

Klinik Araştırma

Yeni Tanı Hipertansif Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Arteriyel Sertlik İlişkisi

Şebnem KARAKAN^a, Siren SEZER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Arteriyel sertlik kardiyovasküler olayları öngörebilmesi açısından önemli bir parametredir. Çalışmamızda yeni tanı almış hipertansif hastalarda karotid-femoral nabız yayılma hızını Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)'nin de dahil olduğu kardiyovasküler risk parametreler ile ilişkisini belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 105 yeni tanı almış hipertansif hasta (ortalama yaş 44±8 yıl, 38 erkek) dahil edildi. Ambulatuvar kan basıncı kayıtları, kan biyokimya ölçümleri ve kardiyovasküler belirteçleri analiz edildi ve kaydedildi. Her hastada arteriyel sertlik, Complior® cihazı ile nabız dalga yayılma tekniği kullanılarak tesbit edildi.

Bulgular: Yaş ($r=0.21$, $p=0.04$), bel çevresi ($r=0.16$, $p=0.04$), Ortalama trombosit hacmi ($r=0.182$, $p<0.05$), klinik sistolik kan basıncı ($r=0.238$, $p<0.01$), diastolik kan basıncı ($r=0.195$, $p<0.05$), serum glukoz ($r = 0,37$; $p<0,000$), ürik asit ($r = 0,24$; $p<0,008$), total kolesterol ($r=0,18$; $p<0,049$), homosistein ($r=0,21$; $p<0,022$) ölçümleri nabız dalga yayılımı ile pozitif korele bulundu. Lojistik regresyon modelinde düşük dansiteli lipoprotein ($r^2=1.2$; 95% CI 1.1-3.2), OTH ($r^2=2.7$; 95% CI 2.1-2.9), homosistein ($r^2=3.4$; 95% CI 2.8-4.1), yaş ($r^2 =5.6$; 95% CI 4.2-6.6) nabız dalga yayılımının bağımsız prediktörü idi.

Sonuç: Bu çalışmada diyabeti olmayan hipertansif hastalarda arteriyel sertlik ile OTH arasında istatistiksel olarak kuvvetli ilişki olduğu gözlemlendi. OTH yüksek saptanması arteriyel sertliğin arttığını göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel sertlik, Hipertansiyon, Ortalama trombosit hacmi.

ABSTRACT

Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness Relation in Newly Diagnosed Hypertensive Patients

Objective: Arterial stiffness is a highly prevalent predisposing factor in the development of cardiovascular disease. The objective of the present study is to determine the effect of mean platelet volume (MPV) on arterial stiffness (carotid-femoral pulse wave velocity) in newly diagnosed hypertensive patients.

Material and Method: We enrolled 105 newly diagnosed hypertensive patients (mean age 44±8 years, 38 male) who admitted to our nephrology center. Arterial stiffness was measured by carotid femoral pulse wave velocity, using the automatic device Complior Colson® recording unit. We have recorded all laboratory parameters and demographic features.

Results: Age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, MPV, uric acid, total cholesterol, homocystein was positively correlated with carotid femoral pulse wave velocity. In logistic regression model, LDL-cholesterol, homocystein, MPV and age were predictor of carotid femoral pulse wave velocity.

Conclusion: MPV is a readily practical and reproducible parameter that should be available in all routine blood counts. Increased MPV has been found to be a predictor of arterial stiffness in newly diagnosed hypertensive patients.

Key Words: Arteriel stiffness, Hypertension, Mean platelet volüm.

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) tüm dünyada ölüm ve hastalıkların en sık nedenidir (1). Kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi, diyabet, obezite, stres en önemli KVH riskleridir (2). Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalara göre fibrinojen, periferik kanda beyaz küre atışı, trombosit düzeyi ve volümü, mikrovasküler düzeyde inflamatuvar süreci ve prokoagulan faktörleri direk olarak etkilediğinden kardiyovasküler risk faktörleri olarak değerlendirilmelidir (3, 4).

Arteriyel sertlik, KVH'ların doğal oluşum

sürecinde önemli bir sonlanım noktasıdır ve subklinik kardiyovasküler olayların (KVO) tanınması için bir yol göstericidir (5, 6). Pek çok çalışma, arteriyel sertliğin tüm nedenlere bağlı KVH'da, ölümcül olan veya olmayan tüm koroner hastalıklarda, tüm hipertansiyon hastalarında mutlaka bulunduğunu göstermiştir (7, 8). Karotid-femoral nabız yayılma hızı (cfPWV) arteriyel sertlik değerlendirmede direk ölçüm şansı verir (9, 10).

Günümüzde otomatik kan sayımı cihazları trombositlerin volum ve büyüklüklerine göre değerlendirme şansı verir ve bunların klinik kullanımları

^a Yazışma Adresi: Dr. Şebnem KARAKAN, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0 312 4720980

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2013

e-mail: sebnemkarakan@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2014

bazı risk grubu hastalarda çeşitli hastalıkların tanısı için yol gösterir. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) trombosit aktivasyonu hakkında bilgi verir. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu KVO'larda, vasküler plak oluşumunda merkezi rol oynar (11, 12). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda OTH yükseldiği gösterilmiştir (13-18).

Kardiyovasküler hastalık riski olan hastaların değerlendirmesinde rutin tetkikler ile yapılabilecek hızlı ve kolay yorumlanabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda; yeni tanı konmuş ve hiç tedavi edilmemiş diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda karotis femoral nabız yayılma hızını (cfPWV) etkileyen faktörleri belirlemeyi ve kan basıncı ile arteriyel sertleşme arasındaki ilişkileri incelemeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 105 diyabetik olmayan yeni tanı almış hipertansif hasta dahil edildi (ortalama yaş 44±8 yıl, 38 erkek). Çalışma anında trombosit fonksiyonunu etkileyecek ilaç kullanımı (aspirin, warfarin, heparin), bilinen hematolojik hastalığı olması, bilinen diyabet tanısı olması (oral antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak, açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzerinde olması ve/veya herhangi bir zamanda alınan kan şekeri 200 mg/dl ve üzerinde olması veya hemoglobin a1c>6.2%), alkol kullanımı, geçmişte antihipertansif tedavi alanlar, kronik sistemik hastalık nedeni ile herhangi bir ilaç tedavisi alanlar, obez hastalar (beden kitle indeksi>30 kg/m²), ciddi hipertansif hastalar (≥210/130 mmHg), sekonder hipertansiyon tanısı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar (serum kreatinin≥1.4 mg/dl, kan üre nitrojeni≥30mg/dl), kalp yetmezliği olanlar, periferik ve serebral vasküler hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, kanser veya hepatik yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) yapıldı. Her hastanın kilosu, boyu ve bel çevresi ölçüldü, Bel çevresi kosta altı ve iliak krest ortasından geçecek şekilde alındı. Beden kitle indeksi (BKİ) hesaplamasında boy metrekaresi kilograma bölünmesi ile hesaplandı. Çalışma öncesinde hastanemizden etik kurul ve hastalardan onam alınmıştı. Laboratuvar parametreleri için çalışılacak kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrası alındı ve rutin biyokimya analizi, kardiyovasküler risk parametreleri (serum lipid, homosistein, C-reaktif protein) standart laboratuvar yöntemleri ile incelendi. Tam kan sayımı, trombosit şişmesini önlemek için sitratlı (1:4 v/v) EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri ile OTH değerleri çalışıldı ve her hasta için kaydedildi.

ABKM için; Oscar (Sun Tech Medical) marka cihaz kullanıldı (15). Cihaz uygulamaya alınan hastaların gündüz her 10 dakikada bir gece her 20 dakikada bir kan basınçlarını, her 15 dakikada bir ise kalp atım sayısını kaydetti.

Arteriyel sertlik Complior® (Colson, Garges Les Gonoesse) cihazı ile cfPWV tekniği kullanılarak tesbit edildi. Complior cihazı ile karotid arter ve femoral arterin en iyi palpe edildiği yerlerden nabız dalgaları kaydedilerek bu iki nokta arası mesafe hesaplandı ve nabız yayılma hızı m/sn cinsinden bilgisayar yardımı ile hesaplandı. Elde edilen hız verilerinin yüksek olması, arteriyel sertleşmenin fazla olması, hızın düşük çıkması arteriyel sertleşmenin az olması anlamına geliyordu. Ayrıca çalışmaya katılan kişiler nabız yayılma hızına etki eden faktörleri inceleyebilmek üzere karotid-femoral nabız yayılma hızı 11 mm/sn altında olanlar (velosite grup 1) ve 11 cm/sn üzerinde olanlar (velosite grup 2) diye iki gruba ayrıldı (18).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 13.0 (SPSS Inc.,USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± SD (normal dağılım veriler, ortalama-range normal dağılmayan veriler) ve yüzde (%) olarak verildi. Nabız yayılma hızı ile hemodinamik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırmak için simply ve multiple lineer regresyon analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi. Değerlendirme sonunda p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma hastalarının demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve kan basıncı ölçümleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Nabız dalga yayılımını etkileyen korelasyon analizinde; cfPWV değeri ile yaş (r=0.21, p=0.04), bel çevresi (r=0.16, p=0.04), OTH (r=0.182, p<0.05), klinik sistolik kan basıncı (r=0.238, p<0.01), diastolik kan basıncı (r=0.195, p<0.05), serum glukoz (r=0.37; p<0.000), ürik asit (r = 0,24; p<0,008), total kolesterol (r=0,18; p<0,049), homosistein (r=0,21; p<0,022) ölçümleri pozitif korele bulundu.

Toplam 61 (%50,8) hastada nabız dalga yayılımına göre arteriyel sertleşme (cfPWV 11cm/sn üzerinde) tesbit edildi. Arteriyel sertleşme tesbit edilen hastaların, arteriyel sertleşme tesbit edilmeyenlere (cfPWV 11cm/sn altında) göre, yaş (46,51±6,5'e 42,44±8,2 yıl, p<0.003), brakial sistolik kan basıncı ortalaması (153,15±14,60'e 131,81±16,35, p<0,000), brakial diastolik kan basıncı ortalaması (94,27±7,56'ya 83,67±10,58, p<0,000), OTH (9,00±1.13 fl'e 7,47±0,63 fl, p=0.000) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Lojistik regresyon modelinde düşük dansiteli lipoprotein (r²=1.2; 95% CI 1.1-3.2), OTH (r²=2.7; 95% CI 2.1-2.9), homosistein (r²=3.4; 95% CI 2.8-4.1), yaş (r²=5.6; 95% CI 4.2-6.6) cfPWV'nin bağımsız prediktörü idi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Değerler
Yaş (Yıl)	44.96 ± 7.89
VKİ (kg/m ²)	29.47 ± 3.83
Bel çevresi (cm)	92.20 ± 12.92
Glukoz (mg/dl)	95.61±4.55
BUN (mg/dl)	12.70±3.29
Kreatinin (mg/dl)	0.86±0.14
Sodyum (mmol/L)	140.90±2.02
Potasyum (mmol/L)	4.26±0.35
Ürik asid (mg/dl)	5.59±1.46
Kalsiyum (mg/dl)	9.24±0.34
Albumin (g/dl)	4.80±0.39
LDL (mg/dl)	125.77±32.32
Trigliserit (mg/dl)	164.26±92.67
Hb (g/dl)	14.22±1.37
Trombosit (per ml)	248.61±60.01
OTH (fl)	8.43±1.31
Yayıma hızı (cm/sec)	11.62±1.37
Homosistein (µmol/L)	11.15 ± 3.17

VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP:C-reaktif protein, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Hb: Hemoglobulin

Tablo 2. Multivarite lojistik regresyon analizine göre arteriyel sertliği etkileyen parametreler

Değişkenler	B	95% CI	p-değer
LDL-kolesterol (mg/dl)	1.2	1.1 – 3.2	0.036
Homosistein (µmol/L)	3.4	2.8 – 4.1	0.024
Yaş (yıl)	5.6	4.2 – 6.6	0.045
Albumin (g/dl)	0.5	0.1-1.0	0.012
OTH (fl)	1.0	0.6-1.5	<0.001

95% CI: 95% confidence interval, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

TARTIŞMA

Arteriyel sertlik ve artmış damar içi dalga cevabı, hipertansif ve ileri yaş hastalarda önemli kardiyovasküler mortalite göstergeleridir (19, 20). Teknik olarak arteriyel sertliğin ölçüm gücünü kardiyovasküler risk değerlendirmesinde daha pratik belirteçler arayışına neden olmaktadır. Otomatik kan sayımı cihazları ile rutin olarak tesbit edilebilen trombosit fonksiyon değerlendirme parametreleri kardiyovasküler risk analizinde yol gösterici olabilir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda yeni tanı almış hastaların arteriyel sertlik ile trombosit fonksiyonları hakkında fikir veren OTH ölçümlerinin kardiyovasküler risk parametreleri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Arteriyel sertliği etkileyen en önemli faktörler; ileri yaş, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi ve obzitedir (21, 22). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda da arteriyel sertliği etkileyen en önemli parametreler olarak tesbit edildi. Yaş ilerledikçe, arter duvarında ilerleyici elastik dokunun yapısında bozulma olur ve elastik dokunun yerini zamanla kollejen doku alır (24, 25). Bu yapısal değişikliklere kan basıncı yükselmesi de eklenince

damar duvar yapısındaki bozulma hızlanır (23). Bu çalışmada, arteriyel sertlik ile yaş, bel çevresi, kan basıncı, ürik asid, kolesterol ile istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Multivarite analiz ile de bu risk faktörlerinin arteriyel sertlik ile kuvvetli ilişkisi olduğu görüldü.

Hiperlipidemi ve obezitenin arteriyel sertliğe etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlara rastlanır. Amar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dislipidemi ve obezite içeren farklı metabolik sendrom parametreleri ile arteriyel sertlik arasında ilişki olmadığını göstermiştir (24). Bu çalışmanın hastaların bir grubu antihipertansif ve antidiyabetik tedavi alan hastaları ve risk grupları bizim çalışma hastalarımızdan farklıdır.

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ateroskleroz patofizyolojisi için önemli bir parametredir (25, 26). Hipertansif hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir parametre olduğu bulunmuştur (18). Bazı çalışmalar hipertansif hastaların tedaviye başlaması ile trombosit fonksiyon bozukluğunun önemli ölçüde düzeldiğini göstermiştir (27, 28). Trombosit aktivasyonunun artması, OTH artışı ile paralellik gösterir (13). Obezite, akut myokard enfarktüsü, dislipidemi ve hipertansiyonda OTH'nin trombosit aktivasyonu için önemli bir belirteç olduğuna dair yayınlar vardır (13, 15, 16, 29). Biz bu çalışmada diyabet tanısı olmayan yeni tanı hipertansif hastaları dahil ettik ve bu hastalar ateroskleroz riski olan hastaları. Ateroskleroz durumlarını ise arteriyel sertlik ölçümleri ile değerlendirdik.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörlerinden birisi hasta sayımızın yetersiz olmasıdır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılan ve belli bir takip süresince izlenen hastalar daha fazla bilgi verici olacaktır.

Sonuç olarak, OTH artışı, arteriyel sertlik için bağımsız bir risk faktörüdür. Günümüzde OTH artışı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisi tam olarak açıklanmamıştır, pek çok mekanizma aynı anda etkili olabilir. OTH ölçümü basit, kolay ulaşılabilir, otomatik kan sayımı cihazları ile rutin olarak tesbit edilen bir parametredir. Bu nedenle arteriyel sertlik kadar önemli bir kardiyovasküler risk parametresinin değerlendirilmesinde, risk grubu hastaların belirlenmesinde poliklinik şartlarında yorum yapmamıza olanak tanır. Riskli hastaların erken tesbiti ve önlem alınması kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: An emerging role in cardiovascular risk assessment. Crit Rev Clin Lab Sci 2002; 39: 459-97.
2. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96: 308-15.

3. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
4. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, et al. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 415-22.
5. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2003; 26: 437-40.
6. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951-8.
7. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2004; 27: 625-31.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
9. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20: 45-50.
10. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-6.
11. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
12. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, et al. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. *Platelets* 2003; 14: 3-7.
13. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* 2002; 13: 301-6.
14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
15. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-6.
16. Brown AS, Hong Y, de Belder A, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 802-7.
17. Morris M, Davey FR. Basic examination of blood. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 20th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
18. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
19. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005; 45: 592-6.
20. Barenbrock M, Kosch M, Jöster E, et al. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002; 20: 79-84.
21. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
22. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
23. Asmar R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity: clinical application*. Paris: Elsevier; 1999; 57-6.
24. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 381-7.
25. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
26. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, et al. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. *Platelets* 2003; 14: 3-7.
27. Celik T, Yuksel C, Iyisoy A, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: A comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol* 2007; 116: 206-11.
28. Blann AD, Nadar S, Lip GYH. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1-7.
29. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, et al. Platelet indexes in relation to target organ damage in high risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 415-22.