbul.
11. “Aile Hekimliği 1. Aşama Uyum Eğitimi Sertifika Eğitimi”, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bakırköy İlçe Sağlık Müdürlüğü, 05 – 15 Temmuz 2010, İstanbul.
12. “Neonatal Resüstasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası Eğitimi”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Özel Acıbadem Hastanesi, 08 – 10 Nisan 2008, İstanbul.
13. “1. Ulusal Üreme Sağlığı ve AIDS Eğitim Programı”, TurkMISC ve İstanbul AIDS Savaşım Derneği işbirliği ile, Merinos Misafirhanesi, 20 – 23 Nisan 2000, Bursa.
14. “5. Uluslararası HIV/AIDS Eğitim Programı”, IFMSA & TurkMISC & World Health Organisation (WHO) & T.C. Sağlık Bakanlığı & Hacettepe Üniversitesi HIV / AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) & İstanbul AIDS Savaşım Derneği işbirliği ile, 20 – 27 Şubat 2000, Ankara.
15. “Astımla Yaşam Güz Okulu”, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Topluluğu ve Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı işbirliği, 15 – 16 Kasım 1997, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Görükle, Bursa.
16. “Olağandışı Durumlarda Sağlık Hizmetleri Yaz Okulu”, Ege Bilimsel Araştırma Topluluğu (EBAT) ve İzmir Tabip Odası Halk Sağlığı Bürosu işbirliği ile, Ege Üniversitesi Bornova Kampüsü, 08 – 12 Temmuz 1997, İzmir.

BİLİMSEL ve MESLEKİ KURULUŞLARA ÜYELİKLER

İstanbul Tabip Odası

Türk Biyofizik Derneği

ÖZEL İLGİ ALANLARI (HOBİLERİ)

Tiyatro izlemek, bulmaca çözmek, kültür turlarına katılmak