

## Eritrosit Dağılım Genişliği ile Sabah Kan Basıncı Dalgalanması Arasındaki İlişki The Relationship with Red Cell Distribution Width and Morning Blood Pressure Surge

İpek BÜBER<sup>1\*</sup>, Anıl TÜRKÖZ<sup>1</sup>, Mehmet Koray ADALI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D, Denizli, Türkiye



### Ö Z E T

**Amaç :** Eritrosit dağılım genişliği (EDG), kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Sabah kan basıncı dalgalanması (SKBD) fenomeni, sabahları kan basıncında (KB) belirgin bir artış olarak tanımlanır. Bu çalışmada, EDG ve SKBD arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Haziran 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında ambulatuvar KB kaydı yapılan iki yüz seksen dokuz (289) hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Ambulatuvar KB verileri ile SKBD hesaplanarak EDG ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Eritrosit dağılım genişliği üst değerine göre (%16) SKBD değerleri karşılaştırıldı (sırasıyla %16'nın üzerinde ve %16'nın altında,  $33.7 \pm 16.2$ ;  $28.1 \pm 11.5$ ;  $p = 0.038^*$ ) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. SKBD ile ilişkili parametreleri göstermek için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde SKBD'nin EDG ( $p=0.03$ ) ve ürik asit ( $p= 0.02$ ) ile ilişkili olduğu bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda SKBD'nin EDG ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve EDG %16'nın üzerinde olduğunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olan SKBD, olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla bağlantılı olan EDG ile ilişkilidir. EDG'nin yüksek olması daha yüksek SKBD'yi gösterebilir. Ambulatuvar KB değerlendirmelerinde sıklıkla ihmal ettiğimiz SKBD bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir ve tedavi konusunda hedef olup olmaması konusunda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sabah kan basıncı dalgalanması, eritrosit dağılım genişliği, olumsuz kardiyak sonuçlar

Alınış / Received: 20.04.2021 Kabul / Accepted: 26.09.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 20.12.2021



## ABSTRACT

**Objective:** Red cell distribution width (RDW) is related to adverse outcomes in patients with heart failure, coronary artery disease and acute myocardial infarction. Morning Blood Pressure Surge (MBPS) phenomenon is defined as a prominent increase at BP in the morning. In this study, we aimed to investigate the relationship between these two cardiovascular risk factors, RDW and MBPS.

**Material and Method:** The two hundred eighty-nine (289) patient's data who underwent ambulatory blood pressure recording, between June 2019-December 2019 was analysed retrospectively.

**Results:** Red cell distribution width upper limit is accepted as 16% in our hospital's biochemistry laboratory. When MBPS values were compared according to RDW cut-off values (respectively above 16% and 16%below), a statistically significant difference was revealed between both groups ( $33.7 \pm 16.2$  vs  $28.1 \pm 11.5$ ;  $p= 0.038^*$ ). Multivariate linear regression analysis conducted for demonstrating associated parameters with MBPS and RDW was found to be associated with RDW ( $p=0.03$ ), and uric acid ( $P=0.02$ ).

**Conclusion:** Our results showed that MBPS was independently associated with RDW and was significantly higher, when RDW was above 16%. MBPS, a new cardiovascular risk factor, is associated with RDW, which has been linked to adverse cardiovascular outcomes. MBPS, which we often neglect in ambulatory blood pressure evaluations, should be considered as a risk factor and prospective studies are needed to determine whether it is a target for treatment.

**Keywords:** Morning blood pressure surge, red cell distribution width, adverse cardiac outcomes



## 1. Giriş

Tam kan sayımının bir bileşeni olan eritrosit dağılım genişliği (EDG), eritrosit boyutunun değişkenliğini gösterir ve aneminin ayırıcı tanısında kullanılır [1]. Eritrosit dağılım genişliği, sadece hematolojik bozukluklarla değil aynı zamanda kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda olumsuz sonuçlarla da ilişkilidir [2,3]. Kan basıncı (KB) kardiyovasküler ve renal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve sabahları yükselme ve uykuda azalma ile diurnal değişkenlik gösterir [4,5]. Miyokard enfarktüsü, ani ölüm veya iskemik serebrovasküler olaylar çoğu kişide önemli nörohormonal değişiklikler sonucu KB'de hızlı artış nedeniyle sıklıkla günün sabah saatlerinde meydana gelir [6].

Sabah kan basıncı dalgalanması (SKBD) fenomeni, sabahları KB'de belirgin bir artış olarak tanımlanır. Sabah kan basıncı dalgalanması ile kardiyovasküler olayların sabah zirvesi arasındaki ilişki, SKBD'nin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceğini göstermektedir [7,8]. Li ve arkadaşları, SKBD'nin 90. persentil üzerinde mortalite ve kardiyovasküler olayların önemli ve bağımsız bir prediktörü olduğunu ve büyük bir SKBD'nin (25 mm Hg) serebral kanama riskini artırdığını bildirmişlerdir [9]. Ayrıca oksidatif stres hem artmış SKBD hem de artmış EDG ile ilişkili bulunmuştur [10,11].

Bu çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri olan EDG ve SKBD arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. Materyal ve Metot

Haziran 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü polikliniğine başvuran ve tansiyon takibi amacıyla ambulatuvar KB kaydı yapılan iki yüz seksen dokuz (289) hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygundur ve Pamukkale Üniversitesi yerel etik komite tarafından onaylanmıştır.

Dışlama kriterleri, geçici veya kalıcı atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, malignite, uyku apnesi, koroner arter hastalığı, akut ve kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, orta ve şiddetli kalp kapak hastalığı, gebelik ve hipertiroidizmdir. B12 eksikliği veya demir eksikliği nedeniyle 6 ay içinde tedavi almış ya da aktif anemisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre anemi erkeklerde başlangıç Hb <13 g / dL ve kadınlarda Hb <12 g / dL olarak tanımlanmıştır [12]. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında EDG üst sınırı %16 olarak belirlenmiş olup %16 ve üzeri EDG için yüksek olarak kabul edilmiştir.

Hasta dosyaları hastane kayıt sistemi kullanılarak incelendi. Yaş, cinsiyet, hastanın klinik geçmişi, kullanmış olduğu ilaçlar, hemoglobin, kreatinin, lipid parametreleri, gamma-glutamiltransferaz, tiroid stimulan hormon (TSH), ürik asit, platelet, lenfosit, EDG değerleri kaydedildi. Eritrosit dağılım genişliği, %16'nın üzerindeyse yüksek olarak kabul edildi. Beden kitle indeksi (BKI), (ağırlık (kg)) / (boy (m)<sup>2</sup>) olarak hesaplandı. Hipertansiyon, KB  $\geq$  140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak belirlendi. Tip 2 diyabet varlığı, Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre değerlendirildi [13].

Ekokardiyografik bulgular, VIVID 7 Kardiyovasküler Ultrason Sistemi (Vingmed-General Electric, Horten, Norveç) kullanılarak gerçekleştirilen bir sistemden alınmıştır. Kardiyak boyut ölçümleri parasternal uzun aks kullanılarak alınmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu simpson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

### Ofis KB Ölçümü

Ofis KB değerleri Omron MZ modeli (Omron Health Care, Mukou City, Kyoto, Japonya) sfigmomanometre ile European Society of Hypertension Guidelines' a göre değerlendirildi [12].

### Ambulatuvar KB Ölçümü

Ambulatuvar KB ölçümü, daha önce bahsedilen yöntemle [13] doğrulanmış Mobil-O-Graph® NG-24h (saat) (I.E.M. GmbH, Stolberg, Almanya) cihazı ile yapıldı.

Tüm hastalar uyku ve uyanma saatlerini kaydetti. Uyuma ve uyanma saatleri arasında gece, diğer saatler gündüz olarak kabul edildi ve 24 saat otomatik olarak değerlendirildi. Uyanma saatinden sonraki ilk 2 saat içindeki ortalama KB, sabah KB olarak tanımlandı. En düşük KB, minimum gece kan basıncı ve bu kan basıncından önceki ve sonraki ölçümlerin ortalaması olarak tanımlandı. Sabah KB-en düşük sistolik KB, SKBD olarak tanımlandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile tanımlandı ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Normal dağılımın belirlenmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız grup karşılaştırması için, parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız örnekler t-testini kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri analiz etmek için Spearman ve Pearson'ın korelasyon analizi ve klinik olarak anlamlı olabilecek parametrelerle model oluşturularak linear regresyon analizi kullanıldı. Univariate regresyon analizden anlamlı çıkan parametreler multivariate regresyon analizine dahil edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## 3. Bulgular

Toplamda iki yüz seksen dokuz (289) hastanın (erkek %39,2 n = 116) ambulatuvar kan basıncı verileri analiz edildi. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %62,5'i (n = 185) hipertansifti (non dipper %53, dipper %47).

Çalışma popülasyonunun laboratuvar özellikleri ve ekokardiyografi bulguları Tablo 2'de gösterildi. Ofis ve ambulatuvar KB parametreleri Tablo 3'te gösterildi. EDG laboratuvarımız cut-off değerine göre SKBD değerleri karşılaştırıldığında ( $33.7 \pm 16.2$ ;  $28.1 \pm 11.5$ ;  $p = 0.038$  \*), her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Sırasıyla %16'nın üzerinde ve %16'nın altında) (Tablo 4).

Sabah kan basıncı dalgalanması ile ilişkili parametreleri göstermek için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi (model; yaş, cinsiyet, BKİ, 24 saatlik SBP, 24 saatlik DBP, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin reseptör blokeri kullanımı, beta bloker kullanımı, alfa bloker kullanımı, kalsiyum kanal bloker kullanımı, ürik asit, gama-glutamilttransferaz, EDG değişkenlerini içermektedir.) ve SKBD'nin EDG ( $p = 0,03$ ) ve ürik asit ( $P = 0,02$ ) ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu (Tablo 5).

Korelasyon analizinde, SKBD değeri ile ürik asit ( $r = 0,133$ ,  $p = 0,023$ ), 24 saatlik sistolik KB ( $r = 0,232$ ,  $p = 0,000$ ), 24 saatlik diyastolik KB ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,011$ ), gündüz sistolik KB ( $r = 0,286$ ,  $p = 0,000$ ), gündüz diyastolik KB (mmHg) ( $r = 0,176$ ,  $p = 0,003$ ) pozitif korelasyon saptandı (Tablo 6).

**Tablo 1:** Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

<b><u>Hasta özellikleri</u></b> <b><u>N=289</u></b>	
Yaş (yıl) (mean± std) (min-max)	54.07±14.6 (18-90)
Cinsiyet (erkek) n, (%)	116, (39.2)
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (mean± std)	29.2±10.1
Sigara n, (%)	60, (21.3)
Hipertansiyon n, (%)	185, (62.5)
Diabet n, (%)	83, (28.3)
ACEI, ARB kullanımı, n, (%)	28, (43.2)
Kalsiyum kanal blokeri kullanımı, n (%)	69, (23.3)
α-Bloker kullanımı, n, (%)	4, (1.4)
β-Bloker kullanımı, n, %	73, (24.7)
Diüretik kullanımı, n, %	73,(24.7)
Dipper/nondipper oranı, n, (%)	139, (47)/157,(53)

ACEI: angiotensin-converting enzim inhibitor; ARB: angiotensin reseptör bloker.

**Tablo 2:** Çalışma popülasyonunun laboratuvar özellikleri ve ekokardiyografi bulguları

<b><u>Parametre</u></b>	<b><u>mean±std (min-max)</u></b>
Hemoglobin (mg/dl)	13.9±1.5 (12-16)
Kreatinine (mg/dl)	0.8±0.15 (0.33-1.17)
Total kolesterol (mg/dl)	195.3±43.4 (98-344)
HDL-K (mg/dl)	51.5±14.2 (22-106)
LDL-K (mg/dl)	115.6±35.5 (36-230)
Trigliserid (mg/dl)	155.4±114.8 (37-620)
Gamma-glutamilttransferaz (UI/L)	29.8±22.9 (4-89)
TSH (mU/L)	1.7±1 (0.2-6.4)
Ürik asit (mg/dl)	4.7±1.4 (1.4-9.6)
Platelet (K/uL)	269.5±80.1 (78-848)
Lenfosit (K/uL)	2.3±0.9 (0.53-0.90)
EDG	13.9±1.6 (11.7-19.2)

Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	60.2±3.4 (55-68)
SA çap (mm)	35.1±4.5 (24-50)
SV septum (mm)	10.4±1.5 (7-17)
SV posterior (mm)	10.0±1.3 (7-15)

EDG: eritrosit dağılım genişliği, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, SA: sol atrium, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, SV: sol ventrikül, TSH: tiroid stimulant hormon

**Tablo 3:** Ofis ve ambulatuvar kan basıncı parametreleri

Parametre (mm Hg)	mean±std (min-max)
Ofis SKB	131.2±16.9
Ofis DKB (mmHg)	82.5±31.6
24-h SKB (mmHg)	125.4±13.8
Gündüz SKB (mmHg)	128.5±13.8
Gece SKB (mmHg)	116.6±15.1
24-h DKB (mmHg)	76.3±11.0
Gündüz DKB (mmHg)	78.0±11.1
Gece DKB (mmHg)	70.3±11.5
SKBD (mmHg)	28.4±12.7

DKB: diastolik kan basıncı, h: saat, SKBD: sabah kan basıncı dalgalanması, SKB: sistolik kan basıncı

**Tablo 4:** EDG cut-off değerine göre SKBD değerleri

EDG value	16 ve altı	16 üstü	p değeri
SKBD değeri (n)	28.1±11.5 (272)	33.7±16.2 (21)	0.038*

\*: p<0.05, SKBD: sabah kan basıncı dalgalanması, EDG: Eritrosit dağılım genişliği

**Tablo 5:** Çalışma popülasyonunda sabah kan basıncı dalgalanması ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi

Parameter	$\beta$	95% CI	p değeri
RDW	0.122	0.76-2.23	0.03*
Ürik asit	0.132	0.146-2.01	0.02*

EDG: Eritrosit dağılım genişliği, CI: güven aralığı

**Tablo 6:** Sabah kan basıncı dalgalanmasının çalışma popülasyonunun klinik, laboratuvar ve ambulatuvar kan basıncı parametreleri ile korelasyonu

Parametre	Korelasyon katsayısı (r/r <sup>a</sup> )	p değeri
Yaş (yıl)	-0.069 r <sup>a</sup>	0.238
VKİ (kgm <sup>2</sup> )	+0.109 r	0.065
HDL-K (mg/dl)	-0.099 r	0.093
LDL-K (mg/dl)	-0.032 r <sup>a</sup>	0.584
Trigliserid (mg/dl)	+0.021 r	0.721

Kreatinine (mg/dl)	-0.037 <sup>r</sup>	0.534
Gama glutamil transferaz (U/L)	+0.068 <sup>r</sup>	0.247
TSH (mU/L)	-0.066 <sup>r</sup>	0.263
Ürik asit (mg/dl)	+0.133 <sup>ra</sup>	0.023*
Platelet (K/uL)	+0.024 <sup>r</sup>	0.686
Lenfosit (K/uL)	-0.029 <sup>r</sup>	0.626
Nötrofil (K/uL)	+0.066 <sup>r</sup>	0.266
EDG (%)	+0.095 <sup>r</sup>	0.108
24-h SKB (mmHg)	+0.232* <sup>ra</sup>	0.000*
24-h DKB (mmHg)	+0.149* <sup>ra</sup>	0.011*
Gündüz SKB (mmHg)	+0.286* <sup>ra</sup>	0.000*
Gündüz DKB (mmHg)	+0.176* <sup>ra</sup>	0.003*
Gece SKB (mmHg)	+0.098 <sup>r</sup>	0.095
Gece DKB (mmHg)	+0.021 <sup>r</sup>	0.721

<sup>ra</sup>: Pearson korelasyon katsayısı, \* = p<0.05 istatistiksel anlamlı korelasyon, r: spearman korelasyon katsayısı, DKB: diastolik kan basıncı; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TSH: tiroid stimulan hormon; EDG: Eritrosit dağılım genişliği, SKB: sistolik kan basıncı, SKBD: sabah kan basıncı dalgalanması, VKI: vücut kitle indeksi

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda SKBD 'nin bağımsız olarak EDG ile ilişkili olduğunu ve EDG %16'nın üzerinde olduğunda SKBD'nin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca SKBD ile ürik asit, 24 saatlik sistolik KB, 24 saatlik diyastolik KB, gündüz sistolik KB ve gündüz diyastolik KB ile pozitif korelasyon saptanmıştır.

Eritrosit dağılım genişliği seviyeleri ile SKBD arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Sabah kan basıncı dalgalanması, artmış kardiyovasküler risk, ateroskleroz gibi vasküler yapısal değişiklikler, arteriyel sertleşme, inflamatuvar durum ve küçük damar hastalığı ile ilişkilidir [16]. Sabah kan basıncı dalgalanması ile organ hasarı, serebrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki önceki çalışmalarda gösterilmiştir [8]. Verilerimiz EDG seviyeleri ile SKBD ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişkiyi açıklayacak bazı olası mekanizmalar olabilir. Birincisi hem EDG ve hem SKBD artışı endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Solak ve arkadaşları, yüksek EDG düzeylerinin, azalmış akış aracılı dilatasyon (FMD) ile ölçülen endotel disfonksiyonuyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir [17]. Kıvrak ve arkadaşları SKBD'nin artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğunu bulmuştur [18]. İkinci ortak mekanizma oksidatif stres olabilir. Oksidatif stresin neden olduğu hücre iskeletindeki yapısal değişiklikler ve endotel disfonksiyonu EDG'yi artırır [10]. Ayrıca yüksek SKBD'nin yeni tanı konmuş hipertansif hastalarda oksidatif stres ve paraoksonaz 1 aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [11].

EDG değerlerinin kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve akut miyokard infarktüsü gibi olumsuz kardiyak sonuçlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur [19]. Eritrosit dağılım genişliği artışı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin potansiyel mekanizması kronik inflamasyon olarak kabul edilmektedir [20]. Birkaç çalışmada EDG ile non-dipper hipertansiyon arasındaki ilişki gösterilmiştir [21]. Ek olarak Tanindi ve arkadaşları prehipertansiyonlu hastalarda EDG'nin daha yüksek olduğunu saptarken [22] daha yüksek EDG düzeylerinin daha yüksek KB düzeyleri ile ilişkili [23] olduğu gösterilmiştir. Gündüz kan basıncı seviyelerine kıyasla gece kan basıncında önemli bir düşüş olması nedeniyle dipper bireylerde SKBD daha fazla saptanmıştır [24]. Çalışmamızda da SKBD ile gündüz ve 24 saatlik KB seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, gece KB seviyeleri, dipper ve non-dipper durumuyla korelasyon bulunmamıştır.

Sabah kan basıncı dalgalanmasına etki eden herhangi bir spesifik antihipertansif ajan sınıfının kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, en önemli nokta, farklı çalışmalarda gösterildiği gibi sabah saatlerini de kapsamak için uzun etkili antihipertansif ilaç tedavisinin kullanılmasıdır [25]. Etkili tedavi ile SKBD' deki azalmanın klinik sonuçları olumlu yönde etkileyip

etkilemeyeceği açık değildir. Çalışmamızda antihipertansif tedavilerin SKBD üzerindeki etkisi gösterilememiştir.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, bu çalışma, SKBD ve EDG değerleri arasındaki neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilmesine izin vermeyen ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından herhangi bir prognostik veri sağlamayan kesitsel bir tasarıma sahiptir. İkincisi, hastalar uyku ve uyanma zamanlarını not etmesine rağmen, güvenilirlikleri sorgulanılabilir. Üçüncüsü, ortak mekanizmalar olduğu düşünülen oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ilgili parametreler çalışılmamıştır. Son olarak, daha yüksek EDG ve SKBD arasında olası bir ilişki göstermiş olsak da bunların klinik önemini araştırmak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Bu çalışma kardiyovasküler risk faktörü olan, SKBD ve EDG arasında bağımsız bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. SKBD, gündüz ve 24 saatlik KB değerleri ile ilişkilidir. Eritrosit dağılım genişliği %16 üzerinde olan hastalarda organ hasarı ve serebrovasküler olaylar ilişkisi olan SKBD daha yüksek saptanmıştır. Sabah kan basıncı dalgalanmasının kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini netleştirmek ve bir tedavi hedefi olup olmayacağını belirlemek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynakça

- [1] Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. Wolters Kluwer: Lippincott Williams&Wilkins, 2003.
- [2] Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012; 23:51-6. 7.
- [3] Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011; 22:138-44.
- [4] Akin F, Köse N, Ayça B et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Angiology*. 2013 Nov;64(8):592-6.
- [5] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical Pr. *J Am Coll Cardiol*. Epub 2017 Nov 13.
- [6] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31:1281–1357
- [7] Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 1999; 12:35S–42S
- [8] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107: 1401–1406.
- [9] Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010; 55: 1040–1048.
- [10] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52:86–105
- [11] Kaypaklı O, Gür M, Harbalıoğlu H, Şeker T, Selek Ş. High morning blood pressure surge is associated with oxidative stress and paraoxonase 1 activity in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(8):680-685. doi: 10.1080/10641963.2016.1200602. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27936340.
- [12] Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; 405:5.
- [13] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S5–S20.
- [14] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–1536.

- [15] Wei W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph:24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15: 225–228
- [16] Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. *Atherosclerosis* 2011; 219: 316–321.
- [17] Solak Y, Yılmaz MI, Sağlam M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2014; 347:118–24
- [18] Kıvrak A, Özbiçer S, Kalkan GY, Gür M. Morning blood pressure surge and arterial stiffness in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press.* 2017 Jun;26(3):181-190.
- [19] Sahin O, Akpek M, Sarli B, et al. Association of red blood cell distribution width levels with severity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Med Princ Pract.*2015;24(2):178-83
- [20] Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011; 412:2094–9.
- [21] Buyukkaya E, Erayman A, Karakas E, et al. Relation of red cell distribution width with dipper and non-dipper hypertension. *Med Glas (Zenica).* 2016 Aug 1;13(2):75-81. doi: 10.17392/859 16.
- [22] Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012; 21:177–81.
- [23] Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169:588–94
- [24] Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension.* 2012; 60:34–42.
- [25] Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015; 33:393–400.