



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Acil Tıp Kliniği

# HİPERTANSİF ACİLLERDE TROMBOTİK YATKINLIĞIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Taner ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2014



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ

# HİPERTANSİF ACİLLERDE TROMBOTİK YATKINLIĞIN ARAŞTIRILMASI

Danışman  
Prof. Dr. Nurullah GÜNAY

Dr. Taner ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2014

## TEŞEKKÜR

Uzun soluklu ve çok sabır gerektiren asistanlık hayatım süresince defalarca istifa etme düşünceme rağmen beni bu kararımdan her defasında vazgeçiren, asistanlık boyunca ve tez hazırlama aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nurullah GÜNAY'a,

Asistanlığım boyunca acil servis yükünü sırtlamamda bana yardımcı olan çok değerli asistan arkadaşlarım, uzman ablalarım ve ağabeylerim ve acil servis personeline,

Tez aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen başta değerli asistan arkadaşım Dr. Bahadır KARACA, uzman arkadaşım Uz. Dr. Oğuzhan BOL ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez konusunda yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Kliniği Eğitim Görevlisi Uz. Dr. Hayrettin SAĞLAM ve Başasitanı Uz. Dr. Bahadır ŞARLI'ya,

Nöbet sonraları yeterli vakit ayıramadığım cıvıl cıvıl sesleri ve neşeleri ile evimi cennet bahçesine çeviren, bana sabır gösteren canım oğlum İsmail ve canım kızım Meryem Sena'ya,

Manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, ailem ve eşimin aynı zamanda benim olan ailesine,

Benim tüm yorgunluğumu, stresimi, kahrımı çeken ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sınıf arkadaşım, meslektaşım ve hayat arkadaşım olan eşim Uz. Dr. Sare ŞAHİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Taner ŞAHİN

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. HİPERTANSİYON .....	4
2.1.1.Tanım .....	4
2.1.2. Evrelendirme.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez.....	7
2.1.4.Fizyopatoloji .....	10
2.1.5. Klinik Tanı.....	14
2.1.6. Laboratuvar İncelemeleri.....	17
2.1.7. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular.....	18
2.1.8.Hipertansiyonda Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi: .....	19
2.1.8.1 Hedef Organ Hasarı/Klinik Kardiyovasküler Hastalık.....	19
2.1.9. Ateroskleroz.....	20
2.1.9.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri:.....	21
2.1.9.2. Aterosklerozun Moleküler ve Sellüler Biyolojisi .....	23
2.1.9.3.Aterosklerozun Oluşumunda Geçerli Olan Teoriler .....	24
2.2. ENDOTEL.....	25
2.2.1. Damar Endotelinin Başlıca Fonksiyonları .....	25
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu .....	25

2.3.TROMBOSİT .....	26
2.3.1. Hipertansiyon ve Trombosit .....	28
2.3.2. Hipertansiyon Gelişiminde Trombosit Aktivasyonunun Rolü .....	30
2.4.ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH, MPV): .....	30
2.4.1. Sigara ve MPV .....	32
2.4.2.Koroner Arter Hastalığı ve MPV .....	33
2.4.3. İnme ve MPV .....	33
2.4.4. KOAH ve MPV .....	33
2.4.5. Tromboemboli ve MPV .....	34
2.4.6. Hipertansiyon ve MPV .....	34
<b>3. MATERYAL-METOD .....</b>	<b>36</b>
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi .....	36
3.2. Laboratuvar Analiz Yöntemleri .....	38
<b>4. İSTATİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>40</b>
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
<b>6.TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>7. SONUÇ .....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>58</b>

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>BKI</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DIKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	: European Society of Hypertension
<b>HE</b>	:Hipertansif Emergency
<b>hs-CRP</b>	:Yüksek Duyarlı C reaktif protein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HU</b>	: Hipertansif Urgency
<b>JNC</b>	: The Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>MI</b>	: Miyokard Enfaktüsü
<b>MPV(OTH)</b>	: Mean Platelet Volume(Ortalama Trombosit Hacmi)
<b>N/L</b>	: Nötrofil/Lenfosit
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OKB(MAPB)</b>	:Ortalama Kan Basıncı
<b>PDW</b>	: Platelet Dağılım Hacmi
<b>RBC</b>	: Kırmızı Küre Sayısı
<b>RDW</b>	: Kırmızı Küre Dağılımı
<b>SIKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>VA</b>	: Vücut Ağırlığı

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo-1:</b>	JNC VII'ye göre 18 Yaş ve üzerinde kan basıncı sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo-2:</b>	ESC 2013 kılavuzuna göre kan basıncı sınıflaması .....	5
<b>Tablo-3:</b>	Hipertansif Aciller .....	6
<b>Tablo-4:</b>	HT nedene yönelik sınıflandırması (ESC 2013) .....	15
<b>Tablo-5:</b>	Yeni tanı konulmuş HT'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2013) .....	17
<b>Tablo-6:</b>	Kardiyovasküler risk faktörleri .....	19
<b>Tablo-7:</b>	Beden Kitle İndeksi sınıflaması .....	38
<b>Tablo-8:</b>	Demografik, biyokimyasal, hematolojik özellikleri.....	43
<b>Tablo-9:</b>	Hastaların geliş biyokimyasal, hematolojik özellikleri .....	44
<b>Tablo-10:</b>	Hastaların geliş kan basıncı, kalp hızı değerleri.....	44
<b>Tablo-11.1:</b>	Kaptopril grubunun geliş parametrelerine göre 1.saatteki değişimi.....	45
<b>Tablo-11.2:</b>	Amlodipin grubunun geliş parametrelerine göre 1.saatteki değişimi .....	45
<b>Tablo-12.1:</b>	Kaptopril grubunun geliş parametrelerine göre 2.saatteki değişimi .....	46
<b>Tablo-12.2:</b>	Amlodipin grubunun geliş parametrelerine göre 2.saatteki değişimi.....	46
<b>Tablo-13:</b>	Tedavinin 1. ve 2.saatlerinde gruplar arasında MPV değerlerinin geliş değerlerine göre değişimi .....	47
<b>Tablo-14:</b>	Bütün gruplarda hipertansiyonu olmayanlarda olanlara göre MPV değişimi .....	48
<b>Tablo-15:</b>	Tüm gruplarda sistolik kan basıncı ile MPV arasındaki korelasyon.....	49
<b>Tablo-16:</b>	Anti-hipertansif ilaçlar ve ilaçların kan koagülasyon ve reolojisi üzerine etkileri.....	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1:Trombositlerin boyutunu ve tromboz ve inflamasyonla birlikte olan durumları etkileyen muhtemel faktörler .....	13
Şekil-2:Hipertansiyonda trombosit aktivasyon mekanizması .....	29
Şekil-3: Gruplara göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	42
Şekil-4:Gruplar arası tedavi ile MPV değişimi .....	47
Şekil-5:Bütün gruplarda hipertansiyonu olmayanlarda olanlara göre MPV değişimi....	48

## ÖZET

**Amaç:** Hipertansiyon, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Trombositlerin artmış hacmi trombositlerin aktivitesi ve adezyon kapasitesini arttırmaktadır. Trombositler kontrol altına alınmamış hipertansiyonda aktive olurlar ve artmış tromboza eğilime önemli katkı sağlarlar. Ortalama trombosit hacmi trombosit aktivitesiyle yakından ilişkili göstergelerden biridir. Akut ciddi kan basıncı yüksekliği hipertansif kriz olarak tanımlanır. Hipertansif kriz uç organ hasarı olup olmamasına göre sırasıyla hipertansif emergency(HE) ve hipertansif urgency(HU) olarak sınıflandırılır. Bu çalışmada acil servise gelen hipertansif urgency hastalarında kaptopril veya amlodipin tedavisi verilerek 2 saatlik takip süresince MPV'deki değişimi izlemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya acil servise hipertansif urgency nedeniyle başvuran randomize ve kontrollü olarak iki ayrı gruba ayrılan 100 hasta alınmıştır. Hastaların tedavisi için, 50 kişiye kaptopril 25 mg oral tedavi ve diğer 50 kişiyede amlodipin 5 mg oral tedavi uygulandı. MPV değerleri 0.dakika,60.dakika ve 120.dakika ölçülmüş ve değişimine bakılmıştır.

**Bulgular:** Her iki grupta demografik özellikler açısından farklılık yoktu. Hastaların geliş MPV değerleri açısından bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu( $p>0,05$ ). Kaptopril grubunda 60.dk sonunda artış saptandı ancak 120.dakika sonunda MPV'de düşüş saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu( $p>0,05$ ). Amlodipin grubunda 60.dakika ve 120.dakika sonunda hastaların gelişine göre MPV'de düşüş saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu( $p>0,05$ ). Amlodipin grubunda 120.dakika sonunda MPV'deki düşüş kaptopril grubuna göre daha fazla oranda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Hipertansiyon hastalarında doğru teşhis ve uygun tedavi yaklaşımı mortalite ve morbiditeyi sınırlamak için kritik bir öneme sahiptir. Çalışmamızda amlodipinin kaptoprile göre MPV'yi daha fazla düşürmesi dikkat çekicidir. Hipertansif urgency ile gelen hastalarda tromboza bağlı komplikasyonların önlenmesi için arteriyel hipertansiyonun ve MPV'nin erken dönemde optimum seviyede düşürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, urgency, MPV, tromboz.

## ABSTRACT

**Objective:** Hypertension is an important risk factor in the development of atherosclerosis and also a risk factor in cardiovascular diseases such as myocardial infarction and stroke due to atherosclerosis. The expanded volume of platelets increases the activation and adhesion capacity of platelets. Platelets get activated in uncontrolled hypertension and have a crucial role in increased thrombotic tendency. Mean platelet volume is one of the markers that is correlated closely with platelet activity. Acute severe high blood pressure is defined as hypertensive crisis. Hypertensive crisis are classified as hypertensive emergency (HE) and hypertensive urgency (HU), depending on whether end-organ damage or not respectively. In this study, we aimed to monitor changes in the MPV (mean platelet volume) for follow-up 2 hours in patients who were admitted to the emergency department presented with hypertensive urgency and given captopril or amlodipine treatment.

**Patients and methods:** We examined 100 patients who admitted to the emergency department present with hypertensive urgency have been divided into two separate groups with randomized controlled. Captopril 25 mg oral treatment were given for 50 patients and amlodipine 5 mg oral treatment given for the other 50 patients. MPV values at 0 minutes, 60 minutes and 120 minutes were measured, and changes were analyzed.

**Findings:** In both groups there was no significant difference in demographic characteristics. In terms of the patient advent MPV values between the two groups was not statistically significant difference ( $p > 0,05$ ). MPV was increased after 60 minutes in the captopril group but despite evidence of a decrease at the end of 120 minutes, the difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ). MPV was decreased in the amlodipine group at the end of 60 minutes and 120 minutes but the difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ). At the end of the 120 minutes In the amlodipine group MPV values was much more decreased than captopril group but the difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Accurate diagnosis and appropriate treatment approach has a critical role to limit mortality and morbidity for hypertensive patients. In our study, decrease effect of amlodipine on MPV is more than captopril is remarkable. We believe that patients

who admitted to the emergency department present with hypertensive urgency, MPV values should be reduced in the early period for the prevention of thrombosis.

**Keywords:** Hypertension, urgency, MPV, trombosis.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş toplumlarda karşılaşılan en büyük sağlık problemlerinden biri olan hipertansiyon; koroner arter hastalığı (KAH) , inme, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve böbrek yetmezliği gelişimi ve bunlara bağlı ölümlere neden olabilen bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyadaki her sekiz ölümden birinin sorumlusu olup en öldürücü üçüncü hastalıktır (1). Ayrıca hipertansiyon dünyada en önemli önlenebilir ölüm nedenleri arasındadır. Hipertansif hastaların sadece %50'si tedavi altındadır ve sadece %30'unda kan basıncı kontrolü istenen düzeylerde sağlanabilmektedir. Sistemik hipertansiyon yetişkinlerde ( $\geq 18$  yaş) sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncının ise  $\geq 90$  mmHg olmasıdır. Bu tanıma göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 50 milyon, tüm dünyada ise 1 milyar kadar insanda hipertansiyon bulunmaktadır. 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun % 26.4' ünün hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür. Bir diğer deyişle, halen 972 milyon insanın hipertansiyonu vardır ve 25 yıl sonra bu rakamın 1.5 milyarı aşması beklenmektedir[2-3].

Hipertansiyon hastalarının yaklaşık % 75' i kan basıncının ( KB ) yüksekliğinin farkında olup uygun tedavi almaktadır (4). Hipertansiyonun doğru yönetimi büyük ölçüde inme riskini ve mortalite oranını azaltmaktadır(4). Acil servise başvuran hastalardan yüksek kan basıncı ölçülenlerin çoğunda tespit edilmemiş kronik bir kan basıncı yüksekliği olduğunu birçok çalışma göstermiştir [5-6]. Acil servis çalışanları altta bilinen bir hipertansiyon tanısı olmadığı için sıklıkla ağrı ve anksiyete nedeniyle kan basıncının yükseldiğini düşünmektedir (3).

Günümüzde kan basıncı yüksekliği ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki artık çok net bir şekilde bilinmektedir. Hipertansiyonu tek başına değerlendirdiğimizde kan basıncı 115/75 mmHg'yi aştığında riskin artmaya başladığı görülmektedir. Bu düzeyin üzerindeki sistolik basınçta 20 mmHg, diyastolik basınçta 10 mmHg'lik her artış kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır (7).

Akut ciddi kan basıncı yüksekliği hipertansif kriz olarak tanımlanır. Hipertansif kriz uç organ hasarı olup olmamasına göre sırasıyla hipertansif emergency (HE) ve hipertansif urgency(öncelikli veya ivedi hipertansiyon, HU) olarak sınıflandırılır[8-10]. Bu sınıflama klinik bakış açısı ile ilgili olup, hipertansiyon hastalarında doğru teşhis ve uygun tedavi yaklaşımı mortalite ve morbiditeyi sınırlamak için kritik bir öneme sahiptir [10 - 17].

Yüksek kan basıncı trombositlerde ve endotelde birtakım değişikliklere neden olmakta, anjiotensin II ve epinefrin gibi nöroendokrin faktörler de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Trombosit aktivasyonundaki anormal durum, hipertansiyonda protrombotik duruma neden olmaktadır (15). Hipertansif hastalarda ortalama trombosit hacminin ve P-selektin,  $\beta$ -tromboglobulin ve trombosit faktör-4 (PF-4) gibi trombosit aktivasyon göstergelerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [15-18].

Trombosit aktivasyonundaki artış ateroskleroz gelişiminde önemli bir role sahiptir (18). Artmış trombosit aktivasyonu trombosit boyutundaki artışla birliktedir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha dens granüller içerir ve metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler(20). Ortalama trombosit hacmi (OTH ya da MPV) trombosit aktivasyonun belirteci olup HT, miyokard enfarktüsü (MI) ve inmede bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır[21-25]. Aynı zamanda MPV kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) sağ kalanlarda kötü klinik sonuç ile birliktedir [26 -27].

MPV ve hipertansiyon ilişkisi hakkında bazı çalışmalar vardır. Nadar ve ark. hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre MPV'nin belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve hedef organ hasarı olmayan hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha büyük ve daha geniş trombosit kütesine sahip olduğunu gösterdiler [15 -16]. Tavit ve ark. metabolik sendromlu prehipertansif ve hipertansif hastalarda MPV'nin KAH ile birlikteliğini gösterdiler (28).

Tromboz ve embolizme bağlı olarak gerçekleşen akut iskemik inme, tım inme vakalarının yaklaşık % 85 kadarını oluşturur. İskemik inmelerde artmış MPV kőtı klinik sonuçlar için bir belirteçtir [29 - 30].

Trombosit aktivasyonunun gōstergesi olan MPV birçok hastalıkta tromboz ile ilgili komplikasyonların patogenezinde rol oynamaktadır. Bu alışmamızda 1 Ocak 2013 – 31 Mart 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine travma dışı ayaktan ya da sedye ile başvuran 18 yaş uřtđ acil hipertansiyon (sistolik 140 mmHg ve / veya diyastolik 90 mmHg uzeri kan basıncı, urgency veya hipertansif ivedi durum) nedeniyle başvuran hastaların ve herhangi bir şikayeti olanlar arasından iki kollu, çift kōr, randomize, kontrollđ olarak katılımcıların onam formu alınarak seçilen (50 kişi kaptopril grubu, 50 kişi amlodipin grubu) kişiler arasında oral kaptopril 25 mg tablet ya da oral amlodipin 5 mg tablet tedavisi verilerek tromboza yatkınlık gōstergelerinden biri olan MPV (Ortalama Trombosit Hacmi) değişiminin izlenmesi temel amaç olarak belirlenmiştir. İkincil amaçlar ise bu hastaların uygun kliniklerce tedavilerinin mđmkđn olan en kısa sđrede yapılmasını sağlamak ve tedavi ile ileride gelişebilecek olası tromboembolik olayların önüne geçmektir. Ayrıca bu çalışma ile korener arter hastalığı, serebrovaskđler hastalık, bōbrek yetmezliği gibi hipertansiyonun uzun dōnemde oluşan komplikasyonlarını azaltmak ve hesaplanamayacak olsa bile bunların uzun sđreli tedavi maliyetlerinin dđřmesini sağlamak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HİPERTANSİYON

#### 2.1.1. Tanım

Normalin üst sınırından fazla, milimetre civa olarak ifade edilen, kan basıncı olarak tariflenebilir. JNC-VII ve JNC-VIII (Hipertansiyonun Önlenmesi, Belirlenmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Hakkındaki Ortak Ulusal Komite) raporu hipertansiyonu sınıflandırmıştır. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmaktadır. JNC-VIII'de 60 yaş üzerindeki genel toplumda, kan basıncı değeri olarak 150/90 mmHg'nin altı hedeflenmelidir (Grade A-güçlü öneri). 60 yaş altındaki genel toplumda, diastolik kan basıncı <90 mmHg olacak şekilde tedavi hedeflenmeli, bu değer üstünde de tedavi başlanmalıdır (30-59 yaş grubu için Grade A-güçlü öneri, 18-29 yaş grubu için Grade E-uzman görüşü). 60 yaş altındaki genel toplumda, sistolik kan basıncı <140 mmHg olacak şekilde tedavi hedeflenmeli, bu değer üstünde de tedavi başlanmalıdır (Grade E-uzman görüşü). Bu nedenle bu değerlerin üzerindeki kan basınçları normal olarak değerlendirilmemektedir [11 - 12].

#### 2.1.2. Evrelendirme

Erişkinlerde KB sınıflandırılması JNC-VII (the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) ve ESC ( the European Society of Cardiology)'e göre tablolarda verilmiştir (Tablo 1,2).

120-139 arasındaki sistolik ve 80-89 arasındaki diastolik kan basıncı aralığı için daha önce kullanılan "yüksek normal" isimlendirmesi JNC-VII'de "prehipertansiyon" olarak sınıflandırılmıştır. JNC-VI'dan farklı olarak JNC-VII'de 160/100'ün üzerindeki tüm basınç değerleri evre 2 olarak kabul edilmektedir (11).

**Tablo 1.** JNC VII'ye göre 18 Yaş ve Üzerinde KB Sınıflandırılması

<b>KB SINIFLAMA</b>	<b>SİSTOLİK KB (mmHg)</b>		<b>DİYASTOLİK KB (mmHg)</b>
Normal	<120	ve	< 80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre I Hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre II Hipertansiyon	>160	veya	>100

**Tablo 2.** ESC 2013 kılavuzuna göre KB Sınıflaması

<b>Kategori</b>	<b>Sistolik KB (mmHg)</b>		<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	≥180	ve/veya	>110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

Bu sınıflamalar tanı koyma ve tedavi önerileriyle bağlantılıdır. JNC-VII ve JNC-VIII'in kan basıncı sınıflaması 2 veya daha fazla poliklinik ziyaretinde, oturur durumdaki hastadan 2 veya daha fazla doğru bir şekilde ölçülen kan basıncılarının ortalamasını ifade eder ki, bu da acil serviste sağlanamayacak bir durumdur. Bununla birlikte JNC-VII kriterlerinin bilinmesi acil servis hekimlerinin, tek bir hastanın kan basıncını kontrol

etmek için gerekli tıbbi tedaviyi de içeren, kronik hipertansiyonda tercih edilen tedavi yöntemini anlamasına yardımcı olur (31).

Akut ciddi kan basıncı yüksekliği *hipertansif kriz* olarak tanımlanır. Hipertansif kriz uç organ hasarı olup olmamasına göre sırasıyla *hipertansif emergency (hipertansif acil, HE)* ve *hipertansif urgency (hipertansif ivedi durum, HU)* olarak sınıflandırılır [8-10]. Bu sınıflama klinik bakış açısı ile ilgili olup, hipertansiyon hastalarında doğru teşhis ve uygun tedavi yaklaşımı mortalite ve morbiditeyi sınırlamak için kritik bir öneme sahiptir [10 - 14].

*Hipertansif emergency (hipertansif acil durum)*, beyin, kalp, aort, böbrek ve/veya gözler gibi hedef organ hasarı ile ilişkili kan basıncının akut yükselmesidir ( $\geq 180/120$  mm Hg) (Tablo-3).

*Hipertansif urgency (hipertansif ivedi durum)*, ilerleyici hedef organ disfonksiyonu olmaksızın kan basıncındaki ciddi yükselmeye ilişkili klinik tablodur [8-11,12].

### **Tablo-3: Hipertansif Aciller**

---

Akut aort diseksiyonu
Akut akciğer ödemi
Akut miyokard enfarktüsü
Akut böbrek yetmezliği
Ciddi preeklampsi, HELLP sendromu *, eklampsi
Hipertansif retinopati
Hipertansif ensefalopati
Subaraknoid kanama
İntrakranial kanama
Akut iskemik inme
Akut postoperatif hipertansiyon
Sempatik kriz

---

\* HELLP= Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, azalmış trombosit sayısı

### 2.1.3. Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez

Hipertansiyon genel populasyonun %30'unu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yaklaşık 50 milyon hipertansiyon hastası bulunmaktadır. Tüm dünya çapında bu rakamın yirmi katı insan hipertansiftir (12). Ülkemizde erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %31.8'dir (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) (32).Giuliano Pinna ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada acil servise gelen 333,407 hastanın1,546'sında hipertansif kriz (4.6/1000, 95% CI 4.4–4.9), ve bu hastaların 391'inde (% 25.3) HE tespit edilmiştir. Hipertansif krizle gelen hastaların % 23'ünün özgeçmişinde hipertansiyon olmadığı tespit edilmiştir (33).

Hipertansiyon ciddi bir sağlık problemi olmasının yanında, bazı ülkelerde erişkin nüfusun yaklaşık dörtte biri hipertansiyon hastasıdır (3). Hipertansiyon hastalarının yaklaşık % 75' i kan basıncının ( KB ) yüksekliğinin farkında olup uygun tedavi almaktadır. Hipertansiyonun doğru yönetimi büyük ölçüde inme riskini ve mortalite oranını azaltmaktadır (4). Acil servise başvuran hastalardan yüksek kan basıncı ölçülenlerin çoğunda tespit edilmemiş kronik bir kan basıncı yüksekliği olduğunu birçok çalışma göstermiştir [5-6]. Dolatabadi A.A ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada acile gelen hastalarda KB yüksekliği olduğu halde hipertansiyon teşhisi olmayan hastaların prevalansı 2070 hastada % 4,8'dir (34).

Hipertansiyon gittikçe önemi artan bir sağlık sorunudur. Prevalansı yaşla artmakla birlikte, 60-69 yaş populasyonunun yarısında ve 70 yaşının üstünde ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (35).

Dünya çapında yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (4).

Hipertansiyon görülme sıklığı, toplumlar arasında farklılıklar sergilemektedir. NHANES verilerine göre de ABD'de tedavi edilmesi gereken 50 milyon hipertansif hasta bulunmaktadır (36). Avrupa, Kuzey Amerika ve Pasifik Havzasında hipertansiyon sıklıkları arasındaki farklar azdır. Bu popülasyonlarda hipertansiyon prevalans 25 yaş izleyen 5 dekad süresince %15 ile %30 arasında değişir. Afrika'nın kırsal kesimi, Hindistan ve Güney Çin dâhil Asya'nın birçok bölgesinde bu prevalans %7-15 civarındadır. ABD zencileri, Slav halklar ve Filipinler'de de hipertansiyon prevalansı

oldukça yüksektir (37).Türkler de bu yüksek prevalanslı toplumlar arasına girmektedir. Ülkemizde TEKHARF çalışmasının verilerine göre hipertansiyon prevalansı erkeklerde %36,3, kadınlarda %49,1'dir (38).Gerek zenci ırkta gerek beyaz ırkta hipertansiyon prevalansının değişkenliğinin en güçlü belirleyicileri beden kitle indeksi(BKI) ile sodyum (Na) ve potasyum (K) alımıdır(4).

20 yaş altı bireylerde hipertansiyon daha seyrek görülür. Genç bireylerde saptanan hipertansiyon genellikle ikincil bir nedene bağlı olarak gelişen sekonder hipertansiyondur (39).

Cinsiyet, kan basıncını değişik toplumlarda farklı etkilemektedir. ABD'de her türlü etnik grupta erkekler kadınlara göre, sistolik 6-7 mm Hg, diyastolik 3-5 mm Hg daha yüksek kan basıncına sahiptir. Diyastolik hipertansiyon sıklığı da tüm yaşlarda, erkeklerde fazladır. Bununla birlikte, 60 yaşından itibaren kadınlarda daha sık rastlanıldığı bildirilmiştir (40).

Ülkemizde, cinsiyet kan basıncını farklı etkilemektedir. 30-39 yaş grubuna kadar erkekler ile kadınların kan basınçları farklı değil iken, 40 yaşından itibaren sistolik ve diyastolik kan basıncı kadınlarda erkeklerden daha yüksek seyretmektedir. Bu yükseklik erkeklerden sistolik 4,5 mmHg, diyastolik 1,5 mmHg daha fazladır ancak hipertansiyon prevalansıda erkeklerde daha yüksektir (41). Türk kadınında kan basıncının erkeklerden ve Amerikalı kadınlardan daha yüksek oluşu, kadınlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin neden fazla olduğunu açıklayabilecek bir durumdur (42).

Son yıllarda hipertansiyonu olduğunun farkında olan, antihipertansif tedavi gören ve kan basıncı kontrol altında olan hasta sayısı artmıştır. Fakat buna rağmen ABD'de hastaların %30'u hipertansiyonu olduğunun farkında değildir. Hipertansif hastaların %40'ından fazlası tedavi altında değildir ve tedavi altındakilerin de üçte biri kontrol altında değildir. Ayrıca KAH ve inme nedeni ile ölümlerin oranındaki azalış düşmekte, kalp yetmezliği prevalansı ve kalp yetmezliğine bağlı ölümler artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği de gelişimi de artmaktadır (35).

Hipertansiyon patogenezi multifaktöriyeldir. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Hipertansif kişilerde kan basıncı yükselmesine neden

olan patofizyolojik mekanizmalar farklılık gösterir ve kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir. Bu genetik altyapıya ek olarak kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir (43).

*Genetik faktörler:* Hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyonun aile içi geçişi Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (44).

*Çevresel faktörler:* Obezite, artmış tuz alımı, alkol kullanımı, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Bu gibi etkiler hipertansiyona yatkın bireylerde kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır (45).

*Obezite:* Bütün yaş gruplarında obezite ve hipertansiyon arasında bir ilişki ortaya koyulmuştur. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır (46). Vücut ağırlığında çocukluktan genç erişkinlik dönemine kadar olan artış; erişkin dönemi hipertansiyonunun major bir göstergesidir (47). Prospektif çalışmalarda, beden kitle indeksi(BKI),nisbi ağırlık, deri kıvrımı kalınlığı veya bel kalça oranı (BKO) olarak ifade edilen obezite, hipertansiyonun önemli bir göstergesi olarak ortaya çıkmıştır. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir(48).Sıvı retansiyonunun, insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) akstaki değişikliklerle ilgili olduğu belirtilmiştir (48).

*Alkol:* Alkol tüketimi ve kan basıncı arasında, yaş, obezite, sigara tüketimi, sosyal sınıf ve sodyum atılımından bağımsız olan sabit pozitif bir ilişki gözlenmiştir (49).

*Fiziksel aktivite:* Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda, fiziksel aktivitenin, kalp krizi ve inme riskini azalttığını gösteren bariz bulgular vardır. Durağan yaşam sürenlerde hipertansiyon gelişme riski %20-50 oranında artar. Artmış fiziksel aktivite ile insülin duyarlılığı artar. Dislipidemi düzelir. Kan basıncı sistolik 5.7 mmHg ve diastolik 5.7

mmHg düşer. 6 ay sonra ise sistolik 13.5 mmHg ve 11.8 mmHg düşer. Aerobik egzersizle kan basıncı 4-10 mmHg azalır. Arter vasodilatasyonu artar. Arter kompliansı iyileşir (50).

*Tuz alımı:* Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışı ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (51). Yani sodyum alımının artması, hipertansiyon gelişiminde gerekli fakat tek başına yeterli olmayan bir faktördür. Burada önemli olan bir ayrıntı, sodyumun klorlu tuzunun hipertansiyona neden olduğu, sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (52).

*Psikososyal faktörler:* Araştırmalar, psikososyal stresin kan basıncı üzerindeki muhtemel direkt etkileri üzerinde odaklanmış olmasına rağmen, fakirlik, işsizlik, ve eğitimsizlik gibi ‘stresör’lerin, hipertansiyonla bağlantılı olan aşırı yeme, yüksek düzeyde tuz içerikli diyet ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı özellikleri üzerindeki etkileri de göz önünde tutulmalıdır (50).

#### **2.1.4. Fizyopatoloji**

Arteryel yataktaki kan basıncının seviyesi büyük ölçüde iki olgudan kaynaklanır. Bunlardan birincisi, sol ventrikül tarafından birim zaman içinde pompalanan kan miktarı olarak ifade edilen kalp debisi, diğeri de periferik vasküler yatağın kan akımına gösterdiği dirençtir.

**Kan basıncı = Kardiyak debi x Periferik rezistans**

Kan viskozitesinin artması da kan basıncında bir miktar yükselmeye sebep olabilir. Normalde arteryel kan basıncı geniş bir kontrol sisteminin denetimi altındadır ve vücudun istemlerine göre fizyolojik sınırlarda alçalıp yükselmeler gösterir. Kontrol sistemleri; baroreseptör sistem, otonom sinir sistemi, renin angiotensin sistemi, sıvı-elektrolit dengesi, prostaglandinler, renal medulladan salgılanan alkil eter, kallikrein-kinin sistemi, atriyal natriüretik peptitler ve arginin vazopressin vb. olarak sıralanabilir (4).

Hipertansiyon gelişiminde en büyük dikkati çeken çevresel faktör tuz alımıdır. Hipertansiflerin yaklaşık %60'ında kan basıncı alınan sodyum seviyesine cevap verir.

Tuza olan özel duyarlılığın nedeni hastaların yarısında primer aldosteronizm, bilateral renal arter stenozu, böbrek parankim hastalığı ve düşük reninli esansiyel hipertansiyonla açıklanabilir. Kalan yarısında, patofizyoloji hala belirsiz olmakla birlikte katkıda bulunan esas faktörler; klor alımı, kalsiyum alımı, genel bir hücre membran defektini, insülin direncini içerir (4).

*Otonom sinir sistemi:* Kan basıncının normal değerlerde kalmasında etkin olduğu gibi hipertansiyon gelişmesinde de önemli derecede etkilidir. Sempatik tonus artması, kalp atım hızı ve kontraktilesini artırarak kalp debisini etkilediği gibi vazokonstriktör etki ile direkt olarak periferik direnci arttırmaktadır. Ayrıca sempatik uyarılar böbreklerden renin salgılanmasını da artırarak etkili olmaktadır(4). Esansiyel hipertansiyonluların serebrospinal sıvılarındaki norepinefrin seviyeleri normal kan basıncı olanlara göre yüksek bulunmuştur (4).

*Renin-Angiotensin Sistemi (RAS):* Humoral yolla kan basıncı düzenlenmesinde etkilidir. Renal arterlerde basınç düşmeleri juxtaglomeruler aparatustan salgılanan renin miktarını arttırmaktadır. Renin karaciğerde yapılarak salgılanan angiotensinojeni etkileyerek Anjiotensin I' i oluşturmaktadır. Anjiotensin I çoğunlukla akciğerlerde bulunan ve başka dokularda da tespit edilen anjiotensin konvertin enzim etkisiyle Anjiotensin II' ye dönüşür. Anjiotensin II kendisi güçlü bir vazokonstriktör olduğu gibi adrenal korteksin zona glomeruloza tabakasında potent bir vazokonstriktör olan Anjiotensin III ve aldosteron salgılanması artışına neden olur. Kan basıncı ve volüm artışı renal kan akımını artırarak renin sekresyonunu azaltır ve kan basıncı dengesi korunur (4).

*Sıvı-elektrolit dengesi:* Kan basıncının normal sınırlar içerisinde kalmasında sıvı-elektrolit dengesinin korunması önem taşır. Günlük 180 litre olan renal kan akımında en hafif reabsorbsiyon bozukluğu litrelerce sıvı retansiyonuna ya da kaybına sebep olarak kan basıncını etkiler. Elektrolitler (öncelikle sodyum fazlalığı), su retansiyonuna, yanında hücre içi kalsiyum iyonunu da artırarak sempatikomimetik aminlere olan vazokonstriktör cevabın artmasına da sebep olur. Potasyum iyonu sodyumla antagonist etkide olup bazı hipertansiyonlularda potasyum verilmesinin kan basıncını düşürücü etkisi gösterilmiştir (4).

Düz kasların kontraksiyonu ve dolayısıyla vasküler yatakta direnç artışı intrasellüler sistolik kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Bu sebeple hipertansiyonun oluşması,

fizyopatolojisi ve tedavisinde kalsiyum büyük önem taşır. Magnezyumda kalsiyumla karşılıklı etkileşimi yönüyle hipertansiyonda önem taşımaktadır. Prostaglandinler etkilerini siklik adenosin monofosfat(AMP)'ın aktivasyonunu modifiye ederek gerçekleştirirler. A ve E serisinden prostoglandinler potent vazodilatör etkiye sahiptirler. Birçok dokuda sentez edilmekle beraber en fazla renal medullanın interstisyel hücrelerinde sentez edilirler. Hipertansiflerde prostoglandin infüzyonu sonucu, periferik vasküler direnç ve kan basıncında önemli derecede düşme görülmüştür (4).

*Alkil eter:* Renal medulladan salgılanmaktadır. Etkisini alfa-adrenerjik aktiviteyi inhibisyon yoluyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir (4).

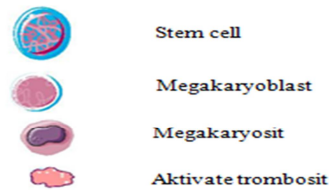
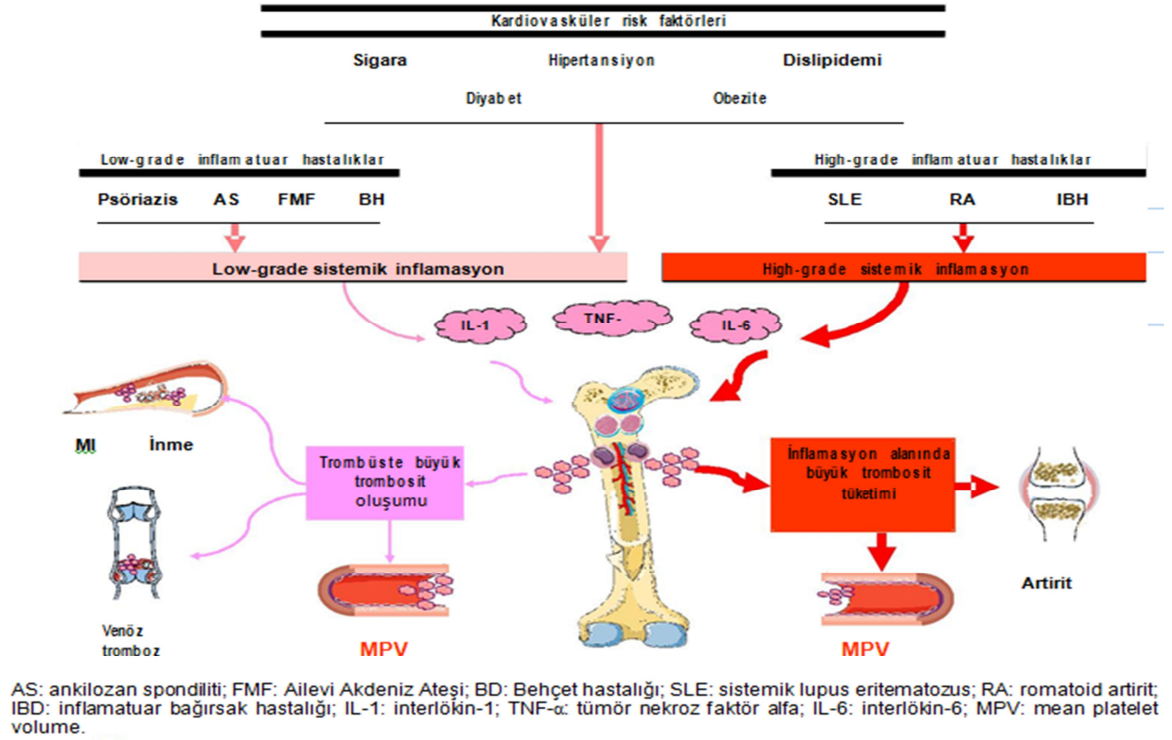
*Kallikrein- kinin sistemi:* Kininler potent vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptirler. Çabuk inaktive olduklarından etkilerini daha çok lokal olarak göstermektedirler. Etiyolojisi çeşitli hipertansiflerde yüksek veya düşük seviyelerde olmak üzere üriner kallikrein değişiklikleri saptanması kallikrein-kinin sisteminin hipertansiyonla ilişkisini belirtmektedir (4).

*Atriyal natriüretik peptit:* Atriyumlarda sentez ve depo edilerek gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Potent diüretik ve vazorelaksan etkisi vardır. Endojen vazokonstrüktörleri inhibe etmeleri yanında, aldesteron sentezini de azaltırlar. Bu etkileriyle kan volümü, sodyum seviyesi ve basıncı dengede tutucu özellikler gösterdiklerinden, hipertansiyon patogeneğinde önem taşıdıkları düşünülmektedir. Tedavi görmemiş esansiyel hipertansiyonlularda normotansiflere göre iki ile sekiz kat arasında değişen miktarlarda daha yüksek atriyal natriüretik peptit seviyeleri görülmüştür. Kan volümü artmasıyla sağ atriyum geriliminin çoğalmasa atriyal natriüretik peptit salgılanmasını stimüle eder (4).

*Arginin-vazopressin (AVP):* Antidiüretik etkisi yanında vasküler düz adelelerde direkt olarak direnci arttırarak da kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca indirekt olarak baroreseptör merkezi etkilediği düşünülmektedir. Renovasküler hipertansiyonluların plazma ve idrarında AVP seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (4).

Hipertansif acillerin patofizyolojisi çok iyi anlaşılammıştır. Bir mekanizma dolaşımdaki humoral vazokonstriktörlere sekonder gelişen sistemik vasküler dirençteki ani artıştır(52).Kritik arteryel kan basıncı hedef organın artmış kan basıncını kompanse

etme becerisinin aşıldığı ve kan akışını kısıtladığı değer olarak ifade edilir. Bu öncül olaylar mekanik duvar stresi ve endotelial hasarı tetikleyerek artmış permeabiliteye, koagülasyon kaskadı ve trombosit aktivasyonuna ve fibrin depolanmasına yol açar. Arteriyollerin fibrinoid nekrozu klinik olarak tanımlanabilen hematüri (böbrek dâhil olduğunda) veya fundus muayenesinde arteriyal kanama veya eksüdayla (göz dâhil olduğunda) sonuçlanır. RAS (renin-anjiyotensin sistemi) aktive olabilir ki bu da vazokonstrüksiyonu artırır. Zorunlu natriürez aracılığıyla volüm kaybı böbreklerden vazokonstrüktör maddelerin salınımını daha çok artırır. Bu birleşik etkiler hedef organ hipoperfüzyonu ile iskemik ve fonksiyon bozukluğuna neden olur(Şekil-1).



**Şekil 1.** Trombositlerin boyutunu ve tromboz ve inflamasyonla birlikte olan durumları etkileyen muhtemel faktörler(54).

Kan basıncının yükselme hızı hedef organ hasarı için önemli bir belirteçtir (54).Hipertansif acil ile başvuran hastaların önemli bir bölümünde (%84-93) hipertansiyon hikâyesi olduğu için hipertansiyonun serebral kan akımı üzerindeki kronik etkilerini anlamak önemlidir[55-56]. Hipertansif kişilerde serebral otoregülasyon eğrisi sağa kayar ve serebral kan akımını korumak için daha yüksek arteryel basınca ihtiyaç vardır[57-58].Hem normotansif hem de hipertansif kişilerde arteryel basınç %25 azaldığında otoregülasyon kaybolur, ancak eşikleri farklıdır (59). İskemik beyin dokusu mevcut kan basıncının <%25 azaltılmasında otoregülasyon yeteneğini kaybedebilir (57), bu da iskemik inme geçiren hastalarda kan basıncını tedavi ederken büyük özen gerektiğini vurgulamaktadır (31).

Kan basıncını fizyolojik sınırlarda, vücudun gereksinimine göre regüle eden sistemlerin bir ya da birkaçının düzenleyici etkisini yitirmesi ve yıllarla birlikte vasküler elastisitenin azalmasıyla kan basıncı yükselme eğilimi gösterir. Resesif geçiş gösteren genetik faktörlerin de etkin olduğu bu tür hipertansiyona *esansiyel ya da primer hipertansiyon* denilir (4).

### **2.1.5. Klinik Tanı**

Hipertansiyonun genellikle uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve baş ağrısı, başdönmesi, kulaklarda uğultu gibi nonspesifik semptomlar sergilemesinden dolayı hipertansiyonun klinik tanısı, sfingomanometre kullanılarak yapılan doğru kan basıncı ölçümüne dayanır.

Yapılmış olan çalışmalar, hipertansiyonlu hastaların %92-95'inin esansiyel hipertansiyonlu olduğunu, %5-6 kadar hastada da hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etyolojisinde ancak %1-3 oranında rol oynamaktadır. Bu nedenle, her hastada sekonder nedenlere bağlı hipertansiyonun araştırılmasına gerek yoktur[59-60].(Tablo-4).

**Tablo 4.** HT nedene yönelik sınıflandırması (ESC 2013)

<b>Primer (esansiyel )HT</b>	<b>Sekonder HT</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•Genetik yatkınlık</li><li>•Aşırı tuz tüketimi</li><li>•Obezite</li><li>•Sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi</li><li>•Renin-angiotensin sisteminin rolü</li><li>•Tuz atılımında renal bozukluk</li><li>•İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı</li><li>•Düşük doğum ağırlığı</li><li>•Aceleci, sabırsız, stresli kişilik yapısı</li></ul> <p><b>Artıran faktörler:</b> Aşırı alkol alımı Sigara Sedanter hayat Polisitemi Nonsteroidal antiinflamatuvarlar Düşük potasyum alımı</p>	<p><b>A. Renal nedenler;</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Kronik piyelonefrit</li><li>•Akut ve kronik glomerülonefrit</li><li>•Polikistik böbrek hastalığı</li><li>•Renol arter darlığı</li><li>•Arteriyolar nefroskleroz</li><li>•Diyabetik nefropati</li><li>•Renin salgılayan tümörler</li></ul> <p><b>B. Endokrin nedenler;</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Oral kontraseptivler</li><li>2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon<ol style="list-style-type: none"><li>a. Cushing sendromu</li><li>b. Primer hiperaldosteronizm</li><li>c. Konjenital adrenal hiperplazi (17 <math>\alpha</math>-hidroksilaz ve 11<math>\beta</math>-hidroksilaz eksikliği)</li></ol></li><li>3. Feokromositoma</li><li>4. Miksödem</li><li>5. Akromegali</li><li>6. Hipotiroidi, hipertiroidi</li><li>7. Hiperparatiroidi</li></ol> <p><b>C. Uyku- apne sendromu</b></p> <p><b>D. Nörolojik nedenler</b></p> <p><b>E. Aorta koarktasyonu</b></p>

### **1.Esansiyel (Primer) Hipertansiyon**

Hastaların % 90-95'inde belirli bir neden yoktur. Birincil hipertansiyonun ailesel yatkınlığı vardır ve bu durum genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak şişmanlık, alkol kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve tuz alımı gibi çevre faktörleride olasılıkla rol oynamaktadır. İleri sürülen patofizyolojik mekanizmalar aşırı renal sodyum retansiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin-angiotensin fazlalığı, hiperinsülinemi ve vasküler endotelde değişimlerdir. Bu son mekanizma endotel kaynaklı damar genişletici maddelerin azalmasına [örn: nitrik oksit(NO)] veya endotel kaynaklı daraltıcı faktörlerdeki artışa (örn: endotelin) bağlıdır (61).

## **2.Sekonder Hipertansiyon**

Patofizyoloji altta yatan nedene bağlıdır.

### **Sekonder hipertansiyon nedenleri:**

#### a. Renal hipertansiyon

- Renal parankimal hipertansiyon
- Renovasküler hipertansiyon

#### b. Endokrin hipertansiyonlar

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Cushing sendromu
- Sürrenal medüllasına bağlı hipertansiyon: Feokromositoma

#### c. Aort koarktasyonu

#### d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon

#### e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

#### f. Fiziksel ve mental stres

#### g. İntravasküler hacim artışı

Bazı patolojiler de sadece sistolik hipertansiyona neden olmaktadır.

### **Sistolik Hipertansiyon nedenleri:**

#### 1. Artmış kalp debisi

- a. Aort kapak yetersizliği
- b. Arteriovenöz fistül
- c. Hipertiroidi
- d. Beriberi
- e. Hiperkinetik dolaşım ile seyreden diğer nedenler

#### 2. Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik hipertansiyon)

### 2.1.6. Laboratuvar İncelemeleri

Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, gerçekçi bir risk belirlemesi yapılması, hedef organ hasarının ve diğer klinik tabloların ortaya çıkartılması ve sekonder hipertansiyonun dışlanması amaçlarına yöneliktir (Tablo-5).

**Tablo 5.** Yeni tanı konulmuş HT’da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2013)

---

#### Rutin testler

---

- \* Açık plazma glukozu
- \* Serum total kolesterol
- \* Serum LDL-kolesterol
- \* Serum HDL-kolesterol
- \* Açlık serum trigliseridleri
- \* Serum potasyum
- \* Serum ürik asit
- \* Serum kreatinin
- \* Tahmini kreatinin klirensi (Cockroft-Gault formülü) veya glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü)
- \* Hemoglobin ve hematokrit
- \* idrar incelemesi (çubuk testi ve mikroskopik muayeneyle mikroalbuminüri incelemesiyle tamamlanan)
- \* Elektrokardiyogram

---

#### Önerilen Testler

---

- Ekokardiyogram
  - Karotis ultrasonografisi
  - Kantitatif proteinüri (çubuk testi pozitifse)
  - Ayak bileği - brakiyal kan basıncı indeksi
  - Periferik ve abdominal ultrasonografi
  - Fundoskopi
  - HbA1C (açlık glukozu >5.6 mmol/L [100 mg/dl] ise)
  - Evde ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemesi
  - Nabız dalgası hızı ölçümü (mevcutsa)
-

### 2.1.7. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular

Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı yükselmesi uzunca bir süreç içinde gelişmişse hastanın hiç şikayeti olmayabilir, başka nedenlerle yapılan muayenede saptanabilir. Hastanın şikayetleri hipertansiyonun en çok etkilediği ve hipertansiyonda hedef organ olarak bilinen beyin, kalp, gözler ve böbreklere ait şikayetler olabilir. Hipertansiyon özellikle vasküler sistemin genel bir hastalığı olduğundan damardan zengin olan bu organlar öncelikle etkilenir. Hastaların büyük bir bölümü kan basıncı düzeyinin en yüksek olduğu saatlere uyan (genelde sabah) oksipital baş ağrılarında yakınır. Tinnitus, vertigo, epistaksis ve çarpıntı bulunabilir. Kalbin etkilenmesiyle dispne, ortopne, akut sol kalp yetmezliğine bağlı yakınmalar yada beynin etkilenmesine bağlı olarak geçici pareteziler, mental bozukluklar, şiddetli baş ağrıları, dalgalılık, kusma, serebrovasküler olay, koma ve hemipleji gelişebilir. Ayrıca retina bozuklukları, görme bozuklukları ve körlüğe sebep olabilir. Renal lezyonlara bağlı olarak noktüri, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve buna bağlı yakınmalar bulunabilir (61).

Fizik muayenede kan basıncı normal kabul edilen değerlerin üzerinde bulununca bir süre dinlendirilerek tekrar ölçülmeli, diğer koldan da kontrol edilmelidir. Özellikle genç hipertansiyonlularda femoral arter pulsasyonları kontrol edilmeli, alt ekstremitelerde kan basıncı ölçülerek aort koarktasyonu olasılığı araştırılmalıdır(61).

Göz dibi muayenesi hipertansiyonun tanı, değerlendirme ve izlenmesinde büyük önem taşır. Vasküler bir hastalık olan hipertansiyonda arteriollerin gözle görülerek değerlendirildiği tek yer göz dibidir. Göz dibindeki değerlendirme Keith, Wagener ve Barker'in evrelemesine göre derecelendirilir. İster esansiyel isterse sekonder hipertansiyon olsun tüm hipertansiyonların terminale yakın evresi olan malign hipertansiyonun bulguları ortak olarak değerlendirilir. Göz dibinde III ve IV derece değişikliklerin saptanmasından başka diyastolik kan basıncının sürekli 130 mmHg'nin üzerinde olması yada renal yetmezlik belirtilerinin gözlemlenmesi de malign hipertansiyon tanısı koyduran diğer kriterlerdir (61).

Hipertansiyonlularda fizik muayenenin detayıyla uygulanması gereken diğer bir bölümü de nörolojik incelemedir. Hedef organlardan olan beyindeki organik ve fonksiyonel etkiler dikkatle araştırılmalıdır(61).

Hipertansiyonda kalbi en çok etkileyen sol ventrikül duvar geriliminin artmasıdır. Duvar geriliminin artması yapısal, biyomekanik ve fizyolojik değişikliklere sebep olur. Bunlara hipertansiyonun aterosklerozu hızlandırması süreci de eklenince kardiyak komplikasyonlar gelişir. Sol ventriküldeki değişiklikleri en erken olarak kardiyak eko ile saptayabiliriz. Çalışmalar sol ventrikül kitlesinin artmasının, gelecekte komplikasyonların öncüsü olduğunu göstermektedir(4).

### 2.1.8.Hipertansiyonda Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi:

Araştırmalara göre hipertansif kişilerde gelişen koroner ataklarının %50'den fazlası organ tutulumlarının subklinik bulguları ortaya çıkmadan oluşmaktadır. Büyük çoğunlukla organ tutulumunun ilk işareti miyokard infarktüsü, felç ya da ani ölüm olabilir. Hipertansiyon hedef kan basıncı değeri sistolik kan basıncı için <140 mmHg ,diastolik kan basıncı için ise <90 mmHg olarak belirlenmiştir. Ancak kan basıncının optimal düzeye yani 120/80 mmHg'ye düşmesi tercih edilir (4, 62),(Tablo-6).

**Tablo 6.** Kardiyovasküler Risk Faktörleri

<b>Major faktörler</b>	<b>Minor faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Yaş: Erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşını aşmış olmak</li> <li>•Sigara</li> <li>•Hiperkolesterolemi (total kolesterol &gt;240 mg/dl veya LDL -kolesterol &gt;160mg/dl)</li> <li>•Diyabet Mellitus</li> <li>•Serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalıklara ilişkin aile anamnezi (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın üstünde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşını aşmış olmak</li> <li>• İlımlı hiperkolesterolemi (total kolesterol &gt;200 mg/dl veya LDL-kolesterol &gt;130 mg/dl)</li> <li>• Düşük HDL-kolesterol (&lt; 35 mg/dl)</li> <li>• Hipertrigliseridemi (&gt; 200 mg/dl)</li> <li>• Şişmanlık</li> <li>• Azalmış glukoz toleransı</li> <li>• Sedanter yaşam tarzı</li> </ul>

### 2.1.8.1 Hedef Organ Hasarı/Klinik Kardiyovasküler Hastalık

a. Kalp hastalıkları

- Sol ventrikül hipertrofisi
  - Angina/geçirilmiş miyokard infarktüsü
  - Geçirilmiş koroner revaskülarizasyon
  - Kalp yetersizliği
- b. İnme veya geçici iskemik atak
- c. Nefropati
- d. Periferik arter hastalığı
- e. Retinopati

Fizik muayenede; kan basıncına ek olarak, kalp hızı dikkatli bir şekilde ölçülmelidir (aritmi bildirilmişse, nabız en az 30 saniye veya daha uzun süre sayılmalıdır) çünkü normalin üzerindeki değerlerin tekrar tekrar saptanması daha yüksek riskin, artmış sempatik veya azalmış parasempatik aktivitenin veya kalp yetersizliğinin göstergesi olabilir (63). Fizik muayenede ek risk faktörlerine ilişkin kanıtlar, ikincil hipertansiyonu düşündüren bulgular ve organ hasarına dair kanıtlar aranmalıdır. Bel çevresi hasta ayaktaiken ölçülmelidir ve standart bir formül yardımıyla vücut kitle indeksini hesaplamak için vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılmalıdır[63-64].

### **2.1.9. Ateroskleroz**

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddelerini değişik oranlarda içeren, intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir.

Ateroskleroz orta ve büyük boy arterlerin subintimal tabakasının yama şeklinde kalınlaşması ve lümenine doğru ilerlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Miyokard infarktüsü, inme, gangren ve ekstremitelerde fonksiyon kaybı gibi hastalıkların birinci derece nedenidir (64).

Batı dünyasında ölümlerin yarısından fazlasında ateroskleroz tek başına sorumludur. Tüm arterler etkilenebilir ancak aorta, koroner arterler ve serebral arterler daha çok etkilenir. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalıklarına sebep olur. Arteriyel lezyonlar tromboz ile komplike olursa miyokardiyal enfarktüs oluşabilir. Serebral damarların ateroskerozu beyin enfarktüsünün en büyük sebebidir. Ateroskleroz barsak ve alt ekstremitte iskemisine sebep olur. Ayrıca abdominal aort anevrizmasının en büyük sebebidir. Ateroskleroz çocukluk çağında başlar ve daha sonraki dekadlarda yavaşça ilerlemeye devam eder (64).

#### **2.1.9.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri:**

*Yaş:* Yaş dominant faktördür. Aterosklerozisin erken lezyonları çocukluk çağında görülmesine rağmen, asıl hastalık insidansı her dekatta artmaya devam eder. Altmış yaşındaki miyokard enfarktüsü insidansı 40 yaşındakinin beş katından fazladır (65).

*Cinsiyet:* Erkeklerde ateroskleroz insidansı kadınlardan daha fazladır. Menopozdan sonra kadınlarda koruma azalır ve 7 ve 8. dekadlarda miyokardiyal enfarktüs insidansı erkek ve kadınlarda eşit olur(64).

*Ailesel yatkınlık:* Bazı olgularda hipertansiyon ve diyabet gibi diğer risk faktörlerinin ailesel yatkınlığı ile bazı olgularda yüksek kan lipid seviyelerine sebep olan lipoprotein metabolizmasındaki herediter genetik bozulma ile ilişkilidir(64).

*Homosistein:* Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma homosistein seviyelerinde yükselmenin endotelde işlev bozukluğuna neden olduğu belirtilmektedir. Plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile inme, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir öngördürücüsü olduğu anlaşılmıştır (66).

*Fibrinojen:* Trombüsün yapısını oluşturan fibrin proteinin temel maddesidir. Karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen düzeyi her ne kadar hipertansiyon, yaş, sigara ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile beraber bulunursa da koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörüdür (67).

*C-Reaktif Protein ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP):* Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile ateroskleroz başlangıcında ve gelişmesinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını kanıtlayan

çeşitli çalışmalar yapılmıştır (68). Yüksek duyarlılıklı CRP de kardiyovasküler hastalık öngörüsünde kullanılabilcek bir inflamasyon göstergesi olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69).

hsCRP düzeyinde yaşla birlikte artış görülmesi, bu belirtecin yaşlı kişilerde öngördürücü değerini azalmaktadır (70). Yüksek kan basıncı değerleri ile ilişkili olduğundan, hsCRP düzeyleri hipertansiyon gelişiminin de bir belirleyicisidir (71). Sigara içimi de yüksek hsCRP değerlerine neden olabilmektedir (72). Fizik aktivite azlığı, yüksek proteinli diyet, kronik yorgunluk, alkol tüketimi ve depresif semptomlar hsCRP değerlerinde hafif artışa yol açabilmektedir (73). NHANES çalışması verilerinin ek analizi, hsCRP değerlerinin obezite ve diyabet ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [74-76].

*Lipoprotein(a)*:Yeni risk faktörlerindendir. Lipoprotein (a)'nın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmektedir(2). Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol uptake'ı yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (77).

*Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAİ-1)*: Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bir çalışmada da KAH bulunanlarda plazma PAİ-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (78).

Sonradan kazanılan 4 risk faktörü vardır. Bunlar kazanılmış *hiperlipidemi*, *hipertansiyon*, *sigara ve diyabet*dir. Hiperlipideminin aterosklerozis için majör risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Kanıtların çoğu risk faktörü olarak spesifik olarak hiperkolesterolemiyi göstermektedir. Ancak hipertrigliseridemi de ateroskleroziste rol oynayabilir.

Hipertansiyon, aterosklerozis için tüm yaşlarda majör risk faktörüdür. Belki de 45 yaşından sonra hiperkolesterolemiden daha önemli bir faktör olabilir. Diastolik kan basıncı, sistolik kan basıncından daha önemlidir(4,64).

Diğer risk faktörleri bazen yumuşak risk faktörleri diye adlandırılırlar. Çünkü bu risk faktörlerin aterogenezis üzerindeki etkileri kesin olarak kanıtlanmamıştır. Fiziksel aktivite serum HDL seviyesini artırır ve böylece iskemik kalp hastalığı üzerinde koruyucu etkisi vardır. Fiziksel aktivite iskemik kalp hastalığından doğan ani ölümleri azaltır. Diğer daha az önemli risk faktörleri hiperürisemi ve oral kontraseptif kullanımındır (79).

### **2.1.9.2. Aterosklerozun Moleküler ve Sellüler Biyolojisi**

Kesin ve belirli bir etiolojisi olmamakla birlikte çeşitli faktörlerin ateroskleroz etiyojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında enfeksiyon ajanları (*Chlamydia pneumoniae* gibi), genetik herediter özellikler (homosistinemi, ACE genotipi gibi), hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi, tütün kullanımı, sedanter yaşam, şişmanlık, kişilik yapısı gibi etkenler gelir. Aterosklerozun gelişimini düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve lipoprotein (a) artışı hızlandırırken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) artışı inhibe eder. Aterosklerotik sürecin başlamasında plazma bileşimindeki bozukluklar, trombosit, lenfosit ve monositlerle endotel hücreleri arasındaki on yıllarca sürebilen etkileşimlerin başrolde olduğu bilinmektedir(64).

Aterosklerotik plak üç majör komponente sahiptir. *Birincisi* başlıca aktif makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücrelerinden oluşan hücresel elemanlardır. *İkincisi* konnektif doku matriksi ve ekstraselüler lipidlerdir. *Üçüncüsü* ise makrofajlarda birikerek onları köpük hücrelerine çeviren intraselüler lipiddir. Plağı çevreleyen fibröz kılıf konnektif doku elemanlarından oluşmuştur (64,80).

Aterosklerotik süreçte çeşitli nedenler, lökosit ve düz kas hücrelerinin subendotelyal alana gelerek çeşitli sitokinler ve mitojenlerin (PDGF veya trombosit kökenli büyüme faktörü, gibi) etkisi altında proliferasyonuna yol açmaktadır. Büyüme faktörleride denen bu faktörlerde uygunsuz bir artış ve salınım olduğu bildirilmiştir (64,81). Gelişmekte olan plakta lipoproteinlerden ve bunların okside formlarından zengin bir birikimin oluşması, hem doğrudan damar duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozmakta, hem de monosit ve ilgili hücrelerin aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar bir sürecin aktive olmasına neden olmaktadır(64,81).

Sonuçta dolaylı yoldan da endotel ve vasküler duvar fonksiyonlarının bozulmasına yol açarlar. En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Aterosklerotik plağın gelişimi, ilerlemesi ve çatlaması, kronik inflamatuvar bir olaydır (64, 81).

Daha sonra makrofajlara dönüşecek olan monositler ve T-lenfositler, arteriel subendotele giren asıl inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler subendotelial alana girdikten sonra ateroskleroz üç aşamada gelişir: 1.Düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin proliferasyonu, 2.Elastik fibriller, kollajen ve proteoglikanlardan oluşan konnektif doku matriksinin düz kas sentezi ve 3.Lipidlerin matrikste ve hücrelerde birikmesi. Monosit/makrofaj, T-lenfositler ve düz kas hücreleri hasarı indükleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin esas kaynağıdır. Biriken kanıtlar monosit kaynaklı makrofajların ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermiştir ( 64, 80).

Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür/ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir(64).

### **2.1.9.3.Aterosklerozun Oluşumunda Geçerli Olan Teoriler**

1- Zedelenme (Injury) cevabı hipotezi: Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla aterosklerozun gelişmesi

2- Klonal teori: Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi aterosklerozu başlatan primer olaydır.

3- İnfeksiyon teorisi: C. pneumoniae (endotel içinde gösterilmiştir) veya virusler (Herpes virusler gibi) gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır.

Günümüzde en çok desteklenen teoriler; zedelenme ve infeksiyon teorileridir. Aslında her iki teoride de inflamatuvar reaksiyonları indükleyen olaylar zinciri içinde gelişen bir sürecin olduğuna dikkat çekilmektedir. İmmünohistopatolojik çalışmalarla bu sürecin

akut ve kronik inflamatuvar cevaplarla uyumlu yanları olduğu vurgulanmaktadır. Mekanik ve metabolik travmalar dışında kronik inflamasyonun başta gelen etken ve tetikleyicileri olarak okside-LDL-kolesterol ve Chlamydia'lar gösterilmektedir. Ancak ateroskleroza anlamakta ve tedavisinde henüz katedilmesi gereken çok uzun bir yolumuzun olduğu açıkça görülmektedir(64).

## **2.2. ENDOTEL**

Damar duvarı ile dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir (81). Klinik olarak endotel disfonksiyonu; vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir(81).

### **2.2.1. Damar Endotelinin Başlıca Fonksiyonları**

- Vazoaktif ajanların açığa çıkarılması
- Pıhtılaşmanın önlenmesi
- İmmun fonksiyon
- Enzimatik aktivite
- Damar düz kaslarına büyüme sinyali
- Damar düz kaslarının vazokonstrüktör etkilerden korunması

### **2.2.2. Endotel Disfonksiyonu**

Ateroskleroz ilk aşamada endotel fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (64). Endotel vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstrüktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar(64). Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (82).

Trombosit aktivasyonundaki artış ateroskleroz gelişiminde önemli bir role sahiptir (19).

### 2.3.TROMBOSİT

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel bir rol oynar. Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli normalde  $7.06 \pm 4.85 \mu\text{m}^3$  hacminde,  $3.6 \pm 0.7 \mu\text{m}$  çapında ve  $0.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$  kalınlıkta özelleşmiş kan hücreleridir. Trombosit boyutları kişiden kişiye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük trombositlere rastlanabilir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu  $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (83).

Trombositler koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozun önemli aracılığı olan çok sayıda madde salgılar(84). Kardiyovasküler olayları azaltmak antiplatelet ilaçların kullanımı ile aterotrombotik süreçte trombositlerin önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir(85). Trombositler 4 farklı granül içerir:  $\alpha$ -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler.  $\alpha$ -granüller, trombositlerde en çok bulunan granüllerdir. Elektron mikroskopik olarak 3 farklı zona ayrılmıştır.  $\beta$ -tromboglobülin ve PF-4(Platelet Factor-4), yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. vWF(von Willebrand Factor), periferik zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır.  $\alpha$ -granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, PDGF(Platelet Derived Growth Factor), glikoprotein IIb/IIIa,  $\beta$ -amiloid protein prekürsörü, faktör V(FV), multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, TGF- $\beta$ 1(Trombosit Growth Factor- $\beta$ 1) ve plazminojen aktivatördür.  $\alpha$ -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, PECAM-1, glikoprotein Ib, V ve IX ve osteonektindir. Yoğun granüllerin başlıca içeriği adenin nükleotidleri [adenozin trifosfat(ATP) ve adenozin difosfat (ADP)], guanin nükleotidleri [guanozin trifosfat (GTP) ve guanozin difosfat (GDP)], P<sub>i</sub>, kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun granüllerin membranları ise P-selektin ve granülofizini içerir. Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda  $\beta$ -heksozaminidaz ve  $\beta$ -gliserofosfataz da dâhil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal

membran glikoprotein (LIMP-CD63) ve lysosomal-associated membrane proteins-1 ve -2 (LAMP-1 ve -2) trombosit aktivasyonu sonucu trombosit membranında eksprese edilir. Lizozomların içeriğinin diğer granüllere göre daha yavaş ve daha az salınması ve trombin ve kollajen gibi daha güçlü agonistlere gereksinim göstermesi lizozomların hemostazdan çok trombus lizisinde rol oynadığını düşündürür. Mikroperoksizomlarda hidrojen peroksitin yıkımında rol alan katalaz bulunur (86).

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (87). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI<sub>2</sub> gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (88). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA<sub>2</sub>, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (87).

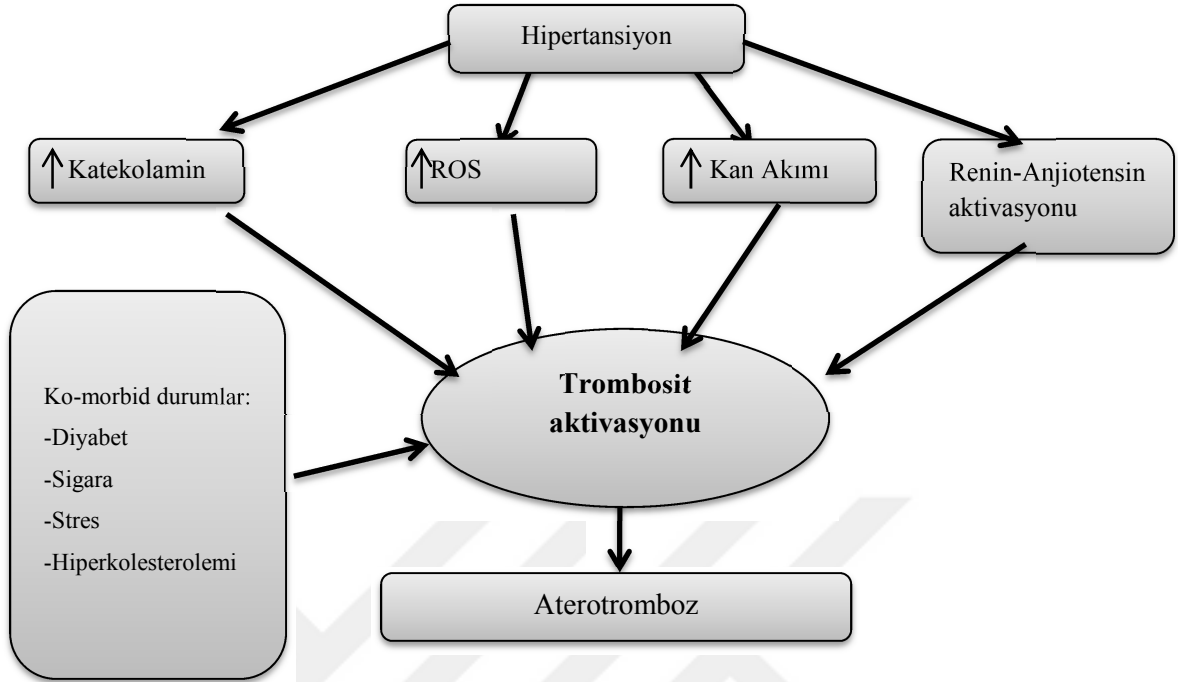
Trombositler aterosklerotik lezyonların başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin  $\alpha$ -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (89). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde ( $\alpha$  granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde

tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir (90).

Trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar cevap birçok aterosklerotik olaydan sorumludur. Hemostatik olarak reaktif trombositlerin ortalama hacmi daha büyüktür ve daha fazla adezyon reseptörleri ile daha fazla granül içerirler. Bu durumda trombosit volümü artar(90).

### **2.3.1. Hipertansiyon ve Trombosit**

Hipertansiyonla birlikte olan trombosit fonksiyon anormallikleri trombotik olayların komplikasyonlarının patogenezinde sorumlu olabilir. Çeşitli çalışmalarda trombosit hiperaktivasyonunun endotel disfonksiyonunda rolü olduğu ve kan basıncı ile trombosit agregasyonuna yatkınlık arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu bildirilmiştir [91-92]. Hipertansif hastalarda in vitro ADP, epinefrin ve kollajen artışı ile trombosit agregabilitesinde artışı ve in vivo  $\beta$ -tromboglobulin( $\beta$ -TG) ve tromboksan B<sub>2</sub>(TxB<sub>2</sub>) salınımı görülür(93). Hipertansif hastalarda trombositlerde çeşitli morfolojik ve fonksiyonel anormallikler tarif edilmiştir. Hipertansiyonda aktive trombositlerin yüksek kayma kuvveti için renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, artmış katekolamin düzeyi ve komorbid durumların varlığı gereklidir(94), (Şekil-2). Hipertansiyon boyunca dolaşımdaki trombositlerin mekanik kayma kuvveti (shear strese) trombositlerin aktivasyonu için kısmen sorumlu olabilir(91,95).



\*ROS: Reaktif oksijen radikalleri

**Şekil 2.** Hipertansiyonda trombosit aktivasyon mekanizması

Yüksek kan basıncı vasküler hasar ve endotelial disfonksiyonu yapar. Böylece trombosit adezyon ve agregasyonunu artır. Endotelial disfonksiyon, nitrik oksit(NO) ve prostasiklin gibi anti-platelet ajanların üretimini azaltır ve endotelin 1 abartılı üretimi ile trombosit aktivasyonunu artırır(96).Hipertansif hastalar trombosit agonistlerine daha fazla hassas ve antiagreganlara ise daha az hassas olurlar(92).

Hipertansiyona yanıt olarak trombositler değişmiş  $Ca^{+2}$  metabolizması[97 - 98], reaktif oksijen radikalleri(ROS) üretimi artışı(99), trombosit membran glikoproteinlerinde düzenleme(92,100), plazma  $\beta$ -tromboglobulin salınımında artış (92), NO biyoyararlanımında değişim(99) de dâhil olmak üzere farklı biyokimyasal modifikasyonlar gösterir. Aktive trombositler vazoaktif ajanlar ve platelet-derived growth factor (PDGF) ve vazoaktif growth factor (VEGF) gibi büyüme faktörleride salgırlar ki bu faktörler hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu olabilirler. Hipertansiyon koagülasyonu, damar duvarı adezyonunu ve trombin üretimini teşvik eden trombosit artışı ve endotelial mikropartikül seviyesinin artışı ile birliktedir(101).

### 2.3.2. Hipertansiyon Gelişiminde Trombosit Aktivasyonunun Rolü

Trombositler, dolaşımında bazı patolojik durumlar sırasında (Ör: hipertansiyon ve DM) dolaşımında salınan çok sayıda agonistler tarafından aktive edilirler(101). Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu hipertansiyon gelişimine farklı yollarla katkıda bulunur. Aktive trombositlerden salınan 5-hidroksitriptamin(5-HT ya da serotonin), ADP, ATP ve izofosfatidik asit(IPA) gibi farklı medyatörler, intraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu artırır. Böylece vasküler düz kas hücresinde vazokonstrüksiyon cevabına sebep olur. Hipertansiflerde trombositlerin  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerinin sayısı artar. Bu durum katekolamin cevabını artırır. Katekolaminler,  $\beta$ -adeno reseptör agonisti izoprenalin ve anjiyotensin II  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonunu arttırarak vasküler düz kas hücresinde vazokonstrüksiyon, trombosit adezyon ve agregasyonu hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur. Sonuçta bu ve diğer medyatörler[reaktif oksijen radikalleri(ROS), growth faktörler(VEGF, PDGF),  $\beta$ -tromboglobulin, NO] intraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu arttırarak ile hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur[103-112].

Düşük doz kollajen ve soğuğa maruziyet de MPV'yi artırır. Soğuğa bağlı intraselüler kalsiyum artışı trombositlerde aktivasyona neden olur. Trombositlerin 0-4°C sıcaklıkta tutulmasının hacim artışına neden olduğu ve sıcaklık 37°C'ye çıkarılınca trombositlerin tekrar başlangıçtaki hacmine döndüğü gösterilmiştir. Kollajen fosfolipaz A2'yi aktive ederek araziidonik asitten tromboksan A2 oluşturur ve MPV'yi artırır (25).

### 2.4. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH, MPV):

Otomatik kan sayım cihazlarının rutin laboratuarlara daha fazla girmesiyle trombositlerle ilgili parametrelerin kullanımı artmıştır. Trombosit sayısı, MPV, plateletkrit(PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi parametrelerin kullanılmaya başlamasıyla trombosit fonksiyonları daha iyi değerlendirilmeye başlamıştır. MPV trombositlerin boyutlarını belirler ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun indirekt bir belirtecidir. Yüksek MPV trombositlerin normalden daha büyük olduğunu gösterirken, trombopoez ve trombosit aktivasyonunun arttığını işaret eder. Daha büyük trombositler daha reaktif olacaklarından çeşitli mikro ve makrovasküler hastalıklarda rol oynayabilecekleri düşünülmektedir[15-16]. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri trombosit büyüklüğüne bağlıdır (113). Büyük trombositler metabolik olarak

daha aktif, küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkın, hemostazın sağlanmasında daha etkilidirler[15-16,113].

OTH(MPV); trombosit büyüklüğünü gösterir. Trombosit hacminin 10 femtolitre (fl) üzerinde olması büyüklüğü, 6 fl altında olması küçüklüğü ifade eder(114). Eklips şeklindeki trombositler aktifleşince küre haline geçer ve aktifleşmeyen trombositlere göre daha büyük bir yapıya kavuşurlar. Yapılan çalışmalarla MPV'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olduğu, büyük trombositlerin ise normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir[115-116].

İlk ortalama MPV değeri Giles ve ark. tarafından belirlendi. Rastgele seçilmiş 5000 kan örneğini inceledi ve hastaneye gelen erişkinlerin %95'inde MPV' nin 7-10.5 fl arasında değiştiğini gösterdi(117).Cihaz tarafından ölçülen MPV değeri ortalama trombosit boyutunu vermektedir. Yeni üretilen trombositler büyük olup, yeni trombosit üretildikçe MPV düzeyi artar. Artmış MPV trombosit aktivasyonunun güvenilir bir indekstir ve kardiyovasküler risk belirlemede potansiyel faydalı bir belirteçtir(25).Trombosit ile ilgili çoğu hastalıkların patogeneğinde trombosit aktivasyonu MPV yüksekliği şeklinde yansır. MPV'nin prognostik ve diagnostik faydaları hakkındaki çalışmalar devam etmektedir. Doğumdaki ciddi oksijen desteği ihtiyacı ve/veya doğumdaki düşük pH (118) ve herediter makrotrombositopeni (119) gibi çeşitli hastalıklarda MPV'nin diagnostik değeri bildirilmiştir.

Greisenegger ve ark.'nın çalışmasında hastaların MPV değerleri 5 eşit kategoriye bölünmekle birlikte (29), MPV değerlerinin alt ve üst sınırlarıyla ilgili fikir birliği olmayıp genelde femtolitre (fL) olarak ifade edilmiştir. Akut koroner sendrom teşhisinde 9 fl olan MPV değeri % 43 spesifite ve % 83 sensitiviteye sahiptir(120).Asemptomatik koroner arter hastalığı (KAH) 11.3 fL MPV değeri ile birlikte(121) ve akut göğüs ağrısı olan asemptomatik KAH'da 10.4 fL değeri belirleyicidir(122).Yayınlanmış 16 çalışmayı kapsayan metaanalizde akut miyokart enfarktüsü(AMI) hastalarında MPV değeri(9.2 fL) AMI olmayan hastalardaki MPV değerine(N 8.5 fL) göre daha yüksek bulunmuştur(123).

MPV aynı zamanda prognostik kapasiteye sahiptir. Akut ST elevasyonlu MI hastalarında MPV bozulmuş reperfüzyonu( N 9.05 fL) ve perfüzyon yokluğunu (N 10.3

fL) yansıtabilir[124-125].Dekompanse kalp yetmezliğinde (N 10.5 fL) ve pulmoner embolide(N 10.9 fL) MPV'nin prognostik değeri belirlenmiştir[126-127].Değişik hastalıklarda MPV'nin cut off değeri 9 ile 12.4 fL arasında belirlenmiştir(123,128). Sağlıklı popülasyonda yapılan bir kohort çalışmada seçilen popülasyonun %95'inde MPV değeri 7.2-11.7 fL dir. Mevcut çalışma ile korelasyon analizinde trombosit sayısı ile MPV arasında belirgin bir tersine ilişki vardır(129).Erişkin Türklerde ortalama MPV değeri  $8.9 \pm 1.4$  tür. Kişilerin %95'inde MPV 7.2 ile 11.7 fL arasındadır(128).

Klinik MPV değişkenliğindeki en önemli problem zamanla EDTA tüpünde trombositlerin şişmesidir.30 dakika içinde %7.9 ve 24 saatte toplamda %13.4'lük bir MPV artışı olup en büyük artış ilk 6 saatte olmaktadır(130).Lancé ve ark. sitrat ve EDTA'yı en yüksek stabilite noktasına göre kıyasladılar. Trombositlerin EDTA'da 120 dk ya kadar, sitratta 60 dk ya kadar şiştiğini gösterdiler. Optimal ölçümü ven girişinden 120 dk sonra alınmasını tavsiye etmektedirler(131).

#### **2.4.1. Sigara ve MPV**

Sigaranın hematolojik sisteme etkileri akut ve kroniktir. Nedeni ve mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen akut sigara içimi periferik kanda lökosit, eozinofil ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır. Sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra kan değerlerinin normale döndüğü bildirilmiştir (132). Sigara kullananlarda trombosit ömrü kısalmıştır ve bunun trombosit aktivasyonunun indirekt göstergesi olduğu düşünülmektedir(133).Trombosit agregasyonu sigara içimi ile birlikte akut olarak artmaktadır [134-136].

Kario K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen-içmeyen, aterosklerotik risk faktörleri olan-olmayan 142 yaşlı hastadan kan örnekleri alınmıştır. Sigara içmeyen ve aterosklerotik risk faktörleri olmayan grup ile karşılaştırıldığında, ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı en yüksek olan ve bunların ters korelasyonun en kuvvetli olduğu grup sigara içen ve aterosklerotik risk faktörleri olan gruptur. Aterosklerotik gruptan sigarayı başarıyla bırakan 8 hastanın ortalama trombosit hacimlerinde %10 luk bir düşüş gözlemlenmiştir(137).

#### **2.4.2.Koroner Arter Hastalığı ve MPV**

Koroner arter hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda MPV'nin artmış olduğu belirtilmektedir. Martin ve ark. miyokard infarktüsü geçirmiş 1716 hastada MPV düzeyini ölçmüş ve 2 yıl sonra bu hastalar tekrar değerlendirildiğinde iskemik atak geçirenlerde ve bu sebeple ölen hastalarda MPV'yi anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar. Bu çalışmalar sonucunda MPV'nin tekrarlayan miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu, vasküler risk faktörlerinden kan basıncı, plazma kolesterol düzeyi, lökosit sayısı, sigara içmi, fibrinojen düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olmadığı gösterilmiştir (26).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard enfaktüsü (AMI)[26,138-139],unstable anjina pectoris (USAP) (22,140), iskemik kalp hastalığı(İKH) (22,141), ve konjestif kalp yetmezliğinde(KKY) (142)MPV'nin arttığı gösterilmiştir.

#### **2.4.3. İnme ve MPV**

Trombositler aterotrombotik hastalığın patofizyolojisinde ve iskemik inmenin erken tromboembolik fazında önemli rol oynamaktadırlar. Asetil salisilatın da Tromboksan A2 sentezinin inhibisyonu yoluyla inme dâhil olmak üzere tekrarlayıcı vasküler olayları engellediği bilinmektedir(143).

Tromboz ve embolizme bağlı olarak gerçekleşen akut iskemik inme, tüm inme vakalarının yaklaşık % 85 kadarını oluşturur. İskemik inmelerde artmış MPV kötü klinik sonuçlar için bir belirteçdir [29 - 30].Greisenegger ve ark.'nın yaptığı ve iskemik inme ciddiyeti ile MPV arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, MPV değerlerinin yüksekliği ile inmenin ciddiyeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(32).

#### **2.4.4. KOAH ve MPV**

KOAH' da arteriyel oksijen desaturasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO<sub>2</sub>: 55 mmHg'nın altındaki olgularda, dokulara yetersiz oksijen verilimi nedeniyle eritrositozis gelişir. KOAH'lı hastalarda infeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositoz gözlenebilir. Hipoksemik hastalarda, trombosit fonksiyonlarında anormallik de izlenebilir. Trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden

salınan faktörlerin hipoksemik KOAH'lılarda hiperkoagulabilite ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (144).

#### **2.4.5. Tromboemboli ve MPV**

Bazı klinik çalışmalarda trombosit volumünün venöz tromboemboli için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur(127,145).Pulmoner embolide erken ölümle MPV arasında ilişki bulunmuştur(127).Venöz tromboembolide trombosit ile ilişki sınırlı olmasına rağmen ilişki bulunması şaşırtıcıdır. Sonraki çalışmalarda venöz ve arteriyel tromboz ile ilgili çalışmalarda her iki durumda da trombosit ve MPV ile ilişki bildirilmiştir(146).

#### **2.4.6. Hipertansiyon ve MPV**

Esansiyel HT'da yapılmış çalışmalar trombosit aktivitesinin ve boyutunun artmış olduğunu göstermiştir (17,145).Trombositlerin özellikle kontrolsüz HT'da aktive olduğunu gösteren kanıtlar artmış durumdadır[15-16,148].Inanc T ve ark. hipertansif hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla MPV seviyesinin daha yüksek olduğunu gösterdiler(149).Yazici M ve ark. prospektif bir çalışmada prehipertansif kişilerde MPV düzeyinin arttığını gösterdiler(150).

Retrospektif ve prospektif çalışmalar hipertansif vasküler risk ve trombotik komplikasyonlara yatkınlığın belirlenmesinde MPV'nin değerli bir marker olduğunu desteklemiştir[151-152]. HT hastalarında MPV'nin klinik ve subklinik hedef organ hasarı ile birlikte olduğu gösterilmiştir[151,153–154].Hipertansif urgency(HU) ve kontrol grubuna göre göre kıyaslandığında hipertansif emergency(HE) grubunda ortalama MPV düzeyi daha yüksek bulunmuştur(155).

Literatürde yapılan çalışmalarda HT hastalarında kontrol grubuna göre MPV'nin belirgin olarak daha yüksek olduğunu ve hedef organ hasarı olmayan HT grubunda kontrol grubuna göre daha büyük ve daha geniş trombosit kütesine sahip olduğu gösterilmiştir[15 -16]. Ayrıca metabolik sendromlu prehipertansif ve hipertansif hastalarda MPV'nin KAH ile birlikteliğini gösterilmiştir(28). En az 6 haftalık anti-hipertansif tedavi alan non-diper hipertansif hastalarda diper hipertansif hastalara göre MPV düzeyinin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(159). Diğer bir çalışmada trombosit aktivasyonunun göstergesi olan MPV kontrol grubuna göre prehipertansiyon ve hipertansiyon hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuş ve

hipertansiyon grubunda prehipertansiyon grubuna göre MPV'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak daha önceden hipertansiyon varlığını MPV yüksekliği için belirteç olarak kabul edilmiştir(160).

Erkan C. ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise normotansifler ile esansiyel hipertansif hastalar ve beyaz önlük hipertansiyonu(white coat hypertensive) düşünölen hastalarda MPV düzeyi kıyaslanmış ve esansiyel hipertansiflerde ve beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda normotansiflere göre MPV'de çok belirgin bir yükseklik olduğunu bulunmuştur. Ayrıca esansiyel hipertansiflerde MPV'nin, beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdiler. Gruplar arasında trombosit sayılarında farklılık yokken MPV'de esansiyel hipertansiflerde ve beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda diastolik kan basıncı ile MPV arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdiler(161).

Mehmet G.K. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise non-diper hipertansif hastalarda diper ve normotansif hastalara göre MPV düzeyini daha yüksek buldular. Ayrıca yüksek duyarlı CRP(high-sensitive CRP) seviyesini de non-diper hipertansif hastalarda diper ve normotansif hastalara göre daha yüksek buldular(162).

### 3. MATERYAL-METOD

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Araştırma 1 Ocak 2013 ile 31 Mart 2014 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp ve Kardiyoloji Kliniklerinin ortak çalışmaları ile yapılmıştır. Acil servise ayaktan ya da ambulans ile başvuran travma dışı hipertansif vakalar çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Uç organ hasarı bulunan (hipertansif acil) hastalar çalışma dışı olarak belirlenirken, literatürde “hipertansif urgency” olarak geçen öncelikli veya ivedi hipertansiyon olarak nitelendirilen hastalar çalışmanın hedef kitlesini oluşturmuşlardır.

Çift kör, randomize ve kontrol gruplu yapılan çalışmada yazılı onamlar alınarak her iki koldan kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Belirlenen iki ana grup 50’şer vakadan oluşan kaptopril ve amlodipin gruplarıdır.

Uç organ hasarı bulunmayan hipertansif vakaların seçilmesinde hipertansiyonu olan ve ilaç kullanan hastaların yanısıra hipertansiyon hikâyesi olmayan dolayısıyla ilaç almayan, ama kan basıncı yüksekliği ilk kez acil serviste saptanan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Cinsiyet ayrımı yapılmamış ve 18 ile 90 yaş arasındaki çalışmaya uygun tüm hipertansif vakalar sözlü ve yazılı onam sonrası araştırmaya dâhil edilmişlerdir.

Çalışmada hedef olarak belirlenen öncelikli hipertansif hastaların seçilmesinde gereken özen ve titizlik gösterilmiş ve aşağıda özellikleri belirtilen vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

- Tip II diyabet mellitusü olan hastalar
- Bilinen dislipidemisi olanlar
- Koroner arter hastalığı olanlar
- Obezitesi olanlar( beden kitle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$  )
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

- Karaciğer yetmezliği olanlar
- Geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar
- Son 6 ayda majör bir cerrahi ya da hastalık geçirenler
- Sigara kullanım hikayesi olanlar
- Ciddi aort yetmezliği ve darlığı olanlar
- Trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaç kullananlar(heparin, aspirin, clopidogrel, warfarin) çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir.

Yaklaşık 14 ay süren çalışma süresince Muayene ve Monitörlü Gözlem birimlerine travma dışı ayaktan ya da sedye ile başvuran toplam 256945 hastanın 2785'i değerlendirilmiştir. Kan basıncı yüksek tespit edilen 2785 vaka arasından 817'sinde hipertansif acil durum (280 akut koroner sendrom(AKS),162'sinde akut akciğer ödemi, 164 akut böbrek yetmezliği (ABY),189'unda iskemik/hemorajik inme veya ensefalopati, 16'sında subaraknoid kanama(SAK),4'ünde aort diseksiyonu, 2'sinde akut glokom/hipertansif retinopati) bulunmuştur. Bahsi geçen 11 dışlama kriterinden en az birisini içeren hasta sayısı ise 1868 olarak görülmüştür. Sonuçta kalan 100 "hipertansif urgency" vakası çalışmaya alınmıştır.

14.01.2013 tarih ve 847 numaralı sayısı,22.02.2013 tarih ve 3520 numaralı Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu(EPK) ve Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07.05.2013 tarih 2013/332 sayılı karar onayı ile yapılmıştır.

Çalışma tarihleri arasında acil servise başvuran ve alınma kriterlerine uygun 100 katılımcı değerlendirmeye alındı. Helsinki bildirgesindeki şartlar dikkate alınarak katılımcılardan gönüllü rıza onamı alındı.

Katılımcılar iki kollu, çift kör, randomize, kontrollü olarak 2 gruba bölündü.50 kişi Amlodipin ve 50 kişi de Kaptopril grubu olarak ayrıldı.

Katılımcıların fizik muayenesi yapıldı, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, demografik özellikleri kaydedildi. Tüm katılımcılardan 12 derivasyonlu EKG çekimi yapıldı. Vücut ağırlığı (VA) ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) aşağıdaki yöntemle göre hesaplandı:

$$BKİ= VA(kg) / Boy^2 (m^2)$$

BKİ  $\geq$ 30 olanlar çalışma dışında bırakıldı(Tablo-7).

**Tablo-7: Beden Kitle İndeksi Sınıflaması**

<b>&lt;18.5</b>	Zayıf
<b>18.5-24.9</b>	Normal(Sağlıklı)
<b>25.0-29.9</b>	Fazla Kilolu
<b>30.0-39.9</b>	Obez
<b>≥40</b>	Morbid Obez

Kan basıncı ölçümü (kişinin gelişi, tedaviden 60 dakika sonrası ve 120 dakika sonrasındaki sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteryal basıncı, kalp hızı), ayrıntılı özgeçmişi (Tip II diyabet mellitus, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ciddi aort yetmezliği veya darlığı, dislipidemisi, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, pulmoner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, son 6 ayda cerrahi geçirip geçirmediği) ve alışkanlık sorgulaması (sigara kullanımı, heparin, aspirin, clopidogrel, warfarin, antihipertansif ilaç kullanımı) yapıldı.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan (TA  $\geq$  140/90 mmHg) kişilerin 10 dakika sonra tekrar kan basınçları ölçüldü. Katılımcının geliş, tedaviden 60 dakika sonrası ve 120 dakika sonrasındaki sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteryal basıncı, kalp hızı kaydedildi.

### **3.2. Laboratuvar Analiz Yöntemleri**

Bütün katılımcıların antekubital bölge periferik venlerinden alınan kan hemogram sayımı için EDTA'lı tüplere (BD Vacutainer® Plastic %15 K3 EDTA 0.054 ml / 4.5 ml kan),biyokimyasal parametreler için düz sarı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer® SST™ II Advance 5.0 ml kan),D-dimer ölçümü için sitratlı mavi tüplere(BD Vacutainer® 0.3 mL, 0.109 M %3,2 Na<sub>3</sub>-Sitrat 2.7 ml kan) alınarak ve 10 dakikalık süre içinde Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis laboratuvarına çalışılmak üzere gönderilmiştir. Tedavi sonrası ( Kaptopril ve ya Amlodipin ) , gelişinden 60 dakika(1.saat) sonrasında ve gelişinden 120 dakika(2.saat) sonrasında otomatik kan sayımı için EDTA içeren vakumlu tüplere antekubital venden tekrar örnek alındı ve alınan örnekler 10 dakika içinde çalışıldı. Hemogram örnekleri otomatik hematolojik

analiz cihazıyla (Mindray BC 6800) çalışılmıştır. Biyokimyasal örnekler Olympus AU640 biyokimya cihazıyla, D-dimer Biomerieus miniVIDAS cihazıyla çalışılmıştır.

Greisenegger ve ark.'nın çalışmasında hastaların MPV değerleri 5 eşit kategoriye bölünmekle birlikte (31), MPV değerlerinin alt ve üst sınırlarıyla ilgili fikir birliği olmadığından çalışmamızda bu değerler sadece femtolitre (fL) olarak ifade edilmiştir. Hastaların sonuçları hastane veri sistemi aracılığıyla açlık kan şekeri, üre, kreatinin, D-dimer, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüm sonrası sistem üzerinden sonuçlar alınmıştır.

**LDL Kolesterol: Total Kol. – [ (TG / 5) + HDL ]** formülüyle hesaplandı.



#### **4. İSTATİKSEL ANALİZ**

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21.0'a kaydedildi. Kolmogorov Simirnov testi değişkenlerin dağılımlarının normal olduğunu belirlemek için kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımları ortalama değerleri ve standart sapmaları olarak sunulmaktadır. İki grup arasında parametrik değişkenlerin istatistiksel analizi Student-t testi kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler yüzdelik olarak gösterildi ve değişkenlerin korelasyonu Ki-Kare testi ile yapıldı. Değişkenlerin zaman içindeki değişimi Paired-Samples t-testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi ayrıca Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Olasılık katsayısı  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

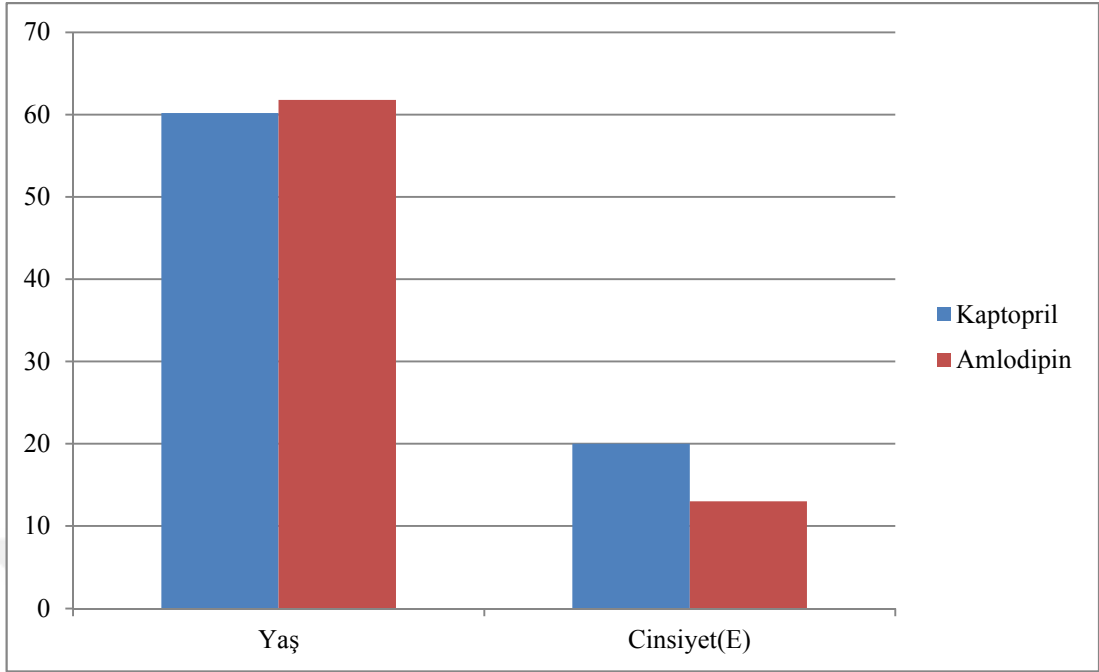
## 5. BULGULAR

Vakalar izole KB yüksekliği (hipertansif urgency, hipertansif ivedi durum) ve herhangi bir Őikâyeti olanlar arasından iki kollu, çift kör, randomize ve kontrollü olarak seřilmiŐtir.

Kaptopril grubuna 25 mg kaptopril uygulanmıŐ ve çoğu vakada KB kontrol altına alınmıŐtir. İkinci saat sonunda KB yüksekliği devam eden 3 kişiye (%6) ek doz 25 mg kaptopril verilmiştir. On vakada (%20) ise kaptopril dışında ek başka bir ilaē verilmesi gerekli olmuştur.

Amlodipin grubuna ortalama 5 mg amlodipin verilmiŐ ve çoğu hastada(%68) KB kontrol altına alınmıŐtir. İki saat sonunda KB yüksekliği devam eden 4 kişiye (%8) ek 5 mg amlodipin, 12 kişiye (% 24) ise amlodipin dışında başka ilaē tedavisi eklenmiŐtir.

Gruplar arası demografik verilere bakıldığında kaptopril grubunun 20 (%40)' si, amlodipin grubunun 13 (%26)' sı erkek idi. Yaş ve cinsiyet aēısından istatistiksel aēıdan anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), BKI aēısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ),(Şekil-3).



**Şekil 3.** Gruplara göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

Biyokimyasal geliş değerleri (BUN, GGT, ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total bilirubin, D-dimer, troponin I, CK-MB) gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark vermemiştir ( $p>0,05$ ). Diğer biyokimyasal değerler açısından (Glukoz, kreatinin, ürat) gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo-8).

**Tablo 8.** Demografik, biyokimyasal, hematolojik özellikleri

		<b>Kaptopril</b>	<b>Amlodipin</b>	
	<b>Referans aralığı</b>	<b>grubu</b>	<b>grubu</b>	<b>Pdeğeri</b>
		<b>n=50</b>	<b>n=50</b>	
Yaş (yıl)	18-90	60,2± 13,5	61,8± 13,9	0,56
BKI	18,5-29,9	26,2±2,7	27,3±2,2	0,039
Cinsiyet (Erkek)		20(%40)	13(%26)	0,137
Glukoz (mg/dL)	70-110 mg/dL	154,7± 80,6	143,8± 69,9	0,049
BUN(mg/dL)	7-20 mg/dL	18,8±7,2	16,8±6,1	0,132
Kreatinin(mg/dL)	0,6-1,3 mg/dL	1,02±0,8	0,8±0,2	0,049
Urat	E:3,4-7,K:2,6-6,0 mg/dL	5,7±1,1	5,2±1,2	0,026
GGT	0-64 U/L	25±16,1	39,6±89,3	0,259
ALT	0-45 U/L	21±14,3	20,5±13,4	0,863
AST	0-41 U/L	22,7±7,9	23,7±10,8	0,608
Trigliserid(mg/dL)	35-150 mg/dL	202,4±122,2	224±159,7	0,451
Total kolesterol(mg/dL)	0-200 mg/dL	209,1±44,7	216,6±50,5	0,432
LDL kolesterol(mg/dL)	0-135 mg/dL	125,7±33,9	133,4±40,4	0,306
HDL kolesterol(mg/dL)	40-60 mg/dL	45,9±9,5	46,3±8,9	0,552
Total Bilüribin	0-1,2 mg/dL	0,51±0,2	0,52±0,3	0,887
D-Dimer	0-500 ng/mL	193,8±144,6	307,3±550,6	0,162
Troponin I	0-0,1 ng/mL	0,2±0,04	0,2±0,07	0,736
CK-MB	0-25 U/L	18,5±11,7	16,4±6,4	0,262

(BUN: kan üre azotu, LDL: düşük dansitelilipoprotein, HDL: yüksek dansitelilipoprotein,)

Geliş hematolojik parametrelerine bakıldığında gruplararası hemoglobin, beyaz küre, platelet, MPV, PDW, RDW, hematokrit değerlerinde ve N/L oranında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ )(Tablo-9).

**Tablo 9.** Hastaların geliş biyokimyasal, hematolojik özellikleri

	Referans aralığı	Kaptopril grubu n=50	Amlodipin grubu n=50	P değeri
Hemoglobin	13-17 g/dL	14± 1,57	14 ± 1,62	0,975
Beyaz küre değeri	4,6-10,2( $10^3/uL$ )	8,27±2,81	8,72±2,83	0,428
Platelet değeri	130-400( $10^3/uL$ )	237,2±58,4	245,9±68,3	0,513
<b>MPV değeri</b>	7,2-11,1 fL	<b>8,7± 1,4</b>	<b>8,9± 1</b>	<b>0,471</b>
PDW değeri	% 12-26	15,9±2,3	16,1±0,44	0,61
RDW değeri	% 37-54	39,3±8,9	40,9±3,02	0,243
Hematokrit değeri	% 40-52	41,4±7,64	42,7±4,56	0,316
N/L oranı		3,6±4,4	2,6±1,9	0,145

(MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, N/L:Nötrofil/Lenfosit,)

Geliş MPV, N/L oranına, SKB, DKB, OKB, NB, KH'na bakılan kaptopril ve amlodipin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olan grup farkı bulunmamıştır ( $p>0,05$ )(Tablo-10).

**Tablo 10.** Hastaların geliş kan basıncı, kalp hızı değerleri

	Kaptopril grubu n=50	Amlodipin grubu n=50	P değeri
<b>MPV (fL)</b>	<b>8,7± 1,4</b>	<b>8,9± 1</b>	<b>0,471</b>
N/L oranı	3,6±4,4	2,6±1,9	0,145
SIKB	172,1±22,3	172±18,1	0,984
DIKB	101±12,4	99±11,7	0,411
OKB(MAPB)	120,7±20,9	123,7±12,3	0,378
NB	71,4±19,9	72,6±15,4	0,754
KH	88±20,5	86,8±25,4	0,795

(SIKB: Sistolik Kan Basıncı, DIKB: Diyastolik Kan Basıncı, MAPB: Ortalama Arter Basıncı ya da Ortalama Kan Basıncı, NB: Nabız Basıncı, KH: Kalp Hızı)

Kaptopril grubunda 1.saat sonunda SKB, DKB, OKB, NB, KH arasında istatiksels olarak anlamlı bir fark olduğu görölrken ( $p<0,05$ ), MPV, N/L oranı, KH' nda ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-11.1).

**Tablo 11. 1** Kaptopril grubunun geliş parametrelerine göre 1.saatteki değişimi

	<b>Geliş Değerleri</b>	<b>1.saat Değerleri</b>	<b>P değer</b>
	<b>(0.saat) n=50</b>	<b>n=50</b>	
<b>MPV (fL)</b>	<b>8,69± 1,4</b>	<b>8,73± 1,5</b>	<b>0,623</b>
N/L oranı	3,59±4,4	3,76±3,8	0,712
SIKB	172±22,3	141,6±20,1	<0,001
DIKB	101±12,4	82,3±12,5	<0,001
OKB(MAPB)	120,7±20,92	101,7±13,8	<0,001
NB	71,4±19,9	59,4±16,3	<0,001
KH	88±20,5	85,4±14,8	0,126

(MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, N/L:Nötrofil/Lenfosit, SIKB: Sistolik Kan Basıncı, DIKB: Diyastolik Kan Basıncı, OKB(MAPB): Ortalama Arter Basıncı, NB: Nabız Basıncı, KH: Kalp Hızı)

Amlodipin grubunda geliş MPV, N/L oranında ve KH'nda istatiksels olarak anlamlı bir fark yokken ( $p>0,05$ ),SKB, DKB, OKB, NB değerleri arasında istatiksels olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ),(Tablo-11.2).

**Tablo 11.2.** Amlodipin grubunun geliş parametrelerine göre 1.saatteki değişimi

	<b>Geliş Değerleri</b>	<b>1.saat Değerleri</b>	<b>P değer</b>
	<b>(0.saat) n=50</b>	<b>n=50</b>	
<b>MPV</b>	<b>8,87± 1</b>	<b>8,85± 0,94</b>	<b>0,754</b>
N/L oranı	2,58±1,96	3,25±2,2	0,038
SIKB	172±18,07	136,9±20,9	<0,001
DIKB	99±11,7	79,5±12,9	<0,001
OKB	123,7±12,3	98,6±14,2	<0,001
NB	71,4±19,9	59,4±16,3	<0,001
KH	86,8±25,4	83,2±13,7	0,256

(MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, N/L:Nötrofil/Lenfosit, SIKB: Sistolik Kan Basıncı, DIKB: Diyastolik Kan Basıncı, OKB(MAPB): Ortalama Arter Basıncı, NB: Nabız Basıncı, KH: Kalp Hızı)

Kaptopril grubu 2.saatte gelişe göre N/L oranı, SKB, DKB, OKB, NB, KH arasında istatiksels olarak anlamlı bir fark varken ( $p<0,05$ ), MPV' değerlerinde istatiki olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0,05$ ),(Tablo-12.1).

**Tablo 12.1.** Kaptopril grubunun geliş parametrelerine göre 2.saatteki değişimi

	<b>Geliş Değerleri (0.saat) n=50</b>	<b>2.saat Değerleri n=50</b>	<b>P değeri</b>
<b>MPV</b>	<b>8,69± 1,4</b>	<b>8,65± 1,5</b>	<b>0,646</b>
N/L oranı	3,59±4,4	4,39±4,9	0,03
SIKB	172±22,3	127,7±16,2	<0,001
DIKB	101±12,4	76,7±9,3	<0,001
OKB	120,7±20,92	91,1±16,6	<0,001
NB	71,4±19,9	51±14,2	<0,001
KH	88±20,5	82,3±12,2	0,011

(MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, N/L:Nötrofil/Lenfosit, SIKB: Sistolik Kan Basıncı, DIKB: Diyastolik Kan Basıncı, OKB(MAPB): Ortalama Arter Basıncı, NB: Nabız Basıncı, KH: Kalp Hızı)

Amlodipin grubunda 2. saat sonunda gelişe göre N/L oranı, SKB, DKB, OKB, NB arasında istatistiki anlamlı bir fark tespit edilirken ( $p<0,05$ ), MPV ve KH'nda anlamlılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ),(Tablo -12.2).

**Tablo 12. 2** Amlodipin grubunun geliş parametrelerine göre 2.saatteki değişimi

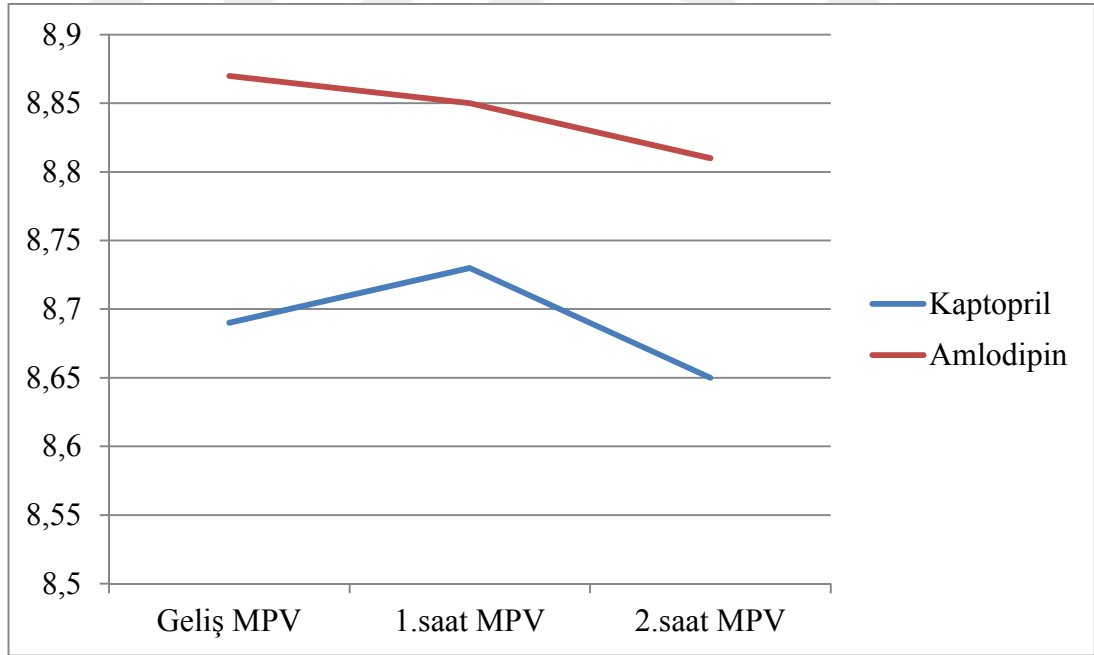
	<b>Geliş Değerleri (0.saat) n=50</b>	<b>1.saat Değerleri n=50</b>	<b>P değeri</b>
<b>MPV</b>	<b>8,87± 1</b>	<b>8,81± 0,96</b>	<b>0,450</b>
N/L oranı	2,58±1,96	3,25±2,2	0,038
SIKB	172±18,07	128,2±18,4	<0,001
DIKB	99±11,7	73,5±10,1	<0,001
OKB	123,7±12,3	91,6±11,8	<0,001
NB	71,4±19,9	54,7±13,3	<0,001
KH	86,8±25,4	82,3±12,1	0,177

(MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, N/L:Nötrofil/Lenfosit, SIKB: Sistolik Kan Basıncı, DIKB: Diyastolik Kan Basıncı, OKB (MAPB): Ortalama Arter Basıncı, NB: Nabız Basıncı, KH: Kalp Hızı)

Gruplar arası 1. ve 2.saat MPV değişimine bakıldığında amlodipin grubunda kaptopril grubuna göre 2.saat sonunda MPV de biraz daha fazla düşüş saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüştür( $p>0,05$ ).(Tablo-13),(Şekil-4).

**Tablo 13.** Tedavinin 1. ve 2.saatlerinde gruplar arasında MPV değerlerinin gelişmelerine göre değişimi

	Kaptopril grubu n=50	Amlodipin grubu n=50	P değeri
MPV de 1.saatteki değişim	0,38± 0,5	-0,22± 0,5	0,565
MPV de 2.saatteki değişim	-0,38±0,5	-0,58±0,5	0,859



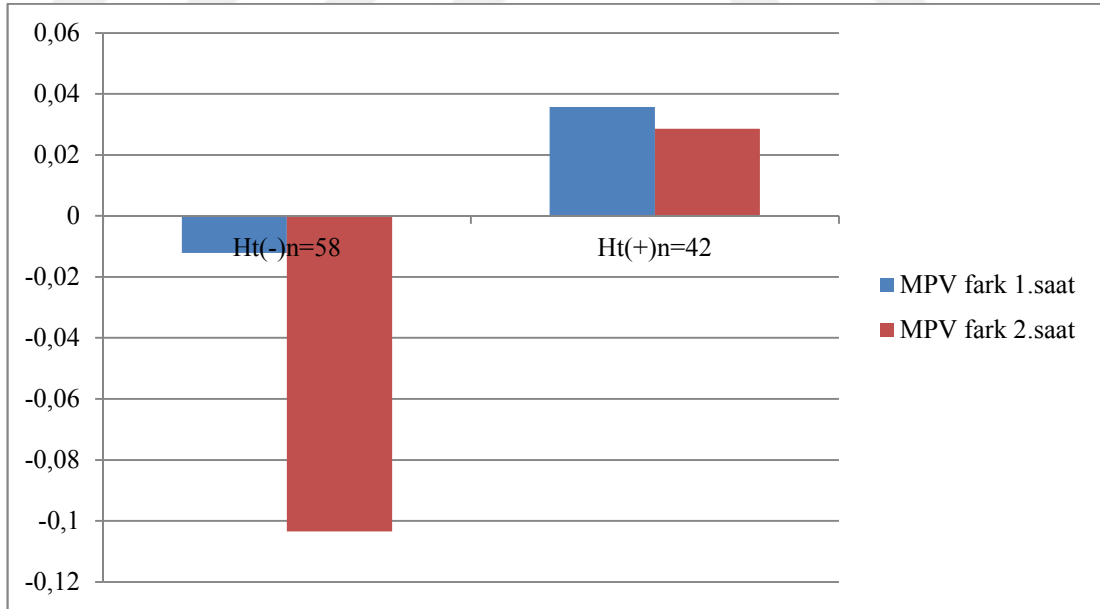
**Şekil 4.**Gruplar arası tedavi ile MPV değişimi

Çalışmaya alınan 100 vakanın 42'sinde antihipertansif kullanımı tespit edilmiştir. Grupların antihipertansif kullanımı karşılaştırıldığında istatistikî farklılık olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Özgeçmişinde hipertansiyon hikâyesi olanlar ve olmayanlar arasındaki MPV değişimine bakıldığında; daha önceden hipertansiyonu olmayanların MPV değerlerinde hafif bir düşme eğilimi saptanırken, hipertansiyonu olanlarda fark olmadığı görülmüştür. Her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo-14),(Şekil-5).

**Tablo 14.** Bütün gruplarda hipertansiyonu olmayanlarda olanlara göre MPV değişimi

	Ht olmayanlar n=58	P değeri	Ht olanlar n=42	P değeri
MPV de 1.saatteki değişim	-0,012±0,081	0,651	0,0357± 0,534	0,105
MPV de 2.saatteki değişim	-0,103±0,0674	0,245	0,029±0,094	0,259



**Şekil 5.** Bütün gruplarda hipertansiyonu olmayanlarda olanlara göre MPV değişimi

Korelasyon deęerlendirmelerinde 1.saatteki MPV deęiřimi ile SIKB deęerindeki dūřuř arasında korelasyon saptanmadı.2.saatteki MPV deęiřimi ile SIKB da korelasyon saptanmadı( $p>0.05$ )(Tablo-15).

**Tablo-15:Tüm gruplarda sistolik kan basıncı ile MPV arasındaki korelasyon**

	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
1.saatteki SIKB-MPV değişimi	0,059	0,0558
2.saatteki SIKB-MPV değişimi	-0,023	0,817

(r: Korelasyon katsayısı)

## 6.TARTIŞMA

Hipertansiyon miyokart enfarktüsü, inme ve kronik böbrek yetmezliği gibi kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Hedef organ hasarlanmasının patogenezinde birçok mekanizma rol oynamaktadır ve bunların başında endotel işlev bozukluğu, trombosit aktivasyonu ve bunlara bağlı gelişen artmış trombogenez gelmektedir (163).Ortalama trombosit hacmi (OTH ya da MPV) iyi bilinen bir trombosit aktivasyon göstergesidir. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek MPV düzeylerinin miyokart enfarktüsünde, iskemik inmede ve pulmoner emboli gibi artmış trombogenezin sorumlu olduğu hastalıklarda düşük düzeyde hayatta kalım sıklığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25, 126, 130). Nadar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 125'nin daha önce inme, miyokart enfarktüsü, anjina atağı geçirmiş 199 hipertansiyon hastasında klinik kardiyovasküler olay geçirmişlerde, geçirmemişlere göre daha yüksek MPV düzeylerinin mevcut olduğunu saptamışlardır (154).

Acil servise başvuran hastalardan yüksek kan basıncı ölçülenlerin çoğunda tespit edilmemiş kronik bir kan basıncı yüksekliği olduğunu birçok çalışma göstermiştir [5-6].Hipertansiyon hastalarında doğru teşhis ve uygun tedavi yaklaşımı ile mortalite ve morbiditeyi sınırlamak kritik bir öneme sahiptir [10 - 17]. Bu nedenle çalışmamızda hipertansif ivedi durum (urgency) hastalarında tedavi verilerek MPV düzeyinin azaltılmasıyla tromboza yatkınlığın azaltılması amaçlanmıştır.

Literatürde; diyabet mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda da MPV artışı olduğu

gösterilmiştir[164-167].Çalışmamızda gruplar arasında total kolesterol, LDL, TG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Bu nedenle lipit profilinin MPV üzerine etkisinin gruplar arasında farklı olmadığını düşünmekteyiz. Biyokimyasal veriler(BUN, GGT, ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total bilirubin, D-dimer, troponin I, CK-MB) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Diğer biyokimyasal değerler açısından (glukoz, kreatinin, ürat) gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak, bu parametrelerin MPV üzerine etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Literatürde çeşitli çalışmalarda ilaçların MPV, kan vizkozitesi ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır(Tablo-16). Demirtunc R ve ark. metabolik sendromda amlodipinin MPV üzerine etkisini araştırmış ve günlük 10 mg amlodipinin MPV üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını bulmuşlardır (168). Kaptopril ve amlodipinin MPV üzerisine etkisini araştıran bir çalışmaya bugüne kadar rastlanılmamıştır. Çalışmamızda katılımcıların gelişine göre MPV değerinde kaptopril grubunda 1.saat sonunda artış eğilimi görülmekle beraber, istatiki anlam oluşmamıştır. Amlodipin grubunda katılımcıların gelişine göre hafif bir düşüş görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Kaptopril grubundaki MPV değerindeki 1.saat sonundaki artışın sebebi bilinmemekle birlikte 2.saat sonunda MPV değerinde ise katılımcıların gelişine göre düşüş izlenmiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır. Amlodipin grubunda katılımcıların 2.saat sonunda gelişine göre MPV değerinde düşüş olmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır.

**Tablo-16:** Anti-hipertansif ilaçlar ve ilaçların kan koagülasyon ve reolojisi üzerine etkileri(193).

<b>Kaynak</b>	<b>İlaç adı</b>	<b>Belirgin etki</b>
<b>Kalsiyum kanal blokörleri:</b>		
Linde ve ark.1996	<i>Amlodipin</i>	Kan viskozitesi ↓;Plasma viskozitesi↓;Eritrosit akışkanlığı↓
Wysocki ve ark. 1992	<i>Isradipin</i>	Belirgin etki yok
Ding ve ark. 1994	<i>Verapamil</i>	β-tromboglobulin↓
Ding ve ark. 1994	<i>Nifedipin</i>	Platelet Faktör 4↓
<b>β-blokörler:</b>		
Frishman,1991	<i>Celiprolol</i>	Fibrinojen↓
Ding ve ark. 1994	<i>Propranalol</i>	β-tromboglobulin↓
Haenni ve Lithell,1996	<i>Atenolol</i>	Fibrinojen↓
Linde ve ark.1996	<i>Metoprolol</i>	Kan viskozitesi ↓
<b>ACE inhibitörleri:</b>		
Zannad ve ark. 1993	<i>Lisinopril</i>	Eritrosit agregasyon zamanı↑ Disagregasyon kayma hızı↓
Ding ve ark. 1994	<i>Cilazapril</i>	Düşük kayma hızında kan viskozitesi↑;β-tromboglobulin↑;Platelet Faktör 4↑
<b>Diüretikler:</b>		
Zannad ve ark.1993	<i>Hidroklorotiazid</i>	Eritrosit agregasyon zamanı↓ Disagregasyon kayma hızı↑
<b>Diğerleri:</b>		
Delamaire ve ark. 1995	<i>Urapidil</i>	Eritrosit rijidite indeksi↑
Haenni ve Lithell,1996	<i>Urapidil</i>	Fibrinojen↓
Wysocki ve ark. 1996	<i>Cadralazine</i>	Hematokrit↓;Kan viskozitesi↓; Plazma viskozitesi↓

Bugüne kadar yapılmış olan birçok çalışma MPV değerlerinin kardiyovasküler sistemi etkileyen hastalıklarda yükseldiğini ortaya koymaktadır. Tavit ve ark.'na göre MPV değerleri, koroner arter hastalığı için bir belirteç olmakla birlikte diyabet öyküsü olan koroner arter hastalarında da yüksek olarak saptanmaktadır(169). DM, MPV değerleriyle kuvvetli ilişkisi gösterilmiş olan önemli sistemik hastalıklardan biridir. Diyabetik hastalarda platelet hacminin artışıyla birlikte platelet agregasyonunun arttığı ve Tromboksan A2 gibi platelet aktivasyonunu gösteren belirteçlerin de yükseldiği gösterilmiştir(87).

İskemik inme ile MPV'nin ilişkisini gösteren ilk kapsamlı araştırma 1995 yılında O'Malley ve ark. tarafından yayınlanan çalışmadır (170). Bu çalışmada platelet

hacmindeki büyümenin inmeyle bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatüre göre ortalama platelet ömrünün 8 – 10 gün arasında değiştiği göz önüne alındığında, MPV artışının iskemik inmenin akut fazından önce başladığı düşünülebilir [167,170-171].

Akut inme fazında MPV'nin değişkenliğiyle ilgili olarak yapılan bir araştırmada, hastalardan başvuruları esnasında alınan kan haricinde 2 – 6 gün sonra tekrar kan alınarak MPV değerleri incelenmiştir. Buna göre sonradan alınan kan örneklerinde MPV değerleri, laküner olmayan ve büyük arterleri içeren infarktlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş; laküner infarktlarda ise MPV değerlerinde anlamlı bir yükselme izlenmemiştir (171). Bu da MPV değerlerinin akut inmenin gerçekleşme anından itibaren stabil seyretmediğini, dalgalanmalar gösterdiğini ve platelet aktivasyonunun daha da hızlandığını ortaya koymaktadır. Acil serviste görülen bazal MPV değerinin ardından, servislerde ve yoğun bakımlarda takip edilecek olan MPV değerleri, platelet reaktivasyonu ve prognoz hakkında bu yolla fikir verebilir.

Metabolik sendrom komponentleri ile MPV ilişkisini Doğru ve ark. incelemiştir. Bu çalışmada, 868 erişkin olgu (yaş ortalaması:45 yıl) alınmış ve MPV ile bir ilişkiye rastlanmamıştır (172). Çalışmamızda da benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir.

Akut koroner sendromlarda hızlı tüketildiği için, kemik iliğinde üretilen trombositler henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak dolaşıma salınırlar [173-174].Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimleri daha büyüktür. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmeside ortalama trombosit hacmindeki artıştan sorumlu olabilir (175).Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (176). Sigara içenlerde trombosit boyutu yüksek bulunmuştur (140). Yüksek ortalama trombosit hacmi seviyeleri akut iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (167). Bu nedenle özgeçmişinde koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme, sigara kullanımı, diyabet mellitus ve trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaç kullanımı olan katılımcılar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hipertansiyonda trombositler çeşitli nedenlerle aktive olmaktadır. Yüksek kan basıncına bağlı olarak artan kayma gerilimine (shear strese) maruziyetin trombosit aktivasyonuna ve daha fazla  $\beta$ - tromboglobulin ve PF4 salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Kayma

direnci trombositlerden aktivasyon sırasında salgılanan glikoprotein Ia, IIa ve IIIb, P-selektin ve trombospondin içeren mikropartiküllerin sayısını da artırır. Hipertansif hastaların trombositleri, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun güçlü uyarıcıları olan dolaşımdaki katekolaminlere ve angiotensin II'ye daha duyarlıdır. Katekolaminlere ve angiotensin II'nin hücre içi kalsiyumunu arttırarak trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir[18,177-178]. Ayrıca hipertansif hastaların trombositleri daha fazla alfa2-adrenoseptör eksprese ederler. Endotel aktivasyonu da trombosit aktivasyonunda önemli rol oynar. Endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonunu inhibe eden NO ve bradikinin üretiminde azalmaya neden olur (177).

Hipertansiyona bağlı olarak gelişen trombosit aktivasyonu ve protrombotik durum antihipertansif tedavi ile düzelebilmektedir. Çok sayıda çalışma hipertansiyon tedavisi ile hemostaz bozukluklarının, endotel disfonksiyonunun ve trombosit aktivasyonunun gerilediğini göstermiştir (18,179). Antihipertansif tedavi ile gözlenen değişikliklerin direkt olarak kan basıncındaki düşmeye mi, yoksa ilaçların daha başka etkilerine (endotel disfonksiyonundaki düzelmeye) mi bağlı olduğu tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda kaptopril 25 mg ya da amlodipin 5 mg tercih edilerek, akut dönemde MPV'de düşme sağlanarak mevcut endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunu geriletirmek trombotik süreci azaltma amaçlanmıştır.

Bancroft'un çalışmasına göre kadınlar ve erkekler arasında MPV açısından anlamlı farklılık izlenmezken, genç populasyonda erişkin gruba göre istatistiksel anlamlı MPV yüksekliği olduğu gösterilmiştir (180). Çalışmamızda cinsiyet dağılımı açısından tüm gruplarda kadın cinsiyette ortalama hacim daha fazla bulunmuştur. Ancak MPV yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Dolayısıyla literatür ile uyumlu veri elde edilmiştir diyebiliriz.

Trombosit reaktivitesi üzerine cinsiyetin etki ettiğini gösteren çalışmalar sonucunda kadınların erkeklere göre daha yüksek trombosit sayısı ve daha düşük hemoglobin değerine sahip olduğu bulunmuştur (42). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde kadın cinsiyette sayı daha fazladır.

Muscari ve ark.'nın 366 kişilik yaşlı populasyon üzerinde yaptıkları araştırmaya göre vücut yağ yüzdesi, iskemik EKG değişiklikleri ve kan şekeri değerleri bağımsız olarak yüksek (>8.4 fL) MPV değerleriyle ilişkili olarak bulunmuştur (181). Çalışmamızda BKİ (beden kitle indeksi) açısından bakıldığında; amlodipin grubu kaptopril grubuna

göre daha yüksek BKI'ne sahiptir. Ancak, katılımcıların gelişteki MPV değerleri açısından da bakıldığında, yine amlodipin grubunda MPV değeri kaptopril grubuna göre daha yüksektir. İlginç olarak 2.saat sonunda amlodipin grubunda MPV'deki düşüş daha fazla orandadır. Ancak istatistiksel olarak fark görülmediğinden herhangi bir hükme varılmamıştır.

Arteryal hipertansiyon ciddiyeti ile toplam kan viskozitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu çok sayıda klinik çalışma göstermiştir [182-186]. Özellikle ciddi hipertansiyon kırmızı kan hücresi (RBC) agregasyonu ile birliktedir. RBC'deki artışın muhtemel sebebi fibrinojen olup, hipertansif hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Öte yandan kan basıncını düşürmek için kullanılan ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri,  $\alpha$  ya da  $\beta$ -adrenoreseptör blokörleri kan akımı veya biçiminde(reolojisinde) belirgin bir düzelmeye öncülük ederler. Anormal kan akımı veya biçimi(reolojisi) ve arteryal hipertansiyon direkt ilişkili değildir ancak obezite, kronik mental stres, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı gibi genetik ya da çevresel faktörler nedeniyle ilişkilidirler (185,187). Yüksek kırmızı küre dağılım genişliği(RDW) miyokart enfarktüsü geçirenlerde kardiyovasküler olaylar, kalp yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkili olabilir[185,187-188]. Çalışmamızda geliş hematolojik parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet, MPV, PDW, RDW, hematokrit, N/L oranı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Endotel hasarı ve trombosit hiperaktivitesi esansiyel hipertansiyonda vasküler komplikasyonlarda rol oynayabilir. Endotel fonksiyonların restorasyonu ve artmış trombosit agregasyonunun azaltılması esansiyel hipertansiyonda modern anti-hipertansif tedavideki amaçlardan biridir. Bu nedenle anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin endotel ve trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ilgi çekicidir. Okrucka A. ve ark. yaptığı bir çalışmada normotansif kişiler ile hipertansif hastalarda 1 hafta plasebo tedavisi sonrası, 1 hafta günde 4 mg tek doz perindropil tedavisi ve 1 aylık günde tek doz 4 mg perindropil tedavisi sonrasında endotelial fonksiyon belirteci trombomodulin ve  $\beta$ -tromboglobulin düzeyi ölçülmüştür. 1 haftalık perindropil tedavisi ve 1 aylık perindropil tedavisi sonrasında trombomodulin ve  $\beta$ -tromboglobulin düzeyinde belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte trombosit agregasyonunda belirgin bir düşüş saptanmış olduğunu göstermişlerdir(189). Başka bir çalışmada da yine ACE inhibitörlerinin trombomodulin ve  $\beta$ -tromboglobulin düzeyinde belirgin bir değişiklik

yapmadığını trombosit sayısı ve boyutunda değişiklik olmadığı gösterilmiştir (190). Literatürde yapılmış çalışmaların hiçbirinde acil servise başvuran hipertansif acillerin erken döneminde (2 saat) MPV değişimi araştırılmamıştır. Ayrıca kaptopril ya da amlodipinin MPV üzerine akut etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu durum araştırmamızın özgüllüğünü desteklemektedir.

Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlıdır. MPV, tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir. Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması avantaj sağlamaktadır. MPV'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önemlidir. Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerirler ve adezyona-agregasyona daha yatkındırlar. Büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olduğu ortaya koyulmuştur. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombositlerin hacmi, fonksiyonlarının da belirleyicilerinden biridir(28, 144, 191).

Bakovic D. ve ark. nın yaptığı bir çalışmada hipertansif hastalarda selektif(bisoprol) ve non-selektif(carvedilol)  $\beta$ -blokör ajanların istirahat ve egzersiz sonrası MPV ve dalak boyutları üzerine etkilerini kıyaslamışlar. İstirahat halinde 15-30 gün bisoprolol ya da carvedilol tedavisi ile ölçülen MPV'de düşme ve dalak volümünde artma görülmüş. Egzersiz sonrasında 15-30 gün bisoprolol ya da carvedilol tedavisi ile ölçülen dalak volümünde azalma gelişine göre MPV ve trombosit sayısında artışa rastlamışlardır. Selektif ya da non-selektif  $\beta$ -blokörlerin kullanımının aterotromboz riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır (192). Literatürde, çalışmamızda kullandığımız amlodipin ve kaptoprilin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Varol ve ark.'nın 2010 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre, JNC'nin (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) 7. raporundaki hipertansiyon sınıflamasına uyan hastaların MPV değerleri, hipertansif olmayan hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Aynı çalışmada hipertansif hastaların MPV değerleri de prehipertansif olan hastalara göre yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ )(194). Çalışmamızda tüm gruplarda daha önceden hipertansif olan katılımcılarda, tedaviden 2 saat sonrasında MPV'de belirgin bir düşüş olmamıştır. Daha önceden hipertansif olmayan katılımcılarda ise tedaviden 2 saat sonrasındaki MPV'deki düşüş daha fazladır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığından buradan bir hükme varılamamıştır.

## 7. SONUÇ

1. Akut ciddi kan basıncı yüksekliği hipertansif kriz olarak tanımlanır. Hipertansiyon hastalarında doğru teŖhis ve uygun tedavi yaklaŖımı mortalite ve morbiditeyi sınırlamak için kritik bir öneme sahiptir. Hipertansif urgency (hipertansif ivedi durum), ilerleyici hedef organ disfonksiyonu olmaksızın kan basıncındaki ciddi yükselmeye iliŖkili klinik tablodur. Bu nedenle acil serviste hipertansif krizin tanınması ve erken tedavisi komplikasyon gelişmesini önlemek açısından oldukça önemlidir.
2. Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan MPV birçok hastalıkta tromboz ile ilgili komplikasyonların patogenezinde rol oynamaktadır. Hipertansif acillerde MPV'nin dŖürölmesini trombozun erken dönemde önlenmesi açısından önemli olduğunu dŖünmekteyiz. Akut dönemde (2 saat) kaptopril ve amlodipin kullanımı ile MPV düzeyinde hafif bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
3. alıŖmamızda kullanılan ilaçlardan amlodipinin kaptoprile göre MPV'yi daha fazla dŖürmesi dikkat çekicidir. Ancak katılımcı sayısının az sayıda olması ve MPV takibinin 2 saatle sınırlandırılmış olmasından dolayı geniŖ katılımlı ve uzun takip süreli alıŖmalarda kullanılan ilaçların MPV üzerine olan etkileri farklılık gösterebilir.
4. Acil hipertansif ivedi durumla (HU) gelen hastalarda tromboz göstergesi olan MPV'nin erken dönemde dŖürölmesi için kaptoprile göre amlodipinin daha öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğini dŖünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramal-hinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension* 2005;23:1661-1666.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
3. Svenson JE, Replinger M. Hypertension in the ED: still an unrecognized problem. *Am J Emerg Med.* 2008;26(8):913–7.
4. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25(3):305–13.
5. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):134 e1–8.
6. Oksanen T, Kawachi I, Jokela M, Kouvonen A, Suzuki E, Takao S, et al. Workplace social capital and risk of chronic and severe hypertension: a cohort study. *J Hypertens.* 2012;30(6):1129–36.
7. Öngen Z. Çözümü Zor Bir Toplumsal Sorun: Hipertansiyon. *Klinik Gelişim* 2005; 18: 4-7.
8. Marik PE, Varon J (2007) Hypertensive crisis. Challenges and Management. *Chest* 131: 1949–1962.
9. Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HJ (1993) Accelerated hypertension – patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. *Q J Med* 86: 485–493.
10. National High Blood Pressure Education Program (2004) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Bethesda (MD): Dept. Of Health and Human Services, National

Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2004. NIH Publication No.04–5230.

11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560–2572.

12. Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD, 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), 2014 Guideline for Management of High Blood Pressure, *JAMA*. doi:10.1001/jama.2013.284427

13. Vlcek M, Bur A, Woisetschager C, Herkner H, Laggner AN, et al. (2008) Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens* 26: 657–662.

14. Cherney D, Straus S (2002) Management of Patients With Hypertensive Urgencies and Emergencies. *J Gen Intern Med* 17: 937–945.

15. Christopher J. Hebert, MD, Donald G. Vidt, MD. Hypertensive Crises.2008 Elsevier Inc. doi:10.1016/j.pop.2008.05.001

16. José F. V. M., Érika H., Evandro G., Murilo R. L., José P. C. Hypertensive Crisis Profile.Prevalence and Clinical Presentation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 83, Nº 2, Agosto 2004*

17. Chirag K. V., Jason R. O., Hypertensive Urgency and Emergency .Hospital Physician March 2007.

18. Nadar S, Lip GY. The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *Curr Pharm Des.* 2003;9(21):1715-1732.

19. Nadar SK, Caine GJ, Blann AD, Lip GY. Platelet adhesion in hypertension: application of a novel assay of platelet adhesion. *Ann Med.*2005;37(1):55-60.

20. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermmann I, Eide I, Gjesdal K. Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(4):401-406.
21. Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005;11(8):387-392.
22. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177–90.
23. Thomson CB, Eaton K, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50: 509–19.
24. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287(6390):449–51.
25. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina pectoris compared to stable or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80–4.
26. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol* 2007;116(2):206–11.
27. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of CVD. *Stroke* 2004;35:622–6.
28. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301–6.
29. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409–11.

30. Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Morfínigo Muñoz JL, et al. The effect of mean platelet volume on the short term prognosis of acute myocardial infarction. *Res Esp Cardiol* 1998;51:816–22
31. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007;120:245–50.
32. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35:1688–91.
33. Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:568–73.
34. Tintinalli's Emergency Medicine, Section 7. Cardiovascular Disease, Chapter 61. Systemic and Pulmonary Hypertension, Systemic Hypertension
35. Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Karatan O, Hasanoğlu E, Çağlar Ş, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, Türk Hipertansiyon Prevelansı Çalışması,2004
36. Giuliano P, Claudio P, Paolo F, Sebastiana A, Carmela P, Pietro P, Hospital Admissions for Hypertensive Crisis in the Emergency Departments: A Large Multicenter Italian Study, April 2014 | Volume 9 | Issue 4 | e93542, PLOS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
37. Ali Arhami D, Maryam M, Hamidreza H, Hossein A, Prevalence of Undiagnosed Hypertension in the Emergency Department, *Trauma Mon.* 2014 February; 19(1): e7328.
38. Guilbert JJ. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003,16:230

39. Cooper RS: Geographic patterns of hypertension: a global perspective. Izzojl, Black HR (eds) : Hypertension Primer : The Essentials of high blood pressure (nded). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 224-5
40. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye.2003:12-4.
41. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? Free Radic Res Commun 1993;19:59-66
42. Galhoun DA, Oparil S: Gender and blood pressure. Izzo JL, Black HR (eds): Hypertension Primer ; The essentials of high blood pressure ( 2 nd ed).AM Heard Assn, Dallas TX, 1999p 229-32
43. Onat A, Sansoy V, Yldrm B ve ark: Erikinlerde kan basnc; 8 yillk seyri, tedavi oran, koroner kalp hastal ile baz etkenlerle ilikisi: Türk Kardiyoloji Derneği: Ar. 1999; 27: 136-43
44. Onat A, Dursunolu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and evert rates in Turkish women; Relation to three major risk factor in five-year, 69-77 follow-up of cohort. Int J. Cardiol 1997; 61
45. Gorlin R. Hypertension and ischemic heart disease: the challenge of the1990s. Am Heart J 1991; 121: 658-663
46. Harrap SB. Gentic. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4
47. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. The Genetic basis of Common Diseases. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
48. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In : Harrison's Principles of Internal Medicine.15th edition. McGraw Hill. Newyork. 2001;vol 2,1414-1430
49. Corry DB, Tuck ML. Endocrine aspects of hypertension. In Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001: 791-805.

50. Gillman MW, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:179-94
51. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 15: 50S-52S, 2002.
52. Marmot MG, Elliot P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; 308:1263-7.
53. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC, et al. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:1404.
54. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23: 171-5
55. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10: 633-9.
56. Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al: Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 46: 559, 1980.[PMID: 6998270]
57. Finnerty FA: Hypertensive encephalopathy. *Am J Med* 52: 672, 1972.[PMID: 5063657]
58. Martin JFV, Higashiyama E, Garcia E, et al: Hypertensive crisis profile: prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 83: 131, 2004.[PMID: 15322655]
59. Bennett NM, Shea S: Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 78: 636, 1988.[PMID: 3369591]
60. Powers W: Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 43: 461, 1993.[PMID: 8450984]
61. Blumenfeld JD, Laragh JH: Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 14: 1154, 2001.[PMID: 11724216]

62. The The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*.2002;288(23):2981-2997.
63. Aram V Chobanian MD. *Hypertension*; CI-BA 1982; 34: 5.
64. Andreoli TE, Carpenter CCJ., Griggs RC , Loscalzo J . *Cecil Essentials of Medicine Fifth Edition* 2002;157-159.
65. Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, and Holmes C: Hypertension in family practice. *Can Med Assoc J* 1977; 3: 492.
66. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1-8. 46.
67. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005;436-441.
68. Ross R: Mechanisms of Atherosclerosis- a review. *Adv. Nephrol* 19:79,1990.
69. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
70. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-81.
71. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation*,998; 97: 2000-2002.
72. Ridker PM. Inflammation and atherotrombosis: how to use high sensitivity creactive protein (hs CRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004,2 (4,Suppl 1):4-9.

73. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Despres JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001;161:2474-80.
74. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:2993-9.
75. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
76. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleve Clin J Med* 2001;68:535-7.
77. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
78. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
79. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
80. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991; 86:69-83.
81. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;351-5.
82. Schwartz, C. J. , et al. :Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol* 64 :236, 1989.
83. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1998;102(1):145-152.

84. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr(ed.) Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986 ; pp:1-13.
85. Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22( suppl14):S1-S4.
86. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W.B. Saunders company Philadelphia, USA Ch 36 Homeostasis and blood coagulation p 390 and 397.
87. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, Cahill DJ, Emili A, Fitzgerald DJ, Maguire PB. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. Blood 2004;103:2096–104.
88. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 2007;100:1261–75.
89. Stenberg PE, Hill RJ. Platelets and Megakaryocytes. Wintrobe's Clinical Haematology (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. Mass Publishing. Vol 1, 615-660, 1999.
90. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 2.13.1-19.
91. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull. 1992 Apr; 39(2): 110-27.
92. Elliot WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? Postgrad med 1994; 96: 49-50, 53-4, 58.
93. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume; its relationship to bleeding time, TXA2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32:443–60.

94. R. Hernandez Hernandez, A.R. Carvajal, J. Guerrero Pajuelo, et al., The effect of doxazosin on platelet aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension: an in vitro study, *Am. Heart J.* 121 (1991) 389–394.
95. G. Andrioli, R. Ortolani, L. Fontana, et al. , Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension, *J. Hypertens.* 14 (1996) 1215–1221.
96. L. Somova, J. Mufunda, Platelet activity and salt sensitivity in the pathogenesis of systemic (essential) hypertension in black Africans, *Clin. Exp. Hypertens.* 15 (1993) 781–796.
97. A. Punda, S. Polic, Z. Rumboldt, et al., Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial, *Croat. Med. J.* 46 (2005) 219–224.
98. M. El Haouari, J.A. Rosado / *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 42 (2009) 38–43.
99. S.G. Frangos, V. Gahtan, B. Sumpio, Localization of atherosclerosis: role of hemodynamics, *Arch. Surg.* 134 (1999) 1142–1149.
100. G. Bruschi, M.E. Bruschi, M. Caroppo, et al., Cytoplasmic free  $[Ca^{2+}]$  is increased in the platelets of spontaneously hypertensive rats and essential hypertensive patients, *Clin. Sci. (Lond).* 68 (1985) 179–184.
101. P. Erne, P. Bolli, E. Burgisser, et al. , Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy, *N. Engl. J. Med.* 310 (1984)1084–1088.
102. A. Camilletti, N. Moretti, G. Giacchetti, et al., Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients, *Am. J. Hypertens.* 14 (2001) 382–386.
103. A.D. Blann, G.Y. Lip, I.F. Islim, et al., Evidence of platelet activation in hypertension, *J. Hum. Hypertens.* 11 (1997) 607–609.
104. R.A. Preston, W. Jy, J.J. Jimenez, et al., Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles, *Hypertension* 41 (2003) 211–217.

105. H. Tran, S.S. Anand, Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease, *JAMA* 292 (2004) 1867–1874.
106. T.A. Duhamel, Y.J. Xu, A.S. Arneja, et al., Targeting platelets for prevention and treatment of cardiovascular disease, *Expert. Opin. Ther. Targets* 11 (2007), 1523–1533.
107. H. Holmsen, Platelet metabolism and activation, *Semin. Hematol.* 22 (1985) 219–240.
108. R.M. Touyz, E.L. Schiffrin, Effects of angiotensin II and endothelin-1 on platelet aggregation and cytosolic pH and free Ca<sup>2+</sup> concentrations in essential hypertension, *Hypertension* 22 (1993) 853–862.
109. R. Mohle, D. Green, M.A. Moore, et al., Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94 (1997) 663–668.
110. A.D. Blann, F.M. Belgore, J. Constans, et al., Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate, *Am. J. Cardiol.* 87 (2001) 1160–1163.
111. S.K. Nadar, A.D. Blann, G.Y. Lip, Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy, *J. Intern. Med.* 256 (2004) 331–337.
112. T. Oshima, H. Matsuura, K. Matsumoto, et al., Role of cellular calcium in salt sensitivity of patients with essential hypertension, *Hypertension* 11 (1988) 703–707.
113. B.Z. Paul, J.L. Daniel, S.P. Kunapuli, Platelet shape change is mediated by both calcium-dependent and -independent signaling pathways. Role of p160 Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase in platelet shape change, *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 28293–28300.
114. M.C. Michel, O.E. Brodde, P.A. Insel, Peripheral adrenergic receptors in hypertension, *Hypertension* 16 (1990) 107–120.
115. H. Ariyoshi, Y. Aono, Y. Tsuji, et al., Role of cytoplasmic calcium in platelet aggregation, *Int. Angiol.* 21 (2002) 134–137.

116. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res.*2005;96(6):612-616. Review.
117. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 109-23.
118. Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987; 70: 177–85.
119. Butkiewicz A, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betatromboglobulin and platelets in unstable angina. *Cardiol Pol* 2003; 58: 449-55.
120. Giles C. The Platelet Count and Mean Platelet Volume. *Br J Haematol* 1981;48: 31–7.
121. Gioia S, Piazzè J, Anceschi MM, Cerekja A, Alberini A, Giancotti A, Larciprete G, Cosmi EV. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. *Platelets* 2007; 18: 284–8.
122. Noris P, Klersy C, Zecca M, Arcaini L, Pecci A, Melazzini F, Terulla V, Bozzi V, Ambaglio C, Passamonti F, Locatelli F, Balduini CL. Platelet size distinguishes between inherited acrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2131–6.
123. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, Targher G. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1441–3.
124. Chang HA, Hwang HS, Park HK, Chun MY, Sung JY. The Role of Mean Platelet Volume as a Predicting Factor of Asymptomatic Coronary Artery Disease. *Korean J Fam Med* 2010;31:600–6.
125. Chu H, Chen WL, Huang CC, Chang HY, Kuo HY, Gau CM, Chang YC, Shen YS. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese

scenario. *Emerg. Med. J.* Jul. 21. 2010 [Epub ahead of print], doi: 10.1136/ emj. 2010.093096.

126. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148–56.

127. Vakili H, Kowsari R, Namazi MH, Motamedi MR, Safi M, Saadat H, Sadeghi R, Tavakoli S. Could Mean Platelet Volume Predicts Impaired Reperfusion and In-Hospital Major Adverse Cardiovascular Event in Patients with Primary Percutaneous Coronary Intervention after ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Teh Univ Heart Ctr* 1 2009;4:17–23.

128. Maden O, Kacmaz F, Selcuk H, Selcuk MT, Aksu T, Tufekcioglu O, Senen EK, Balbay Y, Ilkay E. Relationship of admission hematological indexes with myocardial reperfusion abnormalities in acute ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Can J Cardiol* 2009;25:e164–8.

129. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, Erden I, Caglar O, Basar C, Yalcin S, Alemdar R, Aydin M. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg Med J* 2010;26 [Epub ahead of print].

130. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hryniewicz-Szymańska A, Pacho S, Jankowski K, Lichodziejewska B, Pruszczyk P. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* 2010;96:460–5.

131. Hilmi D, Hakan O, Taner U, Ahmet C, Sule B, Habip C, Cemalettin G, Hayriye Ak Y. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study, *Thrombosis Research* 128 (2011) 358–360

132. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer Jr PR. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289–93.

133. Lozano M, Narváez J, Faúndez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, Marín JL, Ordinas A. Platelet count and mean platelet volume in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 1998;110:774–7.
134. Lancé MD, van Oerle R, Henskens YM, Marcus MA. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements? *Lab Hematol* 2010; 16: 28–31.
135. Bain BJ, Rothwell M, Feher MD, Robinson R, Brown J, Sever PS. Acute changes in haematological parameters on cessation of smoking. *J R Soc Med* 1992; 85: 80-2.
136. US Department of Health, Education, and Welfare: The Helath Benefits of Smoking Cessation: A Reparot of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 90-8416, 1990.
137. Folts JD, Gering SA, Laibly SW, et al: Effects of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. In Diana J (ed): *Tobacco Smoking and Atherosclerosis: Pathogenesis and Cellular Mechanisms*. New York, Plenum Publishing, 1990,pp 339-358.
138. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al: Effects of tobacco and non-tobacco smoking on endOTHelium and platelets. *Clin Pahrmacol Ther* 37: 529-533, 1985.
139. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, et al: Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 76:6-14, 1987.
140. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):281-7.
141. Dalby Kristensen S, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction-a 2 year follow-up study. *Thromb Haemost*. 1988 Jun 16;59(3):353-6.

142. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):989-94.
143. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazli S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001 May;24(5):405-8.
144. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25(2):103-8.
145. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean Platelet Volume and Size Distribution and Their Sensitivity to Agonist in Patients with Coronary Artery Disease and Congestive Heart Failure. *Thromb Haemostas* 1988; 59: 259-263.
146. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9(6):359-64.
147. Toraks Derneği. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Cavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000.
148. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost* 2010;8:157–62.
149. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*, 2008;140:488–95.
150. Lande K, Kjeldsen SE, Os I, Westheim A, Hjermann I, Eide I, et al. Increased platelet and vascular smooth muscle reactivity to low-dose adrenaline infusion in mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1988; 6: 219 – 225.
151. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, Gunturk E, Inanc T, Dogan A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis*. 2010;209:278 – 282.

152. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M, Ardic I, Ozdogru I, Dogan A, et al. The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press*. 2010;19:81 – 85.
153. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets* 2009;20(1):58–63.
154. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high risk hypertensive patients: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):415–422.
155. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B, Collaborative Group PROGRESS. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622–626.
156. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Dogdu O, Kasapkara HA, Gunturk E, Akpek M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, et al. Relationship between mean platelet volume levels and subclinical target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press* 2011;20:92–97.
157. Bulur S, Onder HI, Aslantas Y, Ekinozu I, Kilic AC, Yalcin S, Bulur S, Ozhan H. Relation between indices of end-organ damage and mean platelet volume in hypertensive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:367–369.
158. Mustafa K, Abdullah D, Ahmet K T, Mucahit K, Ali D, Orhan A, Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises, *Platelets*, Early Online: 1–4, 2013 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/09537104.2013.830181
159. Serkan O, Hakan O, Onur C, Recai A, Cengiz B, Mehmet Y, Ismail E, Mean platelet volume in patients with dipper and non-dipper hypertension, Duzce University, Düzce Medical School, Department of Cardiology 81620, Konuralp Düzce, Turkey, *Blood Pressure*. 2010; 19: 26–30.

160. Ercan V, Selahattin A, Atilla I, Habil Y, Emel O, Dogan E and Mehmet O, Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. Department of Cardiology, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey, *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 45 (2010) 67–72.
161. Erkan C, Gökhan Y, Ali B. A, Ferhat A, The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension, Department of Internal Medicine, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey, *Platelets*, November 2005; 16(7): 435–438.
162. Mehmet G K, Mikail Y, Ozgur G, Ertugrul G, Tugrul I, Ali D, Nihat K, Ramazan T, Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension, Erciyes University, School of Medicine, Department of Cardiology, Talas, Kayseri. *Atherosclerosis* 209 (2010) 278–282.
163. Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1581-1592.
164. Tschoepe D, Esser J, Schwippert B, Rosen P, Kehrel B, Niewuenhuis HK, Gries FA: Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 433-439.
165. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-161.
166. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA: Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 253-257.
167. G. Ntaios, O. Gurer, M. Faouzi, C. Aubert, P. Michel, Hypertension is an independent predictor of mean platelet volume in patients with acute ischaemic stroke. *Internal Medicine Journal* © 2011 Royal Australasian College of Physicians.
168. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Effects of doxazosin and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patient with metabolic syndrome: a randomised, controlled study. *Clin. Drug Investig.* 2007;27(6):435-41.

169. Tavil Y, Şen /, Yazıcı H, Turfan M, Hızal F, Çengel A, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets* 2010;21(5):368-72.
170. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26(6):995-9.
171. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2009;123(4):587-91.
172. Doğru T, Taşçı I, Naharcı M İ, Sönmez A., Erdem G, Kiliç S. etal. Mean platelet volume levels in metabolic syndrome. *AJCI* 2007; 1: 99-105.
173. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86(8B):3J-8J; discussion 8J-9J. Review.
174. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1509-15.
175. Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985;290:238-239
176. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder- Plassmann R: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399–404.
177. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension.* 2003;42(1):1-7.
178. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):981-982.
179. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Savletti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1997;30(6):1606-12.

180. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-87.
181. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, Ludovico C, Castaldini /, Antonelli S, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1079-84.
182. H.J. Meiselman, Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg?, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 21 (1999),195–200.
183. M. Wisocki, S. Grajek, U. Bagge, O.K. Andersson, M. Braide, K. Jasinski, S. Paradowski and D. Roberts, Relationships between hemodynamic indices and rheological properties of blood in primary hypertension, *Clin. Hemorheol.* 8 (1988),113–127.
184. G. Caimi, R. Lo Presti, B. Canino, M. Montana, L. Ferrata, G. Oddo, G. Ventimiglia and G. Cerasola, Essential hypertension: leukocyte rheology and polymorphonuclear cytosolic Ca<sup>2+</sup> content at baseline and after activation, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 19 (1998), 281–289.
185. Martina M, Gianfranco C, Tiziana M and Giuseppe L, The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(4):635–641 © 2012 by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/CCLM.2011.831
186. G.Cicco, P.Vicenti, G.D. Stingi, M.S. Tarallo and A. Pirrelli, Hemorheology in complicated hypertension, *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 21 (1999) 315–319.
187. L. Bogar, Hemorheology and hypertension: Not “chicken or egg” but two chickens from similar eggs. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. The 2nd International Congress of the Central European Vascular Forum, 26 (2002) 81–83. Rome, Italy, 14–16 September 2000.

188. Yang Wen, High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* Vol: 5 No: 3- 2010.
189. A. Okrucka J. Pechan H. K ratochvi lova, Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension, Vol.9, No.1, Pages 63-67, 1998, (doi:10.1080/09537109877022), <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/09537109877022>
190. Gupta RK, Motley E, Weder AB, et al. Platelet function during antihypertensive treatment with quinapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 17: 13–19.
191. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004; 18(3): 173-176.
192. Changes in Platelet Size and Spleen Volume in Response to Selective and Non-Selective  $\beta$ -Adrenoreceptor blockade in Hypertensive Patients, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2009) 36, 441–446.
193. AJ Lee, Wolfson Unit for Prevention of Peripheral Vascular Diseases, Department of Public Health Sciences, University of Edinburgh, The role of rheological and haemostatic factors in hypertension, *Journal of Human Hypertension* (1997) 11, 767–776.
194. Varol E, Akçay S, İçli A, Yücel H, Özkan E, Erdoğan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;45(1):67-72.