

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NON-DİPPER VE DİPPER HİPERTANSİYONLU  
HASTALARDAKİ COPEPTİN DÜZEYİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet ALTIN**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. M.Emre ERKUŞ**

**ŞANLIURFA  
2016**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NON-DİPPER VE DİPPER HİPERTANSİYONLU  
HASTALARDAKİ COPEPTİN DÜZEYİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet ALTIN**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. M.Emre ERKUŞ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından **14172** protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA  
2016**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) önemli bir halk sağlığı sorunu olup halen ölümlerin en sık sebeplerinden biridir (1,2). Dünyada yaklaşık bir milyar kişi hipertansiyondan etkilenir ve ölümlerin yaklaşık %13'ü hipertansiyon ile ilişkilidir (3).

Hipertansiyon; inme, kalp hastalıkları, erken ölüm, böbrek hastalığı gibi durumlarla yakından ilişkilidir Etkili bir HT tedavisiyle kalp yetmezliği (KY) gelişme riskinde % 52, inme riskinde % 40, kalp krizi riskinde % 15 azalma sağlamaktadır (4,5).

Kan basıncı 24 saatlik süre içerisinde sürekli değişkenlik gösterir. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyon (AKBM) sonuçlarına göre sağlıklı kişilerde kan basıncı (KB) yüksek seviyeler sabahları, düşük seviyeler ise daha çok gece boyunca görülmektedir. AKBM'ye göre gece ölçülen KB değerlerinin gündüz değerlerine göre %10 veya daha fazla düşük olması "dipper" HT, %10'dan daha az düşük olması "non-dipper" HT olarak tanımlanmaktadır. Non-dipper HT hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksektir. Bu yükseklik non-dipper hipertansiyonun hedef organ hasar riski, böbrek hasarı (albüminüri ve son dönem böbrek yetmezliği), inme, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal infarktüsü ve özellikle sol ventrikül hipertrofisinin sık görülmesi ile bağlantılıdır (6,7).

Arginin vazopressin (AVP)–antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinmektedir–endokrin, hemodinamik ve osmoregülatuvar etkileri olan çok fonksiyonlu bir nonapeptiddir (8). AVP prekürsörünün C-terminal parçasına "Copeptin" denilmektedir. Lösinden zengin, glikozile 39 aminoasitlik bir peptid yapıda olan Copeptin, AVP ile eşit miktarda üretilir ve hipotalamustan hipofizer beze salınımı, AVP ile aynı yol üzerinden gerçekleşmektedir (9,10).

Septik ve hemorajik şok, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve inme gibi durumlarda plazmada copeptin seviyeleri artmakta ve bu artış aynı zamanda AVP artışını da göstermektedir. Bu hastalıklarda copeptin ölçümünün kullanılması tanısal ve prognostik değer kazanmaktadır (11, 12, 13).

Bu çalışmada hipertansif hastalarda copeptin düzeyinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipertansiyon

HT, kan basıncının normal olarak kabul edilen seviyelerin üzerinde olması ya da beyin, retina, böbrek ve kalp gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanmaktadır (14).

Bir kişinin yemekten 2 saat sonra, çay kahve, sigaradan yarım saat sonra 5-10 dk dinlendikten sonra oturularak yapılan tansiyon manşonun kalp seviyesinde olduğu sırada elde edilen en az 2 sistolik ve/veya diyastolik KB (mmHg), hastane ya da muayene yapılan yerlerde  $\geq 140$  ve/veya  $\geq 90$ ; evde yapılan ölçümde  $\geq 135$  ve/veya  $\geq 85$ ; AKBM'dan elde edilen verilerde gündüz ortalaması  $\geq 135$  ve/veya  $\geq 85$  veya gece ortalaması  $\geq 120$  ve/veya  $\geq 70$  ya da 24 saatlik ortalama  $\geq 130$  ve/veya  $\geq 80$  ise bu kişiye hipertansiyon tanısı konulmaktadır (15,16).

Yıllar içinde HT tanımında kullanılan sınır değerler farklılığa uğramıştır. Hipertansiyonu tanımlamak için, kılavuzlar kan basıncı değerlerine göre sınıflama yapmışlardır. 2003 yılı Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) 7 raporunda önerilen ve 2013 yılında JNC 8 tarafından tekrar edilen sınıflama Tablo 1 de gösterilmiştir (17,18). İlk klinik ziyaretten sonraki iki ve daha fazla klinik ziyarette en az iki kere yapılan ölçümlerin ortalaması KB tayini için esas alınmalıdır.

**Tablo-1:** JNC 7'de KB düzeylerine göre yapılan sınıflandırma

	<b>Sistolik KB (mmHg)</b>		<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	$\geq 160$	veya	$\geq 100$

Bir başka sınıflandırma da 2013 yılında Avrupa Hipertansiyon ve Kalp Cemiyetlerinin (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ESH/ESC) ortak yayınladığı arteriyel hipertansiyon kılavuzunda önerilmiştir (Tablo 2). JNC kılavuzundan farklı olarak bu

kılavuzda 140/90 mmHg'nin altındaki kan basıncı “optimal”, “normal” ve “yüksek normal” olarak üç kategoriye bölünmüştür. Ayrıca, evre 3 HT ve izole sistolik HT kategorileri de eklenmiştir (16).

**Tablo-2:** 2013 ESH/ESC'ye Göre KB Düzeylerinin Tanımları ve Sınıflandırması

	<b>Sistolik</b>		<b>Diyastolik</b>
	<b>KB (mmHg)</b>		<b>KB</b>
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

### 2.1.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar kişide HT mevcut olduğu, her yıl tahminen 7 milyon kişiye yakın insanın HT'a bağlı olarak öldüğü düşünülmektedir (19). Gelişmiş ülkelerde Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artmakta olup yetişkinlerin %25'ini, yedinci dekattan sonraki kişilerin ise %70'ini etkilemektedir (20).

Hipertansiyonun yaygınlığı ırk, cinsiyet, ekonomik gelişme ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasının (NHANES) verilerine göre 18 yaş üzeri bireylerde HT prevalansı %29.1'dir. Erkek ile bayanların HT prevalansı arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır (erkeklerde %29.7, kadınlarda %28.5) (21).

Avrupa ülkelerinde HT sıklığının %30-45 arasında olduğu belirtilmektedir (16). Avrupa'da yapılan ulusal taramalarda (İngiltere, Finlandiya, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç) hipertansiyon sıklığının Birleşik Devletler ve Kanada'dan daha fazla olduğu gösterilmiştir (22).

Ülkemizde yapılan ilk geniş çaplı “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri” Tek Harf çalışması sonuçları göz önüne alındığında ülkemizde HT bulunma sıklığı erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49'dur (5). Ülkemizde yakın zamanda tamamlanmış olan “Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması” (Patent) çalışmasında HT sıklığı %31.8 oranında olduğu gösterilmiştir. Prevalans erkeklerde %27.7, kadınlarda %36.1'dir (23). Türk HT prevalans çalışması sonuçlarına göre her üç yetişkinden birinde HT bulunmaktadır. Bu çalışmanın verilerine göre Türkiye’de kan basıncı yüksekliğinin bilinme oranı %40, tedavi alanların oranı %31 dir. Kan basıncı kontrol altında olanların oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (23).

### **2.1.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi**

HT çevresel, genetik ve bilinmeyen nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir ve buna birincil (primer) HT denir. Olguların yaklaşık %90-95'i birincil HT'dir. Geriye kalan % 5-10 hastada ise böbrek, endokrin ve vasküler hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak ikincil HT gelişebilir (24). Buna da ikincil (sekonder) HT adı verilir.

#### **Sekonder HT araştırılması gereken durumlar:**

- Hipertansiyonun 20 yaş altında veya 50 yaş üstünde başlamış olması
- Yapılan fizik muayene sırasında abdominal üfürümün duyulması
- Hızlı başlayan terleme, tremor ve taşikardi ile birlikte olan aralıklı yükselen kan basıncı,
- Kan basıncının >180/110 mmHg olması,
- Serum kreatininin > 1,5 mg/dl bulunması
- İlaç tedavisine yanıtı beklenen düzeyde olmayan hastalar,

Kan basıncı kontrol edildikten sonra belirgin bir neden olmadan yeniden yükselmeye başlayan hastalar,

**Tablo-3: İkincil Hipertansiyonun Sık Görülen Nedenleri**

<p><b>- Böbrek hastalıkları</b></p> <p><b>Parankimal</b></p> <p>Akut / Kronik glomerulonefrit</p> <p>Diyabetik nefropati</p> <p>Polikistik böbrek</p> <p>Obstrüktif üropati</p> <p>Travma</p> <p>Tümör</p> <p>Radyasyon nefriti</p> <p>Piyelonefrit</p> <p><b>Renovasküler</b></p> <p>Renal arter stenozu</p> <p>İntrarenal vaskülit</p> <p>Renal arter trombozu / embolisi</p> <p>Renal arter anevrizması</p> <p><b>Elektrolit bozukluğu</b></p> <p><b>Renin salgılayan tümörler</b></p> <p><b>- Endokrin bozukluklar</b></p> <p>Primer hiperaldosteronizm</p> <p>Konjenital adrenal hiperplazi</p> <p>Feokromasitoma</p> <p>Cushing sendromu</p> <p>Hipotiroidi/ Hipertiroidi</p> <p>Hiperparatiroidi</p> <p>Akromegali</p>	<p><b>- Nöropsikolojik bozukluklar</b></p> <p>Kafa içi basınç artışı</p> <p>Obstrüktif uyku apnesi</p> <p>Kuadripleji</p> <p>Akut porfiri</p> <p>Ailesel disotonomi</p> <p>Polinevrit</p> <p><b>- Aortkoarktasyonu</b></p> <p><b>- Gestasyonel</b></p> <p><b>- Alkol</b></p> <p><b>- İlaç /Madde</b></p> <p>Eksojenhormonlar</p> <p>Siklosporin</p> <p>Eritropoetin</p> <p>Kokain</p> <p>Amfetamin</p> <p><b>- Polisitemiavera</b></p> <p><b>- Aort yetersizliği</b></p> <p><b>- Paget hastalığı</b></p> <p><b>- Beriberi</b></p> <p><b>- Arteriovenöz fistül</b></p> <p><b>- Aort sertleşmesi</b></p>
---	--

### 2.1.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Kan basıncı, kalbin arteriyel sisteme gönderdiği kanın arterler üzerinde oluşturduğu basınç olarak kabul edilir. Hipertansiyon, kan basıncı regülasyon bozukluğudur ve bir çok sebepten dolayı ortaya çıkar. Nöral, renal, hormonal ve vasküler mekanizmalardaki bozukluklar hipertansiyona neden olabilmektedir.

Primer hipertansiyon için özgül bir neden ortaya konulmamıştır. Kalıcı hipertansiyon periferik damarlardaki yükselen direnç ve artmış kardiyak debiye bağlı olarak gelişir. Birçok neden bu iki sistemi etkileyerek bu duruma yol açabilir. Periferik arterlerdeki direncin ve kardiyak atımın yükselmesine neden olan faktörler kalıcı hipertansiyonu ortaya çıkarmaktadır. Kişiye ve hastalığın derecesine göre bu faktörler değişiklik göstermektedir (25).

Kan basıncı, kalp debisi x periferik direnç' ten oluşur. Kalp debisini ve periferik direnci etkileyen faktörlerdeki çeşitli düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi hipertansiyonu meydana getirebilir ve bu değişiklikler farklı hastalarda, tip ve derece açısından farklılık gösterebilir (2).

Kan basıncı kontrolü, böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Adrenal ve hipofiz bezleri de bu ilişkiye katkıda bulunur.

#### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

Hipertansiyon ailesel olarak geçiş gösterir. Özellikle her iki ebeviyeninde hipertansif öyküsü olan kişilerde yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar (26). Genetik katkının ikizler ve aile bireyleri ile yapılan çalışmalarda %30-60 arasında olduğu ortaya konulmuştur (27). Kan basıncı üzerinde küçük etkilere sahip çok sayıda genin esansiyel hipertansiyon gelişmesi üzerinde katkısı olduğu kabul edilebilir. Çevresel faktörlerin çeşitli genlerle etkileşimi kalıcı hipertansiyona neden olabilmektedir (2,27).

Üç nadir hipertansiyon tipinin genlerle direk ilgisi tespit edilmiştir. Monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle Sendromu bu gen defektine bağlı hastalıklar olarak gösterilebilir (28).

#### **2.1.3.2. Renal Sodyum Tutulumu**

Böbrekler, sodyum tutulumu ve atılımı arasındaki düzeni sağlayan mekanizmaların bozulması ile HT nedeni olabilir. Bunlardan birisi GFR'nin düşmesi ile sodyum atılımının azalması, ikinci mekanizma humoral veya genetik bozukluklar sonucunda distal nefronlarda



sodyum tutulumunun fazla olması, üçüncü olarak ise renal iskemi, oksidatif stres ve enflamasyona bağlı gelişen bozukluklardır ve bir hastada bunların hepsi birlikte de etkili olabilirler (29).

Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında sorun vardır. Bu sorunlar arasında; sodyum yükünü azaltmak için daha fazla kan basıncına gereksinim göstermesi, nefron filtrasyon yüzey alanında ve sayısında düşme, basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, sodyum pompasında gelişmiş inhibisyon veya sodyum transportunda oluşan bozukluklar ve natriüretik hormonun etkisidir (30).

Epidemiyolojik çalışmalarda günlük sodyum alımı ile HT sıklığı arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (31).

### **2.1.3.3. Vasküler Hipertrofi**

Hipertansiyon'un ana unsuru akıma karşı periferik direnç artışıdır. Yüksek kan basıncı devam ettikçe, küçük rezistans damarlarda media tabakasında hipertrofi gelişir, küçük damarlarda lümen daralmasına neden olur, buna hipertrofik remodelling denir. Bu evrede media tabakasının kesit alanı ve endotelin vazokonstriktör maddelere cevabı artmıştır. Kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters ilişkilidir. Bu yüzden damardaki küçük değişikliklerin kan basıncı üzerine anormal etkileri vardır (32).

Sempatik aktivite artışı, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi faktörler, damar düz kasında vazokonstriksiyon oluşturarak, periferik vasküler direnci artırır. Böylece damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu uyarılır. Gerçekleşen bu vasküler remodeling nonspesifiktir ve son patolojik yapı tüm esansiyel HT'li hastalarda benzerdir (33).

### **2.1.3.4. Sempatik Sinir SistemiAktivasyonu**

Esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi gösterilmiştir. Bu hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde yükseliş, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet bulunmuştur (34,35).

Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyonda ve obezite, uyku apnesi, erken tip II diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda saptanmaktadır (2).

### **2.1.3.5. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi**

Kan hacmini ve basıncını ayarlayan en önemli sistemlerden birisi Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemidir. Böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin karaciğerden salgılanan anjiyotensinojeni anjiyotensin-1'e çevirir. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığıyla anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınmasını uyarır. Etkin plazma hacmi düştüğünde veya günlük tuz alımı azaldığında renin anjiyotensin II de artış meydana gelir. Bu da aldosteron salınımında artışa neden olmaktadır. Yükselen aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumunu sağlar (36,37).

Kan basıncının yükselmesi, negatif geri bildirim yoluyla renin salgılanmasını azaltır ve bu nedenle hipertansif hastalarda plazma renin seviyelerinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerde plazma renin düzeyleri kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Sadece % 30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir (33).

Aldosteron, anjiyotensin II, renin ve proreninin damar hasarı ve hipertansiyona neden olan bir çok sinyal yolunu aktive ettiklerine dair kanıtlar artmaktadır (22).

### **2.1.3.6. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, glukozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (38). Açlık insülin düzeyi yüksek olanlarda, kontrol grubuna göre ileride HT gelişme riski 2-3 kat fazladır (39). İnsülin, periferik dokularda glukoz alımını arttırmak amacıyla sempatik sinir sistemini aktive ederek kardiyak debiyi artırır (40).

Hipertansiyon, diğer faktörlerden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilidir. Açlık insülin seviyesi yaştan, kilodan ve glukoz seviyesinden bağımsız olarak, sistolik ve diyastolik kan

basıncı ile ilişkilidir. Kilo verdikten sonraki kan basıncındaki düşme, insülin seviyesindeki düzelme ile ilgilidir (41).

**Sigara:** Sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını artıran sigara kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg yükseltir. Bundan dolayı sigara içicilerin günlük ortalama kan basıncı yükselmektedir. Ayrıca sigara, nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini yükselterek hipertansiyona katkıda bulunur (42,43).

**Uyku apnesi:** Sempatik aktivite artışı ve hipoksemiye neden olan uyku apnesi endotelin salınımını artırarak obez hastalarda hipertansiyona neden olmaktadır.

**Fiziksel İnaktivite:** Kan basıncının yükselmesine neden olan faktörlerden biriside sedanter yaşam tarzıdır. Düzenli olarak yapılan aerobik egzersizler kan basıncının düşmesine katkı sağlar.

**Beslenme:** Tuz; vazokonstriksiyon ve plazma hacminde artış gibi mekanizmalarla kan basıncını yükseltmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda tuzlu diyetin, kan basıncını yükseltmenin ötesinde hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

#### 2.1.4. Kan Basıncını Ölçme Yöntemleri ve Klinik Değerlendirme

Kan basıncı kanın arter duvarında oluşturduğu basınçtır ve kalp debisiyle periferik vasküler direncin çarpımına eşittir. Kan basıncının birimi mmHg'dir.

$$\text{Sistemik Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Vasküler Direnç}$$

Hipertansiyon tanısı, ayaktan kan basıncı monitorizasyonu, evde kan basıncı takibi (EKBT) ve klinikte KB ölçümleri yapılarak konulmaktadır.

##### 2.1.4.1. Klinikte Kan Basıncının Ölçülmesi

Hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılması standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. HT tanısı en az iki kan basıncı ölçümüne dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı

tek ölçümlede konulabilir. Hipertansiyon tanısı için kan basıncının doğru ölçülmesi oldukça önemlidir. Bunun için, ölçüm yapılan cihaz kalibre edilmiş olmalı, uygun manşon boyutu seçilmeli ve ölçüm yapan sağlık personeli eğitilmiş olmalıdır. Hastanın kan basıncı ölçümü öncesindeki 30 dakikalık süre içinde adrenerjik uyarı veren maddeler almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Hasta rahat oturmalı ve konuşmamalıdır. Kol kalp düzeyinde tutulmalı ve dirsek el ile desteklenmelidir. Manşonun genişliği hastanın kol çevresinin en az %40'ı olmalı ve manşonun alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde sarılmalıdır. Manşon palpe edilen radyal nabzın alınamamasından sonra yaklaşık 20 mmHg daha şişirilmeli ve yavaş yavaş boşaltılmalıdır (saniyede 2-3 mm Hg). İlk ses duyulduğunda (Korotkoff faz 1) ölçülen değer sistolik kan basıncını, sesin kaybolduğu sırada ölçülen değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik kan basıncını gösterir. Ölçümler 1-2 dakika ara verilerek en az iki defa yapılmalı ve ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması alınmalıdır. İlk muayenede her iki koldanda ölçüm yapılmalı, kan basıncı yüksek olarak ölçülen koldaki değer hastanın kan basıncı olarak kabul edilmeli ve sonraki dönemlerde hasta takibi bu koldan yapılmalıdır (44).

#### **2.1.4.2. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT)**

Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış ölçüm yapan cihazlar tercih edilmelidir. Evde ölçülen kan basıncı değerleri, hem normal hem de hipertansif bireylerde klinik ölçümlerdeki değerlerden daha düşüktür. PAMELA çalışmasında, klinikte alınan 140/90 mmHg'lık kan basıncının, ev ölçümlerinde sistolik 121-132 mm Hg ve diyastolik 75-81 mm Hg değerlerine denk geldiği gözlenmiştir (45).

Evde KB takibi yapılırken sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez ölçüm yapılmalıdır. Kan basıncı takibinin en az 4 gün daha uygun olarak 7 gün yapılması ve ilk günkü ölçümlerin dışlanarak diğer ölçümlerin ortalamasının alınması HT tanısı, tedavisi ve takibinde önerilmektedir (46).

Evde kan basıncı ölçümü beyaz önlük etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngördürür (47).

### 2.1.4.3. Ayaktan Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM)

AKBM, hastanın günlük aktivitesi sırasında bir ya da birkaç günlük dönemde, otomatik olarak kan basıncını ölçmemizi sağlar. Belirli dönemlere ait kan basıncı ölçümleri AKBM ile elde edilebilir (gündüz, sabah erken saatler, gece uyurken). 24 saatlik kan basıncı takibi yapılırken genellikle osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. 24 saatlik kan basıncı ölçümü için uluslararası standartlara uyan cihaz tercih edilmeli, muayenede ölçülen kan basıncı değerleri ile ambulatuvar takip cihazının ölçtüğü kan basıncı değerleri arasında  $\pm 5$  mmHg'dan daha fazla fark olmamalıdır. Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu özellikle klinikte ve evde KB ölçüm değerlerinde farklılık olan hastalara tanı koymak ve bu hastaların tedavi stratejilerine karar vermek için önemlidir.

AKBM ile ilgili öneriler ESH/ESC kılavuzlarına 2003 yılında eklenmiş, 2011 yılında başka bir kılavuz da bu tetkikin HT şüphesi olan tüm hastalarda uygulanması gerektiğini vurgulamıştır (48). AKBM taşınabilir bir cihazın yardımı ile yapılır. Cihaz hastanın daha az kullandığı kol tarafına bağlanır. 24 saat takip yapabilen cihazın en uygun ölçüm aralığı gündüz 15-30 dakika, gece 30-60 dakikadır. Böylece hastanın uyanık ve uyku dönemindeki kan basıncı ile ilgili fikir elde edilir. Hastaların cihazın takıldığı gün normal aktivitelerine devam etmesi, manşon şiştiğinde hareket etmemeleri, konuşmamaları ve kollarını kalp hizasında tutmaları önerilir.

Muayenede ölçülen kan basıncı değerleri Ambulatuvar kan basıncı izleminde ölçülen değerlerden sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg yüksek çıkmaktadır. Bu yöntemle maskeli HT, beyaz önlük hipertansiyonu ve dirençli HT tanıları rahatça konabilmektedir. En önemli dezavantajları ise eğitilmiş personel gerektirmesi ve maliyeti en yüksek metod olmasıdır.

AKBM, KV riski tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde, klinik ölçümlerinden daha yüksek düzeyde öngörür (49). Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir; ancak, gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin, gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir (50). Benzer olarak, 24 saatlik ortalama KB ile hipertansiyona bağlı hastalık ve ölüm gelişme riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (51).

#### **Ambulatuvar kan basıncı takibinin yararlı olduğu durumlar:**

- Muayene sırasında alınan ölçümlerde önemli değişikliklerin olması,
- Diyabetik ve ileri yaştaki hastalarda hipotansif ataklardan şüphelenilmesi,

- İlaç tedavisine rağmen kontrol edilemeyen HT,
- Antihipertansif ilaçların ne kadar etkin olduğunun gösterilmesi,
- Ofis veya beyaz gömlek HT olabileceği düşünülen durumlar,
- Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı,
- Aralıklı gelişen HT,

### **2.1.5. Özel Hipertansiyon Tipleri**

#### **2.1.5.1. Beyaz Gömlek Hipertansiyonu**

Bazı hastalarda, klinikte tekrarlanan ölçümlerde KB yüksek bulunurken evde ölçülen kan basıncı veya AKBM kayıtlarındaki kan basıncı değerleri normal bulunmaktadır. Bu durum “beyaz önlük hipertansiyonu” veya “izole klinik HT” olarak adlandırılmaktadır. İzole muayenehane hipertansiyonu olan bireylerde kardiyovasküler riskin normotansiflere göre artmış olduğu düşünülmeye rağmen, hem muayenehane hem de ambulatuvar kan basıncı yükselmiş olan bireylere göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. (52,53)

İzole klinik hipertansiyon tespit edilen hastalar hedef organ hasarı ve KV risk açısından araştırılmalıdır. Hedef organ hasarı veya yüksek KV risk profili belirlendiği zaman bu hastalara ilaç tedavisi başlanmalı ve mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri önerisinde bulunulmalıdır.

#### **2.1.5.2. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon**

Klinik ölçümlerde kan basıncı normal olan (<140/90 mm Hg) kişilerde yükselmiş ambulatuvar veya evdeki kan basıncı değerleri olabilir ve bu duruma "izole ambulatuvar hipertansiyon" veya "maskeli hipertansiyon" adı verilir (52,54). Popülasyon çalışmalarında maskeli hipertansiyon prevalansının yaklaşık %13 olduğu saptanmıştır (55).

Genç yaş, erkek cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite, anksiyete, obezite, diyabet gibi nedenler bu duruma neden olabilmektedir. Sonlanım çalışmalarında maskeli hipertansiyon hastalarında metabolik risk faktörü prevalansının ve KVH riskinin normotansiflere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (56).

### **2.1.6. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri**

Hipertansiyon, endotel hücrelerinde gelişen fonksiyon bozukluğu, damar düz kas hücrelerinde oluşan hipertrofi ve yükselmiş damar içi akıma bağlı olarak ateroskleroz oluşumuna neden olur. Gelişen küçük ve büyük damarlardaki skleroz hedef organ hasarlarını ortaya çıkarır. Kan basıncı yüksekliği doğrudan HT'ye bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kardiyovasküler hastalıkları artıran güçlü bir risk faktörüdür (14).

Hipertansif hastalar tedavi edilmediğinde %33'ü inme,%50'si koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği ve %10-15'i böbrek yetmezliğine bağlı olarak ölmektedir.

#### **2.1.6.1. Hipertansiyonun Kardiyak Etkileri**

Yüksek seyreden kan basıncı artıran yüksek sonucu sol ventrikül hipertrofisine ya da ateroskleroza neden olarak kardiyak problemlere neden olur. Kontrol altında olmayan HT diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluklarına bağlı kalp yetersizliğine, sol ventrikül hipertrofisine aritmiye neden olabilir. Hipertansif kalp hastalığı asemptomatik olarak başlayıp daha sonra angina pectoris, dispne ve aritmi gibi semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Birçok gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu ortaya konulmuştur (57).

#### **2.1.6.2. Hipertansiyonun Renal Etkileri**

Sistemik ve glomerüler HT, proteinüri ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler fokal glomerüloskleroz patofizyolojisinde rol oynamakta ve ilerleyici böbrek hasarına sebep olmaktadır (58).

Hipertansif olgularda böbreklerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. HT'de böbrek tutulumu önceleri genellikle asemptomatiktir ve ilk objektif bulgu mikroalbüminüridir (59). Hipertansiyon böbrekte nefroskleroza yol açar ve nefroskleroz ilerledikçe, plazma kreatin seviyesi artmaya başlar ve kaçınılmaz olarak böbrek yetersizliği gelişebilir. Kronik böbrek hastalığı olan çoğu hipertansif hasta kronik hemodiyaliz ihtiyacı gelişmeden, kardiyak atak veya inmeden dolayı kaybedilir (2).

HT'de renal tutulumun başlamasını ve ilerlemesini kolaylaştıran etmenler yaş, erkek cinsiyet, ırk, sistolik KB, hiperlipidemi, aile hikâyesi ve proteinürinin bulunmasıdır. Bunların arasında, özellikle sistolik HT son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için güçlü bir öngördürücüdür (60).

### **2.1.6.3. Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri**

HT, inme için geri dönüşlü risk faktörleri içinde en önemlisi olarak görünmektedir. HT mevcudiyeti inme riskini 3-5 kat arttırmaktadır (61). Sistolik kan basıncı kafa dışı arterlerde ateroskleroza neden olarak, tekrarlayan iskemik atak ve inme için risk faktörüdür (62).

En sık serebrovasküler olay şekli olan aterotrombotik inme oranı evre 2 ve evre 3 hipertansiyonu olanlarda yaklaşık üç kat artarken evre 1 hipertansiyonu olanlarda ise %50 daha fazladır. Yapılan klinik çalışmalarda HT'nin kontrolünün inme riskini belirgin düzeyde azalttığı ortaya konmuştur. Ondört çalışmayı içeren bir metaanalizde, antihipertansif tedavi alan hastalarda diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg'lik azalmanın inme riskini %35-40 oranında azalttığı gösterilmiştir (63).

### **2.1.6.4. Hipertansiyonun Göz Üzerine Etkileri**

HT, retinal arteriyel ve venöz damarlarda tıkanıklık, retinal emboli, retina mikroanevrizması gibi hastalıkların riskini artırmaktadır. HT, gözde arteriyosklerotik retinopatiye yol açmaktadır. Öncelikli olarak damar lümeninde daralma (grade 1), duvar kalınlığında artma, arteriyo- venöz şantların belirginleşmesi (grade 2), küçük damarlarda çatlama sonucu kanama ve eksudatif iltihabi hücre infiltrasyonu (grade 3) ve en son papil ödem (grade 4) görülmektedir (64).

### **2.1.7. Dipper ve Non-dipper Hipertansiyon**

Kan basıncının gün içerisinde sürekli olarak invaziv olmayan bir yöntemle ölçülmesi, ambulatuvar kan basıncı izleminin klinik çalışmalarda da kullanımına neden olmuştur. 24 saat boyunca kan basıncı sirkadiyen olarak değişmektedir. Sağlıklı bireylerden alınan AKBM sonuçlarına göre kan basıncı en yüksek değerlere sabah saatlerinde ulaşmakta, gün içerisinde azalıp gece boyunca en düşük düzeylerde seyretmektedir. KB'deki bu değişkenlik yeni bir sınıflandırma yapılmasına neden olmuştur. Gece ölçülen kan basınçlarının ortalaması gündüz ölçülen kan basınçlarının ortalamasına bölünerek gece-gündüz KB oranı elde edilmektedir. Gece



ölçülen KB düzeylerinde gündüz değerlerine göre %10 veya daha fazla düşme olması (gece-gündüz KB oranı <0.9) “dipper” HT, %10’dan daha az düşme olması ise “non-dipper” HT olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanda daha fazla dipping kategorisi önerilmiştir: Gece KB’nin artmasına (oran >1) “ters (reverse)” dipping denilenken, gece-gündüz KB oranının  $\leq 0.8$  olması “uçdeğer (extreme)” dipping olarak tanımlanmıştır (65).

Gece KB’de düşme olmamasının nedeni net değildir. Uyku bozuklukları, uyku apne sendromu, obezite, aşırı tuz tüketimi, otonomik disfonksiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati ve ilerleyen yaş öngörülen mekanizmalar olarak düşünülmektedir (66). “Non-dipper” hipertansif olgularda hedef organ hasarı riski artmıştır. HT derecesinden bağımsız olarak nondipping vakalarda sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski daha fazladır (67-68). “Non-dipper” HT olgularında renal tutulum, inme ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (DM) gelişme riski de daha yüksektir (69).

## 2.2. Copeptin

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972’ de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir (70,71). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovasopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (72). Sonuç olarak copeptin pro-AVP (CT proAVP)’ nin C terminal parçasıdır. AVP’ nin aksine copeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve düzeyinin ölçülmesi kolaydır (73,74).

ADH olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevap olarak hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (70). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zordur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provasopressin’ den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır.

Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi arasında benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin

seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki olduğundan dolayı akut hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (70).

Copeptin gibi biyomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları mevcuttur. Birincisi ilaçlar copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediğini düşündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek düzeylerde tespit edildiği rapor edilmiştir (75).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran daha önce HT hastalığı olmayan bireylerden Dipper hipertansiyon tanısı konulan 48 (26 bayan, 12 erkek) hasta, Non-Dipper hipertansiyon tanısı konulan 45 (17 bayan, 18 erkek) hasta ve hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı 35 (17 bayan, 18 erkek) gönüllü birey (kontrol grubu olarak) ardışık olarak dâhil edildi.

Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alınanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uyan ve onam formu imzalayan hastaların tıbbi öyküleri, medikal tedavileri, HT hikayesi ile aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri olan sigara, DM, aile öyküsü, hiperlipidemi varlığı sorgulandı.

Klinik muayene, EKG, rutin kan biyokimyası bulgularıyla sekonder hipertansiyon olduğu düşünülen olgular çalışmaya alınmadı. Diyabetes mellitus, tiroid hormon bozukluğu, anemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer, böbrek veya akciğer hastalığı, uyku apnesi gibi sorunların olması; kardiyak sorunlar olarak elektrokardiyografide ciddi supraventriküler ve ventriküler aritmi veya kalp bloğu, ileri derecede kapak yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği veya modifiye simpson yöntemi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonunun <%55 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Klinik KB ölçümleri, hastanın poliklinikte beş dakika dinlenmesinin ardından, oturur pozisyonda iken ve kol kalp seviyesinde tutularak, tansiyon aletinin manşonu, kolun en az %80'ini çevreleyecek ve alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde, üst kola sarılarak yapıldı. İkişer dakikalık aralarla yapılan ölçümlerin ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edildi.

Çalışma grubunun 24 saat boyunca holter cihazı takılarak tansiyonları kayıt altına alındı. Cihaz gündüz (07.00-23.00) her 20 dakikada bir, gece (23.00-07.00) ise her 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde programlanarak hastalara bağlandı. Sistolik kan basıncı gece değerleri ortalaması gündüz değerleri ortalamasından %10 veya daha fazla düşük olanlar dipper HT grubunda, %10'dan az düşük olanlar ise non-dipper HT grubunda değerlendirildi. Hastaların tüm gün tansiyon ortalamaları, tüm gece boyunca tansiyon ortalamaları ve tüm gündüz boyunca tansiyon ortalamaları ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastaların rutin biyokimya incelemelerinde, tam kan sayımı (hematokrit, hemoglobin, lökosit, trombosit), lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid), CRP, üre, kreatinin, Na, K, glukoz, düzeyleri bakıldı. Copeptin için 5cc kan örneği alınarak, santrifüz edilip çalışmanın yapılacağı tarihe kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

#### 4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Rakamsal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalarda, ANOVA testi kullanıldı. Copeptinin klinik, laboratuvar ve kan basıncı değerleriyle olan ilişkisi, normal dağılım gösterenlerde Pearson, anormal dağılım gösterenlerde Spearman ikili korelasyon analizi ile değerlendirildi. Copeptinin bağımsız ilişkili olduğu parametrelerin tespiti için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi. İstatistik değerlendirmeler, SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya 93 hipertansiyonu olan hasta dahil edildi. 4 kişi sekonder hipertansiyon, 7 kişi kronik ek hastalıktan, 9 kişi antihipertansif ilaç kullandığından dolayı dışlandı.

Çalışma verileri yeni tanı Dipper hipertansiyonu olan 38 (18 bayan, 20 erkek) hasta, non-Dipper hipertansiyonu olan 35 (17 bayan, 18 erkek) hasta ve çalışmaya katılmayı kabul eden hiçbir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı görünen 35 (17 bayan, 18 erkek) kişiden elde edilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo-4’de gösterilmiştir.

**Tablo-4:** Çalışma ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b>	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>P</b>
	<b>(n=35)</b>	<b>(Dipper; n=38)</b>	<b>(Non-Dipper; n=35)</b>	<b>ANOVA</b>
<b>Erkek, n (%)</b>	19 (45)	22 (58)	20 (48)	0.143
<b>Yaş</b>	35,4 ± 11,2	50,0 ± 11,2 <sup>a</sup>	50,0 ± 10,8 <sup>a</sup>	<0.001
<b>Beden kütle indeksi, (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,7±5,3	30,1±4,8 <sup>a</sup>	31,3±6,1 <sup>a</sup>	0.002

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri, ANOVA testinden elde edilmiştir.

<sup>a</sup> p <0.05 Kontrol grubu ile

<sup>b</sup> p <0.05 Grup 1 ile

Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05). Hipertansiyonu olan bireyler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yaşlı idi (50,0 ± 11 yıl karşı 35,4 ± 11 yıl; p<0.001).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun BKİ, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.022). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun BKİ, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu

görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (31,33±6,05 karşın 26,69±5,29; p=0.002). Ancak dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu (31,33±6,05 karşın 30,14±4,82; p=0.627).

Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması Tablo-5’de gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

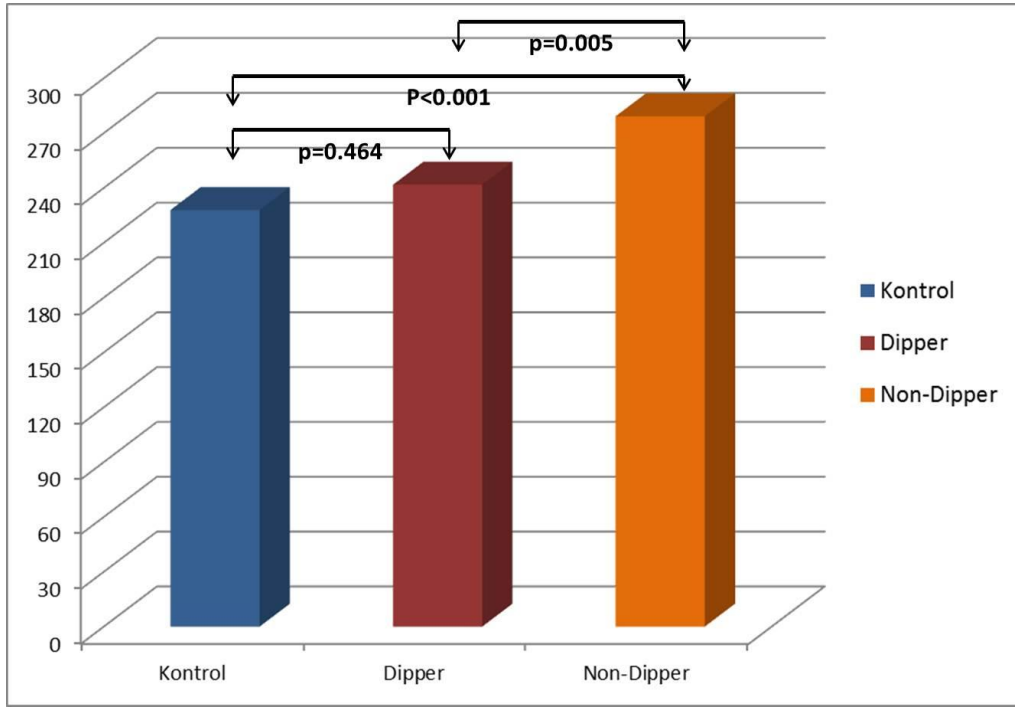
	<b>Kontrol</b> (n=35)	<b>Grup 1</b> (Dipper; n=38)	<b>Grup 2</b> (Non-Dipper; n=35)	<b>P</b> ANOVA
Glikoz, mg/dL	96,80±12,39	99,88±11,49	99,97±12,44	0.458
Üre, mg/dL	23,85±8,40	27,61±7,10	30,94±9,29 <sup>a</sup>	0.003
Kreatinin, mg/dL	0,74±0,11	0,74±0,12	0,73±0,11	0.976
Total Kolesterol, mg/dL	172,76±45,94	203,10±42,48 <sup>a</sup>	216,59±40,55 <sup>a</sup>	<0.001
Trigliserid, mg/dL	146,69±87,83	196,55±95,77	209,54±96,09 <sup>a</sup>	0.015
HDL-C, mg/dL	43,92±10,72	43,07±8,03	44,36±9,90	0.846
LDL-C, mg/dL	101,84±39,57	122,61±34,88	128,80±36,84 <sup>a</sup>	0.008
Sodyum (Na),mmol/L	138,14±1,87	138,62±2,39	138,54±2,44	0.644
Potasyum (K),mmol/L	4,22±0,35	4,37±0,42	4,37±0,37	0.179
C-Reaktif Protein, mg/L	0,05±0,08	0,40±0,31 <sup>a</sup>	0,37±0,30 <sup>a</sup>	<0.001
Lökosit,10E3/mm3	8,21±1,51	8,72±1,57	8,97±1,82	0.157
Hemotokrit,%	45,09±5,22	41,73±5,54 <sup>a,b</sup>	44,82±3,80 <sup>b</sup>	0.007
Hemoglobin,g/dL	14,38±1,95	13,83±2,28	14,45±1,33	0.309
PDW,%	19,76±0,86	19,55±1,07	19,93±0,91	0.239
Trombosit, mg/dL	294,02±58,13	298,26±70,10	316,69±79,51	0.358
RDW,%	12,40±1,55	12,71±1,46	12,27±1,03	0.370
Copeptin,pg/ml	227,98±39,02	241,84±48,82 <sup>b</sup>	279,25±59,66 <sup>a,b</sup>	<0.001

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri ANOVA testinden elde edilmiştir. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PDW: Trombosit dağılım hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi,

<sup>a</sup> p <0.05 Kontrol grubu ile,

<sup>b</sup> p <0.05 grup 1 ile

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun trigliserid değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $196,55\pm95,77$  karşın  $146,69\pm87,83$ ;  $p=0.065$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun trigliserid değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $209,54\pm96,09$  karşın  $146,69\pm87,83$ ;  $p=0.017$ ) Ancak Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.828$ ).



**Grafik-1:** Copeptin Düzeyinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun copeptin ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $241,84\pm48,82$  karşın  $227,98\pm39,02$ ;  $p=0,464$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun copeptin ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $279,25\pm59,66$  karşın  $227,98\pm39,02$ ;  $p<0,001$ ) Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,005$ ) (şekil-1).

Çalışma gruplarının AKBM'den elde edilen verileri tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo-6:** Çalışma ve kontrol gruplarının AKBM verilerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b> <b>(n=35)</b>	<b>Grup 1</b> <b>(Dipper; n=38)</b>	<b>Grup 2</b> <b>(Non-Dipper; n=35)</b>	<b>P</b> <b>ANOVA</b>
24 saat SKB,mmHg	121,05±5,05	149,27±15,03 <sup>a</sup>	149,22±18,28 <sup>a</sup>	<0.001
24 saat DKB, mmHg	75,07±3,76	88,94±10,26 <sup>a</sup>	89,37±12,72 <sup>a</sup>	<0.001
Gündüz SKB, mmHg	124,18±5,25	155,04±15,76 <sup>a</sup>	150,09±17,97 <sup>a</sup>	<0.001
Gündüz DKB, mmHg	78,06±3,58	93,61±10,67 <sup>a</sup>	91,03±13,21 <sup>a</sup>	<0.001
Gece SKB, mmHg	113,95±7,84	133,05±14,52 <sup>ab</sup>	146,92±20,23 <sup>ab</sup>	<0.001
Gece DKB, mmHg	70,19±4,24	77,02±10,28 <sup>ab</sup>	85,71±12,93 <sup>ab</sup>	<0.001

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri, ANOVA testinden elde edilmiştir. DKB:Diyastolik Kan Basıncı, SKB:Sistolik Kan Basıncı

<sup>a</sup> p <0.05 kontrol grubu ile ,

<sup>b</sup> p <0.05 vs. grup 1 ile

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ortalaması, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (149,27±15,03 karşın 121,05±5,05; p<0.001). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun tüm gün sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (149,22±18,28 karşın 121,05±5,05; p<0.001). Ancak Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu (p=1.000).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun tüm gün diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (88,94±10,26 karşın 75,07±3,76; p<0.001). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun tüm gün diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (89,37±12,72 karşın 75,07±3,76;



$p<0.001$ ). Ancak Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p=1.000$ ).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gündüz boyunca sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $155,04\pm 15,76$  karşın  $124,18\pm 5,25$ ;  $p<0.001$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun tüm gündüz boyunca sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $150,09\pm 17,97$  karşın  $124,18\pm 5,25$ ;  $p<0,001$ ). Ancak Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.254$ ).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gündüz boyunca diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $93,61\pm 10,67$  karşın  $78,06\pm 3,58$ ;  $p<0.001$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun tüm gündüz boyunca diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $91,03\pm 13,21$  karşın  $78,06\pm 3,58$ ;  $p<0.001$ ). Ancak Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.522$ ).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gece boyunca sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $133,05\pm 14,52$  karşın  $113,95\pm 7,84$ ;  $p<0.001$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gece boyunca sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $146,92\pm 20,23$  karşın  $113,95\pm 7,84$ ;  $p<0.001$ ). Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında da daha yüksek olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p=0.001$ ).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gece boyunca diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $77,02\pm 10,28$  karşın  $70,19\pm 4,24$ ;  $p=0.014$ ). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun gece boyunca diastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $85,71\pm 12,93$  karşın  $70,19\pm 4,24$ ;  $p<0.001$ ). Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında da daha yüksek olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

Gruplar arasında copeptin ile trigliserid arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon vardı. (p=0.01) diğer biyokimyasal belirteçler ile copeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (Tablo-7)

**Tablo 7.** Copeptin ve klinik, laboratuvar değerlerinin ikili korelasyon analizi

	<i>Korelasyon</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	0,17	<b>0,07</b>
Cinsiyet	0,13	0,17
Beden kütle indeksi	0,21	<b>0,03</b>
Glukoz	-0,10	0,30
Üre	0,04	0,65
Kreatinin	0,12	0,19
Kolesterol	0,15	0,10
Trigliserid	0,25	<b>0,01</b>
LDL	0,06	0,50
HDL	-0,12	0,20
Na	0,00	0,97
K	0,13	0,16
C-Reaktif Protein	0,03	0,72
Lökosit	0,05	0,56
Hemotokrit	0,03	0,73
Hemoglobin	-0,01	0,89
PDW	0,08	0,37
Trombosit	0,10	0,30
RDW	-0,06	0,48

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PDW:Trombosit dağılım hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi

Gruplar arasında Copeptin ile yaş, BKİ, tüm gündüz boyunca ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon vardı (p<0,05). Ancak Copeptin

ile diğ er demografik veriler ve tüm gece sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

Yaş, trigliserid, beden kütle indeksi, tüm gündüz sistolik ve diastolik basınç değ erleri ve total sistolik ve diastolik basınç değ erleri copeptin ile ilişkilili bulunmamıştır (Tablo-8).

**Tablo-8:** Copeptin ile ilişkilili parametreler ve kan basınçlarının çoklu regresyon analizi

	İkili Korelasyon Analizi		Çoklu Regresyon Analizi	
	r	p	$\beta$	p
Yaş	0,17	0,07	0,125	0,275
Beden kütle indeksi	0,21	0,03	0,080	0,517
24 saat Sistolik Kan Basıncı	0,25	0,009	-0,153	0,756
24 saat Diyastolik Kan Basıncı	0,22	0,022	-0,496	0,241
Gece Sistolik Kan Basıncı	0,13	0,167		
Gece Diyastolik Kan Basıncı	0,11	0,255		
Gündüz Sistolik Kan Basıncı	0,26	0,006	0,110	0,825
Gündüz Diyastolik Kan Basıncı	0,25	0,008	0,702	0,127
Trigliserid	0,25	0,01	0,112	0,285

## 6. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Copeptin düzeylerinin hipertansif kişilerde yüksek olduğunu ve üstelik non-dipper HT olanlarda dipper HT olanlara göre daha yüksek olduğunu bulduk.

O'Brien ve arkadaşlarının "dipper" ve "non-dipper" tanımını yapmasından sonra bazı hipertansif vakalarda gece kan basıncının düşmemesinin nedenleri araştırılmaya başlanmıştır (65). Çalışmalar sonucunda "non-dipper" hipertansiflerde bazı biyohumoral mekanizmaların daha aktif olduğu gösterilmiştir. Otonomik sinir sisteminin fonksiyonunun bozulması ve gece baskılayıcı etkisinin azalması ile RAAS'nin sempatik sistem ile etkileşmesi sonucunda "dipping" mekanizmasının bozulduğu düşünülmektedir (76,77). Ek olarak, natriüretik peptidlerin (atriyal ve ventriküler natriüretik peptidler, kalsitonin gen ilintili peptid) serum konsantrasyonlarının azalması neticesinde anjiyotensin II, aldosteron, katekolaminlerin salınımını engelleyen ve plazma renin aktivitesini düşüren etkilerinin azalması ile KB'de dipping oluşmadığı tespit edilmiştir (78).

HT'da değişen biyohumoral mekanizmalar bazı hemodinamik değişikliklere de yol açmaktadır; gece boyunca kardiyak debinin azalmaması, sistemik vasküler direncin artması veya ikisinin birleşik etkisi sonucunda gece KB'de beklenen düşüş gerçekleşmemekte ve "non-dipper" HT gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif hasta popülasyonunda "non-dipper" HT sıklığının %10 ile 40 arasında değiştiği bulunmuştur (76).

Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı akut hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (70).

Kardiyovasküler hastalıklar, inme, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemekte ve bu yükseliş hem AVP salınımının arttığını göstermekte, hem de tanısal ve prognostik değer taşımaktadır (72).

Son zamanlarda, yeni bir belirteç olan copeptinin çeşitli hastalıklardaki (akut miyokard enfarktusu (AMI), KOAH, sepsis, şok gibi) düzeyini değerlendirmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İskemik inme hastalarında kan copeptin değerlerinin National Institutes of Health Stroke Skoru (NIHSS) tarafından tanımlanan inme siddetiyle doğru orantılı olarak arttığı ortaya

konulmuştur. Copeptin seviyesinin iyi prognozu olanlarla karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip kişilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70). Non-dipper HT'li hastalarda KV son noktalar (ölüm, hastaneye yatış gibi) anlamlı olarak fazla bulunmuştur (79).

AMI geçiren hastalarla ilgilidir bir çalışmada, kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesi yüksek bulunmuştur (11). Çalışmamızda serum copeptin düzeyinin, non dipper hipertansiyon olan hastalarda daha yüksek bulunması bu hastalardaki kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmalarda non-dipper HT ve dipper HT' li hastaların yaş ortalamalarında benzerlik dikkat çekmektedir (80,81). Bizim çalışmamızda da her iki grubun yaş ortalaması benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Dipper HT ve non-dipper HT a sahip bireylerin beden kütle indeksi ile ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda iki grup arasında beden kütle indeksi açısından fark bulunmamıştır (79,80,82). Bizim çalışmamızda Dipper ve non-dipper hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Çeşitli çalışmalarda; non-dipper HT ile dipper HT grupları arasında hastaların tam kan sayımı, kreatinin, sodyum, potasyum seviyeleri karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunmamıştır (83,84). Bizim çalışmamızda da bu biyokimyasal parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı

Sonuç olarak, çalışmamızda Copeptin düzeyinin hem kontrol, hemde dipper hasta grubu ile karşılaştırıldığında non-dipper hipertansiyon grubunda yüksek saptanması, bu hastalarda ki kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak copeptin düzeyinin yüksek olmasının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu konusunda daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Eleventh Edition McGraw-Hill, 2006; 845-50.
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Saunders, chapter 2011; 45-6.
3. Mathers C SG, Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009
4. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group.. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1983-92.
5. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, leftventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1214-8.
6. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, et al . Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. J Am Geriatr Soc 1984; 2: 896-9.
7. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertens1992; 10: 875-8.
8. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, A stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. Shock 2007; 28: 219-26.
9. Land H, Schutz G, Schmale H, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressinYneurophysin II precursor. Nature 1982; 295: 299-303.
10. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. Eur J Biochem 1972; 28: 334-9.
11. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. Circulation 2007;115: 2103-10.
12. Morgenthaler NG. Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. Congest Heart Fail 2010;16: 37-44.
13. Chai SB, Hui YM, Li XM, et al. Plasma Levels of Copeptin in Patients with Coronary Heart Disease. Heart Vessels 2009; 24; 79-83.
14. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.

15. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153: 186-208.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
18. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-20.
19. World Health Report Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.
20. Thomas F, Bean K, Guize L, et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23: 528-35.
21. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, et al. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS data brief* 2013 133: 1-8.
22. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 2010; 1-3.
23. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J hypertens* 2005; 23: 1817-23.
24. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. *American family physician*. 2003; 67:67-74.
25. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore, Willams&Wilkins. 1998; 211-14.
26. Wang NY, Young JH, Meoni LA, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 643-8.
27. Iliodau A, Lichenstein P, Morgenstern R, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin aldosterone system. *J Hypertens* 2002; 20: 1543-50
28. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-2.

29. Johnson RJ, Feig DJ, Nakagawa T, et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights *J Hypertens* 2008; 26: 381-91.
30. Uzu T, Fujii T, Nishimura M, et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35-6.
31. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 244. Urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-28.
32. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 2005; 37-8.
33. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005; 18: 25-32.
34. White M, Fourney A, Mikes E, et al. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alpha-1 agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens* 1999; 12: 151-2.
35. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, et al. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986; 73: 401-2.
36. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 1973; 32: 99-105.
37. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction–volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
38. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Blood Pressure Role of Age and Obesity. *Hypertension* 1997; 30: 1144-9.
39. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20: 38- 45.
40. Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta blockers. *Clin Hypertens*. 2011;13: 52-9.
41. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 355-67.
42. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1209-15.
43. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, et al. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006; 48: 278-85.



44. Büyüköztürk K. Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip. Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul 1999; 172-73.
45. Mancia G, Sega R, Bravi C et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-90.
46. National Clinical Guideline Centre (UK) Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK) London 2011; 49-50.
47. Sega R, Facchetti R, Bombelli M. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
48. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension* 2013; 62: 988-94.
49. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
50. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The 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, 1462–536.
51. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-61.
52. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al: Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19:243-50.
53. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
54. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801-7.
55. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
56. Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.

57. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
58. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
59. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 1997; 51: 244-52.
60. Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587-94.
61. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45: 10-1.
62. Davis BR, Vogt T, Frost PH, et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998; 29: 1333-4.
63. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
64. Dahlof B, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: Relationship to LV hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Pres* 1992; 1: 35-6.
65. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
66. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, et al. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 585-97.
67. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegard K, Lind L, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859-66.
68. Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28: 2036-45.
69. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
70. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 341-6.
71. Sohail Q, Khan, Onkar S, Dhillon, Russel J, O'Brien, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation* 2007; 115: 2103-10.

72. Nils G. Morgenthaler, MD, MBA Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congest Heart Fail* 2010; 16: 37-44.
73. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378-84.
74. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
75. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: 13101-2.
76. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J hyperten Suppl* 1991; 9: 42-4.
77. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, et al. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2002; 83: 133-42.
78. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 907-11.
79. Verdecchia P, Schillaci G, Claudia B et al. Ambulatory Pulse Pressure: A Potent Predictor of Total Cardiovascular Risk in Hypertension, *Hypertension* 1998; 32: 983-8
80. Verdecchia P, Schillaci G et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
81. Ferrera AL, Pasanisi F, Crivaro M. et al. Cardiovascular abnormalities in never treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1352-7.
82. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, et al. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy *Am Heart J* 2000; 139:529-36.
83. Tsioufis C, Stefanidis C, Tzioumis K et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 600-4.
84. Pavliukova EN, Guseva OV, Poddubnyĭ VV, et al. [Longitudinal global and regional left ventricular function in patients with hypertensive disease (tissue Doppler echocardiography data)]. *Kardiologia* 2003;43: 45-51.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım baŐta Kardiyoloji Anabilim Dalı baŐkanı sayın Prof. Dr.Recep DEMİRBAĞ olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Asistanlık ve tez yapımı sürecinde her türlü yardımı sağlayan, benden bilgisini ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. M. Emre ERKUŞ'a; Kendilerini tanımaktan ve birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin çalıŐanlarına, tezimin yapılması döneminde emeği geçen herkese;

Bu günlere gelmemi, doktor olarak yetiŐmemi sağlayan, benden maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen baŐta çok değerli rahmetli babam ve annem olmak üzere tüm aileme, eŐime ve oğlum Kemal Mert'e

Tüm kalbimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Her zaman özlediğim rahmetli babamın anısına...

**Dr. Mehmet ALTIN**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipertansiyon	2
2.1.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi	4
2.1.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	5
2.1.3.1. Genetik Faktörler	6
2.1.3.2. Renal Sodyum Tutulumu	6
2.1.3.3. Vasküler Hipertrofi	7
2.1.3.4. Sempatik Sinir SistemiAktivasyonu	7
2.1.3.5. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi	8
2.1.3.6. Hiperisülinemi ve İnsülin Direnci	8
2.1.4. Kan Basıncını Ölçme Yöntemleri ve Klinik Değerlendirme	9
2.1.4.1. Klinikte Kan Basıncının Ölçülmesi	9
2.1.4.2. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT)	10
2.1.4.3. Ayaktan Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM)	11
2.1.5. Özel Hipertansiyon Tipleri	12
2.1.5.1. Beyaz Gömlek Hipertansiyonu	12
2.1.5.2. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon	12
2.1.6. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri	13
2.1.6.1. Hipertansiyonun Kardiyak Etkileri	13
2.1.6.2. Hipertansiyonun Renal Etkileri	13
2.1.6.3. Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri	14
2.1.6.4. Hipertansiyonun Göz ÜzerineEtkileri	14
2.1.7. Dipper ve Non-dipper Hipertansiyon	14

2.2. Copeptin	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	18
5. BULGULAR	19
6. TARTIŞMA	26
KAYNAKLAR	



## TABLolar DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Tablo-1:</b> JNC 7’de KB Düzeylerine Göre Yapılan Sınıflandırma	2
<b>Tablo-2:</b> ESH/ESC’ye Göre KB Düzeylerinin Tanımları ve Sınıflandırması	3
<b>Tablo-3:</b> İkincil Hipertansiyonun Sık Görülen Nedenleri	5
<b>Tablo-4:</b> Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	19
<b>Tablo-5:</b> Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	20
<b>Tablo-6:</b> Çalışma ve Kontrol Gruplarının AKBM verilerinin Karşılaştırılması	22
<b>Tablo-7:</b> Copeptin ve Klinik, Laboratuar Değerlerinin İkili Korelasyon Analizi	24
<b>Tablo-8:</b> Copeptin İle İlişkili Parameterler ve Kan Basınçlarının Çoklu Regresyon Analizi	25



**Grafik-1:** Copeptin Düzeyinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

21





## KISALTMALAR

<b>ADH</b>	: Anti Diüretik Hormon
<b>AKBM</b>	: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyon
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>AVP</b>	: Arjinin Vazopressin
<b>BKİ</b>	: Beden Kütle İndeksi
<b>DHT</b>	: Dipper Hipertansiyon
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EKBT</b>	: Evde Kan Basıncı Takibi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>NDHT</b>	: Non Dipper Hipertansiyon
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı

## ÖZET

### Non-Dipper ve Dipper Hipertansiyonlu Hastalardaki Copeptin Düzeyinin Karşılaştırılması

**Dr. Mehmet ALTIN**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile yapılan çalışmalar kan basıncının gün içerisinde sirkadiyen bir ritminin olduğunu ortaya koymuştur. Kan basıncında gece % 10 veya daha fazla düşme olması dipper, olmaması non dipper HT olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler riskin non dipper HT li hastalarda arttığı gösterilmiştir. Copeptin, antidiüretik hormonun parçası olan bir molöküldür. Kardiyovasküler hastalıklar, inme, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemektedir. Bu çalışmada dipper ve non-dipper hasta gruplarında serum copeptin düzeylerini karşılaştırmayı hedefledik.

**Metod:** Çalışmaya yeni tanı HT tanısı konulan 73 olgu çalışma grubu ve 35 sağlıklı bireyde kontrol grubu olarak dahil edildi. HT tanısı konulan bireyler AKBM sonuçlarına göre dipper HT ve non-dipper HT alt gruplarına ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden copeptin düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Non-dipper HT’u olan bireylerin serum copeptin düzeyleri, hem kontrol hem dipper hasta grubuna ait bireylerin serum copeptin düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksekti. İkili korolasyon analizlerinde copeptin ile trigliserid arasında pozitif korelasyon vardı ( $p=0.01$ ). Diğer biyokimyasal belirteçler ile copeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** Serum copeptin düzeyleri non-dipper hipertansif hasta grubunda yüksek saptandı. Bu bulgu artmış copeptin düzeyinin non-dipper HT ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dipper, Non-Dipper, Copeptin, Hipertansiyon

## ABSTRACT

### Comparison of Copeptin Levels in Non- Dipper and Dipper Hypertension Patients

Mehmet ALTIN, MD  
Specialty Thesis, Department of Cardiology

**Aim:** Hypertension (HT) is a risk factor for cardiovascular disease. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) studies showed that blood pressure has a circadian rhythm in all day. Decreasing 10% or above in blood pressure during the night is called dipper; if not so is called non-dipper hypertension. Cardiovascular risk increases in patients with non-dipper hypertension. Copeptin is a molecule as part of antidiuretic hormone. In several studies, copeptin has been shown to rise in cardiovascular disease, stroke, sepsis and like shock situation. We aimed relation of copeptin level with dipper hypertensive patients.

**Methods:** Study group, patients with newly diagnosed HT (n=73), and 35 health persons as control group (n=35) were included in the study. Hypertensive patients were divided into two groups according to ABPM results: dipper and non-dipper HT subgroups. Biochemical parameters and copeptin levels were studied in all subjects.

**Results:** Copeptin level of patients with non-dipper HT is significantly higher than those of dipper HT and control. In correlation analyses, there is positive correlation between triglyceride and copeptin levels (P=0.01) There is no significant association between biochemical markers and copeptin levels.

**Conclusion:** Serum copeptin level is associated with non-dipper hypertension. The data emphasize that copeptin may be associated with non-dipper hypertension.

**Key Words:** Copeptin, Dipper, Non-Dipper, Hypertension