

Hipertansif olgularda hemostatik parametreler ve hedef organ hasarı ile ilişkisi

Haemostatic parameters in hypertensive patients and relationship with target organ damage

N. Deniz ESİN*, Aslan ÇELEBİ*, Vildan ERCAN***, Deniz KOÇ*, Elmas BİBERCİ**, İsmail EKİZOĞLU*, Yüksel ALTUNTAŞ**

* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği
** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği
*** Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Hipertansif olgularda Hedef Organ Hasarı (HOH) ile hemostatik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 55 hipertansif olgu ile 25 sağlıklı normotansif olgu alındı. Olgularda 8-10 saatlik açlık sonrası kanda hemostatik parametreler: fibrinojen, D-dimer, protrombin zamanı (PTZ), aktive edilmiş parsiyel trombin zamanı (aPTT), trombosit sayısı ve lipid parametreleri (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid) bakıldı. HOH olarak hipertansif nefropati, hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) değerlendirildi.

Bulgular: Hipertansif olgularda kontrol grubuna göre HDL-kolesterol seviyeleri düşük ($p<0.001$), LDL-kolesterol ($p<0.001$) ve trigliserid (TG) seviyeleri ($p<0.001$) yüksek saptandı.

Hipertansif olgularda serum aPTT, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kontrol gruplara göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) saptanırken, trombosit sayısı ve PTZ açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hipertansif olgularda fibrinojen ve D-dimer seviyeleri retinopati, nefropati ve SVH olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuçlar: Hipertansif olgularda aPTT, fibrinojen ve D-dimer seviyelerinin yüksek bulunması hipertansiyonun hemostaz bozukluğuna sebep olduğunu göstermektedir. Yüksek fibrinojen ve D-dimer seviyeleri HT da HOH ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, hedef organ hasarı, hemostaz

SUMMARY

Objectives: We investigated the relationship between target organ damage (TOD) and haemostatic parameters in hypertensive patients.

Methods and Materials: Fifty-five hypertensive patients and 25 healthy subjects. Were enrolled in this study after 8-10 hours of fasting haemostatic parameters; fibrinogen, fibrin D-dimer, protrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), platelets, and lipid parameters (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) have been studied in blood sample. To determine target organ damage, hypertensive nephropathy, hypertensive retinopathy and left ventricle hypertrophy were evaluated.

Results: In hypertensive group HDL-cholesterol levels were lower ($p<0.001$) and LDL-cholesterol ($p<0.001$) and triglyceride levels ($p<0.001$) were higher than healthy subjects.

In hypertensive group, the levels of serum fibrinogen and D-dimer were higher ($p<0.001$) than that of healthy subjects. No significant differences have been found in terms of platelets and PT when hypertensive patients and control groups were compared. It has been found that there is significant relationship between haemostatic parameters and TOD in hypertensive patients ($p<0.05$). Serum fibrinogen and D-dimer levels were higher ($p<0.001$) in hypertensive patients with TOD.

Conclusions: As fibrinogen and D-dimer levels were found higher in hypertensive patients than healthy subjects, it is considered that hypertension is related with haemostatic disorders. High levels of fibrinogen and D-dimer are related with TOD.

Key words: hypertension, target organ damage, haemostasis

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT)'da HOH ile hemostatik parametreler arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmeye çalışılmıştır (1, 2). Yapılan bir çalışmada ekokardiografide SVH'nin bulunması ve mikroalbuminüri saptanması ile protrombotik ve/veya prokoagülan durum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fibrinojen seviyeleri yüksek olan hipertansif olguların düşük

Yazışma Adresi:

Dr. N. Deniz ESİN
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. İç Hastalıkları Kliniği
Sıraselviler Cad. Beyoğlu/ İSTANBUL
e-mail: sesin@atlas.net.tr
Tel : 0212 252 43 00 / 1805
Fax: 0212 252 63 00
Cep: 0532 454 02 44

olan olgulara göre 12 kat daha fazla kardiyovasküler risk taşıdıkları saptanmıştır (3).

Böbrek tutulumunun erken evrelerinde idrar analizi, serum kreatinin seviyeleri ve BUN gibi testler sıklıkla normal iken, glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve standart tekniklerle tayin edilen proteinüri, D-dimer, fibrinojen ve Antitrombin III seviyelerindeki değişiklikler nisbeten daha erken dönemde saptanmaktadır (2).

Bu çalışmanın amacı, hipertansif olgularda HOH'nı erken dönemde saptamak ve HT'a bağlı komplikasyonları en az düzeye indirmek için hemostaz parametreleri ile HT ve HOH arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 55 hipertansif olgu çalışma grubu olarak alındı.

Hemostaz parametreleri etkilenebileceğinden, 70 yaş üstü, diabetes mellitus (DM) tip 2, sekonder HT, cerrahi girişim geçirenler, enfeksiyon, malignite, konjestif kalp yetersizliği, gebelik, morbid obezite (VKİ>35), koagülasyon sistemini değiştirecek hastalığı olan veya tedavi alanlar (kronik karaciğer veya renal yetersizlik, kumadin kullanımı vs.), serebrovasküler olay öyküsü olanlar, orak hücreli anemisi olanlar çalışma dışı tutuldu. Polikliniğe çeşitli nedenlerle başvuran, yapılan fizik muayene ve tetkiklerinde bir özellik saptanmayan normotansif 25 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alındı.

Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri 10 dakikalık istirahati takiben oturur pozisyonda sağ koldan, kol kalp düzeyinde olacak şekilde desteklenerek, sfigmomanometre (civalı, ERKA) ile manşonun alt kenarı antekubital alandan yaklaşık 2.5 cm yukarıda olacak şekilde yerleştirilerek, korotkoff seslerinin duyulmaya başlaması (evre 1) ve kaybolması (evre 5) kaydedilerek ölçüldü. 3 kez yapılan ölçümler sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları değerlerinin ortalaması alındı. Ortalama Kan Basıncı (OKB)=Ortalama Sistolik Kan Basıncı + 1/3 Nabız Basıncı (Ortalama Sistolik Kan Ba-

sıncı – Ortalama Diyastolik Kan Basıncı) formülüyle hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ = ağırlık / boy²) formülü ile hesaplandı.

Kanda 8-10 saatlik açlık sonrası sabah 07.00–08.00 arası aşağıdaki parametreler bakıldı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid enzimatik kolorimetrik yöntemle Roche/Hitacts 917 otoanalizöründe ölçüldü. LDL-kolesterol Friedewald formülü [LDL-kolesterol=Total kolesterol-(HDL+TG/5)] ile hesaplandığından, TG seviyesi 400 mg/dl olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Trombosit sayımı Medhim'e ait Gen-S cihazında bakıldı. Plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri Dade Behring kitleri kullanılarak tam otomatik koagülometre (BCS; Dade Behring, Marburg Germany) ile ölçüldü. Fibrinojen için referans aralığı 150- 400 mg/dl, D-dimer için 0-278 mg/dl olarak alındı. Proteinüri, Roche firmasına ait Combustest-M kiti ile Miditron-M cihazında çalışıldı.

HOH'nı belirlemek amacıyla her olguya aşağıdaki tetkikler yapıldı. EKG çekilerek, SVH Sokolow-Lyon kriterlerine göre değerlendirildi. Göz hastalıkları polikliniğinde aynı uzman doktor tarafından oftalmoskop ile hipertansif retinopati değerlendirildi. 24 saatlik idrar biriktirilerek kreatinin klirensi (Cr Cl) ve proteinüri tayini yapıldı ve hipertansif nefropati değerlendirildi. Kreatinin klirensi, Cockcroft–Gault formülü ile hesaplandı. Cr Cl= (140-yaş) x ideal kilo(kg) / 72 x serum kreatinin(mg/dl). İdeal kilo (erkek için)=50+2.3 x [boy (cm)-152.4/ 2.54], ideal kilo (bayan için)= 45.5+2.3 x [boy (cm)-152.4/ 2.54]. Kreatinin klirensi <80 ml/dk veya proteinürisi olan olgularda böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu kabul edildi.

İstatistiksel Analiz: Sonuçların değerlendirilmesi bilgisayarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 11.0.0 standart version (SPSS, 2001) programı ile yapıldı. Değerler ortalama ± SD olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında student t testi ve Mann–Whitney U testi kullanıldı. Farklılıklar istatistiksel olarak, p<0.05 durumunda anlamlı, p<0.01 durumunda ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: HT ile kontrol grubunun yaş, VKİ ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	KONTROL GRUBU	HİPERTANSİYON	p DEĞERİ
Yaş	45.29 ± 8.0	49.77 ± 12	0.183
SKB (mm Hg)	121.86 ± 13.2	161.9 ± 15.9	<0.001
DKB (mm Hg)	78.38 ± 8.46	98.67 ± 10	<0.001
OKB (mm Hg)	89.5 ± 7.5	125.55 ± 10	<0.001
VKİ (kg / m ²)	25.9 ± 4	26.2 ± 4	0.26
Kreatinin klirensi (ml / dk)	102.9 ± 10	91 ± 13	0.31
AKS (mg / dl)	101.67 ± 11	95.94 ± 13	0.126
Üre (mg / dl)	28.57 ± 7	37.36 ± 40	0.58
Kreatinin (mlg / dl)	0.9 ± 0.1	1.1 ± 1.3	0.118
Kolesterol (mg / dl)	207.4 ± 58	198.16 ± 40	0.859
TG (mg / dl)	125.9 ± 67	211.8 ± 58.56	<0.001
HDL (mg / dl)	50.71 ± 8	40.62 ± 7	<0.001
LDL (mg / dl)	76.5 ± 10	105.35 ± 22	<0.001
PLT (bin / µl)	297 ± 10	318.5 ± 10	0.379
PTZ (saniye)	11.69 ± 1.5	12.23 ± 1.5	0.180
APTT (saniye)	29.37 ± 4	44.9 ± 8	<0.001
Fibrinojen (mg / dl)	229.39 ± 77	440.38 ± 61	<0.001
D-Dimer (ng/mL)	56.58 ± 60	263.8 ± 86	<0.001

BULGULAR

Hipertansif olguların ortalama sistolik kan basıncı 161.90 ± 15.90 mm Hg ve ortalama diyastolik kan basıncı 98.67 ± 10.0 mmHg ölçüldü. Kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı 121.86 ± 13.2 mmHg, diyastolik kan basıncı 78.38 ± 8.46 mm Hg idi. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için; p<0.001). Çalışmaya katılan 55 hipertansif olgunun SVH sıklığı %53 (n=29), hipertansif nefropati sıklığı %25 (n=14), oftalmoskopi ile belirlenen hipertansif retinopati sıklığı %58 (n=32), fibrinojen düzeylerinde yükseklik %78, (n=43) D-dimer düzeylerinde yükseklik %76 bulundu (n=42).

Hipertansif grup ile kontrol grubu arasında Mann – Whitney U testine göre parametrelerin karşılaştırması tablo 1’de gösterilmiştir.

İki grup arasında lipid profiline bakıldığında; kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p<0.859). HT’lu olgularda trigliserid ve LDL-kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek (herbiri için, p<0.001), HDL-kolesterol seviyeleri ise daha düşük bulundu (p<0.001).

Hipertansif grup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, kan şekeri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi, VKİ, trombosit sayısı, protrombin zamanında anlamlı bir farklılık saptanmadı. aPTT, fibrinojen, D-dimer seviyelerinde hipertansif grupta kontrol grubuna göre arasında anlamlı farklılıklar görüldü (tüm parametreler için p<0.001). Hipertansif grupta fibrinojen, D-dimer seviyeleri ve aPTT kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (herbiri için; p<0.001).

Tablo 2: Hipertansif olgularda SVH'ye göre fibrinojen, D-dimer ve aPTT karşılaştırması

	SVH		p
	SVH (+)	SVH (-)	
	Ort.S.D.	Ort.S.D.	
Fibrinojen	444,5038,49	405,0935,96	0,050*
D-dimer	271,9352,91	261,6440,85	0,045*
APTT	46,144,90	41,914,57	0,050*

Tablo 3: Hipertansif olgularda Retinopati varlığına göre fibrinojen, D-dimer ve aPTT karşılaştırması

	Retinopati		p
	Retinopati (+)	Retinopati (-)	
	Ort.S.D.	Ort.S.D.	
Fibrinojen	445,3747,82	390,8986,29	0,048*
D-dimer	276,5049,35	247,6787,92	0,043*
APTT	46,254,63	40,784,15	0,012*

* p<0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 4: Hipertansif olgularda Nefropati varlığına göre fibrinojen, D-dimer ve aPTT karşılaştırması

	Nefropati		p
	Nefropati (+)	Nefropati (-)	
	Ort.S.D.	Ort.S.D.	
Fibrinojen	465,5721,65	430,0637,32	0,029*
D-dimer	289,4332,95	252,7249,89	0,034*
APTT	49,143,48	42,394,39	0,004**

*p<0,05 düzeyinde anlamlı **p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Mann-Whitney U testine göre hipertansif grupta HOH olanlarla ve HOH olmayanlar arası fibrinojen, D-dimer, aPTT, parametrelerinin karşılaştırması tablo 2, 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Fibrinojen, D-dimer ve aPTT seviyeleri SVH olan olgularda olamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Fibrinojen, D-dimer ve aPTT seviyeleri retinopatisi olan olgularda olamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Fibrinojen ve D-dimer seviyeleri nefropatisi olan olgularda olamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05).

aPTT düzeyleri nefropatisi olan olgularda, olmayanlara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

TARTIŞMA

Hipertansif olgularda HOH geliştikten sonra, tedaviye rağmen morbidite ve mortalite oranlarında önemli bir azalma saptanmaması nedeniyle yüksek riskli hipertansif olgularda HOH'ni gelişmeden önce saptayabilmek için duyarlı, ucuz ve kolay uygulanabilir klinik göstergelere gereksinim vardır. Bu amaçla çeşitli çalışmalarla HT ile koagülasyon sistemi ve HOH arasındaki ilişki incelenmiştir (4, 5).

HT'daki HOH'na, artmış kan basıncının direk fiziksel etkisi yanında artmış ateroskleroz ve trombogenez aktivasyonun da katkısı bulunabilir. Trombogenez ve aterogenez birbiriyle yakından ilişkilidir. HT endotel hasarına yol açabilmekte bu da trombüs oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. HT olgularında endotel hasarı ve disfonksiyonun bir göstergesi olan von-Willebrand faktör düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Hipertansif olgularda yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeyinin saptanması, olası intravasküler fibrin oluşumunun bir göstergesi olabilir (6).

Makris ve ark (7), HT'un aterosklerozu uyardığını ve endoteli etkileyen diğer faktörleri, kan komponentlerini ve bunlar arasındaki reaksiyonları tetiklediğini belirtmişlerdir. Bunlar arasında hiperkolesterolemi de vardır. Ateroskleroz sonunda daralmış damarlarda trombüs veya emboli gözlenebilir veya aterosklerotik plak giderek büyüyebilir. Koagülasyon sistemini uyaran veya fibrinolizi tetikleyen bir takım hemostatik parametreler, olgularda HOH için bir risk faktörü gibi etki edebilir. Fibrinojen ve D-dimer düzeylerinde azalmaya yol açacak antihipertansif ilaçlar, HOH gelişiminde ve şiddetinde azalmaya neden olabilir.

Hipertansif olgular normotansif bireylerle karşılaştırıldığında, trombosit ve koagülasyon sistem aktivasyonunda artma, fibrinolitik sistem fonksiyonunda ise azalma olduğu bildirilmiştir. Bunlar protrombotik durumun HT ile

bağlantısını göstermektedir (8). Biz farklı olarak trombosit sayısında normotansifler ile hipertansifler arasında anlamlı farklılık saptamazken aPTT süresini hipertansif olgularda ve nefropatisi olan hipertansif olgularda uzun bulduk. Sechi ve ark.nın hipertansif olgularda yaptığı çalışmada aPTT süresi uzun bulunmamıştır. aPTT süresi nefropatili olgularda üremi olmadan da faktör XII ve IX düzeylerinde azalmaya bağlı olarak uzayabilir. Ayrıca HT'da endotel hasarı sonucu intrinsek sistem aktivasyonu ile artan trombin oluşumu trombomodulin oluşumunu artırmakta, protein C ve S üzerine pozitif yönde etki yaparak, faktör VIII'i inhibe etmekte sonuçta intrinsek yol ve aPTT uzamaktadır(4, 6).

Hiperkoagülasyonun, kardiyovasküler olaylardaki morbidite ve mortalitedeki öncü prognostik değerleri, bunların sadece aterotrombotik hastalık göstergeleri olmayıp, HT patogenezi ve komplikasyonlarına da katkıda bulunabilmeleri olasılığını düşündürmektedir. Gerçekten protrombotik durum ve hipertansiyon arasında yakın ilişki, bu parametrelerin HT'da ve HOH'ni değerlendirmede kullanabileceğini düşündürmektedir (4, 9).

Sechi ve ark (4).nın yaptığı, hipertansif olgular ile normotansif olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında, fibrinojen, D-dimer seviyelerinin hipertansif olgularda yüksek bulunmasının yanısıra, kardiyak, serebrovasküler, periferik damar hastalıkları ve renal hasarlarda da arttığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalar ise bunu desteklememiştir (10, 11). HOH ile koagülasyon sistemi arasındaki ilişkinin neden mi yoksa sonuç mu olduğu hala tam açık değildir. Aaron ve ark. (12), plazma fibrinojen düzeylerinin gizli aterosklerotik hastalık, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve inmede bir gösterge olarak kullanabileceğini bildirmişlerdir.

Junker ve ark. (13), kolesterol seviyeleri yüksek, antihipertansif tedavi almayan 84 hipertansif olgu ile 55 normotansif olguyu karşılaştırmışlar, lipid parametrelerini normotansif gruba göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Bi-

lindiği gibi düşük HDL-kolesterol düzeyleri ve yüksek trigliserid düzeyleri ateroskleroz gelişimi için birer risk faktörüdür Biz de çalışmamızda hipertansif olgularda kontrol grubuna göre HDL-kolesterol seviyelerinin düşük, TG seviyelerinin ise yüksek olduğunu saptadık.

Göteborg çalışma grubu (14), 54 yaş civarındaki 788 sağlıklı erkek üzerinde yaptığı çalışmada fibrinojen seviyeleri ile plazma kolesterol düzeyleri ve sigara içimi arasında pozitif bir ilişki bulurken, fibrinojen seviyeleri ile plazma trigliserid düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptamıştır.

Kannel ve ark. (15), hipertansif, hiperlipidemik ve oral glukoz tolerans testi bozuk olan olgularda fibrinojen düzeylerini yüksek bulmuşlar ve sigaranın bırakılması, lipid, kan basıncı ve KŞ regülasyonu ile fibrinojen düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır. Cushman ve ark. (16) fibrinojen yüksekliğinin Mİ riskini 2 kat, D-dimer yüksekliğinin ise Mİ riskini 2-4 kat arttırdığını göstermişlerdir.

Lip ve ark. (17), SVH bulunan hipertansif olgularda fibrinojen düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Catena ve ark (18), yaptıkları çalış-

malarda kreatinin klirensinde azalma olan hipertansif olgularda olmayanlara göre plazma fibrinojen, D-dimer düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır.

Kan basıncı ile hemostatik ve fibrinolitik sistemin ilişkisini inceleyen çalışmalarda sonuçların birbirinden farklı olmasının nedeni; örnekleme sayısı, farklı kan basıncı düzeyleri, antihipertansif tedavisinin etkileri, etnik yapı, HT'un süresi ve HT gelişiminde etkili öncül parametrelerin farklılığına bağlı olabilir.

SONUÇ

HT'da HOH olarak nefropati, retinopati ve SVH olan olgularda fibrinojen, D-dimer ve aPTT seviyelerinin her biri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar fibrinojen, D-dimer, aPTT parametrelerinin HT komplikasyonlarının oluşmasında etkili olduğunu göstermektedir. Bütün bu çalışmalar hipertansif olgularda HOH'nın saptanmasında, prognoz ve tedavinin belirlenmesinde fibrinojen, D-dimer ve aPTT düzeylerinin bize yardımcı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Blaustein PM, Hamlyn JM: Pathogenesis of Essential Hypertension, Hypertension, London, 18,184-193,1991.
2. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM: A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women, Blood, 90,1747,1997.
3. Blann AD, Lip GYH: Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. Circulation, 101,218-220,2000.
4. Sechi LA, Zingara L, Catena C, Casaccio D, Sergio De Marchi: Relationship of fibrinogen levels and haemostatic abnormalities with organ damage in hypertension, Hypertension, 36,978-985,2000.
5. Erbaş T, Arık N, Hipertansiyon patogenezi, Hipertansiyon, Arık N (ed), Format Matbaacılık, İstanbul, 17-24,1996.
6. Andrew MD Lip GYH, Blann D: Relation Endothelium, trombogenesis, and haemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy, Am J Cardiol, 80,1566-1571,1997.
7. Makris TK, Tsoukala C, Krepsí P, et al.: Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension, Thromb Res, 88,99-107,1997.
8. Larson AW, Strong CG: Initial assessment of the patient with hypertension, Mayo Clin Proc, 64,1533-42,1989.
9. Kronenberg F, Sechi LA, De Carli S, Falletti E.: Association of lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) size polymorphism with target organ damage in arterial hypertension, JAMA, 277,1689-1695,1989.
10. Poli KA, Tofler GH, Larson MG: Association between blood pressure and fibrinolytic potential in the Framingham offspring population, Circulation, 101,264-269,2000.
11. Ruddock V, Meade TW, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Path Heart Study, Lancet, 342-1076,1993.
12. Aaron R, Hekmat T: Plasma fibrinogen levels and correlates in young adults, Am J. Epidemiol, 1023-1036,1993.
13. Junker R, Schulte H, Eren M, Assmann G: Haemostasis in normotensive and hypertensive men results of the PROCAM Study, J. Hypertens, 16,917-923,1998.
14. Krobot K, Heuse HM, Cremer P, Eberle E, Kil U: Determinants of plasma fibrinogen; relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex: results from the second MONICA Augsburg Survey, Arterioscler Thromb, 1989-90,1992.

15. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease, The Framingham Study, JAMA, 258,1183, 1987.
16. Cushman M, Bovil EG, Psaty BM: Correlates of thrombin marks in an elderly cohort free of clinical cardiovascular disease, Arterioscler Tromb Vase Biol, 16, 1163, 1996.
17. Lip GYH: Target organ damage and the protrombotic state in hypertension, 36,975-977,2000.
18. Catena C, Zingara L, Casaccio D: Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance, American J. Medicine, 109,555-561,2000.