



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD HORMON DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA**  
**TROMBOSİT AGREGASYON BOZUKLUĞUNUN İN VİTRO OLARAK**  
**ASPI/ADP TESTLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu ÇELİK**

**ANKARA - 2014**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD HORMON DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA  
TROMBOSİT AGREGASYON BOZUKLUĞUNUN İN VİTRO OLARAK  
ASPI/ADP TESTLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. EBRU KOCA**

**Dr. Burcu ÇELİK**

**ANKARA – 2014**

Bu tez çalışması, 17/02/2014 tarih ve proje onay no KA 13/306 kodu ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış olduğu katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e ve nezdinde bilimsel katkı ve emekleri için tüm bölüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin oluşturulmasında bana destek olan, yol gösteren ve beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ebru KOCA'ya,

Tezimin veri tabanını oluşturmakta büyük yarar gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ANIL'a, asistan arkadaşım Dr. Ersin DOĞANÖZÜ'ne,

Kliniğimiz yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve her zaman yanımda olmalarını istediğim Dr. Tuğba BOZKURT'a ve Dr. Pırıl AKINCIOĞLU'na,

Sevgisini ve yardımlarını hiç eksik etmeyen, her zaman yanımda olan ve varlığı ile yükümü hafifleten, hayatı paylaşmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Bahadır ÇELİK'e,

Hayat boyu sevgi ve inançları ile yanımda olan, beni koşulsuz ve şartsız seven, uzmanlık tıp eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, varlıkları ile her daim övündüğüm sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Burcu ÇELİK

Ankara, 2014

## ÖZET

Tiroid hormon bozukluğu genel popülasyonda sık karşılaşılan bir durumdur. Hemostaz ve tiroid hormonları arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmekle beraber, mekanizmalar halen tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Literatürde tiroid hormon düzeylerinin primer hemostazı birçok basamakta etkilediği görülmektedir. Bu çalışmada tiroid hormon bozukluğunun trombosit agregasyonu üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya Aralık 2013 - Mart 2014 tarihleri arasında Endokrinoloji polikliniklerinde hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı alan, henüz medikal tedavi almayan 37 hasta alınmıştır. Hasta grubu ile verilerin karşılaştırılması amacıyla 37 kişiden oluşan bir sağlıklı kontrol grubu da oluşturulmuştur. Yetmiş dört hastadan tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımları ile ASPİ (araşidonik asit indüklü agregasyon) ve ADP (adenozin difosfat indüklü agregasyon) testleri çalışılmıştır.

Kontrol ve vaka grupları arasında ortalama ASPİ ve ADP düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p=0,053$  ve  $p=0,546$ ). Hipertiroidi ve hipotiroidi tanısı olan hasta grupları arasında ortalama ASPİ ve ADP düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,490$  ve  $p=0,803$ ). ASPİ'deki değişimi en fazla yaşın etkilediği, yaş ilerledikçe ASPİ düzeylerinin azaldığı görüldü [ $B=-5,065$ ; (%95 Güven Aralığı:  $-9,165 - -0,966$ ) ve  $p=0,016$ ] ve trombosit düzeyi arttıkça ASPİ düzeylerinin de arttığı görüldü [ $B=0,0008$ ; (%95 Güven Aralığı:  $0,0001 - 0,002$ ) ve  $p=0,029$ ]. ADP'deki değişimi ise sadece trombositin etkilediği, trombosit düzeyi arttıkça ADP düzeylerinin de arttığı görüldü [ $B=0,0007$ ; (%95 Güven Aralığı:  $0,0001 - 0,0013$ ) ve  $p=0,024$ ].

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmanın, henüz trombosit sayısında değişme yapmamış ise trombosit agregasyonunu tek başına etkilemediği görüldü. Araşidonik asit ile indüklü agregasyonu etkileyen ana etkenlerin yaş ve trombosit sayısı olduğu görülürken, adenosin difosfat ile indüklenmiş agregasyonda ana etkenin trombosit sayısı olduğu görüldü. Tiroid fonksiyon bozukluğu primer hemostaz testlerinden olan araşidonik asit ve adenosin difosfat indüklü agregasyonu etkilememektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Primer hemostaz, hipotiroidi, hipertiroidi, ASPİ test (araşidonik asit indüklü agregasyon), ADP test (adenozin 5-difosfat indüklü agregasyon).

## ABSTACT

**Çelik B. Determination of Platelet Aggregation Defcts by in Vitro Arachidonic Acid and Adenosin Diphosphate Induced Aggregation Tests in Patients With Thyroid Dysfunction. Baskent University Medical School, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2014.** Thyroid dysfunction is common in general population. The relationship between haemostasis and thyroid hormones has been known for years but the mechanisms haven't been clarified yet. In literature, it is shown that thyroid hormone levels effect primary haemostasis in many steps. In this study we evaluated the affect of thyroid dysfunction on platelet aggregation. Thirty seven patients who were diagnosed with hypothyroidism or hyperthyroidism between December 2013 and March 2014 and who did not received medical treatment yet were included in the study. Control group consisted 37 healthy persons. Thyroid function tests, complete blood count, platelet aggregation tests were studied in both patient and control group. Mean arachidonic acid and adenosin diphosphate induced platelet aggregation levels between patient and control groups and between hypothyroidy and hyperthyroidy groups were similar ( $p=0.053$ ,  $p=0.546$  and  $p=0.490$ ,  $p=0.803$ ). We found that age and platelet count effected the most arachidonic acid induced platelet aggregation levels. Arachidonic acid induced platelet aggregation levels decreased with age [ $B=-5.065$ ; (95% Confidence interval:  $-9.165 - -0.966$ )  $p=0.016$ ] and increased with platelet counts [ $B=0.0008$ ; (%95 Confidence interval:  $0.0001 - 0.002$ )  $p=0.029$ ]. We found that the changes of adenosin diphosphate induced platelet aggregation levels were effected only by platelet counts and adenosin diphosphate induced platelet aggregation levels increased with platelet counts [ $B=0.0007$ ; (%95 Confidence interval:  $0.0001 - 0.0013$ ) and  $p=0.024$ ].

We found that thyroid dysfunction does not effect platelet aggregation alone if it does not change the levels of platelets. Age and platelet count were the main factors that effected arachidonic acid induced aggregation and platelet count was the main factor that effected adenosin diphosphat induced aggregation. Thyroid dysfunction does not effect arachidonic acid induced and adenosin diphosphat induced aggregation test. More studies are needed to detect the relationship between thyroid dysfunction and platelet aggregation.

**Key words:** Primary haemostasis, hypothyroidism, hyperthyroidism, Arachidonic acid induced platelet aggragation, Adenosin diphosphate induced platelet aggragation

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Trombositler .....	3
2.2. Hemostaz.....	4
2.2.1. Primer Hemostaz.....	4
2.2.2. Sekonder Hemostaz.....	6
2.2.3. Antikoagülan Sistem.....	6
2.2.4. Fibrinolitik Sistem.....	7
2.3. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	8
2.3.1. Kanama Zamanı.....	9
2.3.2. Trombosit Agregasyon Testleri.....	10
2.3.3. PFA-100.....	12
2.3.4. Trombosit Yüzey İşaretlerinin Akım Sitometresi İle Ölçülmesi.....	13
2.4. Tiroid Hastalıkları.....	13
2.4.1. Tiroid Anatomi, Fizyoloji, Histoloji.....	13
2.4.2. Hipotiroidi ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi .....	13
2.4.3. Hipertiroidi ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi .....	14
2.4.4. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ve Hemostaz.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırma.....	19
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	20
4. BULGULAR.....	21

5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖZET.....	34
7. REFERANSLAR.....	35

## KISALTMALAR

**ADP:** Adenozin Difosfat

**ADP Test:** Adenozin difosfat İndüklü Trombosit Agregasyon Testi

**Anti TPO:** Tiroid Peroksidaz Antikoru

**Anti TRAB:** Tiroid Reseptör Antikoru

**aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

**ASPI Test:** Araşidonik Asit İndüklü Trombosit Agregasyon Testi

**AT III:** Antitrombin 3

**ATP:** Adenozin Trifosfat

**AU:** Agregasyon Birimi

**AUC:** Eğri Altında Kalan Alan

**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat

**COX:** Siklooksijenaz

**DF:** Doku Faktörü

**DFYİ:** Doku Faktörü Yolu İnhibitörü

**F:** Faktör

**Gp:** Glikoprotein

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**LDL:** Küçük Danisteli Lipoprotein

**NO:** Nitrik Oksit

**PAİ:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

**PG:** Prostaglandin



**PGI-2:** Prostosiklin

**PRP:** Trombositten Zengin Plazma

**PTZ:** Protombin Zamanı

**T<sub>3</sub>:** Triiyodotironin

**T<sub>4</sub>:** Levotiroksin

**TAFİ:** Trombinle Aktive Olan Fibrinoliz İnhibitörü

**TG:** Trigliserid

**t-PA:** Doku Plazminojen Aktivatörü

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**TxA<sub>2</sub>:** Tromboksan A<sub>2</sub>

**u-PA:** Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**vWF:** Von Willebrand Faktör

**vWF ag:** Von Willebrand Faktör Antijeni

**vWF:** Von Willebrand Faktör Ristosetin Kofaktör

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Trombosit Fonksiyonlarını Etkileyebilen İlaçlar.....	9
<b>Tablo 2.2.</b> Tiroid Hastalarında Gözlenen Pıhtılaşma Anormallikleri.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	21
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta Grubu İçerisinde Hipertiroidi ve Hipotiroidi Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	22
<b>Tablo 4.3.</b> Tüm Olgular İçerisinde Demografik ve Klinik Ölçümlerle ASPİ ve ADP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri .....	23
<b>Tablo 4.4.</b> Hipertiroidi Grubu İçerisinde Demografik ve Klinik Ölçümlerle ASPİ ve ADP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri .....	23
<b>Tablo 4.5.</b> Hipotiroidi Grubu İçerisinde Demografik ve Klinik Ölçümlerle ASPİ ve ADP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri .....	24
<b>Tablo 4.6.</b> Cinsiyete Göre ASPİ ve ADP Ölçümleri.....	25
<b>Tablo 4.7.</b> Yaş Grupları İçerisinde Kontrol ve Vaka Gruplarına Göre ASPİ ve ADP Ölçümleri.....	25
<b>Tablo 4.8.</b> Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre ASPİ Ölçümlerindeki Değişimi Tahmin Etmede Olası Etkenlerin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	26
<b>Tablo 4.9.</b> Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre ADP Ölçümlerindeki Değişimi Tahmin Etmede Olası Etkenlerin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	27
<b>Tablo 4.10.</b> Tüm Olgular İçerisinde ASPİ Düzeyi Düşük ve Normal Olan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	27
<b>Tablo 4.11.</b> Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre ASPİ Düşüklüğünü Tahmin Etmede Olası Etkenlerin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	28

<b>Tablo 4.12.</b> Tüm Olgular İçerisinde ADP Düzeyi Düşük ve Normal Olan Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	29
<b>Tablo 4.13.</b> Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre ADP Düşüklüğünü Tahmin Etmede Olası Etkenlerin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Trombositlerin Görünümü.....	3
Şekil 2.2. Normal Hemostazın Şematik Görünümü.....	4
Şekil 2.3. Adezyon ve Agregasyon.....	5
Şekil 2.4. Primer ve Sekonder Hemaostazın Antikoagulan Sistem ile Birlikteliği.....	8
Şekil 2.5. Multiplate Agregometri Cihazı.....	10
Şekil 2.6. Multiplate Agregometri Cihazında Eğri Altında Kalan Alanın Görünümü..	11

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları, kliniklerde sıkça rastladığımız bir durumdur. Tiroid hormonları, tüm vücut sistemlerinin çalışması ve bu sistemlerin birbirleri ile etkileşmesinde önemli rol oynarlar. Tiroid hormonlarının hemostaz üzerindeki etkileri çok tartışmalı bir konu olmakla beraber, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hem primer ve sekonder hemostazda hem de fibrinolitik sistemde değişiklikler görülmektedir (1).

Hipotiroidizmde kemik iliğinde ortaya çıkan miksödem sonucunda, megakaryopoezis inhibisyonuna bağlı olarak trombosit sayısında azalma olmaktadır ve trombosit hacimlerinde azalma olduğu görülmektedir. Hipotiroidizmde vWF (Von Willebrand Faktör) eksikliği olduğu bilinmektedir. Hem vWF eksikliği sebebi ile hem de nedeni tam olarak ortaya konulamamış bazı faktörler nedeni ile hipotiroidizmde trombosit adhezyon ve agregasyonu bozulmuştur ve bu bozukluklar yapılan testler (kanama zamanı, PFA- 100 analizleri) ile gösterilmiştir (2). Aşkar hipotiroidizmde; sekonder hemostazda görev alan koagülasyon faktörlerinin düzeylerinin ve aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak hipokoagülabiliteye bağlı olarak kanama riski de artmaktadır (3). Aşkar hipotiroidizmde düşük  $\alpha$ -2 antiplazmin, doku plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) düzeyleri ve artmış D-dimer düzeyleri ile fibrinolitik aktivitenin artmış olduğu bilinmektedir (4).

Hipertiroidizmde ise trombositlere karşı oluşan otoantikörler nedeni ile trombosit sayısında azalma ile birlikte hacminde artma olduğu görülmektedir. Aynı zamanda vWF artışı da gözlenmektedir. Bu artış ve patogenezi tam olarak aydınlatılamayan nedenlerden dolayı hipertiroidizmde trombosit adhezyon ve agregasyonunda artış görülmektedir ve bu artış yapılan testler (kanama zamanı, PFA- 100 analizleri) ile kanıtlanmıştır (5). Hipertiroidizmde koagülasyon faktörlerinden bir kısmının aktivitesinin arttığı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'nin ise azaldığı görülmüş ve böylece hipertiroidizmde hiperkoagülabilitenin olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda artmış antitrombin- 3 (AT-III), PAİ ve azalmış t-PA düzeyleri ile fibrinolitik aktivitenin azalmış olduğu bilinmektedir (6).

Tiroid fonksiyon bozukluklarında trombositlerin boyutu ve dansitesi değişmektedir. Boyutu ile beraber ihtiva ettiği granüllerin boyutu da değişmektedir. Bu granüllerde bulunan medyatörlerden adenzin di fosfat (ADP); trombositlerdeki dens granüllerden salınan ve hem salındığı trombositleri hem de parakrin olarak yakınındaki trombositleri

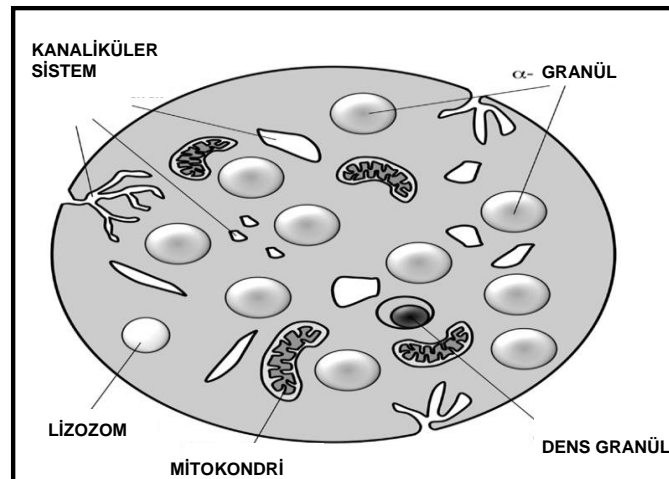
aktive eden bir medyatördür. Trombosit membrandaki ADP reseptörlerinin aktive olması ile kalsiyum mobilizasyonu artar, trombositlerde şekil değişikliği olur, agregasyon tetiklenir ve trombositlerde bulunan granüllerin içerikleri hücre dışına salınır. Ayrıca membran fosfolipitlerinden serbestlenmiş olan araşidonik asitten, trombositlerin aktivasyonu sonucu siklooksijenaz (COX) enzimi ile tromboksan A2 (TxA2) sentezlenir. Bu mediyatör hücre dışına salınarak hem otokrin hem de parakrin etkiler ile agregasyonu tetikler ve vazokonstrüksiyona sebep olur (7).

ASPI (araşidonik asit indüklü agregasyon) ve ADP (adenozin 5-difosfat indüklü agregasyon) testleri trombositlerin agonistlere cevap olarak yaptıkları agregasyon eğrisini incelerler. Biz çalışmamızda, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ASPI ve ADP testlerini kullanarak, trombosit agregasyon bozukluğunu in vitro olarak araştırmayı hedefledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Trombositler

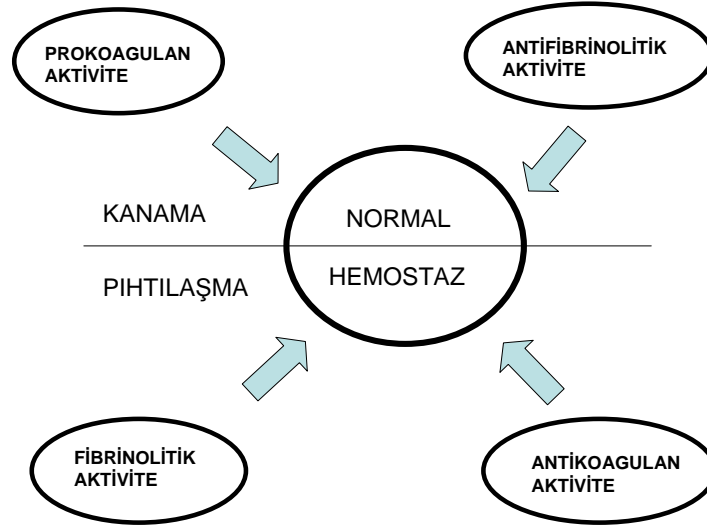
Trombositler kan dolaşımında bulunan en küçük hücrelerdir. Çapları 2-5 mikron, hacimleri 5-7 mikron küptür. Kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alırlar. Disk şeklinde olup çekirdekleri bulunmaz. Ömürleri ortalama 10 gündür. Kanda sayıları  $150-450 \times 10^9 /L$  kadardır. Plazma zarında endotelle, diğer trombositlerle, pıhtılaşma faktörleriyle ve agregasyon uyarıcıları ile etkileşen glikoprotein yapıda reseptörler mevcuttur. Ayrıca zarında bulunan fosfolipitler kalsiyum hareketi, prostoglandin sentezi, prokoagulan aktivitenin aktiflenmesi bakımından önemlidir. Membran, adenilat siklaz protein enzimini taşır. Bu enzim aktive edildiği zaman trombositler içinde siklik adenozin mono fosfat (cAMP) yapımına neden olur, bu da trombositteki diğer aktiviteleri uyarır. Enerji metabolizmaları glikoz ve oksidatif fosforilasyona dayanır. Üretilen enerji ATP olarak depo edilir. Enerji gerektiren adezyon, agregasyon ve sekresyon gibi olaylarda adenozin tri fosfat (ATP), ADP'ye dönüşür. Sitoplazmalarında kendilerine özgü alfa ve dens granülleri mevcuttur. Alfa granülleri trombospondin, tromboglobulin vWF, fibrinojen, fibronektin, PAİ-1,  $\alpha$ -2 antiplazmin içerirler. Dens granüllerde ise ADP, ATP, serotonin, pirofosfat ve kalsiyum iyonları bulunur. Başta hemostaz ve trombozda görev almakla beraber damar tonusunun ayarlanmasında, lokalize veya bölgesel inflamasyonda, konak savunmasında ve vücudun tümörle mücadelesinde önemli görevleri mevcuttur (8).



**Şekil 2.1.** Trombosit görünümü (Jennifer L. Fitch-Tewfik and Robert Flaumenhaft. Platelet granule exocytosis: a comparison with chromaffin cells. Front. Endocrinol, doi: 10.3389/fendo.2013.00077, 25 June 2013)

## 2.2. Hemostaz

Hemostaz, damar duvarında bir yaralanma olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken sistemlerin bütünüdür. Damar yaralanmalarının onarımından sorumlu hemostatik mekanizmada 3 önemli sistem görev almaktadır. Bunlar sırasıyla vasküler sistem, trombositler ve koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistemdir. Hemostazda yer alan bu sistemlerin, birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği bilinmelidir. Travmadan sonraki birkaç saniye içinde zedelene damarda oluşan vazokonstriksiyon, kan akışının yavaşlamasına neden olur. Bu süreçte, primer hemostazı vasküler endotel ve trombositler sağlarken, sekonder hemostazda ise koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistemin bileşenleri görev alır. Trombositlerin hemostazdaki rolleri damar duvarına adezyonu, şekil değişikliği, medyatör salınımı, agregasyonu, ve prokoagulan aktiviteleridir (9).



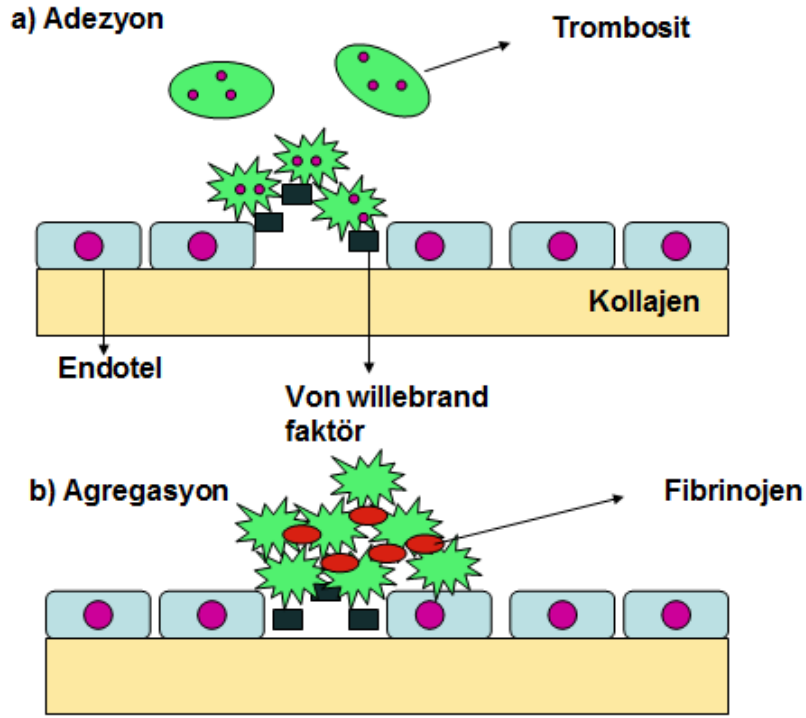
Şekil 2.2. Normal hemostazın şematik görünümü

### 2.2.1 Primer Hemostaz

Birincil hemostaz, hasar yerinde trombosit tıkaçı oluşmasına verilen addır. Tıkaç trombosit adezyonu, granül salınması ve agregasyon ile meydana gelir. Hasarlanma sonrası 1-2 saniye içerisinde vazokonstriksiyon gelişir ve damardaki kan akımını azaltır. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelene endotele yapışır. Bunu yüzeylerindeki kollajen reseptörleri vasıtası ile damardaki kollajen fibrillerine tutunarak yaparlar (10).



Aynı zamanda endotel, prostasiklin (PGI-2), trombomodulin ve t-PA sentezleyerek antiagregan ve antikoagulan özellik gösterirken, vWF sentezi ile trombosit adezyonunu artırır, doku faktörü (DF) sentezi ile de koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve PAİ-1 sentezi ile fibrinolizisin inhibisyonuna neden olur. Ek olarak endotelde sentez edilen nitrik oksit (NO) ve PGI-2 trombositlerin endotele yapışmasını (adezyon) önleyen başlıca yapıdır (11).



**Şekil 2.3.** Adezyon ve agregasyon (Referans No:13'ten esinlenerek çizilmiştir)

Trombosit adezyonunda görev alan reseptörler Gp Ia/IIa ve Gp VI olup glikoprotein yapısındadırlar. Gp Ib/IX ise vWF aracılığıyla kollajene tutunarak adezyonda görev almaktadır. Trombositlerin bu reseptörler ile damar duvarında bulunan kollajene bağlanması ile reseptörler hücre içine sinyaller gönderir ve trombositin şeklinde değişiklik oluşur. Pseudopodlar oluşur ve mikrofibrillerin kasılması ile salgıların hücre dışına verilmesi kolaylaştırılır. Yine bu fibrillerin kasılması ile pıhtı retraksiyonu oluşarak trombosit tıkaçı daha sağlam hale gelir. Trombositin aktive olması; hücre içi siklik nükleotid düzeyinde değişikliklerle, kalsiyumun hücre içine göçüyle, membran fosfolipidlerinin hidrolizi ve hücre içi proteinlerin fosforilasyonu ile gerçekleşir. Granüllerin salınımı fosfotidil inozitol döngüsü ve prostaglandin (PG) sentezi ile beraberlik

gösterir. Granüllerden ADP, serotonin, trombospondin, fibrinojen, fibronektin, heparinaz salınır. TxA<sub>2</sub>, trombositlerde sentezlenen araşidonik asitten COX enzimi ile üretilir. TxA<sub>2</sub> trombosit kümeleşmesini arttıran güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca kalsiyum salınımını tetikleyerek trombosit aksivasyonunu stimüle eder. ADP salınımını da hızlandırır. ADP salınımı endotelyumdan salınan PGI-2'nin lokal etkisiyle düzenlenir. PGI-2 endotel tarafından sentezlenen bir vazodilatatör olup, trombosit kümeleşmesini baskılar. PGI-2 ve TxA<sub>2</sub> arasındaki etkileşim, insanda trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok incelikle dengelenmiş bir mekanizma oluşturur. Normal koşullarda damar içi trombosit kümeleşmesini engeller, fakat endotel zararının ardından hemostatik tıkaç oluşumunu kolaylaştırır (12).

ADP ve TxA<sub>2</sub> agregasyonu başlatan temel medyatörlerdir. Bu medyatörler ile uyarılan trombosit yüzeyinde Gp IIb/IIIa kompleksi aktif hale gelir ve ortamdaki fibrinojen aracılığıyla diğer trombositler ile köprü kurularak agregasyon başlamış olur. Aynı anda DF'nin ortaya çıkması ile aktive olan koagülasyon kaskadının ürünü olan trombin ve dolaşımdaki adrenalin de agregasyonu aktive eder (13).

### **2.2.2 Sekonder Hemostaz**

Primer hemostatik tıkaç küçük damarlarda genellikle yeterli olmaktadır ancak büyük damarlarda fibrin ile güçlendirilmesi gerekmektedir. Koagülasyon faktörlerinin sırayla aktivasyonu sonucu fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve takiben fibrinin polimerizasyonu ile bir fibrin tıkaçının oluşması sürecine koagülasyon kaskadı yani sekonder hemostaz denilmektedir. Koagülasyon proteinlerinin çoğu serin proteaz yapısındadır ve plazmada zimojen olarak adlandırılan inaktif prekürsörler olarak bulunurlar. Pıhtı oluşması subendotelyal dokudan ortaya çıkan doku faktörünün (DF), FVII ile birleşmesi sonucunda başlar. Bu birleşme fosfolipid yüzeyde olur ve bu kompleks ile başlayan yolağa 'extrensek yolak' denir. Bu kompleks hem FX'u hem de FIX → FIXa dönüşümünü sağlar. Oluşan FXa, FV ile protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks de fibrinojen → fibrin reaksiyonunu sağlayan trombine çevirir. FXIII, fibrin stabilizasyonunda görev alır. Trombin, FXIII'ü de uyarır ve aynı zamanda geriye dönük olarak FV, FVIII, FXI'i de uyarır. Trombinin uyarılması ile aktif FVIII'in devreye girmesi ile pıhtılaşma 'intrensek yol' üzerinden devam eder (14, 15).

### **2.2.3. Antikogulan Sistem**

Koagülasyonun başlaması ile trombozu önleyici sistem de aktive olur ve böylece aşırı trombüs oluşumu kontrol altına alınmış olur. Bunlar damar endoteli, AT III, Protein C ve Protein S, doku faktörü plazminojen inhibitörü (DFPİ) ve fibrinolitik sistemdir. AT III,

doğal proteaz inhibitörlerinin en önemlisidir ve trombin, FXa, FIXa, FXIa'yı inhibe eder. AT III'ün tek başına inhibisyon aktivitesi oldukça düşüktür. Hücre yüzeylerinde bulunan glikoproteinoglikanlarla aktivitesi 3000 kata kadar artmaktadır. Heparan sülfat gibi proteoglikanlar, endotel hücrelerinin yüzeyinde doğal olarak bulunurlar ve AT III bu moleküllere kolaylıkla bağlanmaktadır. Böylece trombin ve diğer aktive pıhtılaşma faktörlerinin AT III ile inhibisyonu, daha çok endotel hücre yüzeyinde gerçekleşir (16).

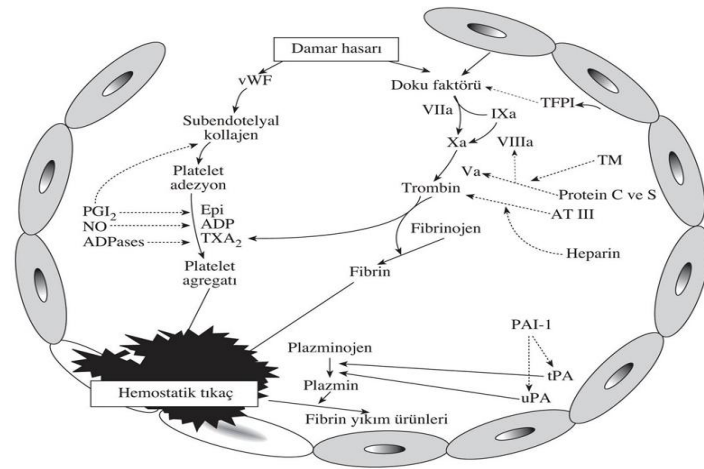
Protein C ve Protein S vitamin K'ya bağımlı iki antikoagülan olup FVIIIa ve FVa'nın inaktivasyonunda rol alırlar. Karaciğer bu molekülleri sentezler fakat bu sentezlenen moleküller öncü moleküller olup, pıhtılaşmada rol alacak işlevde değildirler. Ancak vitamin K'nın kofaktör olduğu bir enzim (Vitamin K epoksit redüktaz) bu moleküllerin işlev kazanması için bir karboksilik kök ekler. Bu biyokimyasal reaksiyondan sonra pıhtılaşmada işlem kazanabilirler. Protein C inaktif olup, aktivite kazanması için endotel hücre düzeyinde trombin + trombomodulin + endotelial protein C reseptörü kompleksine bağlanması gerekmektedir. Bu kompleks Protein C'yi aktive eder. Protein S, Protein C'nin kofaktörüdür ve aktivitesini artırır. Aktive Protein C; Protein S ve fosfolipitlerin kofaktör rolü oynadığı reaksiyonla FVIIIa ve FVa'yı inhibe eder. Kısaca Protein C sistemi, kofaktörleri inhibe ederek pıhtılaşmayı engellemeye çalışır (17).

Doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ) ise endotel hücresi tarafından yapılıp, çeşitli uyanlarla plazmaya verilir. DFYİ FVIIa-DF-FXa kompleksini inhibe eder. Anlaşılacağı gibi DF yolağının ana inhibitörü olup in vivo ortamda pıhtılaşma daha başlangıç aşamasında inhibe edilmektedir.

#### **2.2.4. Fibrinolitik Sistem**

Fibrinolitik sistem, fibrin trombüsü eriterek damarı eski açıklığına kavuşturur. Bir proenzim olan plazminojen, aktivatörlerin etkisiyle fibrin pıhtısını eritecek plazmine dönüşür. Plazminojen, karaciğerde yapılan ve pıhtıyı eriten plazminin öncü molekülüdür. Plazminojen inaktif durumdadır ve plazminojen aktivatörleri ile aktive molekül olan plazmin haline dönüştürülmesi gerekir. Plazminojen aktivatörleri; doku plazminojen aktivatörleri (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) olarak iki tanedir. Trombüs içindeki fibrin, t-PA'nın aktivasyonu için en önemli tetikleyicidir. t-PA, trombüs varlığı ile aktive olunca, plazminojen, aktif formu plazmine dönüşür. u-PA ise, fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olur. Plasmin, fibrini spesifik lizin ve arjinin rezidülerinden keserek, fibrin yıkım ürünlerinin oluşumuna neden olur (d-dimer). Aynı zamanda fibrinojen gibi pıhtılaşma proteinlerini de parçalayarak fibrinojen yıkım ürünlerini de oluşturmaktadır. Pıhtılaşmada olduğu gibi, burada da aktivasyon reaksiyonlarını frenleyen inhibitör

mekanizmalar (PAİ, antiplazminler) mevcuttur. Ana inhibitör PAİ-1 olup hem t-PA hem de u-PA'nın aktivitesini baskılamaktadır. Ayrıca  $\alpha$ -2 antiplazmin, plazmine bağlanarak inhibe eder. Bunların dışında trombin, oluşmaya başlayan fibrin pıhtısının erken erimesini engellemek için, son yıllarda önem kazanan yeni bir inhibitörü (TAFI: trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü) devreye sokacaktır. t-PA ve u-PA, endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan plazminojen PAİ-1 tarafından inhibe edilmektedir. PAİ-2 ise, u-PA'yı, t-PA'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Fibrinolitik sistemi (plazminojen) aktive etme potansiyeli olan daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, aktif FXI ve aktif FXII'dir (18,19).



**Şekil 2.4.** Primer ve sekonder hemaostazın antikoagülan sistem ile birlikteliği  
(Işık ve arkadaşları, Haznedaroğlu. Antikoagülan Tedavi: Klinik Yaklaşım. İç Hastalıkları Dergisi Cilt: 12 Ek: 2, 11-24, 2005)

### 2.3. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Trombosit fonksiyonlarına etkili olabilecek birçok ilaç mevcuttur ve hemostazı değişik aşamalarda bozabilir. Bu ilaçlar ile temas tüm testleri yanlış yorumlanabileceğinden, hastanın son 10 gün içinde bu ilaçlarla temasının olmadığı iyi bir şekilde sorgulanmalıdır. İlaçlar ve etkileşim düzeyleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Trombosit fonksiyonlarını etkileyebilen ilaçlar

Prostanoid Sentezini Etkileyen Ajanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspirin</li><li>• Steroid Olmayan Anti-Enflamutar İlaçlar</li><li>• Kortikosteroidler</li></ul>
Trombosit Reseptörüne ve Membranına Bağlanan İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alfa agonistler</li><li>• Beta blokerler</li><li>• Antihistaminikler</li><li>• Trisiklik antidepresanlar</li><li>• Lokal anestezipler</li><li>• Tiklopidin</li><li>• Selektif seratonin geri alım inhibitörleri</li><li>• Gp IIb/IIIa blokerleri</li></ul>
Antibiyotikler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Penisilin</li><li>• Sefalosporinler</li></ul>
Siklik Adenozin Monofosfat Seviyesini Artıranlar Ajanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dipiridamol</li><li>• Aminofilin</li><li>• Prostanoidler</li></ul>
Diğerleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Heparin</li><li>• Dekstran</li><li>• Etanol</li><li>• Klofibrat</li></ul>

**2.3.1. Kanama Zamanı:** Primer hemostazı incelemek amacı ile kullanılır. Alkollü pamuk ile temizlenen parmak ucu veya kulak sayvanına iğne batırılması ile ölçülen “Duke kanama zamanı” olarak adlandırılır. Bu yöntemde filtre kağıdı kullanılarak, kan her 15 veya 30 saniyede kağıdın farklı bölgelerine emdirilir. Kanı silerken parmağa dokunmadan yalnız kan damlasına değmek gerekir. “IVY” testinde ise hastanın koluna tansiyon aleti bağlanır, 40-60 mmHg kadar şişirilir. Sonra ön kolda damarsız ve kılsız bir bölge seçilir, yuvarlak uçlu bistüri ile 5 mm uzunluğunda ve 3 mm derinliğinde bir kesi oluşturulur. Kronometre çalıştırılır. Keside kanama durduğunda kronometre durdurulur. 4-9 dk arası normal kabul edilir. Testi etkileyen başlıca faktörler şunlardır; derinin yapısı, ısısı ve

damarlanma özelliği, insizyon yerinde keloid veya hipertrofik skar varlığı, insizyon yerindeki deriyi çekme derecesi, kesinin yapıldığı yer, kesinin boyutları ve kesici aletin kalitesi, filtre kağınının yara yüzeyine değdirilmesi, alkolün uçmasının yeterli kadar beklenmemesidir. Bahsedildiđi üzere hastalık dışı etkenlere çok bağımlı olduğundan, bu testlerin duyarlılıkları ve güvenilirlikleri oldukça dūřüktür. Trombositopenilerde, kalitatif trombosit bozukluklarında, Von Willebrand Hastalığında, hipofibrinojenemi veya afibrinojenemide ve bazı vasküler bozukluklarda kanama zamanı uzamış olarak bulunur.

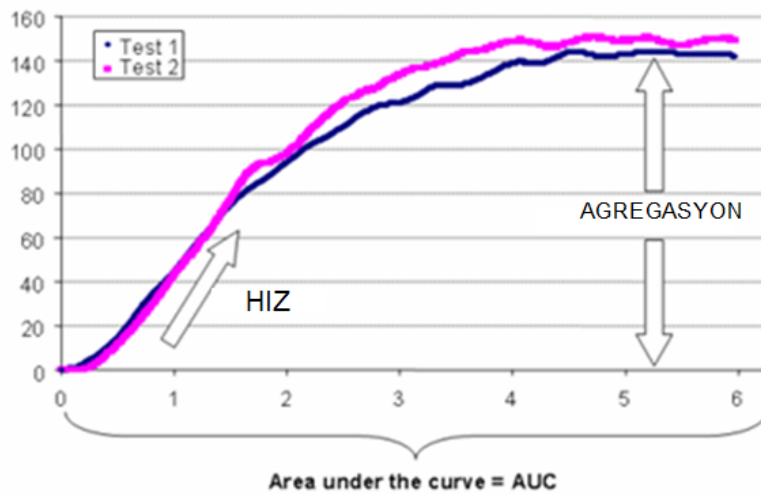
**2.3.2. Trombosit Agregasyon Testleri:** Günümüzde trombositlerin agregasyon yaptırıcı çeşitli ajanlara verdikleri cevabın biçimini in vitro olarak kaydeden agregometreler geliştirilmiştir. Trombosit agregometresinin temel ilkesi; optik dansitede, trombosit agregasyonu sırasında meydana gelen sapmanın kaydedilmesi esasına dayanır. Klinik laboratuvarlarda agregometre kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısının konulmasında, vWF aktivitesinin ölçülmesinde, Bernard Soulier sendromunda (Gp Ib/IX Eksikliği) Glanzmann trombastenisinde (Gp IIb/IIIa eksikliği), sekresyon bozukluklarında, granül bozukluklarında ve heparine bağlı trombositopeni tanısında kullanılır. Optik ve impedans agregometre olmak üzere laboratuvarlarda kullanılan iki çeşit cihaz bulunmaktadır. Biz çalışmamızda 'Multiplate Agregometri' cihazını kullandık.



**şekil 2.5.** Multiplate agregometri cihazı (<http://www. Roche-multiplate.com>)

Bu sistem; impedans agregometri temeline dayanan trombosit fonksiyon analizörüdür. İmpedans agregometrenin en önemli avantajı daha fizyolojik olması ve trombosit zengin plazmaya ihtiyaç duymamasıdır. Antikoagüle edilmiş tam kanda ölçüm yapabilir.

Ayrıca diğ er sisteme göre daha küçük agregatları ölçebilmektedir. Sistem, bir agonistle uyarılarak aktive olan trombositlerin elektrotların yüzeylerine tutunarak agreste olması ve 2 elektrod arasında elektriksel rezistansta artışa yol açması prensibine dayanır. Trombositlerin agregasyonunu sürekli olarak kaydeder. Sensörlere yapış an trombositler sayesinde artan impedans, agregasyon birimi (AU)'ya çevrilir ve zamana karşı bir grafik oluş ur. Üç değı şik parametre hesaplanır. En önemli parametre eğ rinin altında kalan alan (AUC)'dir. AUC değ eri agregasyon eğ risinin toplam yüksekliğ inden oldu ğ u kadar eğ iminden de etkilenir ve genel trombosit durumunu ölçmek için en uygun parametredir. Araştırma çalış maları için iki parametre daha hesaplanmaktadır. Bunlar da 'toplam agregasyon' ve 'agregasyon eğ risinin hız ı'dır. Test küvetinde iki farklı sensörden alınan veriler iki ayrı eğ ri olarak iş lenir. Program bu iki eğ rinin ortalamasını alarak, genel sonuçları bu eğ ri üzerinden değ erlendirir. 0,3 ml kadar tam kan numunesinin yeterli olması ve santrifüj gerektirmemesi, böylelikle hızlı sonuç vermesi bu yöntemin önemli avantajlarındandır. Test birçok teknik faktörden etkilebilir. Testin güvenilir bir sonuç vermesi için numunenin oda sıcaklığ ında saklanması gerekmektedir. Numunenin alınması ve çalış ılması arasında geçen zamanın 30 dakikadan daha uzun olmaması istenir çünkü uzun bekleyen numunelerde trombositler agonistlere karşı daha dirençli hale gelir. Hastanın trombosit sayısı teste etkili en önemli faktörlerden biridir. Normalin dış ındaki değ erler (trombositopeni veya trombositoz) testlerin yanlış sonuçlanmasına sebep olur. Kan pH'sının 7,7'den düşük olması agregasyonu inhibe ederken; 8'den büyük olması agregasyonu artırır. Hastanın vücut ısısı da etkilidir ve 35 °C' den düşük ısılar agregasyonu azaltıcı etki gösterir.



**ŞEKİL 2.6.** Multiplate agregometri cihazında eğ ri altında kalan alanın görünümü (Multiplate Agregometri cihazı kullanım klavuzu)

Trombosit agregasyonu birçok ajanla oluşturulabilir. Günümüzde klinik laboratuvarlarda önemli tanı değeri olan standart agregasyon yapıtıcı ajanlar epinefrin, ADP, kollajen, ristosetin ve araşidonik asittir. Çalışmamızda hastalarda ASPİ ve ADP testlerini uyguladık.

ASPİ TEST: COX inhibisyonuna, Gp Iİb/IIIa antagonistlerine ve Gp Iİb/IIIa'nın eksikliğine karşı hassastır. ASPİ test reaktifi, Cox enziminin subsratı olan siklooksijenazı içerir. Siklooksijenaz, araşidonik asidi kuvvetli bir platelet aktivatörü olan tromboksan A2'ye dönüştürür. Siklooksijenaz bloke edilmesi ile yalnızca minör ya da hiçbir platelet aktivasyonu görülmez.

ADP TEST: Thienopyridinler veya ADP reseptör antagonistlerinin indüklediği inhibisyona ve Gp Iİb/IIIa antagonistleri ve Gp Iİb/IIIa reseptör eksikliklerine karşı hassastır. ADP testi reaktifi olan ADP, platelet aktivasyonunu tetikler. ADP için en önemli reseptör P2Y12 kabul edilmektedir. Klopidoğrel, ADP reseptörleri antagonistleri tarafından inhibe edilmektedir. Bu ilacın kullanımı ile ADP'nin indüklediği agregasyon inhibe edilir.

COL TEST: Kollajen ile indüklenen agregasyonu tetikler. Kollajen, kollajen reseptörünü aktive eder ve araşidonik asit salınımına sebep olarak TxA 2'ye dönüşür ve daha sonra trombositleri aktive eder.

TRAP TEST: Trombosit reseptörü aracılı agregasyonu ölçer.

**2.3.3. PFA-100 ( Platelet Function Analyzer – 100) Testi:** Kanama zamanının in vitro şartlarda taklit edilmesi amacı ile geliştirilen bir cihazdır. Bu test plazma vWF, Gp Ib/IX ve Gp Iİb/IIIa düzeylerine bağımlıdır, fakat fibrinojen düzeyi ve yapısına bağılı değildir. Kanama zamanı testinden farklı olarak vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. Test için numune olarak sitratlı kan kullanılır. Tek kullanımlık kartuşları vardır. Kan kartuşlardan geçerken trombositlerin bağlanması sonucu tıkaç oluşur, kan akımı durma süresi okunur (Closure time). Test iki aşamadan ibarettir. Önce kollajen–epinefrin kartuşu ile test yapılır. Normalse trombosit fonksiyonları normal kabul edilir. Eğer uzama varsa, kollajen–ADP kartuşu ile ikinci test yapılır. Eğer her iki test birlikte uzansa, edinsel veya kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluğu araştırmak gerekir. Eğer kollajen–epinefrin sonucu uzun, kollajen–ADP normalse aspirin etkisi düşünülür. Özellikle Von Willebrand Hastalığı ve trombosit reseptör bozukluklarının taranmasında duyarlılığı yüksek olan bir testtir. Diğer trombosit fonksiyon bozuklukları için duyarlılığı düşüktür. Ayrıca maliyetli bir testtir. Bu sebeplerden dolayı rutin hemostaz incelenmesindeki yeri tam olarak netleşmemiştir.



**2.3.4. Trombosit Yüzey İşaretlerinin Akım Sitometrisi İle Ölçülmesi:** Akım sitometrisi trombosit yapı ve fonksiyonunu ölçmede kullanılabilir. Tam kan veya trombosit zengin plazmada spesifik yüzey glikoproteinleri ölçülür. Özellikle kalıtsal trombosit hastalıkları tanısında, trombositlere bağlı antikorların gösterilmesinde etkilidir. Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (p-selektin ve trombospodin gibi) proteinlerin ve Gp IIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanması ile oluşan yeni epitoplara antikor aracılığı ile saptanması, trombosit aktivasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptanabilmektedir (Glanzman trombositinde Gp IIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği gibi). Akım sitometrisi ayrıca dens granüllerin, agregasyon, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagulan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır. Akım sitometrisinin bir diğer kullanım yeri ise idiyopatik trombositopenik purpura ve ilaca bağlı trombositopenilerde trombosit otoantikorlarının saptanmasıdır.

## **2.4. Tiroid Hastalıkları**

### **2.4.1. Tiroid Bezi Anatomisi, Fizyolojisi ve Histolojisi**

Tiroid bezi boynun orta hattında yer alan kelebek şeklinde bir bezdir. Ana fonksiyonu tüm hücrelerde temel metabolizmayı düzenleyen tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Folikül hücrelerinde sentezlenen ve salgılanan hormonların büyük kısmını L-tiroksin (T<sub>4</sub>) oluşturur. Az miktarda 3,5,3-triiodo-L-tironin (T<sub>3</sub>) salgılanır. Tiroid hormonları vücuttaki metabolik süreçleri etkileyerek normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji-ısı üretimi başta olmak üzere çeşitli hemostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol alır (20, 21).

### **2.4.2. Hipotiroidi ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri**

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından yapılmasının eksikliği olarak tanımlanır. Primer hipotiroidizm; tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır. Primer hipotiroidide tiroid hormon seviyesindeki düşüklük tiroid stimulan hormon (TSH) salınımında artışa neden olur ve en sık nedeni otoimmün (Hashimoto) tiroiditidir. Primer hipotiroidide klasik olarak TSH yüksek, sT<sub>4</sub> düşük bulunur (22).

Hipotiroidide plazma hacmi, eritrosit kütlesi ve kan hacmi azalmıştır. Anemi genellikle normokrom normositer niteliktedir ve çoğu zaman hafif seviyededir. Aneminin en sık nedeni tiroid hormon eksikliğine bağlı kemik iliğinin baskılanması ve eritropoetin yapımının yetersiz kalmasıdır. Ayrıca menorajiye bağlı kan kaybı, gastrik aklorhidriye

bağlı emilim azalması, eşlik eden pernisiyoz anemi varlığında da anemi olabilir. Folik asitin bağırsaktan emiliminin azalmasına bağlı olarak megaloblastik anemi gelişebilir. Hipotiroidizmde lenfosit, granülosit ve trombosit sayısı normaldir. Lökopeni varsa vitamin B 12 ve folik asit eksikliği düşünülmelidir. Kanama zamanı uzamış, trombosit adezyonu azalmış, FVIII ve vWF düşük bulunabilir. Fibrinolitik aktivite artmıştır (23).

#### **2.4.3. Hipertiroidi ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri**

Hipertiroidi, tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. En sık sebebi Graves hastalığıdır. Bu durumda serum tiroid hormon seviyeleri yüksekken, TSH baskılı bulunur (22).

Hipertiroidide eritrositler genelde normaldir. Ancak eritrosit kitlesi artmış bulunur. Eritropoezdeki bu artış tiroid hormonlarının kemik iliği üzerine olan etkileri ve eritropoetin yapımındaki artışa bağlıdır. Fakat plazma hacmi de eş zamanlı olarak arttığı için hemoglobin ve hematokrit seviyeleri normal bulunur. Ciddi tirotoksikozda normositik anemi gözlenebilir. Demir kullanımında azalma veya malnutrisyon bu düşüşten sorumlu faktörler olabilir. Bu anemiler genellikle tedavilere cevap vermezler ve tirotoksikozun düzelmesi ile normale dönerler. Graves hastalığında antigastrik antikorlar ve pernisiyoz anemi insidansı artmıştır. Periferik kanda nötropeniye bağlı rölatif lenfositoz görülebilir. Lenfositoz, monositoz ve normal ya da hafif düşük beyaz küre sayımları Graves hastalığı için karakteristiktir. Hafif bir trombositopeni görülebilir. Yaygın lenfadenopati ve hafif splenomegali görülebilir (24).

#### **2.4.4. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu ve Hemostaz**

Subklinik ve aşikar tiroid disfonksiyonu olan hastalarda değişken derecede koagülasyon anormallikleri bildirilmiştir. Bu değişiklikler hem primer hem de sekonder hemostazi kapsamaktadır ve subklinik laboratuvar bozukluklarından yaşamı tehdit eden hemorajiler ve trombotik olaylara kadar geniş bir yelpazede değişiklik göstermektedir. Bu bağlantıları açıklayan birkaç hipotez öne sürülse de, altta yatan patoloji tam anlamı ile halen çözülememiştir.

Birkaç çalışmada hipotiroid hastalarda kanama profilinin, hafif mukokutanöz kanamalardan (burun ve gingival kanama, menoraji, kolay morarma), ciddi travma ve cerrahi sonrası kanamalara kadar değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir. Bunla bağlantılı olarak, tiroid hormon bozukluğu ile hemostatik değişiklikler arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bu değişiklikler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

- **Tiroid ve Primer Hemostaz**

Hipotiroidizmde en sık gözlenen pıhtılaşma bozukluğu kazanılmış Von Willebrand

Hastalığına bağlı primer hemostaz anormallikleridir. Kolay morarma, epistaksis ve mukozal kanamalar sıkça görülür. Laboratuvar bulgularında uzamış kanama zamanı ve azalmış FVIII aktivitesi (FVIII:C), vWF antijeni (vWF:ag) ve ristosetin kofaktör (vWF:RCo) düzeyleri görülür. Bu da tip 1 ve tip 2 Von Willebrand Hastalığı laboratuvar bulgularına uymaktadır.

**Tablo 2.2.** Tiroid hastalarında gözlenen hemostaz anormallikleri

<p><b>PRIMER HEMOSTAZ</b></p> <p><b>a. Trombosit</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroidizm → Düşük periferel trombosit sayısı (megakaryositopoezis inhibisyonuna bağlı)</li><li>• Hipertiroidizm → Düşük periferel trombosit sayısı (otoimmün trombositopenik purpura)</li><li>• Hipotiroidizm → Azalmış trombosit fonksiyonları (kollajen, adrenalin ve ristosetine trombosit reaktivitesi)</li></ul> <p><b>b. vWF</b></p> <p>a. Hipotiroidizm → Kazanılmış von-willebrand sendromu</p> <p>b. Hipertiroidizm → Artmış vWF:ag</p>
<p><b>SEKONDER HEMOSTAZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroidizm → azalmış FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII düzeyleri</li><li>• Subklinik hipotiroidizm → Artmış fibrinojen, F VII aktivitesi</li><li>• Hipertiroidizm → Artmış fibrinojen, trombomodulin, FVIII ve FX</li><li>• Subklinik hipotiroidizm → Azalmış DFPİ düzeyleri ve</li><li>• Aşık hipotiroidizm → artmış DFPİ düzeyleri</li><li>• Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm → Kazanılmış hemofili-A</li></ul>
<p><b>FİBRİNOLİTİK SİSTEM</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Orta şiddette hipotiroidizm → Azalmış fibrinolitik aktivite (yüksek <math>\alpha</math>-2 antiplazmin, TPA, PAİ-1, ve düşük d-dimer düzeyleri)</li><li>• Ciddi hipotiroidizm → Artmış fibrinolitik aktivite (düşük <math>\alpha</math>-1 antiplazmin, TPA, PAİ-2 ve yüksek d-dimer düzeyleri)</li><li>• Hipertiroidizm → Azalmış fibrinolitik aktivite (azalmış TPA, artmış PAİ-1 düzeyleri)</li></ul>

Farklı tiroid hastalıklarına sahip 1342 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ) ve PFA-100 testleri çalışılmış ve

39 hastada anormal değerler tespit edilmiştir. Bu hastaların 35'inde kazanılmış Von Willebrand Sendrom gözlenmiştir. Aynı merkezde yapılan farklı bir çalışmada Von Willebrand Faktör düzeyleri düşük olan 131 hastada tiroid hormon seviyeleri çalışılmış, 8 hastada subklinik hipotiroidi tespit edilmiştir (25). Hipotiroidizme bağlı kazanılmış Von Willebrand Hastalığının patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamasına rağmen başka patolojilere bağlı oluşan Von Willebrand Hastalığından farklı görünmektedir. Hipotiroidizmde en olası açıklama, tiroksin düzeylerinin azalması sonucu azalmış vWF protein sentezidir. Tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda trombosit sayısı genellikle normal olmasına rağmen, bazı olgularda megakaryositopoezis ciddi bir şekilde inhibisyona uğrayabilir. Trombosit değişiklikleri hipertiroidili hastalarda da gözlemlenebilir. Kurata ve ekibi, 214 Graves hastalığı tanısı olan hastaların yarısında düşük trombosit sayısı ve kısa trombosit ömrü tespit etmiş ve anti-tiroid tedavi sonrası bu değerlerin normale döndüğünü gözlemlemişlerdir (26). Benzer şekilde bir başka çalışmada 15 hipertiroidili hastada trombositlerin yaşam sresinin kısaltığını ve ortalama trombosit hacminin arttığını gözlemlemişlerdir. Bu hastaların sadece 3'nde trombosit ilişkili immunglobulinler tespit edilmiştir. Araştırmacılar, hipertiroidizimli hastalarda trombosit anormalliklerini otoimmniteden ziyade, metabolik süreçlere bağlamışlardır (27). Bununla beraber birkaç çalışmada idyopatik trombositopenik purpura ve hipertiroidizm ilişkisi ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada hipertiroidili ve trombositopenili hastaların %83'ünde trombosit otoantikrlerini tespit etmişlerdir (28). Bir grup çalışmacı idyopatik trombositopenik purpuralı 42 hastanın takibinde, hastaların %14'ünde hipertiroidizm geliştiğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda kalitatif trombosit fonksiyon bozuklukları da raporlanmıştır (29). Başka bir grup araştırmacı total tiroidektomiye bağlı gelişen hipotiroidik 21 hastada yaptığı bir çalışmada ristosetin, kollajen ve epinefrin ile azalmış trombosit reaktivasyonu gözlemlemişlerdir. Bu azalma levotiroksin tedavisi sonrasında tamamen düzelmiştir (30). Bir araştırmada hipertiroidik ve hipotiroidik hastalarda pıhtılaşma testleri (kanama zamanı, trombosit sayısı,  $\alpha$ -2 makroglobulin, fibrinojen, fibronektin, platelet agregasyon, vWF:ag) ile primer hemostaz üzerine çalışma yapmışlardır. Çalışmada hastalarda kontrol grubuna göre uzamış kanama zamanı, ristosetine azalmış aglütinasyon cevabı ve ADP'ye artmış trombosit agregasyon cevabı saptanmıştır. Ayrıca plazma vWF:ag düzeyleri hipotiroidizimli hastalarda hipertiroidizimli hastalarda kaydedilen değerlerin yarısından daha az olduğu gözlemlenmiştir. Diğer çalışmalara benzer olarak; kanama zamanı, ristosetin ile indüklenmiş trombosit aglütinasyonu ve vWF:ag değerleri levotiroksin tedavisi ile normal değerlerine ulaşmıştır (31). Homoncik ve

arkadaşları aşikar hipertiroidik, subklinik hipotiroidik, aşikar hipotiroidik ve ötiroidik kontrol grubu olmak üzere toplam 120 hastada primer hemostaz üzerine çalışma yapmıştır. Bu çalışmada yazarlar, hipertiroidik hastalarda vWF:ag ve vWF:RCo seviyelerinin yüksek, aşikar hipotiroidizmli hastalarda kontrol gruplarına göre düşük bulmuşlardır. PFA-100 ile ölçülen kollajen-epinefrin indüklü pıhtılaşma zamanını düşük bulmuşlardır ve bunu hipertiroidiye bağlı artmış vWF ile ilişkilendirmişlerdir. Bu da, hipertiroidli hastalarda artmış trombosit tıkaç formasyonunun kardiyovasküler hastalıklar için bir risk olabileceği ortaya koymuştur (32). Başka bir çalışmada araştırmacılar hipertiroidizmli hastalarda endotelial proteinlerin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu da artmış tiroid hormonlarının endotelial aktivasyona sebep olduğunu göstermiş ve böylece prokoagülan durumun ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (33).

- **Tiroid ve Sekonder Hemostaz**

Sekonder hemostazda da değişiklikler olmaktadır. Egeberg, Simone ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada hipotiroid hastalarda FVIII, FIX ve XI aktivitesinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir (34). Benzer sonuçlar Roger ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Roger ve arkadaşları, tedavi edilmemiş 21 hipotirodili hastaların 5'inde FVIII:C, vWF:ag ve vWF:RCo seviyelerini düşük bulmuşlardır. Bu anormalliklerin hormon replasman tedavisi sonrasında düzeldiğini gözlemlemişlerdir (35). Yapılan yeni çalışmalarda, aşikar hipotiroidizm de kanama eğilim olduğu ve subklinik hipotiroidizmde ise hiperkoagülabilité durumu olduğu gözlenmektedir. Kazanılmış Hemofili-A (FVIII'e karşı oluşan otoantikolar ile), hipotiroidizm ve hipertiroidizmde görülebilir. Meiklejon ve Watson otoimmün hipotiroidizmli hastalarda yüksek titreli FVIII inhibitörünü tanımlamışlardır. Graves hastalığı olan iki olguda da FVIII otoantikolarını saptamışlardır (36). Müller ve arkadaşları, subklinik hipotiroidizmli olan 42 kadın hastada hemostatik profil üzerine yaptığı çalışmada FVII:C, FVII:C/FVII:ag düzeylerini yüksek bulmuştur. Bu sonuçlar, subklinik hipotiroidizmde kanamaya eğilimden ziyade hiperkoagülabilité durumunun varlığını göstermektedir (37). Tiroid hastalığının kliniğine göre trombotik riskin değiştiği gerçeği Özcan ve arkadaşları tarafından da belirtilmiştir. Özcan ve arkadaşları, tiroid disfonksiyonu olan hastalarda DFYİ düzeylerini çalışmışlardır. Aşikar hipotiroidi hastalarda subklinik hipotiroidli hastalara göre anlamlı yüksek seviyeler tespit etmişlerdir. Ek olarak, hipotiroidli hastalarda FII, VII, IX, X biyolojik yarı ömrünün arttığını gözlemlemişlerdir. Bu da, bu hastalarda efektif antikoagulan tedaviye ulaşmak için neden yüksek doz warfarin tedavisi gerekliliğini açıklamaktadır (38). Roger ve arkadaşları, tedavi edilmemiş 22 hipertiroidizmli hastaların 21'inde FVIII:C, Vwf:ag, vWF:RCo seviyelerinin artmış

olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu hastaların 10'unda anti-tiroid ilaçlar ile tedavi sonrasında FVIII:C, Vwf:ag, vWF:RCo seviyelerinin normal düzeye geldiği gözlemlenmiştir (39,40). Erem ve arkadaşları, subklinik hipertiroidizmlı hastalarda hiperkoagülabilité durumunun bir göstergesi olan FX aktivitesinin artmış olduğunu gözlemlemiştir (41).

- **Tiroid ve Fibrinolitik Sistem**

Chadarevian ve arkadaşları hipotiroidli hastalarda fibrinolitik sistem üzerine çalışma yapmışlardır ve hipotiroidizmin ciddiyetine göre farklı fibrinolitik patern gözlemlemişlerdir. Aşıkarpotiroidizmlı hastalarda fibrinolitik aktivitelerinin artmış olduğunu (düşük  $\alpha$ -2 antiplazmin, DPA, PAİ-1 ve yüksek d-dimer seviyeleri), subklinik hipotiroidizmlı hastalarda fibrinolitik aktivitenin azalmış olduğunu (yüksek  $\alpha$ -2 antiplamin, DPA, PAİ-1, düşük d-dimer seviyeleri) gözlemlemişlerdir (38). Yapılan diğer çalışmalar da bu çalışmayı desteklemektedir. Çalışmaların vardığı ortak sonuç; aşıkarpotiroidizmde artmış kanama eğiliminin olmasıdır. Cantürk ve arkadaşları, subklinik hipotiroidli hastalarda fibrinojen, PAİ-1 ve FVII'nin artmış olduğunu, AT III'ün azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda levotiroksin tedavisi ile bu parametrelerin düzeldiğini göstermişlerdir (42). Erem ve arkadaşları hipotiroidizmlı hastalarda hipofibrinolitik-hiperkoagülabilité durumunu 20 hastada yaptığı çalışmadaki artmış fibrinojen, AT III ve PAİ-1 seviyeleri ile göstermiştir. Ötiroid kontrol grubu hastaları ile yapılan karşılaştırmada hipertiroidizmlı hastalar anlamlı ölçüde yüksek fibrinojen, FIX, vWF, AT III ve PAİ-1 seviyeleri ve düşük FX ve DPA seviyelerine sahiptirler (41). Bu da, hipertiroid hastaların fibrinolitik sisteminde aktivitesinin azaldığını göstermektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu araştırmanın kapsamı içine; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, 2014 yılı içinde Endokrinoloji Polikliniklerinde hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı alan, henüz medikal tedavi almayan, 18-80 yaş arası 37 hasta alındı. Verilerin karşılaştırılması amacı ile sağlıklı bir kontrol grubu da oluşturuldu.

Hasta grubu için dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi ve kriterlerden herhangi birine sahip olan hastalar çalışma dışında tutuldu;

- Kanama zamanı ve in vitro trombosit fonksiyon testlerini bozacağından; asetil salisilik asit, klopidogrel, varfarin, düzenli steroid olmayan anti enflamatuar ilaç kullanımı,
- Genetik olarak tromboza veya kanamaya yatkınlık oluşturacak ek hastalık varlığı,
- Gebelik durumu,
- Subklinik, sekonder veya tersiyer tiroid hastalıklarının olması,
- Hemoglobin değerinin 10 g/dL altında olması,
- Tam kan sayımında trombosit sayısı 100000/mikrolitre altında veya 450000/mikrolitre üstünde olması,
- Herhangi bir kanama bozukluğu olması (epistaksis, diş eti kanaması, menometroraji, kolay morarma).

Biyoistatistik ön analiz ile belirlenen sayılar doğrultusunda; hem sağlıklı gönüllüler, hem de hasta olan gönüllüler için 37'şer kişi olmak üzere toplam 74 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubuna 22 hipertiroidi, 15 hipotiroidi tanısı olan hasta dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen kişilerin yaşları, cinsiyetleri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>), tam kan sayımları ve ASPİ, ADP testleri sonuçlarının sayısal verileri toplandı. Bu amaçla her gönüllüden hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere, sabah en az 8 saat açlık sonrası biyokimya tüpüne ve hirudinli tüpe olmak üzere ikişer adet tam kan numunesi alındı. Tiroid fonksiyon testleri Abbott-8200 cihazı ile ASPİ ve ADP testleri ise multiplate agregometri cihazı ile çalışıldı. ASPİ ve ADP testleri için hirudinli tüpe yaklaşık 0,3 ml kadar tam kan örneği alındı. Alınan örnekler 30 dakika trombosit faaliyetlerinin düzenlenmesi için bekledi. Test hücrelerine 0,3 ml salin çözeltisi kondu. Üzerine aynı miktarda hastanın kanı eklendikten sonra 3 dakikalık inkübasyon süresine tabi tutuldu. Inkübasyon süresi bittikten sonra yapılması istenen testin aktivatöründen 20 mikrolitre eklendi. Cihazın verdiği grafikteki eğri altında kalan alan hesaplandı. Ayrıca vaka

grubundaki gönüllü kişilerin dosyaları son 3 ayı kapsayacak şekilde retrospektif olarak tarandı ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL), düşük dansiteli kolesterol (LDL) ve tiroid oto antikoru testleri sonuçları da verilerine eklendi.

### **3.2. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testleriyle değerlendirildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ASPİ ve ADP düzeyleri yönünden kontrol ve vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,10$  olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı.

ASPİ düzeyi normal olan grup ile ASPİ düzeyi düşük olan grubu ayırt etmede (benzer şekilde ADP için) en fazla belirleyici olan etken(ler)i tespit etmek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Her bir değişkene ait rölatif tahmini risk, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

$p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Kontrol grubunda 15 erkek, 22 kadın varken; hasta grubunda 14 erkek, 23 kadın vardı. Kontrol ve hasta grupları arasında kadın ve erkeklerin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Kontrol grubunun yaş aralığı 19-69, hasta grubunun yaş aralığı 30-76 idi. İki grup arasında vaka grubunun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Kontrol grubuna göre hasta grubunun ortalama hemogloblin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,021$ ). Gruplar arasında trombosit, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol ve hasta grupları arasında ortalama ASPİ ve ADP düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Tablo 4.1’de gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p-değeri
<b>Yaş (yıl)</b>	32,9±11,9 (19-69)	47,3±14,5 (30-76)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>			0,812
Erkek	15 (%40,5)	14 (%37,8)	
Kadın	22 (%59,5)	23 (%62,2)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,0±2,9 (19-33,5)	-	-
<b>Hemogloblin</b>	14,2±1,7 (10,4-17,1)	13,1±2,0 (10,1-18,7)	<b>0,021</b>
<b>Trombosit x10<sup>3</sup></b>	259,6±49,6 (198-354)	260,9±89,9 (106-419)	0,942
<b>LDL</b>	106 (64-197)	95 (47-297)	0,422
<b>HDL</b>	49,4±13,4 (16-77)	39,9±19,9	0,261
<b>TG</b>	79 (30-1126)	136 (56-656)	0,207
<b>Anti TPO</b>	-	33,3 (12,4-1000)	-
<b>Anti TRAB</b>	-	5,4 (0,4-29,7)	-

Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları aralarında karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Hipertiroidi grubuna göre hipotiroidi grubunun ortalama hemogloblin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,048$ ). Gruplar arasında trombosit, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında ortalama ASPİ ve

ADP düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Tablo 4.2’de hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta grubu içerisinde hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Hipertiroidi	Hipotiroidi	p-değeri
Yaş (yıl)	45,1±12,5	50,7±17,0	0,289
Cinsiyet			0,109
Erkek	6 (27,3)	8 (%53,3)	
Kadın	16 (%72,7)	7 (%46,7)	
Hemoglobin	13,7±1,6	12,4±2,2	<b>0,048</b>
Trombosit x10 <sup>3</sup>	271,4±83,5	245,3±99,5	0,392
LDL	112 (57-297)	91,5 (47-151)	0,238
HDL	50,0±16,0	31,5±20,1	0,130
TG	113,5 (56-175)	172,5 (93-656)	0,073
Anti TPO	375 (13,6-1000)	15,8 (12,4-587)	-
Anti TRAB	6 (0,4-29,7)	-	-
ASPI	605,4±331,5	672,7±206,3	0,490
ADP	475,8±199,8	492,1±185,1	0,803

Tüm olgular içerisinde yaş ile ASPI arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ( $r=-0,325$  ve  $p=0,005$ ). Tüm olgular içerisinde trombosit ile ASPI arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,346$  ve  $p=0,002$ ). Tüm olgular içerisinde HDL ile ASPI arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,456$  ve  $p=0,050$ ). Tüm olgular içerisinde trombosit ile ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,343$  ve  $p=0,003$ ). Tüm olgular içerisinde HDL ile ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,525$  ve  $p=0,021$ ). Diğer değişkenler ile sırasıyla; ASPI ve ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Tüm olgular içerisinde demografik ve klinik ölçümlerle ASPI ve ADP düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	ASPI			ADP		
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>
<b>YAŞ</b>	-0,325	<b>0,005</b>	74	-0,092	0,434	74
<b>VKi</b>	-0,093	0,584	37	-0,046	0,789	37
<b>TSH</b>	0,044	0,712	74	0,089	0,453	74
<b>T3</b>	0,103	0,381	74	0,005	0,969	74
<b>T4</b>	-0,102	0,386	74	0,029	0,804	74
<b>Hemoglobin</b>	-0,158	0,178	74	-0,219	0,061	74
<b>Trombosit</b>	0,346	<b>0,002</b>	74	0,343	<b>0,003</b>	74
<b>LDL</b>	0,174	0,248	46	0,236	0,114	46
<b>TG</b>	-0,174	0,289	39	-0,124	0,453	39
<b>HDL</b>	0,456	<b>0,050</b>	19	0,525	<b>0,021</b>	19
<b>Anti TPO</b>	0,243	0,529	9	0,151	0,699	9
<b>Anti TRAB</b>	-0,018	0,960	10	-0,370	0,293	10

**Tablo 4.4.** Hipertiroidi grubu içerisinde demografik ve klinik ölçümlerle ASPI ve ADP düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	ASPI			ADP		
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>
<b>YAŞ</b>	-0,292	0,188	22	0,059	0,795	22
<b>TSH</b>	-0,209	0,350	22	-0,018	0,936	22
<b>T3</b>	0,238	0,287	22	0,028	0,903	22
<b>T4</b>	0,147	0,514	22	0,007	0,976	22
<b>Hemoglobin</b>	-0,342	0,119	22	-0,432	<b>0,045</b>	22
<b>Trombosit</b>	0,366	0,094	22	0,669	<b>&lt;0,001</b>	22
<b>LDL</b>	0,582	0,060	11	0,573	0,066	11
<b>TG</b>	0,042	0,907	10	0,248	0,489	10
<b>HDL</b>	0,500	0,391	5	0,500	0,391	5
<b>Anti TPO</b>	-0,410	0,493	5	0,308	0,614	5
<b>Anti TRAB</b>	-0,183	0,637	9	-0,433	0,244	9

Hipertiroidi grubu içerisinde Tablo 4.4'te belirtilen değişkenlerin hiçbirisiyle ASPI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hipertiroidi grubu içerisinde hemoglobin ile ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ( $r=-0,432$  ve  $p=0,045$ ). Hipertiroidi grubu içerisinde trombosit ile ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,669$  ve  $p<0,001$ ). Diğer değişkenler ile ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hipotiroidi grubu içerisinde ASPI ile sadece HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ( $r=0,829$  ve  $p=0,042$ ). Hipotiroidi grubu içerisinde Tablo 4.5'te belirtilen değişkenlerin hiçbirisiyle ADP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.5.** Hipotiroidi grubu içerisinde demografik ve klinik ölçümlerle ASPI ve ADP düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	ASPI			ADP		
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>n</i>
<b>YAŞ</b>	-0,082	0,771	15	0,340	0,215	15
<b>TSH</b>	0,368	0,177	15	0,256	0,358	15
<b>T3</b>	0,186	0,508	15	0,046	0,869	15
<b>T4</b>	-0,321	0,243	15	-0,038	0,894	15
<b>Hemoglobin</b>	-0,159	0,571	15	-0,347	0,205	15
<b>Trombosit</b>	0,400	0,139	15	0,081	0,775	15
<b>LDL</b>	0,310	0,456	8	-0,190	0,651	8
<b>TG</b>	-0,200	0,704	6	-0,257	0,623	6
<b>HDL</b>	0,829	<b>0,042</b>	6	0,257	0,623	6
<b>Anti TPO</b>	0,400	0,600	4	0,400	0,600	4
<b>Anti TRAB</b>	-0,183	0,637	9	-0,433	0,244	9

Tüm olgular içerisinde kadın ve erkekler arasında ASPI ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm olgular içerisinde erkeklere göre kadınların ortalama ADP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,044$ ).

Hipotiroidi grubu içerisinde kadın ve erkekler arasında hem ASPI hem de ADP ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipertiroidi grubu içerisinde

kadın ve erkekler arasında hem ASPI hem de ADP ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Cinsiyete göre ASPI ve ADP ölçümleri

Değişkenler	ASPI	ADP
<b>Tüm Olgular</b>		
Erkek	621,3±250,4	441,0±164,0
Kadın	734,0±249,7	531,0±196,4
p-değeri	0,063	<b>0,044</b>
<b>Hipotiroidi</b>		
Erkek	678,6±172,8	444,0±112,7
Kadın	665,9±253,7	547,1±241,8
p-değeri	0,910	0,298
<b>Hipertiroidi</b>		
Erkek	457,2±361,4	397,3±158,5
Kadın	660,9±313,4	505,2±210,1
p-değeri	0,207	0,269

**Tablo 4.7.** Yaş grupları içerisinde kontrol ve hasta gruplarına göre ASPI ve ADP ölçümleri

Değişkenler	n	ASPI	ADP
<b>40 yaş altı</b>			
Kontrol	31	781,8±177,2	527,9±190,8
Hipotiroidi/Hipertiroidi	13	633,5±216,5	407,9±138,9
p-değeri		<b>0,022</b>	<b>0,047</b>
<b>40 yaş ve üstü</b>			
Kontrol	6	567,2±269,8	412,0±140,9
Hipotiroidi/Hipertiroidi	24	632,2±321,8	522,8±206,2
p-değeri		0,653	0,226

Kırk yaş altı olgular içerisinde kontrol grubuna göre vaka grubunun ortalama ASPI düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,022). Kırk yaş altı olgular içerisinde kontrol grubuna göre hasta grubunun ortalama ADP düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha

düşüktü ( $p=0,047$ ). Kırk yaş ve üzeri olgular içerisinde kontrol ve hasta grupları arasında ortalama ASPİ düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Kırk yaş ve üzeri olgular içerisinde kontrol ve hasta grupları arasında ortalama ADP düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 4.7).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda ASPİ üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ASPİ'deki değişimi en fazla yaşın etkilediği, diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında yaş ilerledikçe ASPİ düzeylerinin azaldığı görüldü [ $B=-5,065$ ; (%95 Güven Aralığı:  $-9,165 - -0,966$ ) ve  $p=0,016$ ]. Ayrıca, diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında trombosit düzeyi arttıkça ASPİ düzeylerinin de arttığı görüldü [ $B=0,0008$ ; (%95 Güven Aralığı:  $0,0001 - 0,002$ ) ve  $p=0,029$ ]. Cinsiyetin de daha önce olduğu gibi çoklu değişkenli analizde de ASPİ üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre ASPİ ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	%95 Güven Aralığı		t-değeri	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
<b>Tiroid Fonksiyon</b>					
<b>Bozukluğuna Sahip Olmak</b>	-45,138	-165,615	75,339	-0,747	0,457
<b>Yaş</b>	-5,065	-9,165	-0,966	-2,465	<b>0,016</b>
<b>Kadın Faktör</b>	98,863	-10,583	208,309	1,802	0,076
<b>Trombosit</b>	0,0008	0,0001	0,002	2,226	<b>0,029</b>

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda ADP üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ADP'deki değişimi sadece trombositin etkilediği, diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında trombosit düzeyi arttıkça ADP düzeylerinin de arttığı görüldü [ $B=0,0007$ ; (%95 Güven Aralığı:  $0,0001 - 0,0013$ ) ve  $p=0,024$ ]. Hemogloblin ve daha önce anlamlı etkisi görülen cinsiyetin ise çoklu değişkenli analizde ADP üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre ADP ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	%95 Güven Aralığı		t-değeri	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
<b>Tiroid Fonksiyon</b>					
<b>Bozukluğuna Sahip Olmak</b>	-38,613	-125,623	48,397	-0,885	0,379
<b>Kadın Faktör</b>	58,367	-36,962	153,695	1,221	0,226
<b>Trombosit</b>	0,0007	0,0001	0,0013	2,315	<b>0,024</b>
<b>Hemoglobin</b>	-9,478	-35,157	16,200	-0,736	0,464

**Tablo 4.10.** Tüm olgular içerisinde ASPİ düzeyi düşük ve normal olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Düşük	Normal	p-değeri
<b>YAŞ</b>	43,9±15,6	36,3±13,7	<b>0,029</b>
<b>Cinsiyet</b>			<b>0,032</b>
Erkek	19 (%51,4)	10 (%27,0)	
Kadın	18 (%48,6)	27 (%73,0)	
<b>VKİ</b>	24,2±3,3	23,9±2,6	0,765
<b>TSH</b>	1,1 (0,0-67,2)	1,1 (0,0-78,3)	0,987
<b>T3</b>	2,7 (1,0-33,7)	2,8 (1,1-6,2)	0,791
<b>T4</b>	1,1 (0,7-4,1)	1,1 (0,5-2,3)	0,552
<b>Hemoglobin</b>	14,0±2,0	13,3±1,8	0,129
<b>Trombosit</b>	239351,4±67697,9	281081,1±71258,3	<b>0,012</b>
<b>LDL</b>	106 (47-297)	101 (64-191)	0,742
<b>TG</b>	141 (30-1126)	77,5 (44-242)	0,183
<b>HDL</b>	39,6±20,5	49,7±11,6	0,228
<b>Anti TPO</b>	25,9 (12,4-1000)	587 (13,6-1000)	0,381
<b>Anti TRAB</b>	11,1±12,4	7,1±6,9	0,533
<b>Gruplar</b>			0,245
Kontrol	16 (%43,2)	21 (%56,8)	
Hipotiroidi/Hipertiroidi	21 (%56,8)	16 (%43,2)	

Tüm olgular içerisinde ASPİ düzeyi normal olan gruba göre ASPİ düzeyi düşük olan grubun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,029$ ). ASPİ düzeyi normal olan gruba göre ASPİ düzeyi düşük olan grupta erkeklerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, kadınların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,032$ ). Gruplar arasında VKİ, hemoglobin, TFT, lipid profili ve antikorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ASPİ düzeyi normal olan gruba göre ASPİ düzeyi düşük olan grubun ortalama trombosit sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,012$ ). ASPİ düzeyi normal olan gruba göre ASPİ düzeyi düşük olan grupta vakalar daha sık görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.10).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda ASPİ düzeyi normal olan grup ile düşük olan grubu ayırt etmede etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre hasta grubunda olmanın ASPİ düzeyinin düşük bulunması üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. ASPİ düzeyinin düşük olması üzerinde sadece yaşın etkili olduğu ve yaş ilerledikçe diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında ASPİ'nin düşük olma ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı [Tahmini Rölatif Risk=1,051; (%95 Güven Aralığı: 1.003-1.101) ve  $p=0,039$ ]. Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre ASPİ düşüklüğünü tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Tahmini Rölatif Risk	%95 Güven		Wald	P-değeri
		Aralığı			
		Alt Sınır	Üst Sınır		
<b>Tiroid Fonksiyon</b>					
<b>Bozukluğuna Sahip Olmak</b>	1,375	0,416	4,549	0,272	0,602
<b>Yaş</b>	1,051	1,003	1,101	4,274	<b>0,039</b>
<b>Kadın Faktör</b>	0,522	0,166	1,640	1,238	0,266
<b>Trombosit</b>	1,000	1,000	1,000	2,536	0,111
<b>Hemoglobin</b>	1,375	0,944	2,003	2,758	0,097

Tüm olgular içerisinde ADP düzeyi normal olan gruba göre ADP düzeyi düşük olan grupta erkeklerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, kadınların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,039$ ). Gruplar arasında yaş, VKİ, hemoglobin, trombosit,



TFT, lipid profili ve antikorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ADP düzeyi normal olan gruba göre ADP düzeyi düşük olan grupta vakalar daha sık görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Tüm olgular içerisinde ADP düzeyi düşük ve normal olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Düşük</b>	<b>Normal</b>	<b>p-değeri</b>
<b>YAŞ</b>	40,1±14,1	40,3±17,3	0,953
<b>Cinsiyet</b>			<b>0,039</b>
Erkek	24 (%47,1)	5 (%21,7)	
Kadın	27 (%52,9)	18 (%78,3)	
<b>VKİ</b>	23,9±3,2	24,2±2,4	0,778
<b>TSH</b>	1,1 (0,0-78,3)	1,1 (0,0-34,2)	0,861
<b>T3</b>	2,7 (1,1-33,7)	2,9 (1,0-6,2)	0,726
<b>T4</b>	1,1 (0,5-4,1)	1,1 (0,6-2,3)	0,811
<b>Hemoglobin</b>	13,9±1,9	13,1±1,8	0,066
<b>Trombosit</b>	254352,9±73169,9	273217,4±69632,1	0,301
<b>LDL</b>	101,5 (47-297)	110 (50-158)	0,793
<b>TG</b>	132 (30-1126)	70 (55-175)	0,301
<b>HDL</b>	42,0±15,8	48,0±22,2	0,508
<b>Anti TPO</b>	25,9 (12,4-1000)	-	-
<b>Anti TRAB</b>	10,2±9,5	2,6±3,2	0,318
<b>Gruplar</b>			0,209
Kontrol	23 (%45,1)	14 (%60,9)	
Hipotiroidi/Hipertiroidi	28 (%54,9)	9 (%39,1)	

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda ADP düzeyi normal olan grup ile düşük olan grubu ayırt etmede etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre hasta grubunda olmanın ADP düzeyinin düşük bulunması üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Benzer şekilde diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında ne cinsiyetin ne de hemoglobin ölçümlerinin ADP üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre ADP düşüklüğünü tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Tahmini Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>		
<b>Tiroid Fonksiyon</b>					
<b>Bozukluğuna Sahip Olmak</b>	2,719	0,871	8,491	2,965	0,085
<b>Kadın Faktör</b>	0,446	0,132	1,513	1,678	0,195
<b>Hemoglobin</b>	1,333	0,940	1,892	2,601	0,107

## 5. TARTIŞMA

Literatür verilerine bakıldığında tiroid hormon bozukluğu ve hemostaz ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu hasta grubunun gerek kanama gerekse tromboza yatkınlıkları bilinmekte ve bu durum hastalar için bazen önemli morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Ayrıca hastalara beraberinde ek medikal problemler getirmektedir. Bu problemlerin ağırlığı tiroid hormon bozukluğu seviyesi ile korele gitmektedir. İlginç bir şekilde bu değişiklikler, tiroid hormon replasmanı ile tedavi edilen hastaların çoğunda tamamen düzelebilmektedir (43).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde tiroid hormon bozukluğu olan hastaların hemostatik profilleri incelenmek amacı ile kanama zamanı, PTZ, aPTT, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacimlerinin araştırıldığı görülmüştür. Çok az bir seride PFA-100 testi ile trombosit agregasyonu incelenmiştir. Biz çalışmamızda bu hastalardaki trombosit agregasyon bozukluğunu ortaya koymak için “Multiplate agregometri” metodunu kullandık ve literatürde bu yöntem kullanılarak yapılmış her hangi bir çalışmaya rastlamadık.

Franchini ve arkadaşları 1342 tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastada PTZ, aPTT ve PFA-100 testlerini çalışmışlardır. Bu hastaların 39’unda anormal değerler tespit etmişlerdir (25). PFA-100 ile bulduğu sonuçlar bizim çalışmamızın verileri ile uyumlu olmakla birlikte onlar PTZ ve aPTT’yi de anormal bulmuşlardır fakat biz çalışmamıza PTZ ve aPTT değerleri normal sınırlarda olan hastaları aldık. Böylelikle sekonder hemostaz bozukluğu olan hastaları ekarte etmiş olduk.

Kurata ve arkadaşları 214 aşikar hipertiroid hasta üzerinde yaptıkları çalışmada grubun yarısında trombosit sayısının düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (26). Hipertiroidinin otoimmün trombositopenik purpuraya bağlı olarak trombositopeniye sebep olabileceği bilinmektedir. Düşük trombosit sayısı trombosit agregasyonunu bozacağından biz çalışmamıza aldığımız hasta grubumuzun trombosit sayısının normal sınırlarda olmasını sağladık. Böylelikle trombosit sayısına bağlı agregasyon bozukluğunu ekarte etmiş olduk.

Palareti ve arkadaşları hipotiroidik 21 hastada ristosetin, kollajen ve epinefrin ile azalmış trombosit reaktivasyonu gözlemlemişlerdir (29). Bizden farklı olarak PFA-100 metodunu kullanmışlardır. Biz de araşidonik asit ve adenozin difosfat ile indüklü trombosit agregasyonunu inceledik. Bizim çalışmamızda sonuçlar normal laboratuvar değerinin altında çıkmasına rağmen, sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi. Palareti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubu yoktu ve hasta sayısı bizim çalışmamıza göre daha

azdı. Hem kontrol grubunun oluşu hem de hasta sayısının fazlalığı nedeni ile iki çalışma arasında bu şekilde bir fark çıkmış olabilir.

Homincik ve arkadaşları hipertirodi ve hipotirodi tanıları olan 120 hastada primer hemostaz çalışmışlardır. PFA-100 ile ölçülen kollajen–epinefrin indüklü trombosit agregasyonunu düşük bulmuşlardır (34). Biz de çalışmamızda adenozin difosfat ve araşidonik asit ile indüklülenmiş trombosit agregasyonunu düşük bulduk ancak yine de sağlıklı kontrol grubuyla benzer sonuçlardaydı.

Myrup ve arkadaşları da tiroid disfonksiyonu olan hastalarda primer hemostaz üzerine çalışma yapmışlardır. Bizim çalışmamıza ve Homincik' in çalışmasına ters düşecek şekilde hastalarda ADP'ye artmış trombosit agregasyon cevabı saptamışlardır (30). Bu farklılıkların hasta gruplarındaki trombosit sayılarındaki anormal değerlerin oluşu nedeni ile olabilir.

Bu çalışmaların genelinde cinsiyet ve yaş dağılımları da irdelenmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grupları arasında kadın ve erkeklerin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Cinsiyet açısından homojen bir grup oluşturabildik ve cinsiyetin ASPİ ve ADP sonuçları üzerine tek başına bir etkisi olmadığını gördük. Fakat çalışmamıza alabildiğimiz vakaların yaş ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksekti. İki grup arasındaki yaş ortalamalarının benzer olmaması, çalışmamız için bir eksiklik olabilir. Yaş gruplarını kendi aralarında da kıyasladık ve 40 yaş altı olgular içerisinde kontrol grubuna göre hasta grubunun ortalama ASPİ ve ADP düzeylerini istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulduk. Kırk yaş ve üzeri olgularda ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yaşın ilerlemesi ile değişim gösteren metabolik hadiselerle ilgili faktör etkileşimleri, mevcut sonuçları etkilemiş olabilir. Bu sebeple iki yaş grubu arası sonuçlar farklı çıkmış olabilir. Yaş, henüz sebebini bilemediğimiz faktörler sebebi ile ASPİ ve ADP sonuçları üzerine etkili olabilir.

Tiroid hormon bozukluğu ve kolesterol metabolizması etkileşimi uzun yıllardır bilinen bir konudur. Öyle ki tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda kolesterol seviyeleri primer hastalıklarına bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Tiroid hormon bozukluğu olan hastalarda görülen dislipideminin tiroid hormon replasmanları ile tamamen düzelebildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Barış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidizmde LDL ve total kolesterol seviyeleri artarken hipertiroidizmde azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada ötiroid grup ile karşılaştırılan tiroid hormon bozukluğu olan grupta HDL değerlerinin değişmediğini tespit etmişlerdir (44). HDL kolesterolün trombosit agregasyonun inhibe ettiği bilinmektedir. Literatürde HDL, tiroid fonksiyon testleri ve ASPİ/ADP testlerini birlikte karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz

Çalışmamızda HDL'nin, tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak trombosit agregasyonunu etkilediğini gözlemledik.

Biz alışmamızda tiroid hormon bozukluğu olan hasta grubunun verilerine retrospektif olarak son 3 aydaki tiroid otoantikör düzeylerini de ekledik ve olası ASPİ/ADP ilişkisine baktık. Fakat otoantikörler ile ASPİ ve ADP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmak, henüz trombosit sayısında değişme yapmamış ise trombosit agregasyonunu tek başına etkilememektedir.
2. Araşidonik asit ile indüklü agregasyonu etkileyen ana faktörler yaş ve trombosit sayısı iken, adenozin difosfat ile indüklenmiş agregasyonu trombosit sayısı etkilemektedir.
3. Sadece cinsiyet göz önünde tutulduğunda, kadın veya erkek olmak agregasyonu tek başına değiştirmez. Ayrıca vücut kitle indeksi ve tiroid otoantikör seviyesi trombosit agregasyonu üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.
4. Bu sonuçların daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalar ile doğrulanması gerekir.

## 7. REFERANSLAR

1. Mazzaferri El. Evaluation and management of common thyroid disorders in women. *Am J Obstet Gynecol* 176: 507-514, 1997.
2. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 27: 1065–1071, 2004.
3. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 31: 131–137, 2001.
4. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma d-dimer levels. *Thromb Haemost* 79: 99–103, 1998.
5. Erem C, Ersoz HO, Karti SS. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 25: 345–350, 2002.
6. Dorr M, Volzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 30: 199–216, 2005.
7. Brown As, Hong Y, De Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin Jf, Erusalimsky Jd. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 802–807, 1997.
8. Küçükaya RD, Trombosit ve vasküler fonksiyon bozuklukları, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitapevi, Cilt No:1, 1741-1743, 2012.
9. Franklyn Ja, Maisonneuve P, Sheppard Mc, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Engl J Med* 338: 712–718, 1998.
10. Parle Jv, Maisonneuve P, Sheppard Mc, Boyle P, Franklyn Ja. Prediction F All ause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358: 861–865, 2001.
11. Gursoy A, Ertugrul Dt, Pamuk B, Sahin M, Asik M, Yilmaz, Haydardedeoglu F, Tutuncu Nb, Demirag Ng. Mean Platelet volume in patients with polycystic ovary disease *17: 505–506*, 2006.
12. Manning R, Platelets, *Practical Haematology (Lewis)*, 11. Edition, 394-396, 2012
13. Laffan M, Platelet aggregation, *Practical Haematology (Lewis)*, 11. Edition, 396-398, 2012.
14. Özkalemkaş F, Hemostaz mekanizması ve kanama diyatezli hastaya yaklaşım, İç Hastalıkları (Dolar E.), Ankara, Nobel kitabevi, 593-597, 2005.
15. Laffan M, Blood coagulation, *Practical Haematology (Lewis)*, 11. Edition, 397, 2012
16. Adıgüzel C, Kartı S, Demir M, Pıhtılaşma bozuklukları, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitapevi, Cilt No:1, 1751-1756, 2012.
17. Gastineau DA, Initiation and control of coagulation, *Manual of Clinic Hematology*, 3rd Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia, 355-368, 2002.
18. Habdin RI, Disorders of coagulation and thrombosis, *Harrisons Principles Of Medicine*, 14 Th Edition, Mc Graw Hill Health Professions Division, Newyork, 736-743, 1998.
19. Habdin RI, Bleeding and thrombosis, *Harrisons Principles Of Medicine*, 14 Th Edition, Mc Graw Hill Health Professions Division, Newyork, 339-345, 1998.
20. Jameson JL, Tiroid Bezi Hastalıkları, *Harrison Endokrinoloji (Jameson JL)*, 16.baskı, Ankara, Nobel Kitapevi, 71-80, 2009.
21. Hatemi H, Erdil Y, Uslu İ, Tiroid fonksiyon testleri (Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G), *Grafika Grup*, İstanbul, 159-166, 2001.

22. Tuncel E, Hipertiroidiler, İç Hastalıkları (Dolar E.), Ankara, Nobel kitabevi, 656-658, 2005.
23. Sayınalp S, Tiroid hastalıklarına giriş, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitabevi, Cilt No:2, 1967-1972, 2012.
24. Güllü S, Tirotoksikozlar, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitabevi, Cilt No:2, 1983-1999, 2012.
25. Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* 27: 886–892, 2004.
26. Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T. Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T3 on platelet kinetics. *Acta Haematol* 63: 185–190, 1980.
27. Panzer S, Haubenstock A, Minar E. Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 491–496, 1990.
28. Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, Soini B, Girolami A, Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clin Exp Immunol* 113: 373–378, 1998.
29. Marshall JS, Weisberger AS, Levy RP. Coexistent idiopathic thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 67: 411–414, 1967.
30. Palareti G, Biagi G, Legnani C. Association of reduced factor VIII with impaired platelet reactivity to adrenalin and collagen after total thyroidectomy. *Thromb Haemost* 62: 1053–1056, 1989.
31. Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 238: 59–63, 1995.
32. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3006–3012, 2007.
33. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid* 11: 153–160, 2001.
34. Egeberg BO. Influence of thyroid function on the blood clotting system. *Scand J Clin Lab Invest* 15: 1–7, 1963.
35. Rogers JS II, Shane SR, Jencks FS. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med* 97: 713–716, 1982.
36. Meiklejohn DJ, Watson HG. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 7: 523–525, 2001.
37. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 31: 131–137, 2001.
38. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost* 79: 99–103, 1998.
39. Ozcan MA, Cömlekci A, Demirkan F. Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thromb Res* 110: 243–247, 2003.
40. Rogers JS II, Shane SR, Jencks FS. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med* 97: 713–716, 1982.
41. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 323–329, 2006.



- 42.** Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 13: 971–977, 2003.
- 43.** Franchini, Montagnana M, Manzato F, Vescovi P, Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35: 3, 2009.
- 44.** Barış N, Demir M, Ataytay A, Çuhadar S, Köseoğlu M. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyovasküler risk faktörleri. *Yeni Tıp Dergisi* 28: 30-33, 2011.