

## Hastalıkların Fiziopatolojisinde Eritrosit Deformabilitesinin Önemi

Fadime KÖSE\*, Nurten BAHTİYAR\*\*, Fatma Behice CİNEMRE\*\*\*, Birsen AYDEMİR\*\*\*\*

### Öz

Eritrositler, dokular ile akciğerler arasında oksijen ve karbondioksit alışverişinde rol alan hücrelerdir. Organizmayı enfeksiyona karşı korunmasında, immün adezyonun arttırılmasında, fagositozun güçlendirilmesinde de görev alırlar. Eritrositlerin bu görevlerini yerine getirebilmesi için kanın hemodinamik özelliklerinin korunması gerekmektedir. En önemli özelliklerinden biri olan deformabilite yeteneği, kan akımına karşı direnci en aza indirmeye ve hücre şeklini değişken akış koşullarına adapte edebilmeye katkı sağlamaktadır. Eritrositlerin deformabilite yeteneği, sabit bir membran yüzey alanını korurken, hücre parçalanmasını da engellemektedir. Eritrositlerin deformabilite yeteneğinin azalması sonucu kılcal damarları tıkararak kan akımını engellemekte ve doku oksijenlenmesini azaltmaktadır. Eritrosit deformabilitesini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bazı etkilerin fizyolojik regülasyonu ile eritrosit rijiditesinin reversibl olarak değişmesi olasıdır. Egzersiz esnasında eritrosit rijiditesinde reversibl olarak bir fizyolojik mekanizma sağlanıyorken, patolojik koşulların eritrositlerde eriptoz (eritrositlerde programlanmış ölüme) yol açma olasılığı daha yüksektir. Eritrosit deformabilite yeteneğini ve eriptoz oluşumunu ortamın çeşitli fizikokimyasal özellikleri belirlemektedir. Kan dolaşımındaki çeşitli elementlerin, moleküllerin ve bazı hormon düzeylerinin eritrosit deformabilite yeteneği ve eriptoz oluşumunu etkileyebildiği ileri sürülmektedir. Ayrıca eritrosit membranının dinamik özellikleri sitoplazma içeriğinden de etkilenmektedir. Literatürü incelediğimizde, çok sayıda yapılan çalışmada çeşitli hastalıkların fiziopatolojisinde eritrositlerin deformabilite yeteneğinin azaldığı görülmektedir. Bu derlememizde, hastalıkların fiziopatolojisinde eritrosit deformabilite yeteneğinin önemini açıklamayı amaçlanmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Eritrosit, hemodinamik, deformabilite, hastalıkların fiziopatolojisi

### The Importance of Erythrocyte Deformability in the Physiopathology of Diseases

#### Abstract

Erythrocytes are cells involved in the exchange of oxygen and carbon dioxide between the tissues and the lungs. They also play a role in protecting the organism against infection, increasing immune adhesion, and strengthening phagocytosis. For erythrocytes to perform these functions, the hemodynamic properties of the blood must be preserved. Deformability ability, one of its most important features, contributes to minimizing resistance to blood flow and adapting the cell shape to variable flow conditions. The deformability ability of

#### Derleme Makale (Review Article)

**Geliş / Received:** 12.06.2023 & **Kabul / Accepted:** 11.12.2023

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1313165>

\* Araş. Gör., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fiziyojji ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: [fadimekose@sakarya.edu.tr](mailto:fadimekose@sakarya.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-6822-6263](https://orcid.org/0000-0002-6822-6263)

\*\* Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD,

İstanbul, Türkiye. E-posta: [nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr](mailto:nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-2420-8415](https://orcid.org/0000-0003-2420-8415)

\*\*\* Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: [fcinemre@sakarya.edu.tr](mailto:fcinemre@sakarya.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-1972-1575](https://orcid.org/0000-0002-1972-1575)

\*\*\*\* Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: [baydemir@sakarya.edu.tr](mailto:baydemir@sakarya.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1406-864X](https://orcid.org/0000-0003-1406-864X)

erythrocytes prevents cell lysis while maintaining a constant membrane surface area. As a result of the decrease in the deformability of erythrocytes, it clogs the capillaries, obstructing blood flow and reducing tissue oxygenation. There are many factors affecting erythrocyte deformability. It is possible that erythrocyte rigidity changes reversibly with physiological regulation of some effects. While a reversible physiological mechanism is provided in erythrocyte rigidity during exercise, pathological conditions are more likely to cause eryptosis (programmed cell death) in erythrocytes. Various physicochemical properties of the environment determine the ability of erythrocyte deformability and eryptosis formation. It has been suggested that various elements, molecules, and some hormone levels in the bloodstream may affect erythrocyte deformability and eryptosis formation. In addition, the dynamic properties of the erythrocyte membrane are also affected by the content of the cytoplasm. When we examine the literature, many studies show that the deformability ability of erythrocytes is reduced in the physiopathology of various diseases. In this review, we aim to explain the importance of erythrocyte deformability in the physiopathology of diseases.

**Keywords:** Erythrocyte, hemodynamics, deformability, physiopathology of diseases

## Giriş

Eritrositler dolaşım sisteminde en fazla sayıda bulunan hücrelerdir<sup>1</sup>. Fizyolojik koşullar altında, eritrositlerin üstten görünümü dairesel, yandan görünümü ise bikonkav disk şeklinde olup ortalama yaşam süreleri 120 gündür<sup>2,3</sup>. Eritrositlerin en önemli fizyolojik görevi dokular ile akciğerler arasında oksijen ve karbondioksit alışverişinde rol almaktır. Bu görevinin yanı sıra fagositozu güçlendirmek, enfeksiyona karşı organizmayı savunmak, immün adezyonu arttırmak, antijenleri tanımak/taşımak ve immün kompleksleri temizlemek gibi görevleri de üstlenmektedirler<sup>4</sup>. Eritrositler bu görevlerini yerine getirebilmeleri için kanın hemodinamik özelliklerinin korunması gerekmektedir<sup>5</sup>. En önemli özelliklerinden biri olan deformabilite yeteneği, kan akımına karşı direnci en aza indirmeye ve hücre şeklini değişken akış koşullarına adapte edebilmeye katkı sağlamaktadır. Hücre membranının yapısal organizasyonu, elastikiyeti ve sıvı kayma gerilimine hızlı yanıt verebilmesi, sabit bir membran yüzey alanını korurken, hücrenin parçalanmasını da engellemektedir<sup>6</sup>. Eritrosit membranının yapısal kararlılığı, membranın sitoplazmik tarafta yer alan membran iskelet proteinleri tarafından belirlenir<sup>7</sup>. Spektrin, ankirin ve aktin hücre membranının proteinleri ile yaptığı kompleks yapı, hücre ve membranın şekil değişikliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar<sup>8</sup>. Membran iskeletindeki proteinlerin varyasyonu, genetik ve patolojik şartlarda, eritrositlerin yapısı ile işlevlerinde bozukluklara yol açabilmektedir<sup>9</sup>. Eritrosit membranının yapısal şekli, eritrositlerin dolaşım sırasında mekanik bütünlüğünü korurken, hızlı ve reversibl deformasyonlarla karşı karşıya kalması sağlanır. Hücre parçalanmadan meydana gelen bu deformasyonlar, aynı zamanda membranın yüzey alanını korumaktadır<sup>10</sup>. Eritrositlerin deformabilite yeteneği, sabit bir membran yüzey alanını korurken, hücre parçalanmasını da engellemektedir<sup>11</sup>.

Eritrosit deformabilite yeteneğini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bazı etkilerin fizyolojik regülasyonu ile eritrosit rijiditesinin reversibl olarak değiştirmesi olasıdır<sup>12</sup>. Egzersiz esnasında eritrosit rijiditesi reversibl olarak bir fizyolojik mekanizma sağlanmaktadır, ancak patofizyolojik koşulların (inflamasyon, tip 2 diyabet, orak hücre anemisi) eritrositlerde eriptoz (eritrositlerde programlanmış ölüm)'a yol açma olasılığı söz konusudur. Eritrosit deformabilite yeteneğini ve eriptoz oluşumunu ortamın çeşitli fizikokimyasal özellikleri (termal hasar, pH, osmolalite, oksidatif stres ve plazma protein profili) belirlemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, eritrositlerde ozmotik değişikliklerin, hücredeki su içeriğiyle fizyolojik ilişkisinin olduğu, membranda aquaporin-1'in (AQP1) hızlı su değişimini sağlayabildiği ve hacimsel değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir. Bu etkinin, AQP1- knockout (KO) eritrositlerde neredeyse bastırılmıştır. Kapillerdeki eritrosit hacmindeki bu tür değişiklikler, plazma ve interstiyel sıvı arasındaki ozmotik gradientte bir artışa neden olur. Bu nedenle eritrositlerde, yerinde yerel ozmolariteyi düzenleyen mikro pompalar gibi görünmektedir. Bu durumda, eritrositlerin vücuttaki su değişiminin ana düzenleyicileri olması ve dolayısıyla vücut su homeostazına katkı sağlamasının olası olduğu ileri sürülmektedir<sup>13</sup>.

Kan dolaşımındaki çeşitli elementlerin ve moleküllerin örneğin pürinerjik sinyal faktörleri, nitrik oksit (NO), iki değerlikli katyonlar (magnezyum ( $Mg^{2+}$ ), çinko ( $Zn^{2+}$ ) ve demir  $Fe^{2+}$ ), laktat, keton cisimleri, kan lipitleri ve bazı hormon düzeylerinin eritrosit deformabilite yeteneği ve eriptoz oluşumunu etkileyebildiği ileri sürülmektedir<sup>12,13</sup>. Ayrıca eritrosit membranının dinamik özellikleri sitoplazma içeriğinden (ATP, glikoz ve hemoglobin miktarı) de etkilenmektedir. Literatürü incelediğimizde, çok sayıda yapılan çalışmada çeşitli hastalıkların fizyopatolojisinde eritrositlerin deformabilite yeteneğinin azaldığı görülmektedir. Bu derlemede, hastalıkların fizyopatolojisinde eritrosit deformabilite yeteneğinin önemi açıklamak amaçlanmıştır.

## **Hematolojik Bozukluklar**

### **Hemolitik Anemi**

Eritrositler, organizmada yaklaşık 120 günlük yaşam süresi boyunca dolaşımda vasküler sistem aracılığı ile tekrarlayan geçişler yapmakta ve yoğun deformasyona uğramaktadır. Çeşitli nedenlerle azalan deformabilite kabiliyeti hücrelerin dalak tarafından tutulması ve dolaşımdaki ömürlerinin kısalması sebebiyle anemi tablosu ile neticelenebilmektedir<sup>6</sup>. Hemolitik anemi; membran, enzim, hemoglobin bozuklukları ile ilişkili olarak azalmış eritrosit sağ kalımını ile karakterize bir hastalık tablosudur. Tüm anemi vakalarının % 5'ini kapsayan hemolitik anemi; X kromozomuna bağlı taşınmakta ve öncelikle Afrika, Asya, Akdeniz ve Orta Doğu'da artan sıklıkta görülmektedir. Etkilenen hücreler daha kolay parçalanabilmekte ve oksidatif hasara karşı daha duyarlı olabilmektedirler<sup>14,15</sup>. Eritrositlerin membran şekil bozukluğu ile karakterize sferositik hücreler meydana gelebilmektedir ve asıl mekanizması hücre iskeleti ve lipid çift tabakası arasındaki vertikal bağlantıların yetersizliği olarak kabul edilmektedir. SPTA1, SPTB, ANK1, EPB42 ve SLC4A1 genlerinin mutasyonu ile ilişkili olarak  $\alpha/\beta$  -spektrin ve ankirin proteinleri

yetersizliği membran kaybı, artan ozmotik kırılabilirlik ve azalan deforme olabirliğe yol açarak hücre hacmine oranla yüzey alanının küçülmesine ve netice eritrosit yıkımına neden olmaktadır<sup>16</sup>. Artan yıkım nedeni ile sarılık, splenomegali ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri ile karakterizedir<sup>17</sup>.

### **Malaria (Sıtma)**

Sıtma, anopheles dişi sivrisinekleri tarafından bir konakçıya Plasmodium parazitlerinin taşınması neticesinde enfeksiyona yol açan bir protozoan hastalığıdır. Var olduğu bilinen 120'den fazla Plasmodium türünden sadece beşi (Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium knowlesi ve malaria kaynaklı ölümlerin çoğundan sorumlu olan Plasmodium falciparum) insanlarda sıtma enfeksiyonlarına neden olmaktadır<sup>18</sup>. Sıtma semptomları, eritrostik döngü ile belirli bir eşiğin üzerinde parazitemi şekillendiğinde gelişmektedir (yaklaşık olarak  $\mu\text{L}$  başına 100 parazit). Kuluçka süreleri Plasmodium falciparum veya Plasmodium knowlesi için tipik olarak 10-14 gün, Plasmodium vivax ve Plasmodium ovale için 2-3 hafta ve Plasmodium malariae için yaklaşık 18 gün olarak kabul edilmektedir<sup>19</sup>. Malaria hastalığında parazitin yaşam döngüsü intraeritrositik şekilde sregeldiğinden şiddetli anemi ile seyretmektedir. Özellikle Plasmodium falciparum, tek bir eritrositte çoklu enfeksiyonlara neden olabilen ve böylece daha büyük bir virülansa ve daha şiddetli hastalığa neden olan bir türdür<sup>18</sup>. Parazit içeren bu eritrositin dalakta hızlandırılmış yıkımı ile şiddetli anemi gelişmesini takiben hematokrit değerde de ani bir azalma meydana gelmektedir<sup>20</sup>. Eritrosit yıkımının altındaki mekanizma malaria enfeksiyonu ile gelişen artan oksidatif stres ile ilişkilendirilmış fakat enfekte olmaya eritrosit deforme olabirliğindeki azalma henüz açıklanamamıştır<sup>21</sup>. Malaria epidemiyolojisi beslenme eksiklikleri, helmint enfeksiyonları ve kalıtsal eritrosit anormallikleri ile benzerlik gösterdiğinden anemi sınıflandırılması hemogloblin konsantrasyonlarına göre (hafif anemi  $\leq 11$  g/dl, orta derecede anemi  $\leq 8$  g/dl, şiddetli anemi  $\leq 5$  g/dl) yapılmaktadır<sup>22</sup>.

Plasmodium falciparum paraziti ile enfekte olan eritrositlerde azalmış deformabilite yeteneği bildirilmiştir. Bu biyofiziksel değişiklik, parazitlerin hemoglobin metabolizmasının neden olduğu oksidatif strese, eritrosit hücre iskeletinin parazit kaynaklı proteinler tarafından yeniden modellenmesine ve ayrıca enfeksiyonun geç evrelerinde genişlemiş sindirim vakuolnn varlığına atfedilmiştir<sup>23</sup>.

### **Sepsis**

Sepsis vücudun enfeksiyona verdiği yanıt nedeniyle ortaya çıkan organ/doku işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır<sup>24</sup>. Hasarlı dokuya yerleşen bakteri kan pıhtısı ve komplemanları ve makrofajlar ile karşılaşmaktadır. Savunma sistemini inhibe eden bakteriler doku bariyerini geçtikten sonra dolaşıma karışmaktadır. Dolaşımda eritrositler önce elektrik yüküyle bakterileri çekip tutmakta, sonra eritrositlerin yüzeyindeki bakteriler oksihemoglobinden eritrositlerin yüzeyine oksijenin yeniden salınmasına neden olmakta ve son olarak salınan oksijen bakterileri

okside ederek öldürmektedir. Öldürülen bakteriler hem triboelektrik yükünü hem de zeta potansiyelini kaybeder. Karaciğer ve dalaktan geçen öldürülmüş bakteriler, karaciğerin kuppfer hücreleri ve dalağın lenfoid doku makrofajları tarafından sindirilmektedir<sup>25</sup>. Eritrosit yüzeyindeki bakterilerin oksidasyonu, bakteri türlerinin çoğunu öldürür, ancak sepsise neden olan bakteriler, kan dolaşımında hayatta kalmalarını sağlayan oksidasyona karşı mekanizmalar geliştirmiştir ve bu nedenle enfeksiyon vücutta yayılmaktadır<sup>26</sup>.

Hemodinamik açıdan bakıldığında sepsis, makro ve mikro dolaşımı sekteye uğratmasıyla karakterizedir<sup>27</sup>. Ayrıca hastalık eritrosit deformabilite yeteneğinde azalmasına, dokulara ve organlara oksijen iletiminin bozulmasına yol açan mikro dolaşımdaki kan akışı anormallikleri ile ilişkilidir. Deformabilite yeteneğinde azalma, eritrosit yapısındaki değişiklikler nedeniyle membranların deforme olabilirdiğinde önemli bir bozulma olduğunu göstermektedir<sup>28</sup>.

## **Nörolojik Hastalıklar**

### **Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hastalıklar tüm serebrumun tüm hastalık tiplerini kapsayan geniş bir terimdir. Başlıca inme ve vaskülopati ile seyretmektedir<sup>29</sup>. Yapılan klinik çalışmalarda dolaşımda eritrosit dağılımı (RDW) ile serebrovasküler hastalıklar arasında oldukça kuvvetli bir orantı açığa çıkarılmıştır<sup>30</sup>. Örneğin karotis ateroskleroza, lipid yüklü makrofajların ve damar duvarında çoğalan düz kas hücrelerinin birikmesiyle karakterize edilen karmaşık bir süreçtir. İlerlemiş karotis darlığı serebral kan akışını bozabilir ve serebrovasküler yolu kolayca bloke eden ve iskemi hasarını tetikleyen emboli oluşturabilir<sup>31</sup>. Mevcut çalışmalar, RDW'nin Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) skorları ve inmeli yatan hastaların derecelendirilmesi ile istatistiksel bir ilişkisi olduğunu doğrulamıştır<sup>32</sup>. Bununla birlikte Boisseau ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda eritrosit deformabilitesinin azalmasıyla ve serebrovasküler hastalıkların prognozunda ilişki olduğu rapor edilmiştir<sup>33</sup>. RDW'nin serebrovasküler hastalıklar üzerine etkisi meknaizması henüz olarak açıklanamamakla birlikte mikrovasküler bozukluklar, anemi inflamasyon, oksidatif stres, trombozis ve beslenme yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir<sup>30</sup>.

### **Multipl Skleroz**

Multiple skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin lenfositik infiltrasyonu nedeniyle akson ve miyelin yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın morfolojisinde lenfositler ile birlikte eritrositlerin de rol oynadığı bilinmektedir. MS hastalığının temelinde yatan mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte eritrositlerin bozulmuş oksidan kapasite ve değişen hemorheoloji yoluyla katkı sağladığı tahmin edilmektedir<sup>34</sup>. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında artan eritrosit lipid peroksidasyonu ve eritrosit ileri oksidasyon protein ürünleri meydana gelen oksidatif stres kanıtları niteliktedir<sup>35</sup>. Bununla birlikte MS hastalarında glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azalması, düşük eritrosit antioksidan kapasitesine işaret etmektedir<sup>34</sup>. Simpson ve ark. tarafından yapılan

çalışmada MS hastalığında eritrosit deformabilitesinin bozulduğunu göstermiştir<sup>36</sup>. Bozulmuş eritrosit deformabilitesi, MS hastalarında artmış kan viskozitesine neden olabilir. MS hastalığının ciddiyeti ile eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler arasında pozitif olarak ilişkili olduğu ve deformabilitesinin bozulabileceği bildirilmektedir<sup>34</sup>.

## **Endokrin Hastalıklar**

### **Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus hiperglisemi ve/veya insülin sekresyonu kusurları ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi, gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi çeşitli organların uzun vadeli hasarı ve işlev bozukluğu ile ilişkilidir<sup>37</sup>. Diyabetle ilişkili hipergliseminin neden olduğu glikoz oksidasyonu ve protein glikasyonu, eritrositlerin mekanik ve reolojik özelliklerinde çeşitli modifikasyonlara neden olabilmektedir. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek glikoz konsantrasyonlarının eritrosit membranının glikozilasyonu ile sonuçlandığı ve glikolize edilmiş hücre membranlarının sertleşerek eritrositlerin deforme olabilirliğini azalttığı gözlemlenmiştir<sup>38</sup>. Bununla birlikte yapılan çalışmalar glikoz konsantrasyonundaki artışla birlikte eritrositlerin çapının arttığını ve eritrosit membranındaki düzensizliğin artmasıyla eritrositlerin alanının azaldığını, diyabetiklerde kontrollere kıyasla daha fazla akantosit (yüzey kabarcıklı hücreler), çarpık formlar ve kupa formları (stomatositler) bulunduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, vücudun iç ortamı değiştiğinde deforme olmuş eritrosit sayısı giderek arttığında bikonkav disk eritrosit sayısı azalır ve bu da diyabetik komplikasyon riskini daha da arttırmaktadır<sup>39</sup>.

### **Hipertiroidi-Hipotiroidi**

Hipertiroidi tiroit bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını, hipotiroidi ise azalmış senteze bağlı tiroid hormon eksikliğini ifade etmektedir. Plazma tiroid hormonları düzeylerinin eritropoezi uyardığı kabul edilmektedir<sup>40</sup>. Bu etki, hipertiroid hastalarda eritrosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin anlamlı derecede yüksek olması durumunu açıklamaktadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) hipertiroidi olan hastalarda azalırken, hipotiroidi olan hastalarda artmaktadır. Tiroid disfonksiyonunda serum lipidlerindeki değişimlerin ve buna bağlı olarak eritrosit membranındaki lipidlerin miktar ve dağılımındaki değişikliklerin, eritrosit hacmindeki değişikliklerden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür<sup>41</sup>. Altta yatan mekanizmalar net olmasa da, bu gözlemler eritrosit yapısının tiroid hormonu miktarından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Bir dizi çalışmada eritrositlerin farklı iyon taşıma sistemlerinin tiroid hormonundan etkilendiği gösterilmiştir. Sutterlin ve ark. ise eritrosit membranı Na-K ATPaz aktivitesinde artış olduğunu gözlemlemiştir<sup>42</sup>. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarının etkisiyle kırmızı hücre filtrelenebilirliğinde açıkça bir azalma meydana geldiği ortaya konulmaktadır. Eritrosit deformabilitesindeki değişiklik, tiroid hormonlarının etkisi altında artan ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)'nu yansıtmalıdır<sup>40</sup>.

## **Enfeksiyon Hastalıkları**

### **Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (HIV/AIDS Hastalığı)**

İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonu, virionun, daha sonra viral girişe izin vermek için hücre membranlarının füzyonunu indükleyen zarf glikoproteini (Env) tarafından bir konakçı hücreye bağlanması ile karakterize viral bir enfeksiyondur<sup>43</sup>. HIV ile enfekte bireylerde eritrosit özelliklerinin değişme nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte çok faktörlü olduğu tahmin edilmektedir. Eritrosit deformabilitesinin, HIV ile enfekte bireylerde önemli ölçüde daha düşük olduğunu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda eritrosit deformabilitesi HIV ile enfekte bireylerde MCV ile ters orantı olduğu ve HIV ile enfekte bireylerde MCV'nin kontrol deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir<sup>44</sup>.

HIV ile enfekte bireylerde ortaya konulmuş bir başka özellik gelişmiş polimorfonükleer lökosit (PMN) aktivasyonudur. Eritrosit yüzey özelliklerindeki değişikliklere atfedilebilen, aktive edilmiş PMN'lerle inkübasyondan sonra artan eritrosit agregasyonu gösterilmiştir. Aktivasyon, PMN sertliğinin ve salgısının artmasına neden olur ve bu aktivite, kemotaktik ajanların, serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin üretimi ve salınmasıyla gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, eritrosit membranlarının lipid peroksidasyonu artar ve spektrin ile hemoglobin arasında artan çapraz bağlanma ile eritrosit membran hücre iskeletlerinde değişiklikler olurken bu durum hücreleri daha az deforme olabilir hale getirmektedir. Deneysel çalışmalar, bu etkilerin hem antioksidan enzimler hem de proteolitik enzim inhibitörleri tarafından azaltılabileceğini göstermektedir<sup>45</sup>. Kalıcı PMN aktivasyonu, HIV ile enfekte bireylerde agregasyonun artmasında ve eritrositlerin deforme olabilirliğinin azalmasında rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Sonuç olarak artmış eritrosit agregasyonu ve azalmış eritrosit deformabilitesi HIV hastalığının temel hemorolojik özelliklerindedir<sup>46</sup>.

### **Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19/ SARS CoV-2 Enfeksiyonu)**

COVID-19 yeni bir koronavirüs türü olan SARS-CoV-2 etkeni ile meydana gelen enfeksiyöz bir hastalıktır<sup>47</sup>. Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarının eritrositlerinin deformabilite yeteneğindeki azalma, hastalarda artan oksidatif stresin eritrositleri etkilemesi, membranın lipid bileşiminde değişikliklere yol açması, membran proteinlerinin oksidasyonu ve membran permeabilitesinin bozulması ile açıklamaktadır<sup>48</sup>.

Eritrosit deformabilite yeteneği büyük damarlarda kan reolojisi üzerindeki etkisi çok azdır. Deformabilite yeteneği, kan reolojisi üzerindeki esas etkileri, kapillerlerdeki kanın mikro reolojisi üzerindeki etkileri yoluyla gerçekleşmektedir. Mikroreoloji, eritrosit sitoplazmasının viskozitesinden, yüzey/hacim oranından, eritrositlerin hacimlerine göre heterojenlik göstermesinden, membranın viskoelastik özelliklerinden, MCV ve hücre morfolojisinden etkilenmektedir<sup>49</sup>. Kubánková ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 hastalarından iyileştikten 4 ay sonra alınan kan örneklerinde

eritrositlerin boyutlarının küçüldüğü ve deformabilite yeteneğinin azaldığını gözlemlenmişlerdir<sup>50</sup>. Çalışmalarda inflamasyonun eritrositlerin filtrelenebilirliği üzerindeki etkisine ilişkin elde edilen veriler yetersiz olsa da, COVID-19 hastalarında eritrositlerin proinflamatuvar mediatörlerin odaklardan geçerken hasar gördüğü düşünülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu esnasında, trombin, fibrin, D-dimer ve dolaşımda artmış olan inflamatuvar moleküllerin patolojik seviyeleri, eritrositlerle etkileşime girmektedir. Bu durum patolojik bir elastikiyete sahip kırılğan eritrosit membranları ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca eritrositlerin CD147 yüzey proteinini önemli düzeyde eksprese etmesi, bu hücrelerin COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS CoV-2 tarafından hedeflendiğini düşündürmektedir. Eritrositlere viral girişin demirin hemoglobinden ayrılmasına izin verdiği ve eritrositlerin oksijen taşıma yeteneğini bozduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak COVID-19 'un oksijen taşınması üzerinde bir etkisi olduğu ve bu etkileri ciddi hipoksik sorunlara yol açtığı belirtilmektedir<sup>51</sup>.

### Sonuç

Eritrositlerin deformabilite yeteneği, yalnız hücre bütünlüğünün değil aynı zamanda kan dinamiğinin de korunmasında önemli olduğu görülmektedir. Eritrosit deformabilitesinin bozulması hastalıkların fizyopatolojik mekanizmalarında rol oynadığı belirtilmektedir. Bu fizyopatolojik durumlarda bir kısmı doğrudan eritrosit deformabilitesinin bozulması ile ortaya çıkmakta, diğer bir kısmı ise hastalıkların çeşitli semptomlarına eşlik ederek görülmektedir. Derlememizde eritrosit deformabilitesinin, çeşitli hastalıkların fizyopatolojisinde önemli bir etkisinin olduğu açıklanmaya çalışılmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Ho TL, Hoang NT, Lee J, Park JH, Kim BK. Determining mean corpuscular volume and red blood cell count using electrochemical collision events. *Biosens. Bioelectron.* 2018;110:155-159.
2. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Lonigro AJ. ATP: the red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1996;271(6):H2717-H2722.
3. Fadhel MA, Humaidi AJ, Oleiwi SR. Image processing-based diagnosis of sickle cell anemia in erythrocytes. *Annual conference on new trends in information & communications technology applications (NTICT)*. 2017:203-7
4. Lopes de Almeida JP, Oliveira S, Saldanha C. Erythrocyte as a biological sensor. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012;51(1):1-20.
5. Barshtein G, Arbell D, Yedgar S. Hemodynamic functionality of transfused red blood cells in the microcirculation of blood recipients. *Front. Physiol.* 2018;9:41.
6. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int. J. Lab. Hematol.* 2017;39:47-52.



7. Mukherjee R, Chaudhury K, Chakraborty C. Topological features of erythrocytes in thalassemic patients: quantitative characterization by scanning electron and atomic force microscopy. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2014;36(2):91-99.
8. Betz T, Bakowsky U, Müller MR, Lehr CM, Bernhardt I. Conformational change of membrane proteins leads to shape changes of red blood cells. *Bioelectrochemistry.* 2007;70(1):122-126.
9. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim CT, Suresh S. Shape and biomechanical characteristics of human red blood cells in health and disease. *MRS Bull.* 2010;35(5):382-388.
10. Mohandas N, Evans E. Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Annu. Rev. Bioph. Biom.* 1994;23(1):787-818.
11. Matot I, Katz M, Pappo O, et al. Resuscitation with aged blood exacerbates liver injury in a hemorrhagic rat model. *Crit. Care Med.* 2013;41(3):842-849.
12. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, Raynaud de Mauverger E, Pretorius E. Metabolic influences modulating erythrocyte deformability and eryptosis. *Metabolites.* 2022;12(1):4.
13. Sugie J, Intaglietta M, Sung LA. Water transport and homeostasis as a major function of erythrocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314(5):H1098-H1107.
14. Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit. Care Nurs. Clin.* 2013;25(4):411-426.
15. Alaarg A, Schiffelers RM, van Solinge WW, Van Wijk R. Red blood cell vesiculation in hereditary hemolytic anemia. *Front. Physiol.* 2013;4:365.
16. Salomao M, Zhang X, Yang Y, et al. Protein 4.1 R-dependent multiprotein complex: new insights into the structural organization of the red blood cell membrane. *PNAS.* 2008;105(23):8026-8031.
17. Siddon AJ, Tormey CA. The chemical and laboratory investigation of hemolysis. *Adv. Clin. Chem.* 2019;89:215-258.
18. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. *Med. Clin. (English Edition).* 2020;155(9):395-402.
19. Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ. *Manson's Tropical Diseases E-Book.* Elsevier health sciences; 2013.
20. Jakeman G, Saul A, Hogarth W, Collins W. Anaemia of acute malaria infections in non-immune patients primarily results from destruction of uninfected erythrocytes. *Parasitology.* 1999;119(2):127-133.
21. Matthews K, Duffy SP, Myrand-Lapierre ME, et al. Microfluidic analysis of red blood cell deformability as a means to assess hemin-induced oxidative stress resulting from Plasmodium falciparum intraerythrocytic parasitism. *Integr. Biol.* 2017;9(6):519-528.
22. White NJ. Anaemia and malaria. *Malar. J.* 2018;17(1):1-17.
23. Deng X, Duffy SP, Myrand-Lapierre ME, et al. Reduced deformability of parasitized red blood cells as a biomarker for anti-malarial drug efficacy. *Malar. J.* 2015;14:1-9.

24. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(1):53-64.
25. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand. J. Trauma, Resusc. Emerg. Med.* 2019;27(1):1-22.
26. Chan YL, Han ST, Li CH, Wu CC, Chen KF. Transfusion of red blood cells to patients with sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(9):1946.
27. Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport—the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1990-1996.
28. Moutzouri AG, Skoutelis AT, Gogos CA, Missirlis YF, Athanassiou GM. Red blood cell deformability in patients with sepsis: a marker for prognosis and monitoring of severity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007;36(4):291-299.
29. Luepker RV, Lakshminarayan K. Cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Oxford Textbook of Public Health, Volume 3: the practice of public health.* 2009;(Ed. 5):971-996.
30. Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Dis. Markers.* 2017;2017:7089493.
31. Strömberg S, Nordanstig A, Bentzel T, Österberg K, Bergström G. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;49(2):137-144.
32. Kara H, Degirmenci S, Bayir A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;7:733-739.
33. Boisseau M, Freyburger G, Lorient-Roudaut M. Changes in blood filterability in cerebrovascular accidents. *Wien. Med. Wochenschr.* 1986;136:44-46.
34. Groen K, Maltby VE, Sanders KA, Scott RJ, Tajouri L, Lechner-Scott J. Erythrocytes in multiple sclerosis—forgotten contributors to the pathophysiology? *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2016;2:2055217316649981.
35. Ljubisavljevic S, Stojanovic I, Cvetkovic T, et al. Erythrocytes' antioxidative capacity as a potential marker of oxidative stress intensity in neuroinflammation. *Neurol. Sci.* 2014;337(1-2):8-13.
36. Simpson LO, Shand BI, Olds RJ, Larking PW, Arnott MJ. Red cell and hemorheological changes in multiple sclerosis. *Pathology.* 1987;19(1):51-55.
37. Wang Y, Yang P, Yan Z, et al. The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.* 2021;2021.
38. Lee S, Lee MY, Nam JS, et al. Hemorheological approach for early detection of chronic kidney disease and diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17(11):808-815.
39. Babu N, Singh M. Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004;31(4):273-280.

40. Levi E, Başkurt O, Kahdemir N, Aidaç S, Kutman M, Üçer O. Changes in erythrocyte deformability during experimental hyperthyroidism. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1989;9(4):577-581.
41. Davidson R, Cumming A, Leel V, How J, Bewsher P, Khir A. A search for the mechanism underlying the altered MCV in thyroid dysfunction: a study of serum and red cell membrane lipids. *Scand. J. Haematol.* 1984;32(1):19-24.
42. Sütterlin U, Gless KH, Schaz K, Hüfner M, Schütz V, Hunstein W. Peripheral effects of thyroid hormones: alteration of intracellular Na-concentration, ouabain-sensitive Na-transport, and Na-Li countertransport in human red blood cells. *Klin. Wochenschr.* 1984;62(12):598-601.
43. Xiao T, Cai Y, Chen B. HIV-1 entry and membrane fusion inhibitors. *Viruses.* 2021;13(5):735.
44. Geene D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaidia A, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. Swiss HIV Cohort Study. *J. Infect.* 2000;40(2):160-163.
45. Baskurt OK, Meiselman HJ. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J. Leukoc. Biol.* 1998;63(1):89-93.
46. Kim A, Dadgostar H, Holland GN, et al. Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: altered erythrocyte aggregation and deformability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(9):3927-3932.
47. Prudinnik DS, Sinauridze EI, Shakhidzhanov SS, et al. Filterability of erythrocytes in Patients with COVID-19. *Biomolecules.* 2022;12(6):782.
48. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br. J. Haematol.* 2021;192(4):e108-e111.
49. Baskurt O, Boynard M, Cokelet G, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009;42(2):75-97.
50. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys. J.* 2021;120(14):2838-2847.
51. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev. Rep.* 2020;16(3):434-440.