

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

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA  
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE KAROTİS İNTİMA  
MEDİA KALINLIĞI VE AKİMA BAĞLI DİLATASYON  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ayça Serap ERDEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2009**

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

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA  
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE KAROTİS İNTİMA  
MEDİA KALINLIĞI VE AKİMA BAĞLI DİLATASYON  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ayça Serap ERDEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ**

**KIRIKKALE**

**2009**

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Ayça Serap ERDEN*

Çalışmanın Başlığı: Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Ortalama Trombosit  
Hacmi ile Karotis İntima Media Kalınlığı ve Akıma Bağlı Dilatasyon Arasındaki  
İlişki

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi”  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından  
uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/12/ 2009

İmza  
Ünvanı, Adı ve Soyadı  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Jüri Başkanı  
*Doç. Dr. Sefa GÜLİTER*

İmza  
Ünvanı, Adı ve Soyadı  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye  
*Yrd. Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ*

İmza  
Ünvanı, Adı ve Soyadı  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye  
*Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve alakasını bizlerden esirgemeyen, karşılaştığımız her türlü zorlukta yanımızda olan, bizlere hoşgörü ve sabırla yaklaşan, mesleki tecrübelerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Sefa GÜLİTER'e, Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e;

Klinik deneyim ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan tezimin hazırlanması ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Yakup Ekmekçi ve Kardiyoloji AD. öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Murat TULMAÇ'a;

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde emeği olan Göğüs Hastalıkları AD. Başkanı Prof. Dr. Mehmet Savaş EKİCİ'ye, Kardiyoloji AD. Başkanı Doç. Dr. Haksun EBİNÇ'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Başkanı Prof. Dr. Canan AĞALAR'a, Biyokimya AD. Başkanı Prof. Dr. Murat KAÇMAZ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bir İç Hastalıkları hekimi olarak yetişmem için gerekli ortamı sağlayan eski başhekimimiz Doç. Dr. Özgür ÇETİK'e, yeni başhekimimiz Doç. Dr. İbrahim VARGEL'e;

Her türlü bilimsel birikim ve tecrübelerinden faydalandığım Uzman Dr. Dilek TEKİŞ'e;

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji AD asistanları Dr. Emine TİRELİ, Dr. Ömer ŞAHİN, Dr. Vahit DEMİR, Dr. Yunus ÇELİK, Dr. Özer ESER, Dr. Özkan AĞRALI ve Uzman Dr. Ali ŞİMŞEK'e;

Zor şartlarda birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, tezimin yazım aşamasında desteğiyle yanımda olan Dr. Derya ERDEM ve eşi Mustafa ERDEM'e,

Bizlerin, hastaların ve servisin yükünü çeken İç Hastalıkları Kliniği hemşire ve personeline, tezime candan destek veren 1 No'lu Sağlık Ocağı doktorlarına ;

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan anneme , babama ve kardeşime, her an desteğini yanımda hissettiğim eşim Ali ERDEN' e ,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

### **Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Ortalama Trombosit Hacmi ile Karotis İntima Media Kalınlığı ve Akıma Bağlı Dilatasyon Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.**

Hipertansiyon, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama trombositlerin endotele adezyonudur. Trombositlerin artmış hacmi trombositlerin aktivitesi ve adezyon kapasitesini arttırmaktadır.

Bu çalışmada amacımız esansiyel hipertansiyon hastalarında görülen ateroskleroz risk faktörü olan ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri ile ateroskleroz belirteçlerinden karotis intima media kalınlığı (İMK) ve akıma bağlı dilatasyon (ABD) arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Araştırmamızda Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 18-80 yaşları arasında, yeni esansiyel hipertansiyon [Hipertansiyonun Önlenmesi, Belirlenmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Hakkındaki Ortak Ulusal Komitenin yedinci raporu (JNC VII) kriterlerine göre] tanısı alan ve ilaç kullanmayan 50 yetişkin birey çalışmaya alındı. Toplam 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hipertansiyon dışında bilinen aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, aritmi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı (hipertiroidi veya hipotiroidi) ve kronik infeksiyon gibi hastalıkları olanlar, gebeler, son 24 saat içinde alkol alanlar, antihipertansif ilaç ve/veya kardiyovasküler sisteme etkili diğer ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Her olguya General Electric Vivid S5 Eko Cihazı ve 12L Prob ile karotid arter doppler ultrasonografisi ve brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği kullanılarak ABD ölçümleri yapıldı.

Çalışmada karotid İMK'lığı ile yaş arasında anlamlı ilişki saptandı. Hipertansif grubun karotid İMK kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansiyon tanısı olan hastalar ile kontrol grubu olgularının MPV, ABD, karotid İMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka sayısının az olması ve olguların yaş ortalamasının genç olması bu sonuca neden olan bir eksiklik olabilir.

Sonuç olarak esansiyel hipertansiyon hastalarında aterosklerozun önceden belirlenebilmesi, buna yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesini sağlayacaktır. Bu konuda daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla sayıda hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akıma bağlı dilatasyon, endotel disfonksiyonu, esansiyel hipertansiyon, karotis intima media kalınlığı, ortalama trombosit hacmi.

# İNGİLİZCE ÖZET

## SUMMARY

### **The Relationship Between Mean Platelet Volume and Flow Mediated Dilatation and Intima Media Thickness of Carotid Artery in Patients with Essential Hypertension,**

#### **Kirikkale University Medical Faculty Internal Medicine Department, Speciality Thesis**

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. Platelet adhesion to endothelium is the first step in development of atherosclerosis. The expanded volume of platelets increases the activation and adhesion capacity of platelets.

Our aim in this study was to determine the relationship between mean platelet volume (MPV) which is risk factor of atherosclerosis and intima media thickness (IMT) of carotid artery and flow mediated dilatation (FMD) , markers of atherosclerosis, in patients with essential hypertension.

We participated 50 adults, applying to Kirikkale University Medical Faculty department of internal medicine, nephrology and cardiology (outpatient) clinics, whose ages were ranging between 18 to 80 and who were diagnosed as hypertensive for the first time by criteria of ‘The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC VII) on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure’ and who were not using any medication at the time of application. We included 50 healthy participants to the study as control group. We excluded the patients with a known atherosclerotic cardiac disease, cardiac failure, cardiac valvular disease, arrhythmia, diabetes mellitus, renal failure, thyroidal disease (hypo or hyperthyroidism), chronic infectial disease. Pregnancy, alcohol intake in the last 24 hours, being on antihypertensive or other cardiovascular medications were the other exclusion criteria.

Carotid artery Doppler ultrasonography and flow mediated dilatation (FMD) with brachial artery ultrasonographic measurement technique was performed by using Echography (General Electric Vivid S5) and 12 L probe for each patient.

In this study a statistically significant relationship was found between IMT and age. In the hypertensive group, IMT of carotid artery was found to be higher in comparison with the control group. However this result wasn't statistically significant. There were no statistically significant difference in MPV, FMD or IMT between hypertensive and control groups. Small number of the participants and relatively younger mean age of the groups may lead to this result as a limitation of this study.

As a result, determining atherosclerosis earlier in patients with essential hypertension may provide development of new treatment modalities. In order to conclude more confident, extended studies with larger patient groups are needed.

**Key words:** flow mediated dilatation, endothelial dysfunction, essential hypertension, intima media thickness of carotid artery, mean platelet volume



# İÇİNDEKİLER

	sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
TÜRKÇE ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyon	4
2.2. Ateroskleroz	11
2.3. Endotel	15
2.4. Endotel Disfonksiyonu	16
2.5. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	18
2.6. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirmede Doppler Ultrasonografi Yöntemi	19
2.7. Endotel Fonksiyonlarını İyileştirici Yöntemler	22
2.8. Trombosit	23
2.9. Ortalama Trombosit Hacmi	26
2.10. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi	30
3.2 Laboratuvar Analiz Yöntemleri	31
3.3 Endotel Fonksiyonunun Ultrasonografik Değerlendirilmesi	32
3.4 İstatistiksel Analizler	32
3.5 Etik Kurul Onayı	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43

## KISALTMALAR VE SİMGELER

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları, orijinal ifadeleri (tırnak içinde) ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<p><b>ABD:</b> Akıma bağlı dilatasyon</p> <p><b>ADP:</b> Adenozin difosfat 'Adenosine diphosphate'</p> <p><b>ACE:</b> Anjiotensin konverting enzim 'Angiotensin converting enzyme'</p> <p><b>AMI:</b> Akut miyokard infarktüsü</p> <p><b>AVP:</b> Arginin-vazopressin</p> <p><b>BT:</b> Bilgisayarlı Tomografi</p> <p><b>BKİ:</b> Beden kitle indeksi</p> <p><b>CRP:</b> C-reaktif protein</p> <p><b>EBD:</b> Endotel bağımlı dilatasyon</p> <p><b>e-NOS:</b> Endotelial nitrik oksit sentaz</p> <p><b>ESC:</b> Avrupa Kardiyoloji Derneği</p> <p><b>GDP:</b> Guanozin difosfat 'Guanosine diphosphate'</p> <p><b>GFR:</b> Glomeruler filtrasyon hızı</p> <p><b>gr/dl:</b> Gram / Desilitre</p> <p><b>GTP:</b> Guanozin trifosfat 'Guanosine triphosphate'</p> <p><b>ICAM-1:</b> Hücreler arası adezyon molekülü-1 'Intercellular adhesion molecule-1'</p> <p><b>IL -6:</b> İnterlökin 'Interleukin-6'</p> <p><b>IU/l:</b> İnternasyonel ünite /litre</p> <p><b>İMK:</b> İntima media kalınlığı</p> <p><b>İTP:</b> İdyopatik Trombositopenik Purpura</p> <p><b>JNC VI-VII:</b> Hipertansiyonun Önlenmesi, Belirlenmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Hakkındaki Ortak Ulusal Komitenin altıncı ve yedinci raporu 'The Sixth-Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure'</p> <p><b>KAH:</b> Koroner Arter Hastalığı</p> <p><b>KB:</b> Kan basıncı</p> <p><b>LAMP-1,-2:</b> Lizozomal membran proteinleri 1- 2 'lysosomal-associated membrane proteins-1 , -2'</p>	<p><b>LIMPCD63:</b> Lizozomal membran glikoprotein</p> <p><b>mg/dl:</b> Miligram / Desilitre</p> <p><b>ml/dk :</b> Mililitre / Dakika</p> <p><b>mmHg:</b> Milimetre Civa</p> <p><b>MPV:</b> Ortalama trombosit hacmi 'Mean platelet volume'</p> <p><b>NO:</b> Nitrik oksit 'Nitric oxide'</p> <p><b>PAI-1:</b> Plazminojen aktivatör inhibitör-1 'Plazminogen activator inhibitor-1'</p> <p><b>PDGF:</b> Trombosit kökenli büyüme faktörü 'Platelet derived growth factor'</p> <p><b>PECAM-1:</b> Trombosit-endotelial hücre adezyon molekülü-1 'Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1'</p> <p><b>PF-4:</b> Trombosit faktör-4</p> <p><b>PPi:</b> Pirofosfat 'Pyrophosphate'</p> <p><b>RAS:</b> Renin-Anjiotensin Sistemi</p> <p><b>TGF-β1:</b> Dönüştürücü büyüme faktörü-1 'Transforming growth factor-β1'</p> <p><b>tPA:</b> Doku plazminojen aktivatörü 'Tissue plasminogen activator</p> <p><b>TxA2:</b> Tromboksan- A2 'Thromboxane-A2'</p> <p><b>USG:</b> Ultrasonografi</p> <p><b>VCAM-1:</b> Vasküler hücre adezyon molekülü-1 'Vascular cell adhesion molecule-1'</p> <p><b>vWF:</b> Von Willebrand faktör 'Von Willebrand factor'</p> <p><b>PDW:</b> Trombosit dağılım genişliği</p> <p><b>BUN:</b> Kan üre nitrojeni</p> <p><b>FV-FVa:</b> Faktör V- faktör Va</p> <p><b>ul:</b> Ünite litre</p>
--	--

## ŞEKİLLER

	Sayfa
<b>Şekil 1.</b> Endotelyumdan salınan vazoaktif mediyatörler. Endotel hücresi hem relaksasyona (sağda) hem de kontaksiyona ( solda) neden olan faktörler salgılar	16
<b>Şekil 2.</b> Karotis Kominis Arter’de intima media kalınlığının B mod ultrasonografik görüntüsü	20
<b>Şekil 3.</b> Trombosit agregasyonununa NO etkisi	21
<b>Şekil 4.</b> a) Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yeri b) Probuun sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter trasesi boyunca kıvrılmanın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak görüntünün alınışı	22
<b>Şekil 5.</b> Esansiyel hipertansiyon tanılı ve sağlıklı kontrol grubu olguların cinsiyet dağılımı (0: Sağlıklı kontrol grubu olguları 1: Esansiyel hipertansiyon tanılı olgular)	34

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> JNC VII Kan Basıncı Evreleri	4
<b>Tablo 2.</b> Beden Kitle İndeksi sınıflaması	30
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubu olgularına ait MPV, ABD, İMK’ları ölçüm değerleri ortalamaları ( P< 0. 05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)	35
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol grubu serum biyokimyasal parametreleri, TSH, hemoglobin ve trombosit değerleri	36
<b>Tablo 5.</b> Hasta ve kontrol grubu lipid profili ölçümleri	36
<b>Tablo 6.</b> Yaş, akıma bağlı dilatasyon (ABD), ortalama trombosit hacmi (MPV), beden kitle indeksi (BKİ), karotis intima media kalınlıkları (İMK-sağ ve İMK-sol)ve sigara arasındaki korelasyon ilişkisi.	37

## GİRİŞ VE AMAÇ

Endüstrileşmiş milletlerde karşılaşılan en büyük sağlık problemlerinden biri olan hipertansiyon; koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gelişimi ve bunlara bağlı ölümlere neden olan önemli bir risk faktördür. 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'nde yaklaşık 50 milyon, tüm dünyada ise 1 milyar kadar insanda hipertansiyon bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünyadaki 8 ölümden 1'i hipertansiyona bağlıdır (1,2).

Hipertansif hastaların %90-95'inde belirli bir neden yoktur. Bu hastalara ***birincil veya esansiyel hipertansiyon*** tanısı konur. Birincil hipertansiyonun ailesel yatkınlığı vardır ve bu durum genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Şişmanlık, alkol kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve tuz alımı gibi çevre faktörleri de olasılıkla rol oynamaktadır. İleri sürülen patofizyolojik mekanizmalar aşırı renal sodyum retansiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin fazlalığı, hiperinsülinemi ve vasküler endotelde değişimlerdir. Bu son mekanizma endotel kaynaklı damar genişletici maddelerin azalmasına (örn: nitrik oksit) veya endotel kaynaklı daraltıcı faktörlerdeki artışa (örn: endotelin) bağlıdır (1,2).

Hipertansiyon, sigara, obezite [Beden kitle indeksi(BKİ) $\geq 30$ ], fiziksel inaktivite, dislipidemi, diabetes mellitus, mikroalbuminüri, azalmış böbrek fonksiyonları [Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)  $< 60$  ml/dk], yaş (erkekler için  $> 55$ , kadınlar için  $> 65$ ), ailede prematür kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkekler  $< 55$  yaş, kadınlar  $< 65$  yaş) kardiyovasküler risk faktörleridir (1,2).

Kalpte; sol ventrikül hipertrofisi, angina, miyokard infarktüsü veya koroner revaskülarizasyon öyküsü, kalp yetmezliği, beyinde; inme veya geçici iskemik atak, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı, retinopati hedef organ hasarlarıdır (1, 2).

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır(3,4). Toplumun genelinde kardiyovasküler risk faktörlerini (hipertansiyon, hiperlkolestrolemi, sigara) kontrol altına almaya yönelik sayısız primer koruma çalışması yapılmıştır. Ancak tüm toplumu kapsayan primer koruma yaklaşımlarının çok pahalı ve sonuçlarının yetersiz olduğu da bilinen bir gerçektir (5). Semptomatik kişilerde sekonder koruma yaklaşımlarının (örn: asetil salisilik asit kullanımı) değerlendirildiği çalışmalarda kardiyovasküler olay sıklığının anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir (6).

Toplumda sağlıklı olarak görülen bireylerden yüksek riskli olanların tespiti önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu bireylerde primer korumanın mevcut risk durumuna göre yoğunlaştırılması en akılcı ve etkili yaklaşım gibi görünmektedir. Günümüzde kardiyovasküler olay gelişimi açısından orta-yüksek riskli bireylere primer koruma önerilmekle beraber bu hasta grubunun tanımlanmasında kullanılabilecek ideal bir yöntem henüz bulunabilmiş değildir. Geleneksel risk faktörlerine dayanılarak yapılan risk sınıflamalarının önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır (7). Bu nedenle orta-yüksek riskli bireylerin saptanmasında geleneksel risk sınıflamalarının kısıtlılıklarını aşabilecek, asemptomatik kişilerde ateroskerozu subklinik dönemde saptayabilecek noninvazif yöntemler üzerine yoğunlaşmıştır (8).

Endotel disfonksiyonu değerlendirmede doppler ultrasonografi (USG) yöntemi ilk defa Celermajer ve arkadaşları tarafından 1992 yılında uygulanmış, bu çalışmada ateroskerozu veya ateroskleroz için risk faktörü bulunan hasta grubu ile kontrol grubunun endotel fonksiyonu doppler USG ile değerlendirilmiştir. Uyguladıkları yöntemle akıma bağlı dilatasyon ve endotelden bağımsız dilatasyonu değerlendirmişlerdir.

Doppler USG ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği yöntem noninvazif ve kolayca tekrarlanabilen bir yöntemdir. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart kabul edilen intrakoronar değerlendirmelerle, doppler USG yönteminin sonuçları birbiriyle örtüşmektedir (9).

Karotis intima media kalınlığı (İMK) ölçümü noninvazif yöntemlerin içinde en çok kullanılanlardan biridir. Karotid İMK'nın kardiyovasküler risk faktörleri,

kardiyovasküler hastalıklar, koroner ve periferik arterlerdeki ateroskleroz ile yakın ilişkisi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (10-12).

Trombositler hipertansiyona bağlı ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (13, 14). Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, trombositlerin endotele adezyonudur (15, 16). Trombositler ve endotel hücreleri salgıladıkları birbiri ile ilişkili kemotaktik maddeler aracılığı ile de monositlerin ve T-lenfositlerin endotele adezyonunu artırırlar (17). Dolaşımdaki monositlerin ve T-lenfositlerin endotele adezyonu ve endotel hücrelerinin arasından geçerek intimaya ulaşmasını takiben monositler makrofajlara dönüşür (18). Makrofajların içinde lipidlerin birikmesi ile oluşan köpük hücreleri aterosklerozun tanımlanabilen en erken lezyonu olan yağlı çizgileri meydana getirir. Devam eden hücre birikimi ve proliferasyonu fibröz plak oluşumuna neden olur (19).

Akut koroner sendromlar aterosklerotik plakta rüptür, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve trombosit adezyon, aktivasyon ve agregasyonundan oluşan ortak patofizyolojik mekanizma ile meydana gelmektedir (15, 16, 20). Hipertansiyonda trombositlerin aktivasyon ve agregasyonu artmıştır (21). Trombosit aktivasyonundaki anormal durum, hipertansiyonda protrombotik duruma neden olmaktadır (22). Hipertansif hastalarda ortalama trombosit hacminin ve P-selektin,  $\beta$ -tromboglobulin ve trombosit faktör-4 (PF-4) gibi trombosit aktivasyon göstergelerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (22-24). Yüksek kan basıncı trombositlerde ve endotelde birtakım değişikliklere neden olmakta, anjiotensin II ve epinefrin gibi nöroendokrin faktörler de bu sürece katkıda bulunmaktadır.

Çalışmanın amacı, hipertansiyon hastalarında arttığı ileri sürülen ve ateroskleroz için risk faktörü kabul edilen MPV ile aterosklerozun göstergesi olan karotis İMK ve ABD'un karşılaştırmalı sonuçlarını değerlendirmektir. Esansiyel hipertansiyon hastalarında aterosklerozun önceden belirlenebilmesi, buna yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesini sağlayacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1.HİPERTANSİYON

#### 2.1.1.Tanım

Normalin üst sınırından fazla, milimetre civa olarak ifade edilen, kan basıncı olarak tariflenebilir. Onsekiz yaş ve üstündeki erişkinlerde sistolik kan basıncı(KB) için 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı için 90 mmHg üzeri hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyonun Önlenmesi, Belirlenmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Hakkındaki Ortak Ulusal Komitenin yedinci raporunda (JNC-VII) 119/79 değerlerini geçen kan basınçları ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki fark edilmiştir. Bu nedenle bu değerlerin üzerindeki kan basınçları normal olarak değerlendirilmemektedir (1).

#### 2.1.2.Evrelendirme

**Tablo 1.** JNC VII Kan Basıncı Evreleri

Evre	Sistolik KB (mmHg)	Diyastolik KB (mmHg)
Normal	< 120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	veya ≥ 100

120-139 arasındaki sistolik ve 80-89 arasındaki diyastolik 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 (1).

#### 2.1.3.Epidemiyoloji

Hipertansiyon genel popülasyonun %30’nu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 50 milyon hipertansiyon hastası bulunmaktadır. Tüm dünya çapında bu rakamın yirmi katı insan hipertansiftir (1).

Ülkemizde erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %31.8'dir (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) (3).

#### 2.1.4.Etiyoloji

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 sıralayabiliriz (25).

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 yarıysa, patofizyoloji hala belirsiz olmakla birlikte katkıda bulunan esas faktörler; klor alımı, kalsiyum alımı, genel bir hücre membran defektini, insulin direncini içerir.

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 arttırarak kalp debisini etkilediği gibi vazokonstriktör etki ile direkt olarak periferik direnci arttırmaktadır. Ayrıca sempatik uyarılar böbreklerden renin salgılanmasını da arttırarak etkili olmaktadır. Esansiyel hipertansiyonluların serebrospinal sıvılarındaki norepinefrin seviyeleri normal kan basıncı olanlara göre yüksek bulunmuştur(25).

Renin-Angiotensin Sistemi (RAS) humoral yolla kan basıncı düzenlenmesinde etkilidir. Renal arterlerde basınç düşmeleri juxtaglomeruler



aparatus'tan 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 konverting enzim etkisiyle Anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II kendisi güçlü bir vazokonstrüktör olduğu gibi adrenal korteksin zona glomeruloza tabakasında potent bir vazokonstrüktör olan Anjiotensin III ve aldosteron salgılanması artışına neden olur. Kan basıncı ve volüm artışı renal kan akımını arttırarak renin sekresyonunu azaltır ve kan basıncı dengesi korunur (25).

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 yada kaybına sebep olarak kan basıncını etkiler. Elektrolitler (öncelikle sodyum fazlalığı), su retansiyonuna, yanında hücre içi kalsiyum iyonunu da arttırarak sempatikomimetik aminlere olan vazokonstrüktör cevabın artmasına da sebep olur. Potasyum iyonu sodyumla antagonist etkide olup bazı hipertansiyonlularda potasyum verilmesinin kan basıncını düşürücü etkisi gösterilmiştir (25).

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. Magnezyum da 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 (25).

Alkil eter de renal medulladan salgılanmaktadır. Etkisini alfaadrenerjik aktiviteyi inhibisyon yoluyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Kallikrein- kinin sistemi: Kininler potent vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptirler. Çabuk inaktive olduklarından etkilerini daha çok lokal olarak göstermektedirler. Çeşitli etiyolojili hipertansiflerde yüksek veya düşük seviyelerde

olmak üzere ürener kallikrein değişiklikleri saptanması kallikrein-kinin sisteminin hipertansiyonla ilişkisini belirtmektedir.

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 düşünölmektedir. Tedavi görmemiş esansiyel hipertansiyonlularda normotansiflere göre iki ile sekiz kat arasında değişen miktarlarda daha yüksek atriyal natriüretik peptit seviyeleri görölmüştür. Kan volümü artmasıyla sağ atriyum geriliminin çoğalması atriyal natriüretik peptit salgılanmasını stimüle eder (25).

Arginin-vazopressin (AVP) antidiüretik etkisi yanında vasköler düz adelelerde direkt olarak direnci arttırarak da kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca indirekt olarak baroreseptör merkezi etkilediği düşünölmektedir. Renovasköler hipertansiyonluların plazma ve idrarında AVP seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Kan basıncını fizyolojik sınırlarda, vücudun gereksinimine göre regüle eden sistemlerin bir yada birkaçının düzenleyici etkisini yitirmesi ve yıllarla vasköler elastisitenin azalmasıyla kan basıncı yükselme eğilimi gösterir. Resesif geçiş gösteren genetik faktörlerin de etkin olduğu bu tür hipertansiyona esansiyel yada primer hipertansiyon denilir (25).

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 hipertansiyonların araştırılmasına gerek yoktur (26, 27).

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

Hastaların % 90-95'inde belirli bir neden yoktur. Birincil hipertansiyonun ailesel yatkınlığı vardır ve bu durum genetik faktörlerin önemli olduğunu düşöndürmektedir. Ancak, şişmanlık, alkol kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve tuz alımı gibi çevre faktörleri olasılıkla rol oynamaktadır. İleri sürölen patofizyolojik

mekanizmalar aşırı renal sodyum retansiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin 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 (2).

## **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. İnvasküler 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 yaratan diğer nedenler
2. Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik hipertansiyon)

### **2.1.5. 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.

### 2.1.6. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular

Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı yükselmesi uzunca bir süreç içinde gelişmişse hastanın hiç şikayeti olmayabilir, başka nedenlerle yapılan muayenede saptanabilir. Eğer varsa 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, epistaksisler 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, dalgınlık, 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 (2).

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.

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 evrelendirmesine 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 (2).

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

Hipertansiyonda kalbi en çok etkileyen sol ventrikül duvar geriliminin artmasıdır. Duvar geriliminin artması yapısal, biyosimik ve fizyolojik değişikliklere sebep olur. Bunlara hipertansiyonun ateroskleroza hızlandırması süreci de eklenince kardiyak komplikasyonlar gelişir. Sol ventriküldeki değişiklikleri en erken olarak kardiyak eko ile saptayabiliriz. Çalışmalar sol ventrikül kitlesinin artmasının, gelişecek komplikasyonların öncüsü olduğunu göstermektedir. Framingham ve Monitoba çalışmalarına göre sol ventrikül kitlesinin artması ile hipertansiyonda kardiyak komplikasyonların gelişme oranı hızla artmaktadır.

Hipertansiyonda kardiyovasküler risk belirlemesi

### **Kardiyovasküler risk faktörleri**

Major faktörler

- Yaş: Erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşını aşmış olmak
- Sigara
- Hiperkolesterolemi (total kolesterol > 240 mg/dl veya LDL -kolesterol > 160 mg/dl)
- Diabetes Mellitus
- Serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalıklara ilişkin aile anamnezi (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın üstünde)

Minor faktörler

- Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşını aşmış olmak
- İlimli hiperkolesterolemi (total kolesterol >200 mg/dl veya LDL-kolesterol >130 mg/dl)
- Düşük HDL-kolesterol (< 35 mg/dl)
- Hipertrigliseridemi (> 200 mg/dl)
- Şişmanlık
- Azalmış glukoz toleransı
- Sedanter yaşam tarzı

Erişkinlerde yapılan araştırmalara göre normotansiflerde sol ventrikül kitlesinin vücut yüzeyine oranı kişilerin ancak %3.6'sında normalin üst sınırı kabul edilen 120 g/m<sup>2</sup>'yi geçmekteyken, hipertansiflerde bu rakam %42'ye ulaşmaktadır. Beş senelik izlemde kardiyak komplikasyon gelişmesinin yıllık oranı hipertrofi

saptanmayanlarda %1.4 iken sol ventrikül hipertrofisi saptananlarda %4.6'yı bulmaktadır.

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 (25, 28).

### **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

### **2.2.ATEROSKLEROZ**

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri 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 lümeneye doğru ilerlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Myokard infarktüsü, inme, gangren ve ekstremitelerde fonksiyon kaybı gibi hastalıkların birinci derece nedenidir (19).

Batı dünyasında ölümlerin yarısından fazlasında 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 aterosklerozu beyin enfarktüsünün en büyük sebebidir. Ateroskleroz

barsak ve alt ekstremite iskemisine sebep olur. Ayrıca abdominal aort anevrizmasının en büyük sebebidir. Ateroskleroz çocukluk çağında başlar ve daha sonraki dekadlarda yavaşça ilerlemeye devam eder.

### **2.2.1. Ateroskleroz risk faktörleri:**

**Yaş:** Yaş dominant faktördür. Aterosklerozisin erken lezyonları çocukluk çağında görülmesine rağmen, asıl hastalık insidansı her dekad artmaya devam eder. Altmış yaşındaki miyokard enfarktüsü insidansı 40 yaşındaki beş katından fazladır (29).

**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.

**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.

**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 (30).

**Fibrinojen:** Trombusun yapısını oluşturan fibrin proteininin 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 (31).

**C-Reaktif Protein:** Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile ateroskleroz başlangıcında ve gelişmesinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (32). Yüksek duyarlılıklı CRP de kardiyovasküler hastalık öngörüsünde kullanılabilecek bir inflamasyon göstergesi olarak çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (33).

**Lipoprotein (a):** Yeni risk faktörlerindedir. Lipoprotein (a)'nın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmektedir (4). Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogeneizde kolesterol uptake'ı yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (34).

**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 (35).

**Sonradan kazanılan 4 risk faktörü** vardır. Bunlar kazanılmış hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet'tir.

Hiperlipidemi'nin aterosklerozis için majör risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Kanıtların çoğu risk faktörü olarak spesifik olarak hiperkolesterolemiyi göstermektedir. Ancak hipertrigliseridemi de aterosklerozis'de rol oynayabilir.

Hipertansiyon, aterosklerozis için tüm yaşlarda majör risk faktörüdür. Belkide 45 yaşından sonra hiperkolesterolemiden daha önemli bir faktör olabilir. Diastolik kan basıncı, sistolik kan basıncından daha önemlidir.

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 hiperurisemia ve oral kontraseptif kullanımıdır (36).

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

Kesin ve belirli bir etiolojisi olmamakla birlikte çeşitli faktörlerin ateroskleroz etiolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında enfeksiyon



ajanları (Chlamydia pneumoniae gibi), genetik herediter özellikler (homosistinemi, ACE genotipi gibi), hipertansiyon, diabetes 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 başlamasındaysa plazma bileşimindeki bozukluklar, trombosit, lenfosit ve monositlerle endotel hücreleri arasındaki on yıllarca sürebilen etkileşimlerin baş rolde olduğu bilinmektedir. 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 (19, 20).

Aterosklerotik süreçte çeşitli nedenler, lökosit ve düz kas hücrelerinin subendotelyal alana gelerek çeşitli sitokinler ve mitojenlerin (PDGF = trombosit kökenli büyüme faktörü, gibi) etkisi altında proliferasyonuna yol açmaktadır (Büyüme faktörleri de denen bu faktörlerde uygunsuz bir artış ve salınım olduğu bildirilmiştir.). 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. 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 çatlama, kronik inflamatuvar bir olaydır (18, 19).

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: Düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin proliferasyonu, elastik fibriller, kollajen ve proteoglikanlardan oluşan konnektif doku matriksinin düz kas sentezi ve 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 ( 18, 19).

Başlıca komplikasyonlar; trombus 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.

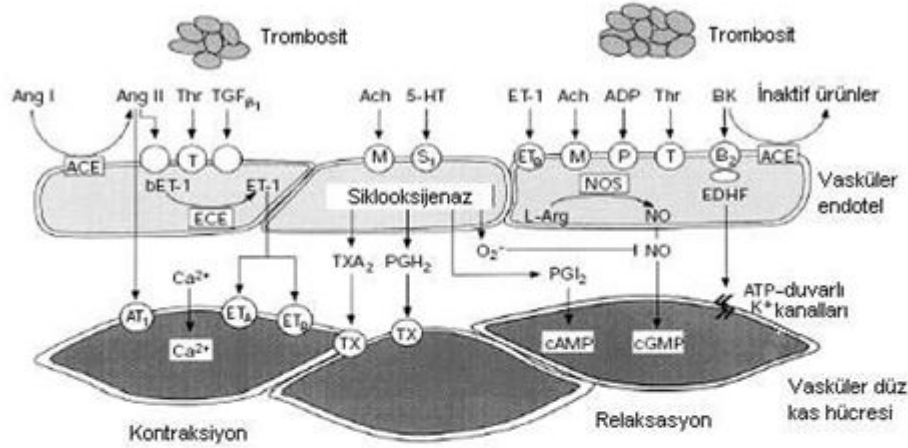
#### **Aterosklerozun oluşumunda geçerli olan teoriler:**

- 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 aterosklerozu anlamakta ve tedavisinde henüz katedilmesi gereken çok uzun bir yolumuzun olduğu açıkça görülmektedir.

### **2.3.ENDOTEL**

Damar duvarı ile dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir (37).



Şekil 1. Endotelyumdan salınan vazoaktif mediyatörler. Endotel hücresi hem relaksasyona (sağda) hem de kontraksiyona (solda) neden olan faktörler salgılar.

Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir.

### 2.3.1. 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

### 2.4. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Ateroskleroz ilk aşamada endotel fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (19).

Endotel vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik- protrombotik, vazorelaksan-vazokonstrüktör, büyüme-inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuar-proinflamatuar 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. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (38).

#### **2.4.1.Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu**

Esansiyel hipertansiyon artmış periferik vasküler direnç ve kan basıncının yükselmesiyle karakterizedir. Esansiyel hipertansiyona neden olan mekanizmalar halen iyi anlaşılmış değildir. Kuvvetli vazokonstrüktör ve pressör özellikler nedeniyle Endotelin-1 hipertansiyonda cazip bir araştırma hedefi olmuştur. Mitojeniktir, kalp ve damar hipertrofisine neden olabilir. Normal böbrek fonksiyonlu hipertansif hastalarda yapılan çalışmalar aynı özelliklere sahip normotansif hastalarinkine benzer endotelin-1 konsantrasyonları göstermiştir (39).

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotelin'e yanıt olarak vazokonstriksiyonun artıp artmadığını araştırmak için aynı özelliklere sahip normotansif kontrol gruplarıyla karşılaştırılmış. Bu çalışmalar esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotelin-1' e karşı artmış bir venokonstrüksiyon olduğunu göstermiştir (40).

Hipertansiyon hem endotel hem de damar düz kasının disfonksiyonuyla karakterizedir. Kronik hipertansiyonda arterlerde endotele bağımlı relaksasyonlar değişmiştir. Endotel fonksiyonundaki bu değişiklikler hipertansif damarların tonusunda artışa yol açar. Hipertansiyonda endotele bağımlı cevaplardaki değişikliklerin değişmiş endotelial ve damar düz kas hücre fonksiyonu meydana getirmesi olasıdır (41).

Hipertansiyonda endotelin'in rolüne dair yeni bir hipotez ileri sürülmüştür. Hipertansiyona bağlı kayma gerilimi (shear stres) ( kan akımının damara yaptığı mekanik kuvvet) endoteli hasara uğratabilir. Kayma gerilimi endotelin (vazokonstrüktör) ve daha az olarak NO (relaksasyon) salınımına yol açar. Hipertansiyonun hayvan modellerinde olasılıkla sentez yapımındaki bir bozukluğa bağlı olarak NO yapımı bozulduğu ve endotel bağımlı relaksasyon azaldığı ortaya konmuştur. İnsanlarda esansiyel hipertansiyonda asetilkolin ve metakolin'e körelmiş önkol vasküler cevapları mevcuttur.

## 2.5. ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Aterosklerozun belirtiler başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, belirtisiz vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için yöntemler geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel işlev bozukluğunun aterosklerozda erken bulgu olduğunun düşünülmesi, endotel işlev bozukluğu tanısı için endotele bağlı gevşemenin veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (42).

İdeal olarak endotel işlevini tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel işlev bozukluğu tek şekilde karşılaşılan bir olay olmadığı için, aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte çalışmalar endotel işlevinin dolaşan belirteçleri ve NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler üzerine yoğunlaşmıştır (43).

### 2.5.1. Endotel Fonksiyonunun Dolaşımdaki Belirteçleri

Dolaşımdaki bazı belirteçlerin ölçülmesi endotel işlev bozukluğu hakkında fikir verebilir. Bu belirteçlerden bazıları şunlardır.

- Asimetrik dimetilarjinin
- Endotelin-1
- Von Willebrand faktörü
- Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)
- Adezyon molekülleri (Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır (44).
- NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler,
- İnvazif koroner testler,
- İnvazif ön kol pletismografi yöntemi,
- Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi ile de endotel disfonksiyonu saptanmaktadır.

## 2.6. ENDOTEL DİSFONKSİYONU DEĞERLENDİRMEDE DOPPLER ULTRASONOGRAFİ YÖNTEMİ

Orta-yüksek riskli bireylerin saptanmasında geleneksel risk sınıflamalarının kısıtlılıklarını aşabilecek, asemptomatik kişilerde ateroskerozu subklinik dönemde saptayabilecek noninvazif yöntemler üzerine yoğunlaşmıştır (8).

Doppler USG ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği yöntem noninvazif ve kolayca tekrarlanabilen bir yöntemdir. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede altın standart kabul edilen intrakoroner değerlendirmelerle doppler USG yönteminin sonuçları birbiriyle örtüşmektedir (9).

### 2.6.1. Karotid arter İMK ölçülmesi

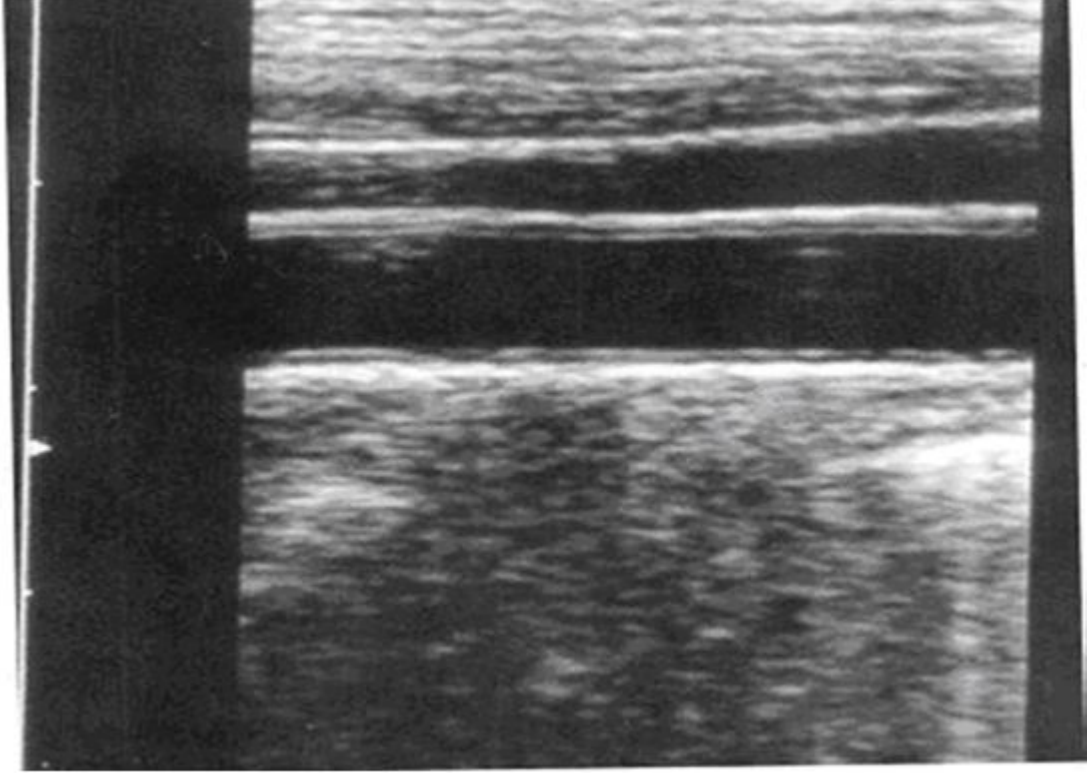
Bizim de çalışmamızda kullanacağımız karotis İMK ölçümü noninvazif yöntemlerin içinde en çok kullanılanlardan biridir. Karotid İMK'nın kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıklar, koroner ve periferik arterlerdeki ateroskleroz ile yakın ilişkisi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (10-12).

**Teknik:** Karotid arter incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve kafa incelenen tarafın tersine çevrili durumda olmalıdır. İnceleme sırasında 10 MHz'lik prob kullanılırken hastanın vücut yapısına göre ve ultrason makinesinin teknik özelliklerine bağlı olarak 3 MHz veya 7 MHz'lik proplar kullanılabilir. Gri skala inceleme transvers projeksiyonda başlar. İnceleme supraklavikular çentikten mandibular açığa kadar tüm servikal karotid arteri kapsar. Eğer transvers ultrasonda oklüzyon saptanırsa, oklüzyonun yüzdesi gri skala incelemede hesaplanabilir (45).

Gri-skala ultrasonografi ile damar duvar kalınlığı hesaplanabilir.

**Damar duvar kalınlığı:** Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lumenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan media adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir (46). Bu uzaklığın 0.9 mm'den kalın olması anormal kabul edilir. Bu kalınlığın artması aterosklerotik hastalıkların en erken göstergelerinden birisidir.

İMK kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İntima-media kalınlığının artışı veya fokal plak oluşumu asemptomatik hastalarda kardiovasküler semptom gelişme riskini artırır (47).



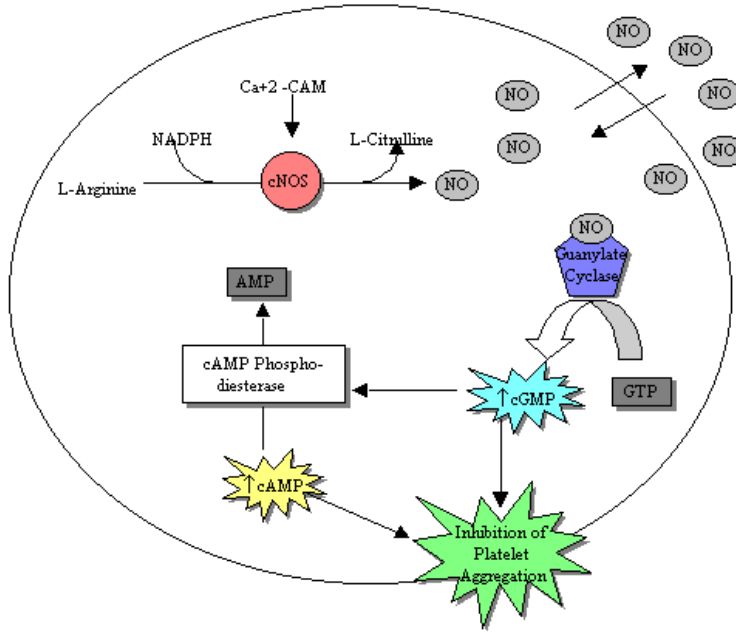
Şekil 2. Karotis Komünis Arter’de intima media kalınlığının B mod ultrasonografik görüntüsü

### 2.6.2. Akıma Bağlı Dilatasyon

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede doppler USG yöntemi ilk defa Celermajer ve arkadaşları tarafından 1992 yılında uygulanmıştır. Bu çalışmada aterosklerozu veya ateroskleroz için risk faktörü bulunan hasta grubu ile kontrol grubunun endotel fonksiyonu doppler USG ile değerlendirilmiştir. Bu yöntemde femoral arter veya brakial arter üzerinde havalı turnike 300 mmHg’ya kadar şişirilip 4,5 dk tutulduktan ve aniden havalı turnikenin basıncı sıfırlandırdıktan sonra işlemin başında ölçülen arterlerin çapları 45-60. sn arası tekrar ölçülmüştür. İşlemin başında ölçülen arter çapı ve havalı turnikenin aniden basıncının sıfırlandıktan sonra kan akımına bağlı olarak genişleyen arterin çapındaki fark yüzde olarak ifade edilip akıma bağlı dilatasyon olarak tanımlanmıştır. Aynı işlem sonrasında 400 mikrogram gliseril trinitrit (GTN) verilerek 3-4 dk sonrasında arterin çapı tekrar

değerlendirilmiş, aradaki fark yüzde olarak ifade edilerek endotelden bağımsız dilatasyon olarak tanımlanmıştır.

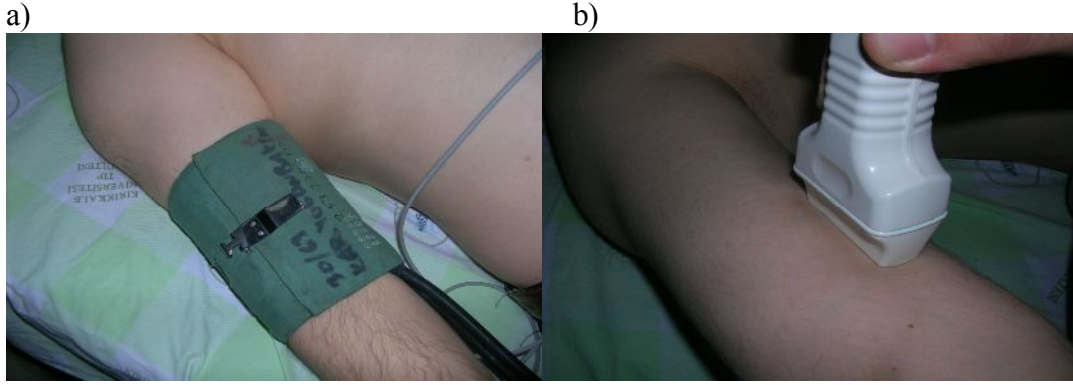
Nitrik oksit (NO) akıma bağlı dilatasyondan sorumlu moleküldür. Birçok kan damarı akıma bağlı olarak daha doğru ifadeyle kayma gerilimine bağlı olarak genişlemektedir. Endotel hücrelerinin zarlarında özel iyon kanalları bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi potasyum kanallarıdır. Kayma gerilimi bağlı olarak potasyum kanalları açılmakta, endotel hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olmaktadır. Hiperpolarizasyona uğrayan endotelde hücre içine kalsiyum girişi olmakta, bu da eNOS'u aktive ederek NO sentezi gerçekleşmektedir. Dolayısıyla akıma bağlı dilatasyon endotele bağlı dilatasyon olarak, GTN'ye bağlı dilatasyon ise endotelden bağımsız dilatasyon olarak ifade edilmektedir (9).



Şekil 3. Trombosit agregasyonuna NO etkisi

Akıma Bağlı Dilatasyon (ABD) (%) =  $\frac{\text{Arter Çap Değişikliği}}{\text{Bazal Arter Çapı}} \times 100$  formülü ile hesaplanır (67). Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür.





**Şekil 4.**

a) Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yeri

b) Probun sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter trasesi boyunca kıvrılmanın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak görüntünün alınışı.

ABD damar çapı ile ters orantılıdır. ABD'ü değerlendirdikten sonra Endotelden Bağımsız Diatasyonu (EBD)'ü değerlendirmek için nitrogliserin kullanılır. Nitrogliserin verilmeden önce bazal ve verildikten 5 dakika sonra hiperemi görüntüleri alınır (48). Nitrogliserin brakiyal arteri yaklaşık olarak %20 genişletir (49).

Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan kayma gerilimine cevap olarak brakiyal arterde oluşan genişleme asıl olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial işlevin invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir (50). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir (42). Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Belirtisiz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve test süresinin nispeten uzunca sürmesidir.

## **2.7.ENDOTEL FONKSİYONUNU İYİLEŞTİRİCİ ÖNLEMLER**

Endotel disfonksiyonunun, vasküler hastalıkların patogenezindeki rolü anlaşıldıkça vasküler endotel de önemli bir terapötik hedef durumuna gelmiştir.

Endotel fonksiyonunu iyilestirebilecek önlemler :

- a. Yasam tarzının değistirilmesi
- b. Statinler
- c. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibisyonu ve anjiyotensin-1 reseptör blokağı
- d. HDL-kolesterolü artıcı önlemler
- e. Acyl-KoA: kolesterol acyltransferaz inhibisyonu

## 2.8. TROMBOSİT

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagölasyonda esansiyel bir rol oynar. Normalde  $7.06 \pm 4.85 \mu\text{m}^3$  hacminde,  $3.6 \pm 0.7 \mu\text{m}$  çapında ve  $0.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$  kalınlıktadır. trombosit boyutları kişiden kişiyeye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük trombositlere rastlanabilir.

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. B-tromboglobülin ve PF-4, yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. vWF, periferel zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır.  $\alpha$ -granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, PDGF, glikoprotein IIb/IIIa,  $\beta$ -amiloid protein prekürsörü, faktör V(FV), multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, TGF- $\beta_1$  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 granülofizinin içerir.

Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda  $\beta$ -heksozaminidaz ve  $\beta$ -gliserofosfataz da dahil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal membran glikoprotein (LIMPCD63) 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 peroksinin yıkımında rol alan katalaz bulunur (51).

Son yıllarda MPV trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (52, 53). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda MPV artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda MPV'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır. Koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, unstable angina pectoris, renal arter stenozu, akut iskemik inme ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, hiperfonksiyonel trombositlerle ve trombomegali ile ilişkilidir. Trombosit hacmi sadece aterosklerozda değil, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obesite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (52-55) Ayrıca artmış MPV akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası kötü prognoz ve balon angioplasti sonrası restenozun habercisidir (53).

Otomatik kan sayım cihazlarının rutin laboratuarlara daha fazla girmesiyle trombositlerle ilgili parametrelerin kullanımı artmıştır. Trombosit sayısı, MPV, plateletkrit, trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi parametrelerin kullanılmaya başlamasıyla trombosit fonksiyonları daha iyi değerlendirilmeye başlamıştır. MPV trombositlerin boyutlarını belirler ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir belirteçidir. 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 .

Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri trombosit büyüklüğüne bağlıdır (17). Büyük trombositler metabolik olarak daha aktif, küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkın, hemostazın sağlanmasında daha etkilidir (13, 16, 52)

Büyük trombositler daha fazla alfa granüller ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerir (13, 53). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması daha fazla

miktarda tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (21). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış TxA<sub>2</sub> sentezi, artmış serotonin, PF-4 ve  $\beta$ -tromboglobülin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri, glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir (53, 56). Daha büyük trombositlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı daha fazla aktivasyon ve artmış trombus gelişme riskini gösterir (52). Agregasyon yapıcı uyarılara daha duyarlıdır (13). Braun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada periferik arter hastalığı olanlarda ADP ile uyarılan trombosit aktivasyonunun arttığı ve daha az ADP tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir (57). 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 A<sub>2</sub>'yi aktive ederek araşidonik asitten tromboksan A<sub>2</sub> oluşturur ve MPV'yi artırır (52).

Pathansali ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda megakaryosit-trombosit hemostatik aksında protrombotik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Trombosit sayısı, glikoprotein IIIa ekspresyonu ve megakaryosit ploidisinde artış saptamışlardır (14).

Diabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54).

Kardiovasküler hastalıklarda MPV'nin artmasının nedeni tartışmalıdır. Trombosit aktivasyonuna arter duvarında hasar, dolaşımda bulunan trombosit aktivasyon uyarıcıları ve genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir (55). Trombositler megakaryosit-trombosit hemostatik aksı ile megakaryositlerden oluşur. Trombosit üretimi trombopoietin başta olmak üzere çeşitli maddeler tarafından kontrol edilmekte ve çeşitli sitokinler de bunu düzenlemektedir. Aterosklerozda kemik iliğinde aktif megakaryosit varlığının dolaşımdaki interlökin-6 (IL-6) düzeyinde artış ile korele olduğu gösterilmiştir (58). Trombositlerin çekirdeksiz ve çok az protein sentez kapasitesine sahip hücreler olması nedeni ile trombosit değişikliklerinin kısmen de olsa kemik iliğindeki megakaryositlerden kaynaklandığı

ve daha büyük trombositlerin aktif megakaryositlerden üretildiği düşünülmektedir. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığında megakaryosit değişiklikleri ve bununla ilişkili olarak trombosit aktivitesinde artış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14, 58). Başka bir çalışmada da kolesterolle beslenen domuzlarda megakaryosit protein içeriği, kolesterol/fosfolipid oranı, kolesterol ester/serbest kolesterol oranı artarken, kolesterol/protein oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç trombosit kolesterol içeriğinin megakaryositlerden itibaren trombopoez boyunca belirlendiğini düşündürmektedir (14).

Daha yüksek ploidi megakaryositlerden daha aktif trombositler oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyonda ve hiperkolesterolemide megakaryosit ploidisinin arttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemideki artmış megakaryosit ploidisinden çeşitli mekanizmalar sorumludur. Birincisi artmış kan kolesterolü kemik iliği aktivitesini değiştiriyor olabilir. Kolesterol ile beslenen hayvanlarda megakaryositlerde sadece kolesterol ve protein içeriğinde değil ploide de artış olmaktadır. İkincisi hiperkolesterolemi artmış trombosit tüketimi ve azalmış trombosit ömrü ile ilişkilidir. Buna cevap olarak megakaryositler -trombositopenide olduğu gibi- daha yüksek ploidi hale gelir ve geniş ve daha aktif trombositler oluşturur. Trombosit turnoverının artışı, hemostatik olarak daha aktif olan trombositlerin oluşumuna neden olur (14, 59). Aterosklerotik ve daralmış arterdeki türbülant akıma bağlı meydana gelen kayma gerilimi de trombosit aktivasyonuna neden olmaktadır. Ancak aterosklerotik plak olmadan da trombositler aktive olabilmektedir. Akut koroner sendromlarda MPV'deki artış, trombositleri artmış kullanımına veya artmış katekolaminler nedeni ile dalaktan daha büyük trombositlerin salınımına bağlı olabilir (60).

## **2.9. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ**

Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi ortalama

trombosit hacminin klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda geçen trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP) olduğu gibi trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun geçen trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi'nin kanama epizodlarına yatkınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (61). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (62).

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (62). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında MPV ve PDW önem taşır (62, 63). Radyoizotop alışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir.

Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkidiğini dşndrmektedir (62). Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir.

Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda MPV yüksekliliği düşük ya da sınırdaki trombosit sayısı ile birlikte dir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise MPV normalden küçük olmaktadır (62).

### **2.9.1.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 (64).

Atlı ve ark.'nın lenfosit alt grupları ve sigara içimini değerlendirdikleri çalışmalarında trombosit sayısı açısından gruplar incelendiğinde sedanter ve sigara içmeyen grupta içen ve egzersiz yapan gruplara göre trombosit sayısı anlamlı şekilde düşük bulunmuştur(65).

Nikotin sigara dumanının majör komponentidir ve anjiyogenezde önemli rol oynamaktadır. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada nikotinin intimal proliferasyon ve kalınlığı artırdığını saptamışlar (66).

Sigara içilmesi ateroskleroz için risk faktörleri taşıyan yaşlı hastalarda MPV'ni artırmaktadır.

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

Kario ve ark. aterosklerotik risk faktörleri olan ve olmayan, sigara kullanan ve kullanmayan 142 erişkin alarak sigaranın arteriyel hastalıklarda MPV üzerine etkilerini araştırmışlardır. Ateroskleroza olan sigara içenlerde MPV en yüksekken, ateroskleroza olmayan sigara içenlerde de MPV anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV belirgin olarak azalmıştır (67).

Trombosit aktivasyon belirteci olan MPV aterotrombozis için yeni ortaya çıkan bir risk göstergesidir. Trombosit aktivitesinin artması glukoz tolerans bozukluğunda kardiyovasküler hastalık riskinin artışına katkıda bulunur (68).

Koroner arter hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda MPV'nin artmış olduğu belirtilmektedir. Martin ve ark. , 1716 miyokard infarktüsü geçirmiş hastada MPV ölçmüş, 2 yıl sonra bu hastalar değerlendirildiğinde tekrar 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 içimi, fibrinojen düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olmadığı gösterilmiştir (69).

### **2.9.3. Metabolik Sendrom ve MPV**

Metabolik sendrom komponentleri ile MPV ilişkisini Doğru ve ark. incelemiştir. Bu çalışmada, 868 erişkin olgu (yaş ortalaması:45) alınmış ve MPV ile bir ilişkiye rastlanmamıştır (70).

### **2.10. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KLİNİK KULLANIMI**

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler, trombositozlar, konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları , splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs , kronik venöz yetmezlik, gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (62).



## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi :

Bu çalışma Haziran 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalları bünyesinde yapılmıştır. İç hastalıkları, nefroloji ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 18-80 yaşları arasında, yeni esansiyel hipertansiyon tanısı alan ve ilaç kullanmayan 50 yetişkin birey [15'i erkek(%30 ) 35'i kadın(%70)] çalışmaya alındı. Onyedisi erkek(%34) 33'ü kadın(%66) toplam 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların çalışmaya kendi rızaları ile katıldıklarını belirten izin belgesi alındı.

Hipertansiyon dışında bilinen aterosklerotik hastalığı ( geçirilmiş akut koroner sendrom, koroner arter bypass greft operasyonu, perkütan transluminal koroner angioplasti, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, renal arter stenozu), kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, aritmi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı (hipertiroidi veya hipotiroidi) ve kronik infeksiyon gibi hastalıkları olanlar, gebeler, son 24 saat içinde alkol alanlar, antihipertansif ilaç ve/veya kardiovasküler sisteme etkili diğer ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Demografik özellikleri kaydedildi. Tüm olguların 12 derivasyonlu EKG'si çekildi. Vücut ağırlığı (VA) ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) aşağıdaki yöntemle göre hesaplandı:

$$BKİ = VA(kg) / Boy^2 (m)$$

**Tablo 2.** Beden Kitle İndeksi sınıflaması

<18.5	ZAYIF
18.5-24.9	NORMAL(SAĞLIKLI)
25.0-29.9	FAZLA KİLOLU
30.0-39.9	OBEZ
≥40	MORBİD OBEZ

Her olgunun kan basıncı 10 dakika istirahatten sonra sfigmomanometre ile üçer defa ölçülüp ortalaması alındı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg, diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan bireyler hipertansif olarak kabul edildi.

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

Tam kan sayımı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter HMX cihazı ile yapıldı. Oniki saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Olympus 17V 600 cihazı kitleriyle açlık kan glukozu, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, , kalsiyum ve fosfor ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerden LDL kolesterol değeri Friedewal formülüne göre hesaplandı:

$LDL\text{-kolesterol} = Total\ kolesterol - (trigliserid/5 + HDL\text{-kolesterol})$

Trigliserid değeri >200 mg/dl ve/veya LDL kolesterol düzeyi > 160 mg/dl olan olgular hiperlipidemik olarak kabul edildi.

Bireylerin TSH ölçümü Roche Modular E 170 cihazı kitleriyle değerlendirildi.

### **3.3. Endotel Fonksiyonunun Ultrasonografik Değerlendirilmesi :**

Her olguya General Electric Vivid S5 Eko Cihazı ve 12L Prob ile karotid arter doppler USG'si yapıldı. Karotid arter incelemesi; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve kafa incelenen tarafın tersine çevrili durumda uygulandı. Gri skala inceleme ile bilateral karotid arterler transvers planda ve longitudinal planda taranıp, plak varlığı araştırıldı. Gri skala incelemede bilateral en kalın yerinde intima media kalınlığı (İMK) USG cihazının programı aracılığıyla ölçüldü. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu'na göre İMK kalınlığının 0.9 mm'nin üzerinde olması ve/veya plak varlığı ateroskleroz olarak kabul edildi.

General Electric Vivid S5 Eko Cihazı ve 12L Prob kullanılarak tüm olgulara akıma bağlı dilatasyon (ABD) , brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. İşlem 12 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve tetkik öncesi 10 dk istirahat ettirilerek yapıldı. Olgulardan testten önceki 24 saat içerisinde

alkollü veya kafeinli içecekleri içmemeleri istendi. ABD ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak öncelikle doppler kayıtları alındı.

Daha sonra lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG moniterizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden longitudinal planda 60 saniye sonrasında doppler ölçümleri alındı ve cihazın otomatik ölçüm sistemi ile ölçülerek kaydedildi. Doppler ölçümünün hemen ardından birinci dakikada tekrar 2D görüntüleri alındı. 2D görüntülerinden üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Akım Bağımlı Dilatasyon Yanıtı=ABDY) olarak kaydedildi. ABD bazal damar çapına (BÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi.

ABD,

$ABD\% = [(ABDY - BÇ) / BÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı ile ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel Analizler :**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra; niceliksel verilerin ve normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Ortalama trombosit hacmi

ile değişkenler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

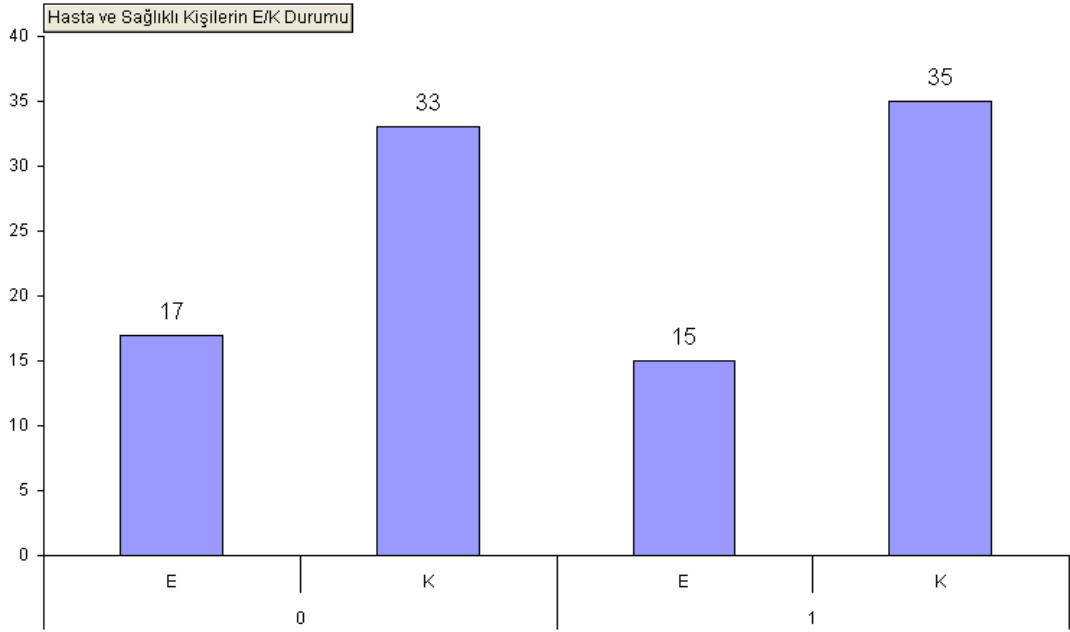
### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışmanın projelendirilmesi aşamasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 03.06.2009 tarihinde 2009 / 108 numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

### Demografik özellikler

Çalışmaya alınan 100 olgunun 50'si esansiyel hipertansiyon 50'si kontrol grubu olgusuydu. Hasta grupta 15 erkek (%30) 35 kadın (%70), kontrol grubunda 17 erkek (%34) 33 kadın (%66) olgu vardı. Cinsiyet dağılımı şekil 5'te gösterilmektedir.



**Şekil 5.** Esansiyel hipertansiyon tanılı ve sağlıklı kontrol grubu olguların cinsiyet dağılımı  
0: Sağlıklı kontrol grubu olguları 1: Esansiyel hipertansiyon tanılı olgular

Olguların yaş dağılımı değerlendirildiğinde ortalama yaş  $45.94 \pm 9.048$  olarak gözlemlendi. Kontrol grubunda ortalama yaş  $44.86 \pm 7.88$ , hasta grupta ortalama yaş  $47,02 \pm 10,04$  olarak bulundu.

Olguların BKİ ortalaması  $30.56 \pm 6.60$  tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama BKİ  $29.31 \pm 7.21$ , hasta grupta ortalama BKİ  $31.79 \pm 5.72$  olarak bulundu.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ )

Hasta ve sağlıklı grubun sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı( $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubu olgularına ait MPV, ABD, İMK'ları ölçüm değerleri ortalamaları  $P< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

	Hasta Grup(n=50)	Kontrol Grubu(n=50)	p değeri
	Ort± SD	Ort± SD	
MPV	8.54±0.83	8.56±1.04	$p> 0.05$
ABD	12.55±9.29	12.27±10.20	$p> 0.05$
İMK-Sağ	0.55±0.13	0.52±0.10	$p> 0.05$
İMK-Sol	0.56±0.14	0.53±0.11	$p> 0.05$

Hasta grubunda MPV ortalaması 8.54±0.83 iken kontrol grubun MPV ortalaması 8.56±1.04 olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

Hasta grubundaki ABD ortalaması 12.55±9.29, kontrol grubundaki ABD ortalaması 12.27±10.20 olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların ABD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların İMK-sağ ve İMK- sol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun İMK-sağ ortalaması 0.55±0.13 , kontrol grubunun İMK-sağ ortalaması 0.52±0.10 olarak saptandı. Hasta grubunun İMK-sol ortalaması 0.56±0.14 , kontrol grubunun İMK-sol ortalaması 0.53±0.11 olarak saptandı.

Hasta ve kontrol grubu serum biyokimyasal parametreleri, TSH, hemoglobin ve trombosit değerleri Tablo 4’de gsterilmiştir.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubu serum biyokimyasal parametreleri, TSH, hemoglobin ve trombosit değerleri

Biyokimyasal parametre	Hasta Grup(n=50)	Kontrol Grubu(n=50)	Referans aralığı	P değeri
	Ort± SD	Ort± SD		
Ca	9.45±0.37	9.47±0.44	8.8-10.9 mg/dl	p> 0. 05
BUN	27.76±7.80	25.50±8.06	10-50 mg/dl	p> 0. 05
Kreatinin	0.87±0.15	0.81±0.15	0.50-1.20 mg/dl	p> 0. 05
TSH	2.09±0.85	1.80±0.86	0.2 – 4.2 IU/l	p> 0. 05
Hemoglobin	13.57±1.49	13.52±1.97	10 – 18 gr/dl	p> 0. 05
Trombosit	267020±75467.92	250880±74084.24	150 –500 10 <sup>9</sup> / U1	p> 0. 05

Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların biyokimyasal parametreleri, TSH, hemoglobin ve trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Çalışmaya alınan olguların lipid profili Tablo 5’de gsterilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubu lipid profili ölçümleri

	Hasta Grup(n=50)	Kontrol Grubu(n=50)	Referans aralığı mg/dl	P değeri
	Ort± SD	Ort± SD		
Total Kolesterol	197.46±27.88	183.78±28.46	110 - 200	p> 0. 05
HDL	53.68±13.67	51.86±13.17	35 - 85	p> 0. 05
LDL	113.70±22.55	105.20±29.92	100 - 160	p> 0. 05
Trigliserid	133.34±41.10	121.16±41.10	50 - 200	p> 0. 05

Her iki grubun lipid değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı(p>0.05).

**Tablo 6.** Yaş, akıma bağlı dilatasyon (ABD), ortalama trombosit hacmi(MPV), beden kitle indeksi (BKİ), karotis intima media kalınlıkları (İMİK-sağ ve İMİK-sol)ve sigara arasındaki korelasyon ilişkisi.

	YAŞ	ABD	MPV	BKİ	İMİK-Sağ	İMİK-Sol	SİGARA
YAŞ		r:-0,061 p: 0,549	r:-0,150 p: 0,137	r: 0,024 p:0,814	<b>r:0,386(**)</b> <b>p:0,000</b>	<b>r:0,336(**)</b> <b>p:0,001</b>	r:0,060 p:0,555
ABD	r:-0,061 p:0,549		r: -0,149 p: 0,139	r: 0,051 p:0,617	r: -0,079 p: 0,432	r: -,095 p: ,347	r: 0,055 p:0,585
MPV	r:-0,150 p:0,137	r:-0,149 p: 0,139		r:0,006 p:0,951	r:0,018 p:0,863	r:0,034 p:0,735	r:-0,067 p:0,508
BKİ	r:0,024 p:0,814	r:0,051 p:0,617	r:0,006 p:0,951		r:0,100 p:0,321	r:0,058 p:0,563	r:-0,166 p:0,099
İMİK-Sağ	<b>r:0,386(**)</b> <b>p:0,000</b>	r:-0,079 p:0,432	r:0,018 p0,863	r:0,100 p:0,321		<b>r:0,644(**)</b> <b>p:0,000</b>	r:0,087 p:0,388
İMİK-Sol	<b>r:,336(**)</b> <b>p:0,001</b>	r:-0,095 p:0,347	r:0,034 p:0,735	r:0,058 p:0,563	<b>r:0,644(**)</b> <b>p:0,000</b>		r:0,057 p:0,576
SİGARA	r:0,060 p:0,555	r:0,055 p:0,585	r:-0,067 p:0,508	r:-0,166 p:0,99	r:0,087 p:0,388	r:0,057 p:0,576	

( r: Korelasyon katsayısı ) **Kalın karakterli olanlar;** istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve korelasyonu göstermektedir.

İMİK- sağ ile İMİK-sol arasında anlamlı korelasyon saptandı (r=0.64, p=0.00).

Yaş ile İMİK-sağ arasında anlamlı korelasyon bulundu (r=0.38,p=0.00).

Yaş ile İMİK-sol arasında anlamlı korelasyon saptandı (r=0.33,p=0.00).

Olguların BKİ verileri sıklık yöntemi ile değerlendirildiğinde; %1'inin zayıf, %16'sının normal, %32'sinin fazla kilolu, %43'ünün obez, %8'i morbid obez olduğu gözlemlendi.

Sigara kullanımı ile TG arasında anlamlı korelasyon (r=0.275) gözlemlendi.



## TARTIŞMA

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 (21, 55, 71).

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 (71).

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 (21, 72). Antihipertansif tedavi ile gözlenen değişikliklerin direkt olarak kan basıncındaki düşmeye mi, yoksa ilaçların daha başka etkilerine (endotel disfonksiyonundaki düzelme) mi bağlı olduğu tartışmalıdır.

Bath ve arkadaşları koroner by-pass operasyonu beklerken ölen hastaların kemik iliklerinde aktif megakaryositlerin DNA içeriğini artmış bulmuşlardır(73). Akut koroner sendromlarda hızlı tüketildiği için, kemik iliğinde üretilen trombositler henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak dolaşıma salınırlar (74). Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimleri daha büyüktür. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesi de ortalama trombosit hacmindeki artıştan sorumlu olabilir (75).

Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (76).

Sigara içenlerde trombosit boyutu yüksek bulunmuştur (67). Yüksek ortalama trombosit hacmi seviyeleri akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (77). Çalışma grubumuzda kolesterol, trigliserid, hipertansiyon ve sigara içimi ile ortalama trombosit hacmi arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olup; bu durum hastaların yaş ortalamasının genç olması, hiperlipidemik olmamaları ve vaka sayısının az olması ile açıklanabilir.

Heiss G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara kullanımının karotid aterosklerozunu artırdığı gösterilmiştir (78) Kavamari R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara kullanan olgularda karotid arter İMK artmış olarak bulunmuştur (79). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile karotis İMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (80, 81). Karotiste kalsifikasyon varlığı KAH için düşük duyarlılığa sahip olmasına rağmen çok yüksek özgünlüğe ulaşmaktadır. Tarama testi olarak değeri olmamasına rağmen kalsifikasyon bulunanların KAH için değerlendirilmelerinin gerekli olduğu bilinmektedir. Bu karotis ve femoral arterlerdeki kalsifikasyonların koroner arterlerdeki kalsifikasyon ile ilişkisini BT kullanarak araştıran bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur (82). Düşük duyarlılığı erken dönem arter plaklarında kalsifikasyon olmaması ile açıklanabilir.

KAH'ın birçok risk faktörü muhtemelen artmış oksidatif stres sebebiyle, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (42). ABD KAH'ı tespit etmede anlamlı olmasına rağmen yüksek duyarlılık ve özgünlüğe ulaşmamaktadır. Bunun sebebi endotel disfonksiyonunun KAH gelişmeden ortaya çıkması ve koroner arter hastalığı risk faktörlerinde ABD'da bozulmaya sebep olması olabilir.

Otopsilerde yapılan birçok çalışmada karotid ve koroner arterlerdeki ateroskleroz arasında daha belirgin korelasyonlar ( $r=0.4-0,6$ ) bulunmuştur (83- 85). Ciddi KAH'ın oluşması için daha uzun süre gerektiği ve bu süreçte karotis İMK'nin gösterdiği aterosklerozunda ilerleyeceği düşünülebilir. Ciddi olmayan lezyonlara sebep olan başlangıçtaki koroner aterosklerozunda dahil edildiği yaygınlık skorlarının, karotisteki İMK ile zayıf korelasyon göstermesi sürecin kısalığına, risk faktörleri ile ilişkilerinin derecelerindeki farklılığa ve karotis İMK ölçümündeki problemlere bağlanabilir. Bunların yanısıra aynı bireyde bile her koroner arter

aterosklerozdan eşit şekilde etkilenmediği (84) , risk faktörlerine eşit karşılık vermediğinden (86) değişik arter yataklarında aterosklerotik sürecin farklı yürümesi beklenen bir durumdur.

Karotis arterlerdeki kalsifikasyon ve plak varlığı ile KAH yaygınlığının ve ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon bulunmaması karotiste plak ve kalsifikasyon tespitindeki problemler kadar İMK için bahsedilen aterosklerozun değişik arterlerdeki süreç farklılıklarına bağlanabilir.

Toplumlarda Ateroskleroz Riski (ARIC) grubunun yaptığı çalışmada erkek cinsiyeti'nin ve yaş'ın hem popliteal arterde, hem de karotid arterde İMK'nı artırdığı bulunmuştur (87). Gostomzyk JG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotid arterde plak varlığının yaş ile ilişkisinin olduğu, ancak cinsiyet ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada karotid plaklarının erkeklerde daha erken yaşta görüldüğü saptanmıştır (88). Tell GS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş'ın karotid plak kalınlığını artırdığı saptanmıştır.Yine bu çalışmada erkeklerde daha fazla plağa rastlanmıştır (89).

Bizim çalışmamızda yaş ile İMK arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Fakat muhtemelen olguların yaş ortalamasının genç ( $45.94\pm 9.04$ ) olması sebebiyle bu ilişki çok güçlü bir ilişki değildir( $r=0.386$ ). Karotis İMK artışı aterosklerotik hastalıkların en erken göstergesidir(47). Çalışmamızda aterosklerotik kabul edilen 0.9 mm ve üzeri İMK ölçümü sadece % 2( 2 kişi) olguda saptanmıştır. Bu olguların biri 65 yaşında erkek sağlıklı kontrol grubundan diğeri 50 yaşında kadın hipertansiyon hastasıydı. Bu da ateroskleroz sürecinde yaşın önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürebilir. Ancak daha kesin bir yorum için yüksek vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

M Adaikkappan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyonlu olgularda karotid duvar kalınlığının arttığı gösterilmiştir (90). Gariepy J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansif olguların karotid ve femoral arter duvar kalınlıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda hipertansif olguların karotis İMK'ları kontrol grubu karotis İMK'larından daha yüksek olmakla beraber bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu da vaka sayısının az olmasına bağlı olabileceği gibi olgu yaş ortalamasının düşük olması ve ateroskleroz için risk faktörlerinin az olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan birçok çalışmada yüksek kolesterol, LDL ve trigliserid seviyesi ve düşük HDL seviyesinin karotid duvar kalınlığını artırdığı ortaya konmuştur (48, 85, 88, 89, 92, 93). Bizim çalışmamızda kolesterol, LDL ve trigliserid ve HDL seviyesi ile karotid duvar kalınlığı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

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 (70). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hipertansiyon, BKİ, sigara kullanımı ile MPV arasında ilişki saptanmadı.

Vücut ağırlığı ile kan basıncındaki ilişki cinsiyet, ırk veya yaşla değişir. Kan basıncı obezlerde sıklıkla artmıştır. Kilo alma belirgin olarak artmış hipertansiyon riski ile birlikte dir. 5-10 kilo alanlarda hipertansiyon riski 1.7, 25 kilodan fazla alanlarda ise 5.2 kat daha fazladır. Bir çok çalışma göstermiştir ki obezite , glukoz intoleransı , hiperinsülinemi, kan basıncında artma ve antihipertansif tedavinin etkinliğinin azalmasına neden olur.

Andreas Melidonis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BKİ ile karotid duvar kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (94). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da BKİ ile karotid duvar kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda BKİ ile ABD, MPV ve İMK'ları arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmada hipertansiyon tanısı olan hastalar ile kontrol grubu olgularının ABD, MPV, İMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak hipertansif hasta grubu İMK'ları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde yüksek bulundu. Bu durum olgu yaş ortalamasının genç olması, vaka sayısının ve ateroskleroz için diğer risk faktörlerinin az olması ile ilişkili olabilir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

MPV endotel disfonksiyonu belirteci olarak akut ve kronik süreçlerde kullanılmış olsa da akut aterosklerotik olaylarda ( akut miyokard infarktüsü, akut serebrovasküler olaylar) yapılan çalışmalar daha fazladır. Çalışmamızda MPV ile ABD arasında ilişki olmaması MPV'nin akut olmayan durumlar için uygun bir belirteç olmayabileceğini ifade eden çalışmalarla uyumludur.

Bu çalışmada ek major risk faktörleri olmayan yeni tanılı hipertansiyon hastalarında ABD ölçümleri normotansif hastalardan farklı bulunmamıştır. İMK ölçümleri hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu hastalarda ABD ve İMK ile subklinik organ hasarı araştırılmasının maliyet etkinliğinin ve aradaki ilişkinin yüksek vaka sayılı ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerekir.

Esansiyel hipertansiyonun, endotel disfonksiyonu ile olan ilişkisinin ortaya konması ve olası kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin tanımlanması için kontrollü, randomize, geniş popülasyonlu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Esansiyel hipertansiyon hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin tanımlanması sayesinde gelecekte ortaya çıkabilecek sağlık harcamalarında önemli tasarruflar elde edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252.
2. Andreoli TE, Carpenter CCJ., Griggs RC , Loscalzo J . Cecil Essentials of Medicine Fifth Edission 2002;157-159
3. 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
4. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world. Global burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1269-1276
5. Ebrahim S., Smith GH. Sitemic Review of randomized clinical trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997 ;314 :1666-1674
6. Antitrombotic Trialists Collabratiion. Collabrative meta-analyses of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patient. *BMJ*. 2002; 342:71-86
7. Robson J ,Boomla K, Hart B, et al. Estimating cardiovascular risk for primary prevention; outstanding questions for primary care. *BMJ*:2000; 320: 702-704
8. New tools for coronary risk assesment. What are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892
9. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
10. O'Leary DH, Polak JF, et al. Distribution and corralates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. the CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752-1760

11. Burke GL, Evans GW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities( ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-391
12. Bots ML, Hoets AW, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437
13. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology*. 1994;45(5):361-365.
14. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-297.
15. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. 1995;332(23):1553-1559.
16. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med*. 2004;255(6):637-644.
17. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005;96(6):612-616. Review.
18. 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.
19. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2005;436-441.
20. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med*. 2000;342(2):101-114.
21. Nadar S, Lip GY. The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *Curr Pharm Des*. 2003;9(21):1715-1732.
22. 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.
23. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I, Gjesdal K. Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(4):401-406.

24. 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.
25. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-313.
26. 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.
27. Aram V, Chobanian MD. *Hypertension*; CI-BA 1982; 34:5
28. Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, and Holmes C: Hypertension in family practice. *Can Med Assoc J* 1977; 3: 492.
29. Ross R: Mechanisms of Atherosclerosis- a review. *Adv. Nephrol* 19:79, 1990
30. 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.
31. 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.
32. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
33. Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: how to use high sensitivity c-reactive protein (hs CRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004;2 (4,Suppl 1):4-9
34. 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.



35. 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
36. Schwartz, C. J., et al.:Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol* 64:236, 1989
37. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr(ed.) *Vascular endothelium in hemeostasis and thrombosis*.Edinburg:Churchill Livingstone,1986 ;pp:1-13
38. Rubanyi GM: The rol of endothelium in cardiovascular homoestasis and diseases. *J. Cardiyovasc. Pharmacol.* 1993; 22( suppl14):S1-S4
39. Lariviere R, Day R, Schiffrin EL.Increased expression of endothelin-1 gene blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertansive vrats.*Hypertansion* 1993;21:916-920
40. Lüscher TF and Noll G.The endothelium as aregulator of vascular tone and growth.*Endothelium in Cardiovascular Disease* (Ed.Thomas F Lüscher) Springer-Verlag Berlin Heidelberg1995;pp.1-24.
41. Önder MR,Gürgün C,yavuzgil O,Özerkan F,Nalbantgil I.Endotel ve fonksiyonları,İstanbul 1997
42. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
43. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE, et al. A comperative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:327
44. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell.*Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187:584-9
45. Caroll BA. Carotid sonography. *Radiology.* 178:303-313.1991.
46. Palak JF. O Leary DH, Kranmal RA et al Sonographic evolution of carotid artery atherosclerosis in elderly:relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology.* 188: 363-370.
47. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN et al. Measurement of the ultrasonic intimamedia complex thickness in normal subjects.*J Vasc. Surg* 1993; 17: 719-725.

48. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5
49. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):31-34
50. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41
51. 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. MASSpublishing. Vol 1, 615-660, 1999.
52. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation:methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-306.
53. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol*.2004;59(4):391-395.
54. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-478.
55. 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.
56. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:622-626.
57. Braun OO, Jagroop A, Wang L, Mikhailidis DP, Burnstock G, Erlinge D. Increased platelet purinergic sensitivity in peripheral arterial disease--a pilot study. *Platelets*. 2005;16(5):261-267.
58. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998;19(1):80-84.
59. Pathansali R, Smith NM, Bath PMW. Prothrombotic megakaryocyte and platelet changes in hypertension are reversed following treatment: a pilot study. *Platelets*. 2001;12(3):144-149.
60. Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J. Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiol Pol*. 2003;58(6):449-455

61. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982 aug; 285:397-400.
62. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993 Dec;13(4):937-50.
63. Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol.* 1988 Oct;90(4):431-6.
64. 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.
65. Atlı M, Temur A, Bay A, Karadağ H, Öner AF. Düzenli egzersiz ve sigaranın lenfosit alt grupları Üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13: 97-102.
66. Ruixing Y, Qi B, Tangwei L, Jiaquan L. Effects of nicotine on angiogenesis and restenosis in a rabbit model. *Cardiology* 2007; 107: 122-31.
67. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-7.
68. Çoban E, Küçükdağ S, Başyiğit S Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets* 2007; 18: 591-4
69. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11.
70. 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.
71. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension.* 2003;42(1):1-7.
72. 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.
73. Bath PMW, Gladwin AM, Carden N, Martin JF: Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1994;28:1348-1352.

74. 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.
75. Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985;290:238-239
76. 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
77. Butterworth RJ, Bath PM: The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359-364.
78. Heiss G, Sharett AC, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations-Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study, *Am J Epidemiol*;134:250-256. 1991
79. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushira H, Nishizama H, No K, Hougeku H, Maeda H, Honda N, Matsinta M, Kamada L. Prevalance of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging of carotid arteries. *Diabetes Care*;15:1290-1294. 1992
80. Schroeder S et al. *Am Heart J.* 1999;138 ( 4Pt 1):731-9
81. *Am J Cardiol.*2001;88(10);1147-51
82. Megnien JL, Simon A, Garipey J et al. Precinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. *Journal of Hypertension.*1998;16;157-163
83. Holme I, Enger SC, Helgeland A, Hjermann I, Loren P, Lund-Larsen PG, Solberg LA, Strong JP. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. *Arteriosclerosis.* 1981;1:250-256.
84. Young W, Gofman JW, Tandy R, Malmud N, Waters ESG. The quantitation of atherosclerosis, III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol.*1960;6:300-308
85. Sternby NH. Atherosclerosis in a defined population: an autopsy survey in Malmo, Sweden. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1968;194:1-216
86. Olsson AG. Regression of femoral atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83:698-700

87. AS Dobs, FJ Nieto, M Szklo, R Barnes, AR Sharrett and WJ Ko. Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in ARIC Study. *Am J of Epidem*, Vol 150, issue 10 1055-1067. 1999
88. Gastomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population . *Klin Wochenschr*;66:58-65. 1988
89. Tell GS, Howard G, Mckinney WM. Risk factors for site specific extracranial artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *Journal of Clinical Epidemiology*;42:551-559. 1989
90. M Adaikkappan, R Sampath, AJW Felix, S Sethupathy. Hypertensive patients compared with normotensive patients. *Ind J Radiol Imag* 12:3:365-368. 2002
91. Garipey J, Massameou M, Lenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*;22:111-118. 1993
92. Windelberg I, Wihlind O, Wihstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia-ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arteriosclerosis and Thrombosis* ;12:70-77.1992
93. Blankhorn DH, Selzer RH, Crounford DW, Borfl JD, Liu CH, Liu CR, Mock WJ, Alapoic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery-2 year and 4 year reduction of intimamedia thickness measured by ultrasound. *Circulation*;88:20-28. 1993
94. A. Melidonis, I. A. Kyriazis, A. Georgopali, M. zairis et al. Prognostic value of the carotid artery intima-media thickness for the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. Alexandria: Nov .vol.26, Iss. 11;pg.3189.2003