

Esansiyel Hipertansiyonu Olan Stabil Angina Pektorisli Olgularda Adenozin Difosfat ve Epinefrinle Uyarılmış İn-Vitro Trombosit Agregasyon Yanıtı

Uz. Dr. Abdi SAĞCAN, Uz. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU*, Doç. Dr. Serdar B. Omay**, Prof. Dr. Mustafa AKIN*

Atakalp Kalp Hastalıkları Hastanesi, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İzmir

ÖZET

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) için cinsiyet farkı olmaksızın bağımsız bir risk faktörüdür. Hem hipertansiyonda hem de KAH'nın gelişimi sırasında trombositlerin aktivasyonu söz konusudur. Çalışmamızda stabil angina pektorisli (SAP) olgularda, kontrol altında bulunan sınıf 1-2 hipertansiyonun in vitro trombosit agregasyon yanıtı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya klinik verileriyle SAP, koroner anjiyografi ile KAH tanısı almış toplam 103 hasta alındı. Kontrol edilmiş esansiyel hipertansiyonu olan 45 KAH olgusu Grup I'i oluşturdu. Grup II ise hipertansif olmayan 58 KAH olgusundan oluşuyordu. Olgulardan sabah aç karnına ve oda ısısında alınan venöz kan örnekleri santrifüje edilerek trombositten zengin plazma (TZP) örnekleri hazırlandı. TZP daha sonra in-vitro adenozin difosfat (ADP) ve epinefrinle muamele edildi. Bohr'un Turbidometrik yöntemi kullanılarak trombosit agregasyon eğrileri oluşturuldu ve özel milimetrik kağıtlara yazdırıldı. Eğrilerden primer ve sekonder dalgaların aktivite yüzdeleri (% amplitüd) ve süreleri (sn) hesaplandı. Gruplar arasındaki veriler t testi ile karşılaştırıldı.

Grup I grup II ile kıyaslandığında, epinefrin ve ADP ile indüklenmiş in vitro trombosit agregasyon yanıt yüzdelerinin (A%) hem primer hem de sekonder dalga için anlamlı oranda arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$). Aktivasyon süreleri açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında primer dalga için fark saptanmazken ($p > 0.05$), sekonder dalga sürelerinin grup I'de anlamlı oranda artış gösterdiği belirlendi ($p < 0.05$, $p = 0.01$). Konverting enzim inhibitörü, Ca-kanal blokleri ve B-bloker gibi antihipertansif ajan kullanımının trombosit agregasyon yanıtını anlamlı olarak farklılaştırmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Hipertansif SAP'li olgularda, tedavi edilmiş olsalar bile, hipertansif olmayan SAP olgularıyla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede artmış trombosit agregasyon yanıtı oluşmaktadır.

Sonuç olarak; bu olgularda antiagregan özelliği olan antihipertansif ajanlarla birlikte, daha etkili antiagregan sağaltımın uygulanması gerekliliği sonucuna varabilmek için, daha geniş sayıda ve homojen antihipertansif sağaltım verilen hasta gruplarında in vivo ve prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, stabil anjina pektoris, in-vitro trombosit agregasyonu

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) için cinsiyet farklılığı olmaksızın bağımsız bir risk faktörüdür (1). Tedavi edilmediği takdirde hipertansif olguların %50'si KAH veya kalp yetersizliği, %33'ü inme, %10-15'i renal yetersizlik nedeniyle kaybedilmektedir (2) Hem hipertansiyonda hem de KAH'nın gelişimi veya aktivasyonu sırasında trombositlerin aktivasyonu söz konusudur. Hipertansif stabil anjina pektorisli (SAP) olgularda, hipertansiyonun kontrol altına alınmış olmasının trombosit fonksiyonlarına etkisi ise bilinmemektedir. Çalışmamızda SAP'li olgularda, kontrol altında bulunan sınıf 1-2 hipertansiyonun in vitro trombosit agregasyon yanıtı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya koroner anjiyografi yapılmak üzere yatırılan olgular arasından klinik ve laboratuvar verileri sonucunda stabil anjina pektorisli olan ve KAH olabileceği düşünülen toplam 103 olgu alındı. Bunlardan esansiyel hipertansiyonu olan 45 olgu grup I'i, olmayan 58 olgu grup II'yi oluşturdu. Hipertansiyon tanısı ile ilişkili veriler retrospektif olarak poliklinik kayıtlarından elde edildi. Hipertansif olgular WHO-Hipertansiyon sınıflamasına göre sınıf 1-2 hipertansif olgular olup tamamı monoterapi ile kontrol altında idiler. Olguların klinik hipertansiyon ortalama süreleri 9 ± 4 yıl, antihipertansif ilaç kullanma ortalama süreleri 7 ± 3 yıl, son aldıkları antihipertansif ilacı ortalama kullanma süreleri 2.6 ± 1.9 yıl idi. Kontrolsüz hipertansiyonlu ve tip 2 diyabetik olgular, insülin bağımlı diyabetikler, böbrek ve

Alındığı tarih: 23 Ekim 2000, revizyon 16 Ocak 2001
Yazışma adresi: Dr. Abdi Sağcan, Gediz cad. Şakirbey apt. 9-11, K:6, D:16, 35040 Bornova, İzmir
Tlf: (0232) 374 2235 Faks: (0232) 374 6618
E-posta: abdisagcan@superonline.com
Bu çalışma 2. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde (20-24 Eylül 2000, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

karaciğer fonksiyon bozukluğu, son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü veya son 1 yılda geçirilmiş serebrovas-küler olay öyküsü olan olgular, instabil angina pectoris, grade 3-4 hipertansif retinopati ve kanama diyatezi olan olgular çalışma dışı bırakıldılar. Gruplara ait demografik ve klinik bilgiler tablo 1'de sunulmuştur.

Trombosit fonksiyonlarının ölçümü: Olgulardan koroner anjiyografi öncesinde, sabah aç karnına, oda ısısında, istirahat halinde, minimal turnike uygulaması ile brakial venden, içinde 1 cc. %3.8'lik sodyum sitrat bulunan özel plastik tüplere 9 cc kan örneği alındı. Karışım 200 g.'de ve 15 dk. süreyle santrifüje edilerek trombositten zengin plazma (TZP) örnekleri elde edildi. Bu örnekler daha sonra in-vitro koşullarda adenosin difosfat (ADP, 10 µmol/L) ve epinefrinle (EPN, 20 µmol/L) ayrı ayrı karşılaştırıldılar. Trombositlerin agreste oldukları plazmadaki optik dansite değişikliği esasına dayalı olarak çalışan Bohr'un Turbidometrik Yöntemi kullanılarak ve Chrono-Log Lumidual Agregometre aygıtı kullanılarak trombosit agregasyon eğrileri oluşturuldu. Elde edilen eğriler özel milimetrik kağıtlara kaydedildi. Her bir agonist için oluşan eğrinin primer ve sekonder dalgalarına ait amplitüd (% aktivasyon) ve süreleri (saniye) hesaplandı. Hastalara Phillips Optimus 1050 cihazı ile Judkins tekniği kullanılarak koroner anjiyografi uygulandı. Saptanan lezyonların darlık yüzdeleri QCA yöntemiyle hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistiksel analizler için primer paket programı kullanıldı. Parametrelerin değişkenliğine göre Student t-testi, Mann-Whitney U testi ve Chi-kare testi uygulandı. Tüm bulgular için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalaması, koroner arter hastalığının yaygınlığı, ejeksiyon fraksiyonu açısından fark yoktu. Hipertansif grupta göreceli olarak kadın olgu sayısı daha fazla idi. Grupların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde, her iki grupta nitrat, aspirin, Ca-kanal blokeri, B-bloker ve diüretik kullanım oranları benzerdi. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEI) kullanımı hipertansif grupta daha fazla idi. Grup 2'de 3 olgu iskemik kardiyomyopatiye bağlı olarak gelişmiş dekompanze kalp yetersizliği nedeniyle diüretik tedavi (2 olgu spironolactone+hydrochlorothiazide 25 mg/gün, 1 olgu furosemide 40 mg/gün) almaktaydılar. Her iki grupta tutulan damar sayısı açısından anlamlı bir farkın olmadığı, ancak PTCA veya total girişim (PTCA+CABG) gereksiniminin grup 1'de grup 2'ye oranla anlamlı oranda daha fazla olduğu belirlendi (p<0.01-p<0.01) (Tablo 1).

Trombosit fonksiyonları: Grupların trombosit sayıları da benzerdi. Her 2 gruba ait trombositler in-vitro

Tablo 1. Olgulara ait demografik, klinik, anjiyografik ve laboratuvar verileri

	Grup1-EHT (+) n=45	Grup 2-EHT (-) n=58	P
Yaş	57±10	54±9	Ad
Cinsiyet			
Erkek	31(%69)	53(%91)	=0.01
Kadın	14(%31)	5(%9)	=0.01
Öyküde			
PTCA	6(%13)	10(%15)	Ad
CABG	4(%9)	12(%20)	Ad
Mİ	24(%53)	37(%63)	Ad
Kritik damar lezyonu (>70)			
1 damar	22(%49)	30(%52)	Ad
2 damar	13(%29)	14(%24)	Ad
3 damar	10(%22)	14(%24)	Ad
LVEF (%)	54±9	53±10	Ad
Girişimsel öneri			
PTCA	27(%60)	18(%31)	<0.01
CABG	3(%7)	4(%7)	Ad
PTCA+CABG	30(%67)	22(%38)	<0.01
Trombosit sayısı (x10³/ml)	242±56	241±71	Ad
Kullanılan ilaç			
Nitrat	45(%100)	58(%100)	Ad
ASA	45(%100)	58(%100)	Ad
Ca-bloker	19(%42)	18(%31)	Ad
B-bloker	7(%16)	8(%14)	Ad
ACEI	17(%38)	10(%17)	<0.05
Diüretik	2(%4)	3(%7)	Ad

EHT: Esansiyel hipertansiyon. **PTCA:** Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti. **CABG:** Koroner arter bypass greftleme. **ACEI:** Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü. **ASA:** Asetil salisilik asit. **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. **Mİ:** Miyokard infarktüsü. **Ad:** Anlamlı değil (p>0.05).

koşullarda epinefrinle ve ADP ile uyarıldıklarında bifazik agregasyon eğrileri oluştu. Primer dalganın amplitüdü (A1 %), süresi (S1-sn), sekonder dalganın amplitüdü (A2 %), süresi (S2-sn) olarak gösterildi. Tablo 3'de agonistlerle uyarılmış agregasyon yanıtına ait amplitüd ve süre değerleri kantitatif olarak verilmiştir.

Hipertansif olgular, hipertansiyonu olmayan olgularla karşılaştırıldığında, ADP ve EPN ile uyarılmış trombosit agregasyonunun hem primer, hem de sekonder dalgasının amplitüdünün anlamlı olarak arttığı (p<0.05-0.0001), aktivasyon süreleri açısından anlamlı farkın sadece sekonder dalga süreleri için oluştuğu (p<0.05-0.01) gözlemlendi (Tablo 3).

Antihipertansif ilaç kullanımına göre oluşturulan ana

Tablo 2. Hipertansif SAP'li olgularda antihipertansif ilaç alt grupları

İlaç	Doz (mg/gün)	Hasta sayısı
Ca-bloker (n=19)		
Amlodipine besilate	5-10	5
Diltiazem HCl	90-180	4
Nifedipine	30-60	4
Felodipine	5-10	3
Nisoldipine	5-10	3
B-bloker (n=7)		
Atenolol	50-100	3
Metoprolol tartarate	100-200	2
Acebutolol HCl	200	2
ACEI (n=17)		
Quinapril HCl	5-20	4
Lisinopril	20	3
Enalapril maleate	10-20	4
Fosinopril sodium	10-20	3
Cilazapril	5	3
Diüretik (n=2)		
İndapamide	1.5-2.5	2

SAP: Stabil angina pectoris, ACEI: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü

grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında Ca-kanal blokleri, ACEI, B-bloker kullanımının her iki agonistle olan trombosit agregasyon yanıtını farklılaştırmadığı ($p>0.05$) gözlemlendi (Tablo 4-5). Antihipertansif ilaç subgrupları Tablo 2'de verilmiştir. Olgu sayısının dağılımı ve azlığı istatistiksel çalış-

maya izin vermediği için subgruplar arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

TARTIŞMA

Trombositlerin aktive olmaları, bir yüzey reseptörü olan GpIIb/IIIa ile fibrinojen, fibronektin ve vWF'ün temas etmelerine neden olmaktadır. Bu adeziv makromoleküller trombositler arasındaki bağlantıyı sağlarlar ve agregasyon sürecinin temelini oluştururlar (3). Daha sonra, aktive olmuş trombositlerden salınan bazı sekresyon ürünleri komşu trombositlerin de 3 ayrı metabolik yolla aktive olmalarını sağlar: 1) Trombosit dens granüllerinden salınan ADP ve serotonine bağlı olarak fibrinojen ve vWF'ün kendi reseptörlerine bağlanması uyarılır (4). 2) Kollajen ve trombin salınımı ile trombosit aktive edici faktörün (TAF) uyarılması ve bu yolla fibrinojen-reseptör etkileşiminin sağlanması. Bu yol, aterosklerotik plak ruptürü sonrası trombosit agregasyonunda önemli rol oynamaktadır (5). 3) Tromboksan A₂ (txA₂) salınımı. Tromboksan sentetaz yoluyla oluşan tXA₂ hücre içi Ca⁺⁺ mobilizasyonunu artırarak GpIIb/IIIa reseptöründe yapısal değişikliklere neden olur. Güçlü bir trombosit agonisti olan tXA₂ aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktördür. Siklooksijenaz enzimi ise damar duvarındaki arasıdonik asid ve trombositlerde var olan PGG₂ üzerinden trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan PGI₂ salınımını artırır. Tromboksan A₂

Tablo 3. Epinefrin ve ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtı

	A1 (%)	S1 (sn)	A2 (%)	S2 (sn)
20 µmol/L epinefrinle indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtı				
EHT+SAP	23±15	313±169	21±15	238±152
SAP	17±14	310±180	15±13	171±170
P değeri	<0.05	Ad	<0.05	<0.05
10 µmol/L ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtı				
EHT+SAP	43±13	137±76	36±21	152±110
SAP	34±12	150±83	23±17	91±76
P değeri	<0.0001	Ad	<0.0001	=0.01

A1: Trombosit agregasyonunda primer dalga aktivasyon yüzdesi

A2: Trombosit agregasyonunda sekonder dalga aktivasyon yüzdesi

S1: Trombosit agregasyonunda primer dalga aktivasyon süresi (saniye)

S2: Trombosit agregasyonunda sekonder dalga aktivasyon süresi (saniye)

SAP: Stabil angina pectoris, EHT: Esansiyel hipertansiyon, ADP: Adenozin difosfat, Ad: Anlamli değil ($p>0.05$)

Tablo 4. Farklı antihipertansif ilaç gruplarının ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtına etkileri

Total n=43	A1 (%)	S1 (sn)	A2 (%)	S2 (sn)
ACEI n=17	42.5±16	149±112	30.3±25	96±94
Ca-bloker n=19	43.3±15.4	133±67	36.5±23.4	146±101
B-bloker n=7	34.8±13.7	108±64	35.3±16.2	154±65
P ₁ ,P ₂ ,P ₃ değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

ACEI: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, ADP: Adenozindifosfat

P₁: ACEI-Ca bloker, P₂: Ca bloker-B bloker, P₃: ACEI-B bloker grupları arasındaki istatistiksel ilişki.

Tablo 5. Farklı antihipertansif ilaç gruplarının epinefrinle ile indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtına etkileri

Total n=43	A1 (%)	S1 (sn)	A2 (%)	S2 (sn)
ACEI n=17	23±17	401±226	19.1±17	206±226
Ca-bloker n=19	21.6±10.5	317±129	22.3±11.6	247±106.6
B-bloker n=7	14.2±8.3	231±117	22±21	343±145
P ₁ ,P ₂ ,P ₃ değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

P₁: ACEI-Ca bloker, P₂: Ca bloker-B bloker, P₃: ACEI-B bloker grupları arasındaki istatistiksel ilişki

PGI₂ arasındaki bu denge ise hipertansiyonlu olgularda önemlidir (6).

Hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve inme için bir risk faktörüdür ve bunu aterosklerotik süreci hızlandırarak yapmaktadır. Artmış eikozonid üretimi, agregasyon ve karşıt faktörler arasındaki dengeyi bozmaktadır (7). Yüksek kan basıncı trombositlerde fonksiyonel değişiklikler yanı sıra morfolojik değişikliklere de neden olmaktadır (8,9).

Normotansif olgularla karşılaştırıldığında hipertansiyonu olan olgularda agonistlerle uyarılmış in vitro trombosit agregasyon yanıtının arttığı ve bu artışla, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (10-12). Ailesinde esansiyel hipertansiyonu bulunan genç bireylerin kan basıncı değerleri ile, EPN ile uyarılmış trombosit agregasyon yanıtı paralellik göstermektedir (13). İn vitro saptanmış bu değişiklikler dışında, hipertansif olgularda in vivo trombosit aktivasyonunu gösteren β-tromboglobulin (β-TG), trombosit faktör-4 (TF₄)⁽¹⁴⁾, plazma katekolamin düzeyi⁽¹⁵⁾ ve cold pressör test sonrası santral sinir sistemi hipereksitabilitesine bağlı olarak gelişen agregasyon yanıtı⁽¹⁶⁾ da artmaktadır.

Esansiyel hipertansiyonda bozulmuş trombosit fonk-

siyonları vazospazmı uyurabilmektedir. Bu olgularda artmış süperoksit anyon üretimi nitrik oksit (NO) sentezini azaltmaktadır. Bu da tromboz ve vasküler oklüzyonlara zemin hazırlamaktadır. Hipertansif olgularda saptanan diğer bulgular, "uç organ" hasarı ile ilişkili viskozite artışı, fibrinolitik aktivitede ve antitrombin-3 (AT₃) düzeyinde azalma şeklinde kendini göstermektedir (13,14,17-19).

Hipertansif olgularda trombosit fonksiyon bozukluğunun primer mi, yoksa sonradan mı oluştuğu bilinmemektedir. Onuncu kromozom tarafından kodlanan α₂ adrenerjik reseptörün EPN aracılı trombosit agregasyonunu arttırdığını gösteren bilgi dışında genetik bir bilgi bulunmamaktadır. Bu hastalarda oluşan kromozomal değişikliklere bağlı olarak trombositlerin klorür transport sistemlerinde değişiklikler olmakta ve EPN, trombosit içerisindeki klorür konsantrasyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır (20).

Klinikte ise daha çok gebe veya sessiz koroner iskemisi olan hipertansiflerde trombosit agregasyonu ile ilişkili çalışmalar mevcut olup, bu olgularda trombosit agregasyon yanıtının 2-5 kat arttığı belirtilmektedir (21,22). Hipertansif SAP'li hastalarda ise trombosit agregasyon yanıtı bilinmemektedir. Bu durum çalışmamızın çıkış noktasını oluşturmuştur.

Antihipertansif ilaçların trombosit agregasyonu üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir. En çok çalışılan ilaçlar B-bloker, ACEI ve Ca-kanal blokerleri olmuştur. Bir B-bloker olan propranolol ADP ile indüklenmiş agregasyonu azaltırken, EPN ile olan agregasyonu hafifçe arttırmaktadır. Dört ile sekiz haftalık labetalol tedavisi ile ortalama arter basıncını anlamlı oranda azalırken, agonistlerle olan trombosit agregasyonu değişmemektedir. Fosinopril trombosit agregasyonunu hem in vivo, hem de in vitro bloke etmekte ve ayrıca txA_2 ve txB_2 sentezini azaltmaktadır. Kaptoprilde ise bu olumlu etki sadece in vivo saptanmıştır. Enalapril txB_2 sentezini arttırmaktadır. Lisinoprilin ADP ve araziidonik asid aracılı trombosit agregasyonuna anlamlı etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir^(12,21,23-27). Agregasyon üzerine farklı etkileri olmakla birlikte ACEI'lerinin ortak etkileri bradikinin düzeyini artırarak NO'in vazodilatör etkisini potansiyalize etmeleridir⁽²⁸⁾. Nifedipin, diltiazem, isradipin, verapamil, amlodipin ve losentin, nitrendipine gibi kalsiyum kanal blokerlerinin değişik agonistlerle olan trombosit agregasyonunu azalttıkları gösterilmiştir. İlaven losentin plazma fibrinogen düzeyini ve isradipin β -TG düzeyini azaltmaktadır⁽²⁹⁻³³⁾. Çalışmamızda, grup I'de, kullanılan antihipertansif ajana göre 3 ana grup (ACEI, Ca-bloker ve B-bloker) oluşturuldu. Ana grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında, in vitro trombosit agregasyon yanıtının farklı olmadığı gözlemlendi. Ana grupları oluşturan ilaç alt grubu olgu sayılarının yeterli olmamaları nedeniyle subgrup karşılaştırması yapılmadı.

Çalışmamızda kontrol edilmiş hipertansiyonu bulunan stabil anjina pektorisli olgularda, in vitro trombosit agregasyon yanıtının anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Bu anlamlı fark her iki grupta, asetilsalisilik asid kullanımına rağmen ortaya çıkmıştır. Literatürde antihipertansif ajanların tek tek in vivo veya in vitro trombosit agregasyonu üzerinde farklı etkilerinin olduğu belirtilmekle birlikte, hipertansif olgularımızda ilaç ana gruplarına bağlı farklılık gözlenmemiştir. Bu durum, farklı antihipertansif ilaçla tansiyon kontrolü sağlanmış olsa bile, hipertansiyon sürecinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini devam ettirdiğini düşündürmektedir.

Kontrol edilmiş hipertansif olgularda görülen kritik damar lezyonlarına daha fazla girişim gerektiği göz-

lenmiştir. Bu durum hipertansiyona bağlı hızlanmış aterosklerotik süreç yanısıra trombosit agregasyon yanıtının artmış olmasıyla ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, hipertansif stabil angina pektorisli olgularda tansiyon kontrol altında bile olsa in vitro trombosit agregasyonu artmaktadır. Bu olgularda antiagregan özelliği olan antihipertansif ajanlarla birlikte, daha etkili antiagregan sağaltımın uygulanması gerekliliği sonucuna varabilmek için, daha geniş sayıda ve homojen antihipertansif sağaltım verilen hasta gruplarında in vivo ve prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1. Dahloef B, Lindholm L, Hansson L, et al:** Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281
- 2. Norman M Kaplan:** Systemic hypertension: Mechanism and diagnosis. In the textbook of cardiovascular medicine. Edited by Eugene Braunwald. W. B. Saunders Company, printed in USA, 5th edition, 1997, chapter 26, p:813-4
- 3. Mayne R, et al:** Collogenous proteins of blood vessels. *Arteriosclerosis* 1986; 6:585-93
- 4. Peerschke EIB, et al:** The platelet fibrinogen receptor. *Semin Hematol* 1985; 22:241-59
- 5. Valentin F and Ik-Kyung Jang:** Role of platelet-inhibitor agents in coronary artery disease. In Eric Topol, MD; *Textbook of interventional cardiology*, 1994; Second edition, W. B. Saunders Company, printed in USA., vol:1, p:3-22
- 6. Moncada S, et al:** Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979; 300:1142-7
- 7. Hernandez Hernandez R, Carvajal AR, Armas de Hernandez MJ, Armas Padilla MC:** Platelet aggregation in arterial hypertension. *Invest Clin* 1997;38 Suppl 2:41-6
- 8. Lominadze D, Joshua IG, Schuschke DA:** In vivo platelet thrombus formation in microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1140-6
- 9. Nityanand S, Pande I, Bajpai VK, Singh L, Chandra M, Singh BN:** Platelets in essential hypertension. *Thromb Res* 1993; 72:447-54
- 10. Packham M:** Methods for detection of hypersensitive platelets. *Thromb Haemost* 1978; 40:175
- 11. Noelle G, Reuter HD:** Adrenaline-induced platelet aggregation and blood pressure in normal subjects. *Med Klin* 1991; 86:435-40
- 12. Nyrop M, Zweifler AJ:** Platelet aggregation in hypertension and the effect of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1988; 6:263-9

13. Dockrell ME, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Williams BC, Webb DJ: Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure. *Am J Hypertens* 1999; 12:115-9
14. Yamanishi J, Sano H, Saito K, Furuta Y, Fukuzaki H: Plasma concentration of platelet-specific proteins in different stages of essential hypertension: interactions between platelet aggregation, blood lipids and age. *Thromb Haemost* 1985; 54:539-43
15. Vlachakis ND, Aledort L: Platelet aggregation in relationship to plasma catecholamines in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 1979; 32:451-60
16. Saitta A, Trifiletti A, Mangano C et al: Platelet aggregation in normal and hypertensive subject during cold pressor test. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980; 56:1553-9
17. Mehta JL, Lopez LM, Chen L, Cox OE: Alteration in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74:901-5
18. Dalamaire M, Bernard MD: Boisseau MR. Hemorheology of arterial hypertension: influence of urapidil. *Blood Press* 1995; Suppl 3:58-61
19. Gleeup G, Vind J, Winther K: Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:266-70
20. Spalding A, Vaitkevicius H, Dill S, MacKenzie S, Schaimer A, Lockette W: Mechanism of epinephrine-induced platelet aggregation. *Hypertension* 1998; 31:603-7
21. Manninen A: Nifedipine reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78:387-91
22. Baliakina EV, Atakhanov ShE, Popov EG, Gabbasov ZA, Gavrilov Iu, Iurenov AP: The functional characteristics of the thrombocytes in patients with hypertension and "silent" myocardial ischemia. *Ter Arkh* 1994; 66:72-5
23. Lin MS, Huang CS: Lack of effect of labetalol on platelet aggregation in hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29:391-3
24. Moser L, Callahan KS, Cheung AK, Stoddard GJ, Munger MA: ACE inhibitor effects on platelet function in stages I-II hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30:461-7
25. Keidar S, Oiknine J, Leiba A, Shapira C, Leiba M, Aviram M: Fosinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27:183-6
26. Someya N, Morotomi Y, Kodama K et al: Suppressive effect of captopril on platelet aggregation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:840-3
27. Zannad F, Bray-Desbosc L, el Ghawi R, Donner M, Thibout E, Stoltz JF: Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J Hypertens* 1993; 11:559-64
28. Rushitzka F, Corti R, Noll G, Luscher TF: A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1999; 17:25-35
29. Osmialowska Z, Nartowicz Z, Sloniewska M, Słominski JM, Krupa-Wojciechowska B: Effect of nifedipine monotherapy on platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:403-4
30. Dehpour AR, Samadian T, Akhavan MM, Meysamee F, Delfan A: Effects of diltiazem and verapamil on ADP-induced rabbit platelet change and aggregation. *Gen Pharmacol* 1995; 26:1295-9
31. Ding YA et al: Shiao MF. Effect of calcium antagonist isradipine on 24-hour ambulatory blood pressure, platelet aggregation, and neutrophil oxygen free radicals in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 13:532-7
32. Hernandez R et al: Effects of amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1993; 15:304-13
33. Pan R, Sun M, Zhou H, Jia Z: Effects of losartan and nitrendipine on plasma fibrinogen and platelet aggregation in hypertensive patients. *Hunan J Ko Ta Hsueh Pao* 1998; 23:87-9