

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİPPER VE NON-DİPPER HİPERTANSİF
HASTALARDA SERUM COPEPTİN SEVİYELERİ İLE
FMD(FLOW-MEDİATED DİLATATİON) VE PULSE
WAVE ANALİZ İLE BELİRLENEN NONİNVAZİV
ENDOTELİAL FONKSİYON GÖSTEGELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. HÜSEYİN KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2017

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİPPER VE NON-DİPPER HİPERTANSİF
HASTALARDA SERUM COPEPTİN SEVİYELERİ İLE
FMD(FLOW-MEDİATED DİLATAİON) VE PULSE
WAVE ANALİZ İLE BELİRLENEN NONİNVAZİV
ENDOTELİAL FONKSİYON GÖSTEGELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. HÜSEYİN KANDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET TOLGA DOĞRU

KIRIKKALE

2017

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/11/2017

Prof. Dr. Haksun EBİNÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
Üye

Prof. Dr. Atila İYİSOY
Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Kardiyoloji AD
Üye

TEŞEKKÜRLER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları olan ve tez yazım sürecinde her türlü desteği veren saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU' ya

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen, bana büyük katkıları olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Nesligül YILDIRIM'a, Prof. Dr. Haksun EBİNÇ'e, Doç. Dr. Murat TULMAÇ 'a, Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK 'e, Yrd. Doç. Dr. Muhammet KARADENİZ'e, Yrd. Doç. Dr. Taner SARAĞ'a, Yrd. Doç. Dr. Çağlar ALP'e

Asistanlık, çalışma ve arkadaşlık hayatımda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan Uzm. Dr. Murat GÜZEL 'e Uzm. Dr. Selami SÖYLEMEZ 'e, Uzm. Dr. Ayşegül HARTOKA SEVİNÇ 'e, Dr. Emine Buket KIRDAĞ'a, Dr. Murat AKDOĞAN 'a, tüm hemşire, sağlık memuru ve hastane personeli arkadaşlarıma,

Her durumda ve koşulda benden desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olduğumu hissettiğim ve yanımda olmasından güven ve onur duyduğum sevgili eşim hayat arkadaşım Uzm. Dr. Süheyla KANDEMİR'e, her zaman beni destekleyen ve bu konuma gelmemi sağlayan anneme babama, kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin KANDEMİR

Aralık 2017

ÖZET

KANDEMİR H. Dipper ve non-dipper hipertansif hastalarda serum copeptin seviyeleri ile FMD(Flow-mediated dilatation) ve Pulse Wave Analiz ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstegeleri arasındaki ilişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2017.

Hipertansiyon yaygınlığı ve tüm dünyadaki ölümlerin en önde gelen nedeni olduğu için giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada Hipertansiyon (HT) yer almaktadır. Hipertansiyon prevalansı genel popülasyonda %30-45 civarında tespit edilmiştir; bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir ve ülkeden ülkeye değişiklikler vardır. Türkiyede bu oran PatenT2 çalışmasında tüm popülasyonda %31,8 olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon neden olduğu uç organ hasarlarıyla da klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Subklinik organ hasarının genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur.

Akımla bağlı genişleme (ABG), endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear stres'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'nin endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Arteriyel stiffness damar duvarının gerilimini ve elastikiyetini belirtir. Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir.

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptiddir. AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir. 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 seviyesinin ölçülmesi kolaydır. 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.

Sağlıklı kişiler ve durumu kritik hastalarda copeptin ile vazopressin seviyeleri arasında direkt ilişki tespit edilmistir. Son 2 yılda copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik sok gibi birçok farklı hastalıkta tanısai ve prognostik faktör olarak araştırılmıstır ve hastalığın siddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Bizde bu çalışmamızda dipper ve nondipper hipertansif hastalarda plazma copeptin seviyeleri ile fmd ve pulse wave analiz ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

Çalışmamıza 30 dipper, 31 non-dipper ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 91 gönüllü dahil edildi. Copeptin düzeyi dipper hipertansif hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.101). Ancak non-dipper hipertansif hasta grubunda diğer dipper hipertansif ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırası ile p:0.010, p:0.001). Noninvaziv endotel disfonksiyonu parametreleri açısından dipper ve non-dipper hipertansif hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubuna göre her iki hasta grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Yapılan lineer regresyon analizinde copeptin düzeyi ile non-invaziv endotel disfonksiyonu parametrelerinden en anlamlı ilişki reflection index (RI) değeri ile olduğu saptandı (p:0.015 beta:0.285 t:2.490).

Bu veriler ışığında hipertansif hastalardaki özellikle nondipper grupta copeptin düzeylerinin endotel fonksiyon parametrelerinden FMD ve arteriel stifness göstergelerinden SI ve RI değeri arasındaki korelasyon hipertansif hastaların uç organ hasarı ve endotel disfonksiyonu göstermede biyokimyasal bir parametre kullanılabileceği fikrini vermektedir. Aynı zamanda hastaların tedavi ve prognozlarını değerlendirmede bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak bu konuda benzer sonuçlarla desteklenen daha fazla ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Copeptin, AVP, Endotel, Hipertansiyon, FMD, Arteriel stifness, Nabız dalga analizi

ABSTRACT

KANDEMİR H. Relationship between serum copeptin levels and non-invasive endothelial function indices determined by FMD (Flow-mediated dilatation) and Pulse Wave Analysis in dipper and non-dipper hypertensive patients. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2017.

Because of the prevalence of hypertension and the leading cause of deaths all over the world, it has become a growing public health problem. Hypertension (HT) is the first in the etiology of cardiovascular diseases (CVD), the first cause of deaths worldwide. HT prevalence is approximately %30-45 in general population, increases with age and shows different notes among races and countries. Patent2 trial demonstrated %31.8 rate of HT in Turkey. HT reveals a significant importance ue to its end organ damage. The end organ dysfunction must be carefully eveluated. There is an increasing evidence of vital role of subclinical end organ damage in evaluating cardiovascular risk in both hypertensive and non hypertensive patiens.

Flow mediated dilatation (FMD) which is an endothel independent procedure measures the hypermia occuring due to shear stress in the mid-sized muscular artereies. Dilatation in the brachial artery is due to the release of NO and is associated with invasive evoluiation of endothelial function. Arterial stiffness specifies vessel wall stres and elasticity. Arterial stiffnes is a hallmark of end organ damage in hypertensive patients.

Copeptin is a long peptide of 39 amino acids glycosylated with the leucine-rich core segment as described by Holwerda in 1972 for the first time. AVP and copeptin are composed of pre pro vasopressin, which is the same precursor peptide containing 164 amino acids; wherein the peptide comprises AVP, neurophysin 2, signal peptide and copeptin. As a result, copeptin is the C-terminal part of pro-AVP (CT pro AVP). Unlike AVP, copeptin is a very stable molecule in serum or plasma at room temperature, and its level is easy to measure. Copeptin plasma concentrations were closely related to AVP production and it was shown that copeptin better reflects the endogenous stress level relative to cortisone. It has been suggested that copeptin can be used as a prognostic marker in acute diseases due to the positive relationship between copeptin levels and disease severity and clinical outcome. In

healthy subjects and in critically ill patients, direct association between copeptin and vasopressin levels has been established. In the last 2 years, copeptin has been investigated as a diagnostic and prognostic factor in many different diseases such as pneumonia, heart failure, hemorrhagic and septic shock and It has been determined that the disease is increased in proportion to the severity of the disease. In this study, we planned to show the relation between plasma copeptin levels in dipper and nondipper hypertensive patients and noninvasive endothelial function markers determined by FMD and pulse wave analysis.

A total of 91 volunteers, 30 dipper, 31 non-dipper and 30 healthy controls were included in the study. Copeptin level was not statistically significant in the dipper hypertensive group compared to the control group (p: 0.101). However, in the non-dipper hypertensive group, it was found to be significantly higher than the other dipper hypertensives and control groups (p: 0.010, p: 0.001, respectively). While there was no statistically significant difference between the groups of dipper and non-dipper hypertensive patients in terms of noninvasive endothelial dysfunction parameters, the difference in the two groups was statistically significant compared to the control group. In the linear regression analysis, it was determined that the most significant relationship between copeptin level and non-invasive endothelial dysfunction parameters was the reflection index (RI) value (p:0.015 beta:0.285 t:2.490).

In this case, especially in the nondipper group in hypertensive patients, the correlation between copeptin levels and endothelial function parameters including FMD and SI and RI values of arterial stiffness indicators suggests that copeptin may be use a biochemical parameter to determined in endothelial dysfunction and end organ damage of hypertensive patients. It has also shown that it can be used as a biochemical marker for evaluating the treatment and prognosis of patients. However, there is a need for more and greater work in this area supported by similar results.

Key words: Copeptin, AVP, Endothelium, Hypertension, FMD, Arteriel stiffness, Pulse wave analysis

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.HİPERTANSİYON	6
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama	6
2.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	13
2.1.3. Hipertansiyon Patofizyolojisi	15
2.1.3.1. Genetik Faktörler	17
2.1.3.2. Fetal Gelişim	19
2.1.3.3. Renal Sodyum Tutulumu	19
2.1.3.4. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	20
2.1.3.5. Merkezi Sinir Sisteminin Rolü	21
2.1.3.6. İnsülin Direnci	21

2.1.3.7. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi	21
2.1.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon	22
2.1.5. Ev Ölçümleri	23
2.2. ENDOTEL	25
2.2.1. Endotel Fonksiyonları	25
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu	26
2.2.3. Endotel Fonksiyonu Ölçme yöntemleri	28
2.2.4. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu	30
2.3. AORTİK VE ARTERYEL STİFNES HİPERANSİYON İLİŞKİSİ	32
2.4. COPEPTİN	34
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Hasta Seçimi	37
3.2. Dışlama Kriterleri	38
3.3. Çalışma Yöntemi	38
3.4. Copeptin Düzeyinin Belirlenmesi	39
3.5. AKBM Değerlendirilmesi	39
3.6. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	40
3.7. Dijital Volüm Nabız Ölç. (Arterial Stiffness Değerlendirmesi)	40
3.8. İstatistiksel İncelemeler	41
3.9. Etik Kurul Onayı	41
4. BULGULAR	42

5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	71



SİMGE VE KISALTMALAR

ABG	: Akıma bağı genişleme
ABPM	: Ambulatory blood pressure monitoring
AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DVP	: Dijital volüm nabzı
EDRF	: Vazodilatörlerendotel kaynaklı geveticisi faktör
EKG	: Elektrokardiografi
EKO	: Ekokardiyografi
Enos	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESC	: European Society of Cardiology
ET-1	: Endotelin-1
HT	: Hipertansiyon
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMD	: Flow-mediated dilatation
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KÜTF	: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
LPS	: Lipopolisakkarit

NO	: Nitrik oksit
NS	:Non Spesifik
OD	: Optik Dansite
OSAS	: Obstriktif sleep apne sendromu
Patent	: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey
PWV	: Pulse wave velocity
PPT	: Pulse propagation time
RI	: Reflection index
SI	: Stiffness index
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
VA	: Vascular Age
VD	: Vazodilatasyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

Tablo 1: JNC 7 raporuna göre HT sınıflaması

Tablo 2: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre HT sınıflaması

Tablo 4: Farklı tip ölçümlerde eşik değerler

Tablo 5: Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Tablo 6: ESC/ESH 2013 HT klavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri

Tablo 7: Genetik Hipertansiyon nedenleri

Tablo 8: Endoteli etkileyen maddeler

Tablo 9: Endotel disfonksiyonu yapan nedenler

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik verileri

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının çalışma verilerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Dipper ve non-dipper HT hasta grupları ve kontrol grubunun verilerinin karşılatırması

Tablo 13: kontrol grubu ile dipper HT hasta grubunun arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılatırması

Tablo 14: kontrol grubu ile Non-Dipper HT hasta grubunun arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılatırması

Tablo 15: Dipper ve Non-Dipper HT hasta grupları arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılatırması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kan Basıncı Regülasyonu

Şekil 2: Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümü

Şekil 3: Digital Volüm Nabzı (DVP)

Şekil 4: Arginine vasopressin (AVP) ve copeptin'in hipotalamus ile hipofizde sentezi ve etkisi

Şekil 5: AVP öncül peptid yapısı

GRAFİKLER

Grafik 1: Türkiye'de HT prevalansı

Grafik 2: Copeptin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon(HT), tüm dünyada en sık hastaneye başvurma ve en sık ölüm nedenlerinden birisidir ve yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi ile oluşabilecek komplikasyonlarda azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlanabilir (1). Hipertansiyon yüksek prevalans ve komplikasyonları ile birlikte önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olarak görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyadaki ölümlerin birincil nedeni olarak görülmekte olup hipertansiyon; KVH' nin önemli nedenlerinden biridir. İnme, kalp krizi, böbrek hastalıkları ve diğer damarsal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ani kardiyak ölüm için de önemli bir risk faktörüdür ve ani kardiyak ölüm insidansı kan basıncı yüksekliği ile birlikte kan basıncı değerlerine paralel olarak artar (2). Yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi oluşabilecek komplikasyonların insidansında azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlayabilir.

Hipertansif hastaların %90-95"inde belirli bir neden yoktur. Buna primer veya esansiyel hipertansiyon denir. Diğer %5-10"luk hasta grubunda herhangi bir sebebe bağlı hipertansiyon vardır. Buna da sekonder hipertansiyon denir. Hipertansiyon; kalp hastalıkları, böbrek hastalığı, inme, erken olum gibi durumlarla yakından ilişkilidir ve ayrıca sağlık ekonomisine de önemli bir yük oluşturmaktadır. Hipertansiyonun önemi önümüzdeki yıllarda, gelişmekte olan ülkelerin koruyucu sağlık hizmetlerinde iyileşmelerle ve dünya nüfusunun yaş ortalamasının yükselmesi ile birlikte artacaktır (2).

Hipertansiyon daha çok ileri yaş hastalığı olup yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir (3-15). Türkiye'de erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olarak belirlenmiştir (16). Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51' inden hipertansiyon sorumludur (17).

KB, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadiyen ritim ile değişmektedir. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu tekniğinin ortaya çıkması, kan basıncı diüurnal varyasyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlamıştır. Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah

ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncındaki bu sirkadiyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon, %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (18). Dipper ve non-dipper hipertansiyon tanımlaması ile birlikte hipertansiyonun risk faktörleri arasında kişisel değişkenlerin yeri daha çok sorgulanmaya başlanmıştır. Non-dipper kan basıncı paterni oluşmasında uyku kalitesinin kötülüğü, artmış sempatik sistem aktivitesi, azalmış parasempatik sistem aktivitesi, glukokortikoid kullanımı, renovasküler hastalıklar gibi birçok faktörün etkili olabileceği düşünülmüştür. Diümal kan basıncı varyasyon bozukluğundaki mekanizma hala tam olarak netlik kazanmamıştır, muhtemelen geceleri otonomik sistemdeki denge sempatik sinir sistemi lehine kaymaktadır (19). Hipertansiyon hastalarında dipper ve non-dipper hipertansiyon sınıflamasının yapılmasının amacı kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin non-dipper hipertansiyonda daha belirgin olmasındandır. Uyku döneminde kan basıncının %10–20 azalma göstermemesi, non-dipper hipertansiyonun hedef organ hasar riski, özellikle sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal infarktüsü, inme ve böbrek hasarı (albüminüri ve son dönem böbrek yetmezliği) ile ilişkilidir (20, 21).

Hipertansiyon neden olduğu uç organ hasarlarıyla da klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Subklinik organ hasarının genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur(22, 23). Bu organlardan biri de insan vücudunda büyük yer kaplayan endoteldir. Endotel hücreleri damar sağlığının devam ettirilmesinde santral rol oynarlar. Yapılan çalışmalarla endotelin önemli otokrin, parakrin ve endokrin işlevlere sahip olduğu anlaşılmıştır. Normal endotel antiaterojenik bir ortam sağlamaktadır. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlar (24-26). Bu denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Homeostatik mekanizmaların değişikliğe uğradığı patolojik koşullarda, endotel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler vazospastik, pro-trombotik ve pro-inflamatuar bir ortama zemin hazırlayarak kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi ve klinik belirtilerinde önemli rol oynamaktadır. Bu

özelliklerin çoğunu sağlayan mediatör nitrik oksid(NO) molekülüdür. Endotel disfonksiyonu sonucu endotelden NO salınımı bozulur. Endotel NO vasküler homeostazda anahtar bir rol oynar. Endotelyal NO düz kas hücrelerinde cGMP vasıtasıyla vazodilatasyonu uyarır. NO endotelde monosit adezyonu, düz kas hücre proliferasyonunu önler (27). Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel; Aterosklerotik plağın; ultrasonografik ve anjiyografik tespiti öncesinde, endotel disfonksiyonunun aterosklerozun en erken belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (25). Bazı çalışmalarda, primer hipertansiyon patofizyolojisinde kan basıncı yükselmesinin endotel disfonksiyonunun bir sonucu olabileceği öne sürülmekte iken, bazı çalışmalarda da endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncülü olduğu, ateroskleroz gelişmeden önce riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiği, endotel hasarı ve disfonksiyonunun göstergesi olarak akıma bağlı dilatasyonun riskli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (28).

Akımla bağlı genişleme (ABG), endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shearstress'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelyal fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir (29). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir (30). Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, dolaylı yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

Arteriyel stiffness damar duvarının gerilimini ve elastikiyetini belirtir. Arteriyel stifnes yaşlanmanın bir bulgusu olup sigara, hiperkolesterolemi, diyabet, ateroskleroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıkların bir sonucudur. Arteriyel stifnes artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (31). Arteriyel stifnese zemin hazırlayan hücrel ve yapısal özellikler arteriyel damarın aterosklerozunu hızlandırır da ateroskleroz ile arteriyel stifnes arasındaki ilişkinin araştırılmasına devam edilmektedir (32). Arteriyel stifnese zemin hazırlayan hücrel ve yapısal özellikler arteriyel damarın aterosklerozunu hızlandırır da ateroskleroz ile arteriyel stifnes arasındaki ilişkinin araştırılmasına devam edilmektedir. Hipertansiyon artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir.

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteriyel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteriyel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağdaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır (33). Arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir (34). Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir (35). Dijital volüm nabızı(DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffnessindex) belirlenir (33).

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. En önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi olan; birçok stres faktörü tarafından uyarılan arginin vazopressindir (AVP). AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (36). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. Kopeptin, ilk kez 1972 yılında Holwerda tarafından tanımlanmış, lösinden zengin ana gövdesi olan glikozillenmiş 39 aminoasit uzunluğunda olan peptiddir (37). Arginin-vazopressin (AVP) ve Kopeptin, preprovazopressin olarak adlandırılan 164 aminoasitlik, AVP, nörofizin II ve kopeptin için sinyal peptidi görevini gören aynı öncül peptidden oluşmaktadır (38). Kopeptin pro AVP'nin C-terminal parçası olup (CT-pro AVP) öncül peptid parçalanması sırasında AVP ile beraber salınır. AVP'den farklı olarak oda sıcaklığında serum ve plazmada oldukça stabildir ve serum ile plazmada ölçüm için uygundur (39, 40).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda kopeptinin, plazma ozmolalitesinin kinetik artış/azalış'na cevabı AVP ile benzer olarak görülmüştür (41, 42). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Kopeptinin kardiyovasküler olan ve kardiyovasküler olmayan hastalıklarda serum düzeylerinin tanı ve tedavideki önemi bir çok farklı çalışmada gösterilmiştir (43). Son yıllarda kopeptin pnömoni, akut koroner sendromlar, kalp yetmezliği, iskemik strok, hemorajik ve septik sok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (44).

Bizde bu çalışmamızda dipper ve non-dipper hipertansif hastalarda plazma kopeptin seviyeleri ile fmd (flow-mediated dilatation) ve pulse wave analiz ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstegeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama

Hipertansiyon hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde beraberinde görülen hastalıkların sıklığı sebebiyle dünya çapında giderek büyümekte olan bir halk sağlığı problemidir. Sık görülen ve kolay tanı konulan bu hastalık yaşlılarda kardiyovasküler problemlere neden olarak en fazla morbidite ve mortaliteye yol açmakta olup tedavi edilmezse sonuçları ölümcül olabilen yan etkilere neden olabilmekte ve yaşam süresini 10-20 yıl kısaltabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hipertansiyon dünya çapında ölüme en sık neden olan kronik hastalıkların (kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar) etyopatogenezinde ilk sırada yer almaktadır (45).

Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel kan basıncının ilişkili olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir (46). Hipertansiyon arteriyel kan basıncı değerlerini normalin üstünde olması durumudur. Güncel kılavuzlarda bu değerler genel olarak sistolik 140 mmHg diastolik 90 mmHg'nin üzeri olarak belirtilmiştir.

Kan basıncının ölçümü ilk kez 1733'de İngiliz İlahiyat öğrencisi Stephan Hales tarafından, at femoral arterinin içine cam kanül yerleştirilerek yapılmıştır (47). Kan basıncını modern metotla ilk ölçen Scipione Riva Rocci'dir (1863-1920) (48). Hemen hiç değişmeden halen kullanılan bu aletle, önceleri sadece sistolik kan basıncı ölçülmekteydi. Nikolai Sergeyevich Korotkoff(1874-1920), 1905'de, şişirilebilen manşon altına brakial arter üzerine gelecek şekilde bir stetoskop yerleştirmiş ve manşon inerken duyulan ilk sese sistolik kan basıncı (SKB), ölçülen son sese ise diastolik kan basıncı (DKB) olarak tanımlamıştır (49). Oskültatuvar metodu ilave ederek, adıyla anılan sesleri tarif etti ve diastolik kan basıncının ölçülmesine olanak sağladı (50).

Hipertansiyon, kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör vardır, bu yüzden hipertansiyondan sorumlu tek bir mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü, böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland gibi birçok sistemin

kontrolü ile sağlanır. Hipertansiyonu tanımlamayı daha anlaşılır hale getirmek için kan basıncı değerleri dünyada ve ülkemizde birçok hipertansiyon ve kardiyoloji dernekleri tarafından değerlendirmekte olup klavuzlar geliştirilmektedir. Bu klavuzlar zaman içerisinde yeni gelişmeler ve tedavi yöntemleri doğrultusunda sürekli güncellenmektedir. En son Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Kurul 7 (JNC VII) ve Avrupa kardiyoloji derneği (ESH/ESC) 2013 kılavuzuna göre bu sınıflama Tablo 1 ve 2'de olduğu gibidir. JNC VIII kılavuzu güncellenmiş olup sınıflamada değişiklik yapılmamıştır. NICE 2011 ve CHEP Kanada 2012 kılavuzlarında ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılmasını özellikle vurgulamıştır. NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. Bu kılavuzlardan anlaşılacağı üzere genel olarak sistolik kan basıncının 140mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1: JNC 7 raporuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
NORMAL	<120	<80
PREHİPERTANSİYON	120-139	80-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥160	≥100

Tablo 2: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	160-179	100-109
EVRE 3 HİPERTANSİYON	>180	>110
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140	<90

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	
Evre 1 HT	Klinikte ≥140/90 mmHg ve ABPM(gündüz) veya evde KB ölçüm ortalaması ≥135/85 mmHg
Evre 2 HT	Klinikte ≥160/100 mmHg ve ABPM (gündüz) veya evde KB ölçüm ortalaması ≥150/95 mmHg
Ciddi HT	Klinikte SKB ≥180 mmHg veya DKB ≥110 mmHg

Hipertansiyonun varlığını değerlendirmek için öncelikle doğru kan basıncı ölçümüne ihtiyaç vardır. Bunun için hasta oturur pozisyonda ayakları yere basarken en az 5 dakika istirahat etmeli, kolu kalp hizasında olup desteklenmeli, tansiyon aletinin manşonu, kolun en az %80'ini çevreleyecek ve alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde, üst kola sarılarak ölçüm yapılmalı ve ölçüm en az 10 dakika ara ile 2 kez tekrarlanmalıdır. Normal toplumda gün içinde kişiler arasında yaşam tarzı ve günlük aktiviteler doğrultusunda tansiyon değerleri bazen hedef değerlerin üzerine çıkabilmektedir. Bu nedenle hipertansiyon tanısı konulurken tek ölçüm değil birden fazla ölçüm ve mümkün ise 24 saatlik kan basıncı değerlerinin ortalamasının alınması daha uygundur. Ambulatuvar ölçümle elde edilen KB değerlerinin, ofiste ölçülen KB değerleri ile karşılaştırıldığında HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede çok daha değerli olduğu gösterilmiştir (51). Sistolik kan basıncının >140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <90mmHg olması şeklinde tanımlanmış bir izole sistolik hipertansiyon sınıflaması da yapılmıştır (52).

Kan basıncı eşik değerleri 2013 ESC kılavuzuna göre **tablo 4'** te verilmiştir. Bu değerler ölçüm metoduna ve gündüz gece ortalamasına göre değişmektedir.

Tablo 4: Farklı tip ölçümlerde eşik değerler

KATEGORİ	SİSTOLİK	DIASTOLİK
KLİNİK	140	90
GÜNDÜZ AKBM	135	85
GECE AKBM	120	70
24 SAAT AKBM	130	80
EV	135	85

Bir milyondan fazla hastanın incelendiği çalışmaların meta analizi sonucunda sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansının doğrusal olarak arttığı gösterilmiştir (53). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 kat artırmaktadır (53).

Hipertansiyon temel olarak; esansiyel (primer, idiyopatik) ve sekonder HT (renovaskuler hastalık, böbrek yetmezliği, aort koarktasyonu, feokromasitoma, uyku apnesi ve aldosteronizm gibi nedenlere bağlı olarak gelişen) olarak iki grupta incelenir. Esansiyel hipertansiyon tüm HT nedenlerinin %95'inden sorumludur (16). Sekonder hipertansiyon nadir görülmesine rağmen altta yatan hastalık tedavisinden sonra kan basıncının tamamen normale döndüğü ve daha kolay kontrol edildiği gösterilmiştir (54).

Başlıca sekonder hipertansiyon sebepleri **tablo 5'** te belirtilmiştir.

Tablo 5: Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Renal Renalparenkimal Akut ve kronik glomerulonefritler, pyelonefrit, nefrokalsinoz, glomeruloskleroz, neoplaziler Obstiriktifüropatiler ve hidronefroz Renin salgılayanrenal tümörler KonjenitalrenalNa ⁺ transport bozuklukları (Liddlesendromu) Renovasküler Renalarteriyal lezyonlar, tıkanıklık, darlık, anevrizma, trombüs Renaliskeminin eşlik ettiği aort koarktasyonu
Adrenokortikal hastalıklar Cushingsendromu(kortizol fazlalığı) Primeraldosteronizm (Connsendromu) Yalancı primeraldosteronizm (Bilateraladrenokortikalhiperplazi) Sodyum tutucu steroid fazlalığına sebep olan enzim eksiklikleri (11 β-hidroksilaz eksikliği,11 β-hidroksisteroiddehidrojenaz eksikliği, 17 β-hidroksilaz eksikliği) Adrenal karsinom Ektopikkortikotropin salgılayan tümörler
Feokromasitoma
Diğer endokrin sebepler Hipotroidizm (diyastolik hipertansiyon) Hipertroidizm (sistolik hipertansiyon) Hiperkalsemi durumları Akromegali
Gebelik toksemisi
Nörojenik sebepler Kafa içi basınç artışı Ailesel disotonomi Akut porfiri, polimyelit, omurilik hasralanmaları Psikojenik?
Iatrojenik ve diğer sebepler Oral kontraseptif ve östrojen tedavisi Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileri Sempatomimetik ilaçlar(dekonjestanlar) Antidepresanlar Alkol tüketimi Kurşun toksisitesi Monoaminoksidaz inhibitörleri (diğer ajanlarla etkileşimleri) Aşırı tuz tüketimi?

Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH: clinica levaluation and differential diagnosis of the individua lhyptensive patient, in Laragh JH, Brenner BM (editors): hypertension: parhophysiology, diagnosis, and management, ed 2. New York. 1995. RavenPress. pp 1897-1911

Kan basıncı, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir (55). Yapılan çalışmalarda gece kab basıncının gündüz tansiyonlarına göre düşük seyrettiği saptanmıştır. Bu düşüş oranı kişiden kişiye değişmektedir. Bu oran çoğunlukla %10-20 arasında değişmektedir. Sağlıklı bireylerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izlem verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir (56). Bu durumun hipertansiyonu olduğu bilinen kişilerde de benzer olduğu ancak bazı HT hastalarında bu sirkadyen ritmin bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kan basıncındaki bu sirkadyen ritm yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. Ambulatuvar kan basıncı izlemesi ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon, %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Öte yandan, gece KB gündüzden daha yüksek olan bir alt grup mevcuttur, bu hastalar "reverse dipper hipertansiyon", eğer gece KB düşüşü \geq %20 ise bu alt grup ise "ekstrem dipper hipertansiyon" olarak adlandırılmaktadır. Kan basıncı tanımlamasında böyle bir ayrımın nedeni, bu konuda yapılan çalışmalarda bu gruplar arasında KV morbidite ve mortalite riskinin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır (57). Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametrelerin, gün içerisinde sirkadiyen ritim ile değiştiği saptanmıştır (55). Sirkadiyen ritmin majör belirleyicisinin, sempatovagal tonus olduğu ve bunun uyku uyanıklık aktivitesi ile düzenlendiği gösterilmiştir. Kan basıncı ve ritmin, istirahat ve aktivite ile düzenlendiği öne sürülmekte ve öte yandan KB'nin serum kortizol düzeyi ya da vücut sıcaklığı gibi faktörlerle değiştiği düşünülmektedir (56). Yapılan çalışmalarda; non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda, gece kardiyak indeks ve atım indeksi ile sempatik aktivitede sağlık bireylere ve dipper hipertansiyonu olan HT hastalarına oranla daha düşük düzeylerde azalma saptanmıştır (57). Bu nedenle non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda gece KB'da beklenen oranda azalma olmamaktadır (58). Bu hastalarda; 55 yaş üstünde, dolaşımda serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu saptanmıştır ve gece KB'nin beklenen oranda azalmamasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Ayrıca ileri yaş

hastalar, postmenapozal kadınlar, diyabetes mellitus olanlar ve sekonder hipertansiyon olanlar da Non-dipper hipertansiyon gelişimi açısından riskli gruplar olarak bildirilmiştir (59). Nondipper hipertansiyonlu hastalarda hem kardiyovasküler mortalite hem de morbiditede artış gözlenmiştir (60-63). Ayrıca HT hastalarında aritmi gelişimi ve ani kardiyak ölüm ile yakın ilişkisi olduğu bilinen sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşumunun da kan basıncındaki bu sirkadiyen değişimle ilişkili olduğu gösterilmiştir (59, 62, 63).

2.1.2 Hipertansiyon Epidemiyolojisi

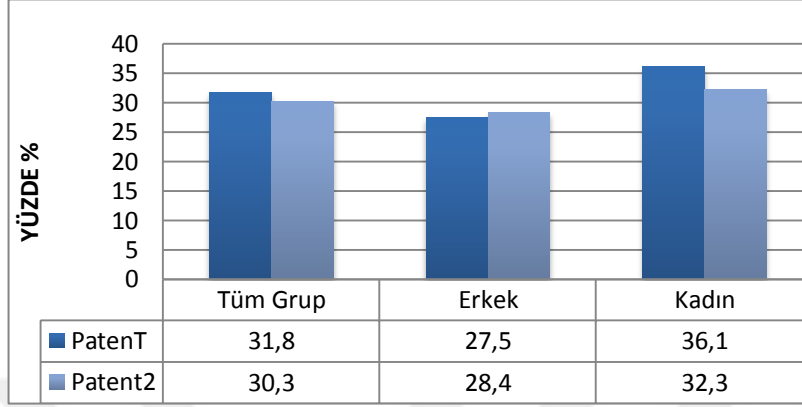
Hipertansiyon genellikle asemptomatik seyreder ve ciddi morbidite, mortalite nedenidir (53). Gün geçtikçe önemi yükselen bir toplum sağlığı sorunudur ve dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla HT sıklığının giderek artacak olması, hem ekonomik hem de sosyal olarak hastalığın ciddi bir tehdit haline gelecektir. Akut miyokart enfarktüsü (AME), iskemik inme, kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarında (PAH) en sık tanımlanan ve geri dönüşlü bir risk faktörüdür (64). Geniş ölçekli çalışmalarda optimal kabul edilen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, sırasıyla 20/10 mmHg'lık artışların kalp-damar ölüm riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (65).

Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastası bulunmakta olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon prevalansı gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaktadır. Yedinci dekattan sonraki bireylerin %70' inde hipertansiyon bulunmaktadır.

Türkiye'de HT epidemiyolojisi konusunda yapılan Türk hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) HT sıklığını göstermektedir (**Grafik 1**). Ülkemizde HT prevalansı erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1 olmak üzere ortalama %31.8 saptanmıştır (4). 2003 yılında regüle hipertansiyon oranı % 7 iken 2007 yılında bu oran % 14 e çıkmıştır. Antihipertansif alanlarda ise 2003 yılında regüle hipertansiyon %20 iken 2007 yılında %27 ye çıkmıştır (4). Hipertansiyon tüm dünyadaki yetişkin ölümlerinin %6'sından sorumludur ve tüm popülasyonunda bulunmaktadır. Hangi eşik değer üzerinde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ne olarak bilinmese de, hipertansiyonun düzeyine bağlı olarak kardiyovasküler risk

artmaktadır (66). 2013 ESC klavuzuna göre çeşitli durumlarda hedef kan basıncı değerleri **tablo 6** ' da belirtilmiştir.

Grafik 1 : Türkiye’de HT prevalansı



Tablo 6 :ESC/ESH 2013 ht kılavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri

ESC/ESH	2007	2013
Genel popülasyon	<140/90	<140/90
>80 yaşta	<140/90	140-150/90
<80 yaş yaşlılarda	<140/90	140-150/90
DiabetesMellitus	<140/90	<140/90
Kronik böbrek hastalığı(KBH)	<130/80	<140/90
KBH + Proteinüri	<130/80	<130
Serebrovasküler hastalık	<130/80	<140/90
Koroner arter hastalığı	<130/80	<140/90

2.1.3 Hipertansiyon Patofizyolojisi

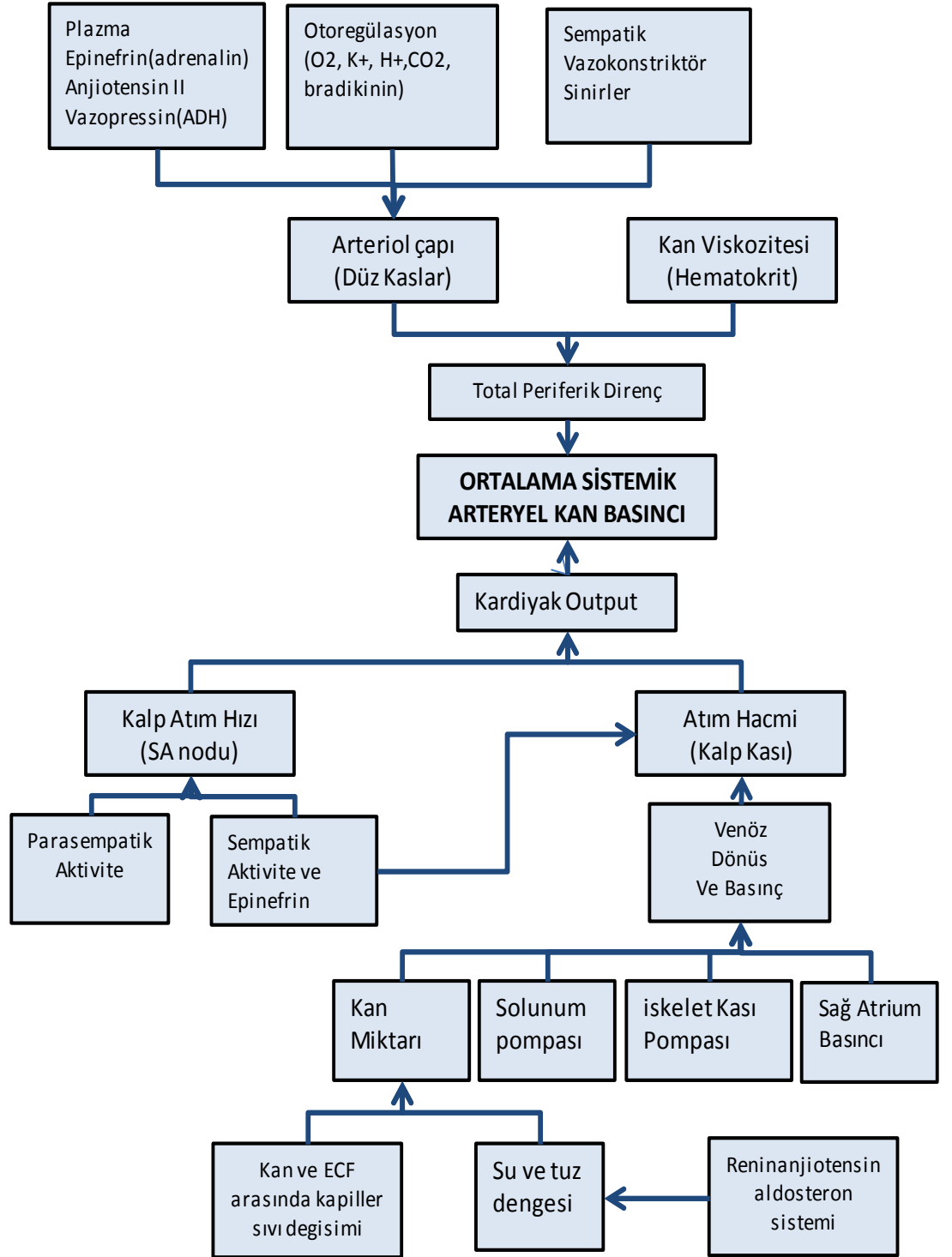
Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Hipertansiyon pek çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu heterojen bir hastalıktır. Arterial kan basıncı kalp debisi ve periferik arteriyel direnç tarafından oluşturulur. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır.

Hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Özellikle genç hastalarda kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu artış 2 farklı mekanizmayla gerçekleşebilir; intravasküler hacim artışı (ön yük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Hipertansiyonu başlatan sebep ne olursa olsun, sıvı hacmi ve kalp debisi modeli hipertansiyon çalışmalarında kan basıncı yüksekliğini devam ettiren esas etkenin periferik damar direnci olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyona neden olan pek çok etyoloji ve patofizyolojik mekanizma mevcuttur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, damar endoteli ve adrenal bez etkisi ile sağlanır. Ayrıca genetik faktörler yaşam tarzı, çevresel faktörler , hastaların fenotipik özellikleri, kan basıncı regülasyonu üzerine etki etmektedir. Kan basıncı dengesini bir teraziye benzetecek olursak, bir tarafta vazokonstriktör faktörlerin diğer tarafta ise vazodilatör faktörlerin etkileri söz konusudur. Hipertansiyondaki vazokonstriktör sistem aktivasyonundan başlıca sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) sorumlu tutulur. SSS, kan basıncının iki önemli bileşeni olan kalp debisini ve periferik damar direncini etkiler. Patofizyolojik mekanizmalar arasında, genetik faktörler, renin, anjiyotensin, aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, Na⁺ tutumlunu ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, , hiperinsülinemi, glukoz intoleransı ve obezite, insülin direnci ve diyabet, vasküler hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

Kan basıncı regülasyonu **şekil 1** 'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Kan Basıncı Regülasyonu



2.1.3.1 Genetik Faktörler

Ailesinde hipertansiyon olan hastalarda hipertansiyon prevalansının arttığı gösterilmiştir. HT gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen, hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (67). Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (68). Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30–60 arasında belirlenmiştir (69). Esansiyel hipertansiyon multifaktöryel etyolojiye sahip heterojen bir bozukluktur. Meta analizlerde çeşitli gen bölgeleri incelendiğinde, sistolik ve/veya diastolik KB'yi belirleyen 29 tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur. (70). Hipertansiyonun nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle sendromu olarak sayılabilir. (71). Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yüksekliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir. Mendelien geçiş ile açıklanabilen bazı genetik hipertansiyon nedenleri (72) tablo 7 'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Genetik Hipertansiyon nedenleri

Genetik Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artışı
Adrenal hiperplazi V	Alfa -hidroksilaz eksikliği
Adrenal hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Böbrek yetmezliği
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter sendromu	Hiperaldosteronizm
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
Fabry hastalığı	Renal arterioller darlık
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artışı, böbrek yetmezliği
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

2.1.3.2 Fetal Gelişim

Epidemiyolojik çalışmalarla, yetişkin dönemdeki HT ve KV hastalıklarının kökeni intrauterin dönemde karşılaşılan zorluklarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla KV hastalıklar ile intrauterin faktörler arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular edinilmiş ve düşük doğum ağırlığı ile erişkin HT'si arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (73). Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. Fetal hayatta beslenme bozuklukları düşük doğum ağırlığına neden olarak nefron sayısında azalma yaparak yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon gelişimi için yüksek risk taşımaktadır.

Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (74).

2.1.3.3 Renal Sodyum tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon patofizyolojisinde renal sodyum metabolizması önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiflerde sodyum itrahında defekt mevcuttur. Böbreklerden sodyum tutulumu ve atılımı arasındaki dengenin bozulmasını sağlayan bir kaç mekanizma vardır. Bu bozulmaya yol açan sebeplerden birisi konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak nefron sayı ve fonksiyonlarının azalması ve buna bağlı olarak filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır. Bu intrauterin gelişme geriliğine bağlı olabileceği gibi konjenital oligonefropatiye bağlıda olabilir. Filtrasyon yüzeyinin azalmasına bağlı olarak böbreklerden sodyum atılımı azalmakta ve kan basıncı kısır bir döngü halinde yükselmekte ve sistemik tansiyonu arttırmaktadır (75). Basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü azaltmak için daha yüksek KB'na ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisi bunun muhtemel sebepleridir. Sodyum hassasiyeti bireyler arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde olmasına karşın beyaz ırkta bu oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur (76).

2.1.3.4 Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemindeki (SSS) aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Bu hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde artış, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır (77).

Hayvanlarda anjiyotensin II ve siklosporin gibi vazokonstrüktörlerin intravenöz infüzyonu sodyum duyarlı hipertansiyonla sonuçlanmıştır. Bu gözlemler, nefron yapısı ve fonksiyonunun heterojen olmasının hipertansiyon patogenezi için önemli bir rol oynadığı göstermektedir (78). HT hastalarında kalıcı vazomotor alarm reaksiyonlarının yaygın olarak ortaya çıkabileceğine inanılır (79). Artan katekolamin düzeyin direk olarak veya renin salınımını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur (80). Hipertansiyon hastalarında psikik travma gibi durumlarda ciltte ve visseral organlarda vazokontrüksiyon ve kaslara giden kan akımında artış olduğu bilinmektedir. Trankilizanlar, anestezi ajanları, otonom sinir sistemi blokörleri ve sempatektominin hipertansiyon üzerinde olumlu etkileri iyi bilinmektedir. Hayvanların yüksek sodyumlu diyetle beslenmeleri halinde hipertansiyon gelişir. Bu bulgular normal basınç natriürez ilişkisini bozarak böbrek hasarıyla indüklenen kronik hipertansiyona yol açabileceği aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi olasılığını desteklemektedir (81). Sempatik Sinir Sistemi (SSS) ile renin sistemi gibi daha uzun süreli pressör mekanizmaların tam olarak anlaşılması hipertansiyonun patogenezi ve kan basıncı regülasyonunun temelini oluşturabilir (82). Visseral obesitesi olanlarda periferik obesitesi olanlara göre Sempatik Sinir Sistemi aktivitesi daha fazladır. Yüksek kalp hızı ile obesite, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler gelişmesi olasıdır (83). Ayrıca istirahat halindeyken kalp hızının yüksek olması hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artışına sebep olur (84).

2.1.3.5. Merkezi Sinir Sisteminin Rolü

Serebral korteksdeki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyararak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkilerler. Bunun sonucu olarak renal arteriyoler vazokonstrüksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir. Tip A kişilik bozukluğuna sahip kişilerde (agresif, sabırsız, yarışmacı) normal şartlarda kan basıncı diğer kişilerden farklı olmadığı halde, stres halinde kan basıncı daha fazla yükselir.

2.1.3.6. İnsülin Direnci

Hipertansiyon sıklıkla metabolik risk faktörleri ile birlikte dir. Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalar yüksek kan basıncı olan kişilerde normotansif kişilere oranla dislipidemi, insülin direnci ve diyabet sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (85). İnsülin direnci; iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk (86) olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır. İnsülinin sempatik sistem aktivasyonu, vasküler hipertrofi yapıcı etkisi, sodyum emilimini artırması ve myokard hipertrofisi etkileri hipertansiyona neden olmaktadır.

Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik aktiviteyi artırır. İnsülinin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücreleri hipertrofiye olur. Prostaglandinlerin azalması, endotelin salınımının artması, anjiyotensin II ve aldosteronun artması, vazopressin artması söz konusudur. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak vasküler tonüsü arttırmasıdır (86, 87).

2.1.3.7 Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır.

Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde renin ve anjiyotensin II'de olan artış aldosteron salınımında yükselmeye neden olmaktadır. Yükselen aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur. Kan basıncı yükseldiğinde ise böbrek jukstaklomerüler hücrelerinden renin salınımı baskılanmaktadır. RAA sisteminin esansiyel HT' deki rolü komplekstir. Bununla birlikte hipertansiyonu olan popülasyonun %30'unda düşük, %50'si normal, %20'sinde yüksek renin aktivitesi saptanmaktadır (88). Bu değişken Plazma Renin Aktivitesinin (PRA) seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (89).

2.1.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu, Dipper ve Non-Dipper Hipertansiyon

AKMB kişinin kan basıncını uyku dahil günlük aktiviteleri esnasında 24 saat boyunca ölçen otomatik kaydeden cihazlar yardımı ile yapılır. Otomatik kan basıncı ölçümü için mevcut çeşitli cihazlar (çoğunlukla osilometrik) hastaların normal yaşamlarını devam ettirirken kan basınçlarının takip edilebilmesini sağlamaktadırlar. Bu aygıtlar, 24 saatlik ortalama kan basıncı ve daha kısıtlı dönemlerdeki (örn. gündüz, gece veya sabah) ortalama değerler hakkında bilgi vermektedir (90). Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbirleriyle ilişkilidir; ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir (91). Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu yapan çeşitli cihazlar mevcuttur. Bu cihazlar pille çalışır ve kaydettiği verileri bir program aracılığı ile rapor halinde alınmasını sağlar. Ayaktan kan basıncı yapan cihazlar rutin olarak uyku arasındaki kan basıncını ölçer ve kalp ritmi ile kan basınçlarının sirkadiyan değişiklikleri hakkında bilgi verir. Normotansif ve hipertansif hastaların AKBM takiplerinde bu kişilerin kan basıncının %80 olguda uyku esnasında gün içindeki ortalama kan basıncı değerlerinden >%10 düşüş gösterdiği izlenmektedir (92). Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün \geq %10 olan gruba "dipper", düşüşün <%10 olduğu gruba ise "nondipper" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da

mevcuttur ve bunlara "reversedipper" denilmektedir. Ayaktan kan basıncı ölçümleri ile "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon terimleri literatüre girmiştir. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu değerleri hipertansiflerde hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile örtüşür. Nondipper hipertansif hastalar geceleri kan basıncı değerleri en az %10 düşen dipper hipertansif hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar (93)

Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, hipertansif hastalarda. Sol ventrikül hipertrofisi(LVHT) ve Karotis intima-media kalınlığının (İMK) artması ve diğer organ disfonksiyonun göstergeleri ofis ölçümlerine kıyasla AKBM ölçümleri ile daha yakından ilişkilidir (94, 95). Daha da ileri olarak 24 saat ortalama KB morbidite ve mortalite açısından çok daha iyi bir ölçüm verir. Meta analizlerde de bu benzer sonuçlar görülmektedir, AKBM KV riskleri ölçmede daha iyi sonuçlar vermektedir (71). Genel popülasyonda, yaşlı ve gençlerde, erkek ve kadınlarda, tedavi edilen/edilmeyen hipertansif hastalarda, ambulatuvar KB ölçümü daha iyi sonuç verir (96, 97). Çalışmalar göstermiştir ki, gece KB ölçümleri, gündüz KB ölçümlerine göre daha iyi tahmin edici konumdadır (98).

AKBM Kullanım Alanları

- ❖ Hedef organ hasarı bulunmayan beyaz önlük hipertansiyonunun tespiti
- ❖ Refrakter ya da dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
- ❖ Epizodik (en az günde bir) hipertansiyonun değerlendirilmesi
- ❖ Hipotansiyon ile ilişkili semptomların değerlendirilmesi
- ❖ Antihipertansif tedavinin 24 saatlik etkinliğinin değerlendirilmesi
- ❖ Otonom disfonksiyon ile seyreden hipertansiyonun değerlendirilmesi
- ❖ Nokturnal hipertansiyon tanısı
- ❖ Gebelik esnasında hipertansiyon takibi

2.1.5 Ev Ölçümleri

Evde ölçülen kan basıncı düzeyleri herhangi bir sağlık merkezinde ölçülenden genellikle daha düşüktür (yaklaşık 5-12 / 5-7 mmHg). Birkaç günlük bir dönem için ev ölçümleri ortalaması alındığında, bu değerler bazı avantajlara sahiptir. Özellikle anlamlı beyaz gömlek etkisinden uzaktır. Daha fazla tekrarlanabilir ve hedef organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörebilir (99). Ek olarak hastanın tedavi rejimlerine uyumunu artırarak daha iyi bir kan basıncı regülasyonu sağlayabilir. Güvenilir ev ölçümleri, sağlık kurumlarına olan başvuruları azaltacağından maliyeti de düşürebilir.



2.2 ENDOTEL

2.2.1 Endotel Fonksiyonları

Endotel damar tonüsü, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan, kan ve damar duvarı arasına sınırlanmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel doku olup vücuttaki en büyük endokrin organdır. Endotelin birçok görevi vardır. Bunlar permeabilite, lipit transportu, vasküler tonus/yapının sağlanması, immun yanıt, tromboz, hemostaz, inflamasyon, angiogenez, metabolik aktivite trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside LDL'nin birikimini bloke etmek gibi fonksiyonlara sahiptir. Normal endotelde antitrombotik, vazodilatatör ve antiinflamatuvar faktörler ile protrombotik, vazokonstriktör ve proinflamatuvar faktörler denge halindedir (100). Endotelden salınan primer vazodilatörler endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ve prostasiklidir (101). Düz kas hücrelerinde prostasiklinadenilsiklaz-cAMP oluşumu ile NO guanilatsiklaz-cGMP ise gevşemeye neden olur (102). NO, monositlerin ve nötrofillerin adhezyonunu inhibe ederek endotelde antiinflamatuvar etki yapar. Endotel hücreleri mekanik strese, shear strese ve oksijen basıncındaki değişimlere oldukça duyarlıdır.

Sağlam Endotelin Özellikleri

- 1-Vazomotor tonüs regülasyonu
- 2-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz regülasyonu
- 3-Vasküler hücre büyümesini regüle eder
- 4-Lökosit ve trombosit adhezyonunu regüle eder
- 5-Lipid oksidasyonunu düzenler
- 6-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur
- 7-Trombojenik cevabı düzenler

Tablo 8: Endoteli etkileyen maddeler

Vasodilatatörler	Vazokonstriktörler
Nitrik Oksit(NO)	Endothelin
Endothelium derived relaxing factor (EDRF)	Angiotensin II
Hiperpolarizan faktörler	Thromboksan A2
Prostasiklin	
Bradikinin	
Asetilkolin	

2.2.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotele bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeye bağlıdır (103). Endotelyal disfonksiyonu endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma, yıkımının artması veya vazokonstrüktör mediyatörlerin salınımının artışı sonucu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulmasıdır.

Sağlıklı endotelde endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vazodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu, platelet adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO vaskülertonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. NO bazal koşullarda anjiotensin II ve endotelin-1(ET-1) gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden endotelyal nitrik oksit sentaz(eNOS) enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri NADP, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. NO

oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO sentaz(NOS) izoformu vardır (104). Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İndüklenebilir NOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salınır. Kanın damar yüzeyinde sheer stres etkisi de NO üretimini uyarır. NO endotelde oluşuktan sonra damar düz kasında guanilatsiklaz enzimini aktive edip siklikguanilatmonofosfat (cGMP) oluşumunu artırır (104). cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve sonuç olarak hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar.

Endotel disfonksiyonu başta ateroskleroz olmak üzere birçok hastalıkta rol oynayabilir. Örneğin pulmoner hipertansiyon, , vaskülitler ve kardiyomyopatiler. Endotel disfonksiyonu terimi daha çok endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır. Ayrıca endotel disfonksiyonu lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, anormal endotel aktivasyonuna yol açan durumları da içine alır (105).

Tablo 9: Endotel Disfonksiyonu Sebepleri

Ateroskleroz	Düşük HDL kolesterol
Tip I ve Tip II diyabet	Hiperглиsemi
Hiperkolesterolemi	Vaskülitler
Transplantasyon ateroskerozu	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Yaşlanma	Kawasaki hastalığı
Aktif-pasif sigara içiciliği	Post menapozal kadınlar
Chagas hastalığı	Akut postprandiyal hiperглиsemi
Hipertansiyon	Küçük yoğun LDL
Yüksek Lipoprotein a	Dilate kardiyomiyopati
Metiyonin yüklemesi	Sendrom X
Preeklampsi	Variant angina
Pulmoner hipertansiyon	İnsulin direnci
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü	Hiperhomosisteinemi

2.2.3 Endotel fonksiyonu ölçme yöntemleri

Endotel kardiyovasküler sistemin en önemli yapı taşıdır. Endotel disfonksiyonuna bağlı klinik bulgular ortaya çıkmadan önce endotel disfonksiyonun başladığı uzun bir prelinik dönem vardır; bu yüzden bu dönemin tespiti morbidite ve mortalite açısından önem teşkil etmektedir (106). Endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin prelinik olarak tespiti önem kazanmıştır. Bu testlerin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, sublinik ateroskerozu tesbit edebilen, riski

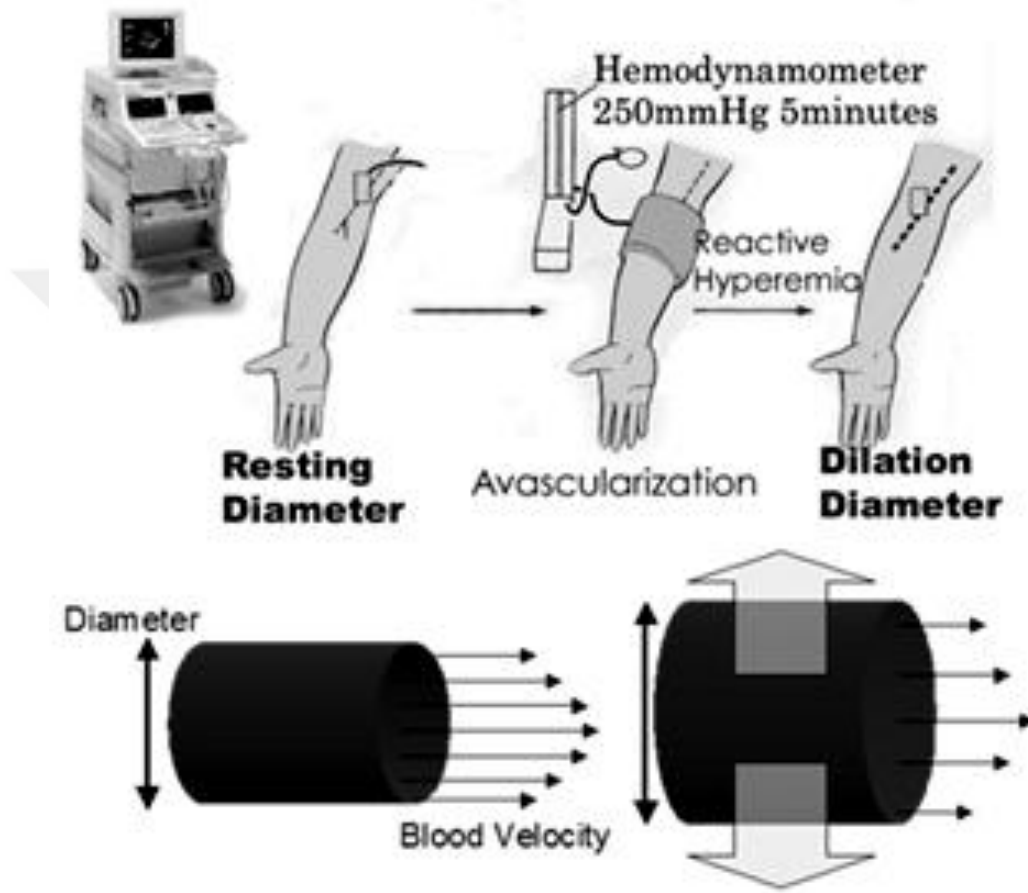
belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Şu an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (107). Endotel işlevinin dolaşımdaki belirteçleri : Asimetrik dimetilarginin(ADMA) ,Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1, Endotelin-1,VonWillebrand faktörü ve Adezyon molekülleri olarak sayılabilir.

Ultrasonografik yöntem

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonüs cevabı ile değerlendirilmekteydi. Arteriyel yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik (USG) cihazların gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invazif olarak büyük yüzeyel arterler (örneğin: brakial arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakial arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon (Flow-mediated dilatation=FMD) yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile tespit edilmektedir (108-112). Bu yöntemin en büyük avantajları invaziv olmayışı ve güvenilirliğidir. En çok ve en kolay uygulanan yöntemdir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için belli şartlar işlemde önce oluşturulmalıdır. İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir. Brakial arterde akımı uyarmak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakial arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılır ve akıma bağlı dilatasyon hesaplanır. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağlı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır (113). Akıma bağımlı vazodilatasyon damar çapı ile ters orantılıdır. Akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanılır. ABG'nin>%10 olması endotel fonksiyonlarının korunduğunu, <%10 olması ise endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir (114).

$FMD = \% \left(\frac{\text{Hiperemik akım sonrası ortalama \u00e7ap} - \text{Bazal \u00e7ap}}{\text{Bazal \u00e7ap}} \right)$

Şekil 2: Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümü



2.2.4. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu

Hipertansiyonda gözlenen damar tonusunda artışın temelinde endotel tarafından salgılanan vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Hipertansiyonda NO'nun rolü; Hipertansiyon endotel ilişkisinde üzerinde en çok yoğunlaşan endotel kökenli NO; asetilkolin, bradikinin ve mekanik streslere ikincil, damar endotelinden salınır. NO vasküler tonusu ve kan basıncını

düzenlemenin yanı sıra, uyarılmış düz kasın gevşemesini sağlamakta, trombositlerin endotele adezyonu ve agregasyonunu baskılamakta ve düz kasın proliferasyonunu baskılamaktadır (115).

NO güçlü bir vazodilatör ajandır. Ayrıca trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder, hücre göçünü ve damar düz kas proliferasyonunu baskılar. NO endotel hücrelerinden kan basıncı değişiklikleri gibi değişik uyarılara yanıt olarak serbest bırakılır. Artmış kan basıncı NO salınımını uyarır ve kan basıncının düşmesi ile NO salınımı inhibe olur (116). Bazı araştırmalarda endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak hipertansiyonun meydana geldiği ileri sürülmüştür (117). Kan basıncı regülasyonu için bazal NO salınımı gereklidir. NO salınımının inhibisyonu kan basıncının artmasına neden olur. Artmış kan basıncı sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis ve sol kalp yetersizliğine neden olur. NO artışı kalbi hipertrofiye karşı koruyan bir mekanizmadır. Ayrıca NO natriüzezi düzenleyerek hipertansiyonda kan basıncı düşüşü sağlar.

Arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda hem önkol dolaşımında(118) , hem de koroner vasküler yatakta (119) asetilkoline yanıt olarak endotel ilişkili vazodilatasyon bozulmuştur. Endotel ilişkili vazodilatasyon insan önkolunda ve koroner vasküler yatakta birbiriyle kuvvetli biçimde koreledir (120). Hipertansif hastalarda bazal NO aktivitesi azalmıştır (121). NO salınımındaki değişikliğin hipertansiyonun oluşumundaki karmaşık patofizyolojide primer rol oynadığı mı yoksa hipertansiyona ikincil gelişen endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi mi olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipertansif bireylerde ise bazal nitrik oksid (NO) üretiminin azaldığı gösterilmiştir (122). Antihipertansif tedavi ile asetil koline karşı verilen vazodilatatör yanıtın geri dönmesi endotel fonksiyonunda da düzelmeye işaret etmektedir. Hipertansif hastalarda endotel işlev bozukluğu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'in damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır.

Oksidatif stres, kardiyovasküler sistemde NO'in biyoyararlanımını azaltır ve damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Oksidatif stres, difüzyona uğrayabilen NO konsantrasyonunun azalmasının yanı sıra endotelyal NOS kofaktörlerinin de konsantrasyonlarının azalmasına neden olur. Bu azalmanın sonucu olarak da NOS üzerindeki negatif etki daha da artar ve süperoksit ile peroksinitröz asit üretimi hızlanır. Peroksinitröz asit konsantrasyonunun artmasının önemli 2 sonucu biyoaktif NO kaybı ve oksidatif

streste artırır. Bunun sonucu olarak lipid peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitotoksikite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir.

Higashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endotel kökenli vazodilatasyonun bir göstergesi olan reaktif hipereminin normotansif bireylere göre hipertansiflerde daha bozuk olduğu ve ACEI ile tedavi edilen hipertansif hastalarda reaktif hipereminin kalsiyum kanal blokörleri, beta blokör ve diüretik kullanan hastalara göre daha fazla korunduğu gösterilmiştir (123). ACEI, anjiyotensin II üretimini azaltarak, bu molekülün membran ilişkili NADH/NADPH oksidazı aktive etmesini inhibe etmektedirler. Bu sayede NO inaktivasyonu ve toksikperoksinitrit üretimi baskılanmaktadır. ACEI tedavisi ile Anjiyotensin II üretiminde azalma ile NO düzeyinde artış görülmektedir.

2.3. AORTİK VE ARTERYEL STİFFNESS İLE HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Büyük arterler kalpten atılan pulsatile kan akımı için bir tampon olarak hareket ederler. Bu arter duvarlarının elastik doğası vasıtasıyla yerine getirilir. KV sistemdeki bu büyük damarların fonksiyonları Arteryal Stiffness(AS), distensibilite (esneyebilirlik) ve kompliyans (genişleyebilirlik) ile değerlendirilebilir. AS, damar duvarındaki sertlik ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanır. Karışıklığı önlemek için AS her üç öğeyi de kapsayan genel bir terim olarak kullanılmaktadır (124). Arteryal stiffness (sertlik) damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan bir terimdir, damar duvarının sertliğini gösterir. Damar duvarındaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar AS'nin artmasına neden olur. Arteryal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (125-127). Artmış aortik stiffness yaygın aterosklerotik damar tutulumunun belirtisidir [22]. Hipertansiyon artmış arteryal sertlik ile ilişkilidir.

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteryal sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteryal sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga

formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağaçtaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır (128). Arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir (129). Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir (130). Dijital volüm nabızı(DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index) belirlenir (128).

Şekil 3: Digital Volüm Nabızı (DVP)



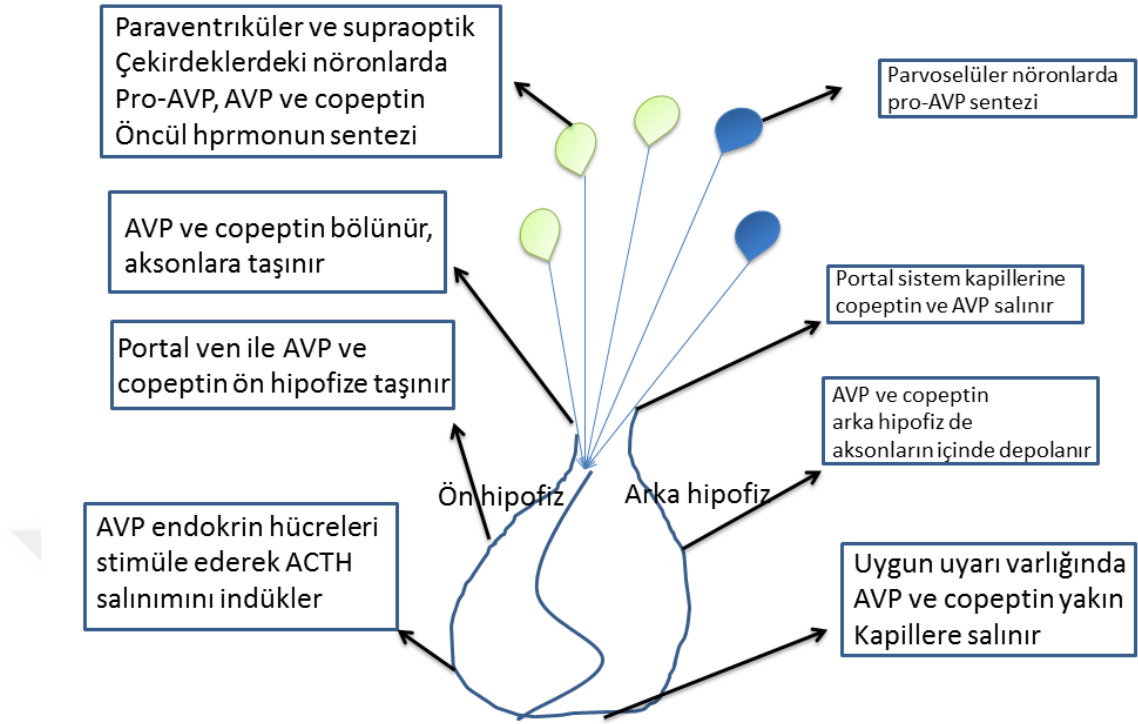
DVP dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (SI ile hesaplanır) belirlenir. SI PWV ile çok benzerlik gösterir ve RI sistemik vasküler tonusu ile belirlenir.

2.4. COPEPTİN

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır.

ADH olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben 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 (36). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressin'den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır.

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir (36, 131). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar, ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (132). Copeptinin fizyolojik fonksiyonlarından birisi, AVP'nin dolaşıma salınmadan önce doğru yapısal oluşumuna destek olmaktır. Sonuç olarak copeptin pro-AVP (CTproAVP)' nin C terminal parçasıdır. AVP' nin aksine copeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (133, 134). Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (135, 136). Copeptin vazopressinle eş zamanlı olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir.



Şekil 4: Arginine vasopressin (AVP) ve copeptin'in hipotalamus ile hipofizde sentezi ve etkisi



Şekil 5: AVP öncül peptid yapısı

Numaralar pre-prohormon molekülündeki aminoasit sırasını göstermektedir

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 kullanılabileceği ileri sürülmüştür (36).

Copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (135).

Son yıllarda copeptinin kardiyoloji alanında kullanımı ile ilgili yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar özellikle akut miyokard enfarktüsü tanısı, koroner arter hastalığı tanısı ve kalp yetmezliği üzerine odaklanmıştır (137).

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 (138).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi ilaç dışı klinik araştırma Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde hipertansiyon ön tanısıyla değerlendirilen bireylerden 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın bireyler seçildi. Başvuran hastalara 24 saat ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) sonucunda Dipper hipertansiyon tanısı konulan 30(15 kadın, 15 erkek) hasta, Non-Dipper hipertansiyon tanısı konulan 31(13 kadın, 18 erkek) hasta ve hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı 30(18 kadın, 12 erkek) gönüllü birey (kontrol grubu olarak) dâhil edildi.

Bu hastalara hipertansiyon tanısı 2013 ESC Arteriyel hipertansiyon klavuzunda yer alan 24 saat AKBM eşik değerleri dikkate alınarak konuldu. Hipertansif gruptaki hastalar yeni tanı almış veya bir süredir HT tanısı almış ancak medikal tedavi altında olmayan hastalardı.

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 DM, aile öyküsü, hiperlipidemi varlığı sorgulandı.

Çalışmaya alınan hastalara 24 saat boyunca tanholter cihazı takılarak AKBM tansiyonları kayıt altına alındı. Cihaz gündüz (07.00-22.00) her 30 dakikada bir, gece (22.00-07.00) ise her 60 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 grubuna dahil edildi. Hastaların tüm gün tansiyon ortalamaları, tüm gece tansiyon ortalamaları ve tüm gündüz boyunca tansiyon ortalamaları ayrı ayrı değerlendirildi.

3.2. Dışlama kriterleri

- ❖ 18 yaşından küçükler
- ❖ Diabetik hastalar
- ❖ Akut inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- ❖ Kalp yetersizliği olan hastalar
- ❖ Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- ❖ Kronik böbrek hastalığı olan hastalar
- ❖ Valvüler kalp hastalıkları olan hastalar
- ❖ Daha önceden bilinen yada yapılan tetkikler esnasında ortaya çıkan periferik ve/veya koroner arter hastalığı varlığı saptanan hastalar
- ❖ Tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar
- ❖ Malignitesi olan hastalar
- ❖ Çalışmaya uyumu kısıtlayabilecek psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- ❖ Kardiyomyopatiler
- ❖ Hormon replasman tedavisi alan hastalar
- ❖ Daha önceden bilinen sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri veya birkaçı bulunanlar (renal arter darlığı, renal parankimal hastalık, polikistik böbrek hastalığı, endokrin bozukluklar, aort koarktasyonu vs.)
- ❖ Daha önceden atrial fibrilasyon ve atrial flutter tanısı olanlar
- ❖ Antiplatelet, antikoagülan gibi trombosit fonksiyonları ve koagülasyon kaskadını etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar
- ❖ Daha önceden bilinen konjenital kalp hastalıklığı olanlar
- ❖ Gebeler

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin önce demografik özellikleri kayıt altına alındı. Anamnezleri alınan hastalardan dışlama kriterlerine dahil olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Genel sistemik muayenesi yapıldı. Boy, kilo, umblikus hizasından bel çevresi ölçümü ve vücut kitle indeksleri(VKİ) kayıt edildi. Genel sistemik muayenesi özellikle palpasyonla periferik nabızlar, oskültasyonla her iki karotis arter ve renal arter trasesi ve kardiyak dinleme odakları muayene edildi. Tüm hastalar en az 15 dakika sessiz ve rahat bir şekilde dinlendirildikten sonra oturur pozisyondayken sağ koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile kan basıncı ölçümü

yapıldı. Ardından sol koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile ikinci kan basıncı ölçümü yapıldı. Fizik muayene sonrasında kardiyak inceleme amaçlı elektrokardiyografi (EKG), serum biyokimya (lipit paneli, troid fonksiyon testleri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve hormonlar) ve hemogram tetkikleri yapıldı. COPEPTİN düzey tayini için gerekli olan EDTA'lı tüpe 3 cc kan örnekleri alındı. 30 dakika içerisinde 2-8 °C'de 5000xG hızında 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar dikkatli şekilde toplandı. Hemolizli numuneler çalışmadan çıkarıldıktan sonra -80 °C de saklanmak üzere depolandı. Tüm bu olgulara 24 saatlik AKBM takıldı, ölçümler kayıt altına alındı. Tüm hastalara detaylı transtorasik ekokardiyografi incelemesi, brakial arterden akıma bağlı genişleme ile endotel fonksiyonlarına yönelik ölçümler ve arteriyel sertlik için nabız dalga analizi yapıldı.

3.4. Copeptin Düzeyinin belirlenmesi

Human Copeptin(CPP) ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti Katolog No: 201-12-5463 sunredbio made in chine ELISA testi kullanılmıştır. Test aralığı 0,07-20 ng/mL dir. Bu ELISA kitinde double-antibody Sandiwich-ELISA metodu kullanılmıştır. -80 derecede muhavaza edilmiş plazma örnekleri oda ısısında çözülerek ve tekrar santrifüj edilerek çalışılmaya hazır hale getirildi. Hazırlanan numunelere, klavuzdaki standart şekilde hazırlanmış ve enzimle etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından 5 kez yıkanmış platelere Chromogen A ve B solüsyonları eklenerek 37 °C de 10 dk inkübasyon yapıldı. 10 dk içinde optik dansite (OD) ölçümleri yapılarak elde edilen OD değerleri testin içeriğindeki grafikten ng/dL olarak hesaplandı.

3.5 AKBM Değerlendirmesi

Esansiyel hipertansiyon ön tanısıyla kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalara 'GE Tonoport V made in Berlin Almanya marka AKBM cihazı ile sol brakial arterden kan basıncı ölçecek şekilde sol kola takıldı. Gündüz saatlerinde 30 dakika aralıklarla, gece saatlerinde 60 dakika aralıklarla 24 saat ölçüm yapılması için AKBM cihazı programlandı. Gece başlangıç saati 22.00 olarak alındı. 24 saat sonra kayıt cihazı çıkarılarak kan basıncı verileri cihazın kendi programında

incelendi ve hastaların 24 saatlik AKBM sonuçları değerlendirildi. Gece, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ESC/ESH 2013 hipertansiyon klavuzuna göre değerlendirildi. Gece sistolik kan basıncı düşüşüne göre dipper ve nondipper hipertansiyon olarak gruplandırıldı. Daha sonra AKBM sonuçlarına göre normotansif olan bireyler değerlendirildi. Normotansif olan bireylerden dışlama kriteri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.6 Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Brakiyal arter doppler ultrasonografisi tetkiki için 'GE Vivid E9, Genera Electric, Horten, Norway' ultrasonografi cihazı ve 11 L doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Değerlendirme sırasında Coretti ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak yapıldı (139) . Hastalar 30 dakika dinlenme sonrasında ve supin pozisyonda iken brakiyal arter antekübital çukurda tesbit edilerek brakial arter işaretlendikten sonra aynı yerden ölçümler yapıldı. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakiyal arterin çapı ve doppler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan yerin 5 cm üzerinden tansiyon aletinin manşonu sarılarak sistolik basıncın 40 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirildi ve bu konumda 5 dakika tutulduktan sonra manşon hızla indirildi. Manşon indirildikten 30 saniye sonra alınan brakiyal arter çap ve doppler akım ölçümleri yapıldı ve hiperemi fazı olarak kaydedildi. ABG, hiperemi fazı damar çapı ile bazal damar çapı farkının bazal damar çapına oranlanıp yüzde olarak ifade edilmesi ile elde edildi.

3.7 Dijital Volüm Nabzı Ölçümü (Arterial Stiffness Değerlendirmesi)

Arterial stiffness ölçümü, stiffness index (SI) ve reflection index (RI) fotoplethismografi cihazı (Pulse Trace PCA 2, Micro Medical, Rochester, England) ile elde edildi. The Pulse Trace probu işaret parmağına konuldu. Ölçümler oturur ya da supine pozisyonda alındı. Dijital Volüm Nabzı (DVP) Ölçümünde SI kişinin boyunun arterial sistemdeki yansıyan dalga ile direkt dalga arasındaki gecikme süresine (Pulse propagation time [PPT]) bölünmesiyle hesaplanır (140, 141).

3.8 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi* ile incelendi. Dağılımları normal olan veriler ortalama \pm SD ifade edilerek *Student t testi* ile değerlendirildi. Dağılımları normal olmayan veriler median (%25-%75) olarak ifade edilerek Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Ayrıca çalışmada elde edilen veriler arasındaki korelasyonun belirlenmesinde parsiyel korelasyon analizi kullanıldı. Copeptin düzeylerini etkileyen başlıca parametreler ve bu parametrelerin önemliliğinin değerlendirilmesinde lineer regresyon analizi ve univariate ANOVA testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.9 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04.04.2017 tarihinde 09/13 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4.BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Kardiyoloji Anabilim dalına başvuran ve Hipertansiyon tanısı alan 134 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan hastalarda çalışmaya dahil edime ve dışlama kriterlerine göre en son itibariyle 61 hasta ve 30 gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplam 91 kişi (Min yaş:19 Max yaş: 82 Ortalama 48.35 ± 15.56) üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 91 hasta ve sağlıklı gönüllü 46 kadın ve 45 erkek bireyden oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik verileri

n=91	Minimum	Maximum	Ortalama
Yaş	19	82	48.35±15.56
Boy(cm)	150	190	166.4±8.2
Kilo(kg)	55	155	79.16±13.4
VKİ(kg/ m ²)	20.8	38.9	28.61±4.56
Bel Çevresi(cm)	70	130	99.30±14.35
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	90	210	150±26.14
Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)	55	144	88±15.8

Değerler, çalışmaya dahil edilmiş tüm bireylerin antropometrik ve kan basıncı değerlerinin minimum, maksimum ve ortama değerleri gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin hasta(dipper ve nondipper hastaların tamamı) ve sağlıklı gönüllü kontrol grupları olarak ayrılarak verilerin karşılaştırılması Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının çalışma verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (n=30)	Hasta (n=61)	p
Copeptin	4.51 (3.44-10.10)	6.95 (5.25-14.65)	0.003
Yaş	36.5 (30.5-47.5)	54 (43.5-64.5)	<0.001
Boy(cm)	168.5 (161.5-172)	165 (160-172)	NS
Kilo(kg)	68.5 (64.75-74)	83 (74-90)	<0.001
VKİ(kg/ m ²)	24.27 (22-27.48)	29.71(27.26-33.22)	<0.001
Bel Çevresi(cm)	84.5 (79.5-89)	106 (100-114.5)	<0.001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (110-126.25)	160 (155-170)	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (65-80)	95 (85-100)	<0.001
FMD Bazal (cm)	0.39 (0.34-0.42)	0.43 (0.40-0.49)	<0.001
FMD Hiperemi(cm)	0.45 (0.39-0.49)	0.48 (0.43-0.53)	0.032
Vazodilatasyon oranı	0.16 (0.11-0.19)	0.06 (0.04-0.11)	<0.001
SI	7.23 (6.92-8.49)	11.28 (9.86-12.85)	<0.001
RI	57 (44.25-64.5)	70.5 (62-78.75)	<0.001
VA	35 (30-47)	67.5 (55.25-75)	<0.001
PPT	228.5 (190.75-242.50)	150 (132-175.25)	<0.001

P değerleri Mann Whitney U testinden elde edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları olarak karşılaştırıldığında boy açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yaş, kilo, VKİ, bel çevresi açısından hasta grubun değerleri daha yüksek olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Yine gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında hasta grubun sistolik ve diyastolik kan basınçları daha yüksek saptanmıştır. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Non-invaziv endotel disfonksiyonu göstergelerinden birisi olan Flow Mediated Dilatsyon (FMD=akım aracılı dilatasyon), hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda ki düşük vazodilatasyon(VD) oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Benzer şekilde non invaziv endotel disfonksiyonu göstergelerinden olan Dijital Volüm Nabzı Ölçümü (Arterial Stiffness Değerlendirmesi) parametreleri olan Reflection index (RI), Stiffness index (SI),vasküler yaş (VA=vaskülar yaş) ve PPT (Pulse propagation time) sonuçları gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grupları arasından serum copeptin değerlerinde hasta grubunda yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.003$).

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında veriler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine benzer şekilde gruplar arasında FMD nin parametrelerinden olan hiperemi değeri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.098$). Ancak FMD göstergesi olan vazodilatasyon oranı ise dipper ve non-dipper hasta gruplarında daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Bunların dışında kalan diğer antropometrik parametreler, kan basınçları, Dijital Volüm Nabzı Ölçümü parametrelerdeki gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). serum kopeptin değerlerinde gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).

Dipper HT hastaları, non-dipper HT hastalar ve kontrol grubu olmak üzere verilerin karşılaştırması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Dipper ve non-dipper HT hasta grupları ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırması

Parametre	Kontrol (n=30)	Dipper (n=30)	Non-Dipper (n=31)	p
Copeptin	4.51 (3.44-10.10)	6.09 (4.58-12.83)	7.81 (5.88-17.29)	0.001
Yaş	36.5 (30.5-47.5)	52 (38,75-63-25)	58 (48-66)	<0.001
Boy(cm)	168.5 (161.5-172)	165 (160-171,25)	168 (160-174)	NS
Kilo(kg)	68.5 (64.75-74)	83 (71.5-86.5)	83 (74-90)	<0.001
VKi(kg/ m²)	24.27 (22-27.48)	28.89 (27.30-33.15)	29.90 (26.54-33.46)	<0.001
Bel Çevresi(cm)	84.5 (79.5-89)	106.5 (100-115)	103 (100-114)	<0.001
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	120 (110-126.25)	160 (155-170)	165 (155-175)	<0.001
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	70 (65-80)	97.5 (85-100)	95 (85-100)	<0.001
FMD Bazal (cm)	0.39 (0.34-0.42)	0.43 (0.39-0.50)	0.44 (0.40-0.49)	<0.001
FMD Hiperemi(cm)	0.45 (0.39-0.49)	0.48 (0.43-0.53)	0.48 (0.44-0.53)	0.098
Vazodilatasyon oranı	0.16 (0.11-0.19)	0.06 (0.04-0.16)	0.06 (0.04-0.10)	<0.001
SI	7.23 (6.92-8.49)	10.71 (8.38-12.27)	11.62 (10.32-13.28)	<0.001
RI	57 (44.25-64.5)	71.5 (62-81)	69.50 (62-78.75)	<0.001
VA	35 (30-47)	64.5 (43.25-75)	71 (57-75)	<0.001
PPT	228.5 (190.75-242.50)	154.5 (135-190.25)	147 (131.5-163.5)	<0.001

P değerleri Kruskal Wallis Testinden elde edilmiştir.

Gruplar arasında ve kendi aralarında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu göstergelerinin karşılatırmaları yapılmıştır.

Tablo 13: kontrol grubu ile dipper HT hasta grubunun arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılatırması

Parametreler	Kontrol (n=30)	Dipper (n=30)	p
Copeptin	4.51 (3.44-10.10)	6.09 (4.58-12.83)	0.101
FMD Bazal (cm)	0.39 (0.34-0.42)	0.43 (0.39-0.50)	0.001
FMD Hiperemi(cm)	0.45 (0.39-0.49)	0.48 (0.43-0.53)	NS
Vazodilatasyon oranı	0.16 (0.11-0.19)	0.06 (0.04-0.16)	0.001
SI	7.23 (6.92-8.49)	10.71 (8.38-12.27)	<0.001
RI	57 (44.25-64.5)	71.5 (62-81)	<0.001
VA	35 (30-47)	64.5 (43.25-75)	<0.001
PPT	228.5 (190.75-242.50)	154.5 (135-190.25)	<0.001

Kontrol grubu ile dipper HT hasta grubunun copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerini karşılatırıldığında copeptin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak non-invaziv göstergeler olan FMD vazodilatasyon oranı ve dijital volüm nabzı ölçümü parametreleri değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 14: kontrol grubu ile Non-Dipper HT hasta grubunun arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılaştırması

Parametreler	Kontrol (n=30)	Non-Dipper (n=31)	p
Copeptin	4.51 (3.44-10.10)	7.81 (5.88-17.29)	0.001
FMD Bazal (cm)	0.39 (0.34-0.42)	0.44 (0.40-0.49)	<0.001
FMD Hiperemi(cm)	0.45 (0.39-0.49)	0.48 (0.44-0.53)	0.05
Vazodilatasyon oranı	0.16 (0.11-0.19)	0.06 (0.04-0.10)	<0.001
SI	7.23 (6.92-8.49)	11.62 (10.32-13.28)	<0.001
RI	57 (44.25-64.5)	69.50 (62-78.75)	0.001
VA	35 (30-47)	71 (57-75)	<0.001
PPT	228.5 (190.75-242.50)	147 (131.5-163.5)	<0.001

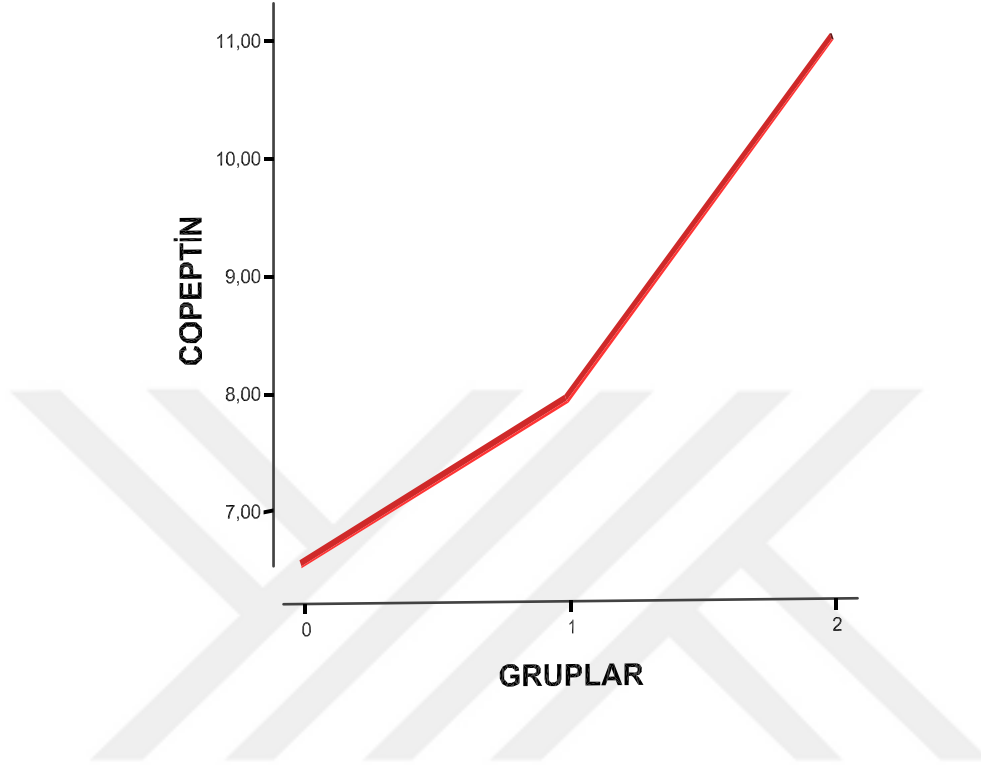
Kontrol grubu ile non-dipper HT hasta grubunun copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verileri karşılaştırıldığında copeptin düzeyleri açısından non-dipper HT hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.001). Buna paralel olarak non-invaziv göstergeler olan FMD vazodilatasyon oranı ve dijital volüm nabız ölçümü parametreleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile non-dipper HT hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 15: Dipper ve Non-Dipper HT hasta grupları arasında copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verilerinin karşılaştırması

Parametreler	Dipper (n=30)	Non-Dipper (n=31)	p
Copeptin	6.09 (4.58-12.83)	7.81 (5.88-17.29)	0.01
FMD Bazal (cm)	0.43 (0.39-0.50)	0.44 (0.40-0.49)	NS
FMD Hiperemi(cm)	0.48 (0.43-0.53)	0.48 (0.44-0.53)	NS
Vazodilatasyon oranı	0.06 (0.04-0.16)	0.06 (0.04-0.10)	NS
SI	10.71 (8.38-12.27)	11.62 (10.32-13.28)	NS
RI	71.5 (62-81)	69.50 (62-78.75)	NS
VA	64.5 (43.25-75)	71 (57-75)	NS
PPT	154.5 (135-190.25)	147 (131.5-163.5)	NS

Dipper ve Non-Dipper HT hasta gruplarının copeptin ve noninvaziv endotel disfonksiyonu verileri karşılaştırıldığında copeptin düzeyleri açısından non-dipper HT hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.01). ancak non-invaziv göstergeler olan FMD vazodilatasyon oranı ve dijital volüm nabızı ölçümü parametreleri değerlendirildiğinde dipper HT hasta grubu ile non-dipper HT hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Grafik 2: Copeptin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması



Copeptin:ng/ml, 0: Kontrol Grubu, 1: Dipper Hipertansif Hasta Grubu, 2: Non-Dipper Hipertansif Hasta Grubu

Parsiyel korelasyon analizi ile tüm gruplar değerlendirildiğinde yaşın ve vücut kitle indeksinin (VKİ) istatistiksel olarak kontrol altına alındığında dahi serum copeptin düzeyleri ile Reflection index (RI) (non-invaziv endotel disfonksiyonu saptama yöntemlerinden Dijital Volüm Nabız Ölçümünün arteriyel sertlikle en çok ilişkili olan parametre) arasında anlamlı ölçüde ilişki saptanmıştır ($r:0.247$ $p:0.039$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde bu anlamlı ilişkinin özellikle non-dipper HT hastalarda geliştiği dikkati çekmiştir ($r:0.442$ $p:0.05$). Diğer noninvaziv endotel disfonksiyonu göstergeleri olan FMD ve dijital volüm nabız ölçümü parametreleri ile copeptin anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde non-dipper HT hasta grubunda yaş istatistiksel olarak kontrol altına aldıktan sonra copeptin düzeyi ile Reflection index (RI) arasındaki anlamlı ilişkin devam ettiği saptanmıştır (r:0.437 p:0.048)

Aynı zamanda gruplar arasında yeniden Univariate analiz yapıldığında copeptin düzeyleri ile ilişki açısından yaş, vücut kitle indeksi, Reflection index (RI), Stiffness index değerleri ile oluşturulan modelde Reflection index (RI) değerinin copeptin düzeyi ile daha anlamlı bir bağlantı içerdiği tespit edilmiştir (F:4.331 p:0.041)

Çalışmamızda veriler üzerinde lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, FMD bazal, FMD hiperemi, vazodilatasyon oranı, Reflection index (RI), Stiffness index (SI), vasküler yaş (VA=vascular age), PPT (Pulse propagation time) ve kalp hızı değerleri regresyon analizinde değerlendirilmiştir. Lineer regresyon analizinde değerlendirilen bu parametreler arasında Reflection index (RI) ölçümünün copeptin düzeyi ile ilişki açısından daha anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0.015 beta:0.285 t:2.490)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, dipper ve non-dipper hipertansiyon hastaları ile sağlıklı gönüllü kontrol grubu arasından noninvaziv endotel disfonksiyonu parametreleri ile copeptin düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Hipertansiyon yaygınlığı ve tüm dünyadaki ölümlerin en önde gelen nedeni olduğu için ciddi bir problemdir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada Hipertansiyon (HT) yer almaktadır (142). Ülkemizde 15 milyon civarında dünyada ise yaklaşık bir milyar hipertansiyon hastası olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte hipertansiyon prevalansı artmaktadır. Yedinci dekattan sonraki bireylerin %70' inde hipertansiyon bulunmaktadır.

Türkiye'de HT epidemiyolojisi konusunda yapılan Türk hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) HT sıklığını göstermektedir (**Grafik 1**). Ülkemizde HTprevalansı erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1 olmak üzere ortalama %31.8 saptanmıştır (143).

Hipertansiyonun aterotrombotik komplikasyonları endotel disfonksiyonu açısından önemli bir risk faktörüdür (144). Endotel fonksiyonlarında azalma ve vasküler yaralanma trombosit aktivasyonunun tetikleyicisidir (145). HT varlığında trombositlerde kalsiyum metabolizmasında değişiklik olur, reaktif oksijen ürünleri artar, β -thromboglobulin ve p-selektin ekspresyonu artar. Nitrik oksit biyoyararlanımı azalır, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) gibi vasoaktif ajanların salınımına sebep olurlar (145-148).

Endotel disfonksiyonun çoğunlukla hipertansiyonun bir sonucu olduğu düşünülür. Ancak son dönemlerde yapılan birkaç çalışmada endotel disfonksiyonunun hipertansiyon gelişimi için bir predispozan olabileceği düşünülmüştür (149).

Endotel disfonksiyonunu belirlemenin en uygun yöntemi net olamamakla birlikte Ceravalo ve ark. (150) insanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon aktivitesiyle, Ryan ve ark. (151), yüksek kan basıncı ve endotel disfonksiyonu ilişkisini farelerin sağlam karotis arterlerinde asetil kolin aktivitesiyle, Node ve ark. (152) ile Kumar ve ark.(153) plazma NOX konsantrasyonuyla, Sainani ve ark. (154)

ise vazoaktif maddelerdeki dengesizlik üzerinden değerlendirmişlerdir. Bu yöntemlerden ultrasonografik yöntem en hızlı, en kolay ve en çok uygulanan yöntemdir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Birçok faktör akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi etkileyebileceğinden dolayı belli şartlar işlemden önce oluşturulmalıdır. İşlem öncesinde hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir. Brakiyal arterde akımı uyarmak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağlı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir (120, 155).

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteryel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteryel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağaçtaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır (128). Arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir (129). Arteryel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir (130). Dijital volüm nabızı (DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index) belirlenir (128, 156).

Endotel disfonksiyonunun hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğunu gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmalar ışığında, tedavide endotelin de bir hedef olarak seçilmesine yol açmıştır. Hipertansiyondaki endotel disfonksiyonunun hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik yaklaşımlarla geri dönebildiği tespit edilmiştir. Özellikle, düzenli aerobik fiziksel egzersizin hipertansiyonlu hastaların önkol mikrodolaşımında endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (157, 158). Landmesser ve ark. yaptığı çalışmada hipertansiyonlu hastalarda endotel bağımlı genişlemede iyileşme, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör blokerleri ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi sonrası gözlenmiştir (149).

O'Brien ve arkadaşlarının "dipper" ve "non-dipper" tanımını yapmasından sonra bazı hipertansif vakalarda gece kan basıncının düşmemesinin nedenleri araştırılmaya

başlanmıştır (159). 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 (19, 59). 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 (160).

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 (59).

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptidtir (36, 131). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (132). 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 kullanılabileceği ileri sürülmüştür (36).

Copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısız ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (135).

Bizde çalışmamızı bu bilgiler ışığında dipper ve non-dipper hipertansif hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasından copeptin seviyelerine ve bu seviyelerinde noninvaziv endotel disfonksiyonu göstergeleri ile olan ilişkilerini araştırdık. Dipper hipertansif hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun copeptin seviyelerinden, non-dipper hipertansif hasta grubundaki copeptin seviyesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ancak sağlıklı kontrol grubu ile

dipper HT hasta grubu arasında copeptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada gruplar arasında noninvaziv endotel disfonksiyonu göstergelerinden FMD ve dijital volüm nabız dalga formu parametreleri incelendiğinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu farkın dipper HT ve non-dipper HT hasta grupları ile kontrol grubu arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmış ancak dipper ve non-dipper HT hasta grupları kendi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buda bize hipertansiyon hastalarında endotel disfonksiyonunun anlamlı derece ortaya çıktığını ifade etmektedir.

Non-dipper HT hasta grubundaki istatistiksel olarak anlamlı olan copeptin seviyesindeki yükseklik ise non invaziv endotel göstergelerinden Reflection index (RI) ile ilişki açısından daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda non-dipper HT'li hastalarda KV son noktalar (ölüm, hastaneye yatış gibi) anlamlı olarak fazla bulunmuştur (36). Copeptin seviyesinin iyi prognozu olanlarla karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip kişilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise non-dipper hipertansif hasta grubunun copeptin seviyeleri ile noninvaziv endotel fonksiyonlardaki farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkması kardiyovasküler hastalıklar içinde önemli bir yeri olan hipertansiyon hastalarında özellikle non-dipper hipertansif hastaların endotel disfonksiyonu açısından daha yüksek grubu oluşturduğu ve copeptin seviyesindeki anlamlı yükseklik ile de bu hasta grubunun prognozunun daha kötü olabileceği yönündedir.

Bu veriler ışığında hipertansif hastalardaki özellikle nondipper grupta copeptin düzeylerinin endotel fonksiyon parametrelerinden FMD ve arteriel stifness göstergelerinden SI ve RI değerleri arasındaki korelasyon hipertansif hastaların uç organ hasarı ve endotel disfonksiyonu göstermede biyokimyasal bir parametre kullanılabileceği fikrini vermektedir. Aynı zamanda hastaların tedavi ve prognozlarını değerlendirmede bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Ancak endotel disfonksiyonundan dolayı mı non-dipper HT geliştiği yoksa nondipper HT den dolayı mı endotel disfonksiyonu geliştiği bilinmemektedir. Bu nedenle bu konuda daha geniş çaplı ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Çalışmaya alınan dipper ve non-dipper hipertansif hastaların noninvaiz yöntemlerle endotel fonksiyonları ve aortik stifnes parametreleri ölçüldü ardından üzerine çok sayıda çalışma yapılmakta olan copeptin düzeyleri ölçüldü. copeptin düzeyleri ile RI değeri arasında anlamlı korolesyon gösterdi. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde endotel fonksiyon değerlendirilmesin de copeptin'in kullanılabilir pratik bir parametre olarak kullanılabileceğini gösterdi ve çalışmanın verilerinde aşağıdaki çıkarımlar yapıldı.

1. Copeptin hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren parametrelerden biri olarak değerlendirilebilir. Endotel fonksiyon bozukluğunun derecesi artıkça copeptin değeri artmaktadır. Bu da bize hastalığın ciddiyetini yansıtabilir.

2. Copeptin hipertansif hastalarda arteriel sertliğin derecesi artıkça artmakta olup arteriel sertlik değerlendirilmesinde kullanılabilir.

3. Hipertansiyon hastalarında özellikle non-dipper hipertansif hastaların endotel disfonksiyonu açısından daha yüksek grubu oluşturduğu ve copeptin seviyesindeki anlamlı yükseklik ile de bu hasta grubunun prognozunun daha kötü olabileceği yönündedir. Copeptin seviyesi özellikle non-dipper hasta grubunun tespiti, tedavi ve prognoza yön vermesi açısından bir parametre olarak kullanılabilir. Fakat bunun için daha fazla ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Copeptin hipertansif hastalarda tedavinin takibinde kullanılabilir bir parametre olarak kullanılabilceği fikri doğmuştur.

Tabi bu sonuçların hepsinin daha büyük ve kapsamlı çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;275(20):1571-6.
2. Le Huezey J-Y, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients: Incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *The American Journal of Medicine*. 1988;84(1):65-8.
3. Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *Journal of hypertension*. 2006;24(11):2169-76.
4. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Dericü Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.
5. Banegas JR, Graciani A, Juan J, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of Cardiometabolic Goals in Aware Hypertensive Patients in Spain Novelty and Significance. *Hypertension*. 2012;60(4):898-905.
6. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pécoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16(1):66-72.
7. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisstas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *American journal of hypertension*. 2006;19(1):53-60.
8. Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *Journal of Public Health*. 2008;31(1):47-58.
9. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England. *Hypertension*. 2009;53(3):480-6.
10. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *Journal of hypertension*. 2005;23(9):1661-6.

11. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *Journal of hypertension*. 2003;21(8):1483-9.
12. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26 913 adults in the Greek EPIC study. *International journal of epidemiology*. 2004;33(6):1345-52.
13. Sarafidis P, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *Journal of human hypertension*. 2004;18(9):623.
14. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov K, et al. Age- and gender-specific awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(8):532-41.
15. Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north - west Turkey. *Health & social care in the community*. 2002;10(5):394-401.
16. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *Journal of hypertension*. 2010;28(2):240-4.
17. Organization WH. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. 2013.
18. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *American journal of kidney diseases*. 1999;33(1):29-35.
19. Kurpesa M, Trzos E, Drożdż J, Bednarkiewicz Z, Krzemińska-Pakuła M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *International journal of cardiology*. 2002;83(2):133-42.
20. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, et al. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1984;32(12):896-9.
21. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *Journal of hypertension*. 1992;10(8):875-8.

22. Hillege HL, Fidler V, Diercks G, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106(14):1777-82.
23. Levy D, Salomon M, D'agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(4):1786-93.
24. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(1):60-6.
25. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, Genchellac H, Mercanoglu F, Sencer E, et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes, nutrition & metabolism*. 2003;16(3):176-81.
26. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European Heart Journal*. 1990;11(11):990-6.
27. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation Journal*. 2005;69(2):221-6.
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
29. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
30. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Annals of medicine*. 2000;32(5):293-304.
31. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):980-6.

32. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
33. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2007-14.
34. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
35. Chen JY, Tsai WC, Lin CC, Huang YY, Hsu CH, Liu PY, et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood pressure*. 2005;14(4):233-7.
36. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, Konig C, Muller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuroendocrinology Letters*. 2008;29(3):341-6.
37. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. *The FEBS Journal*. 1972;28(3):340-6.
38. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin–neurophysin II precursor. *Nature*. 1982;295(5847):299-303.
39. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):112-9.
40. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005;26(12):2500-4.
41. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Muller B, et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(7):2640-3.
42. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3973-8.

43. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007;28(2):219-26.
44. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Critical care*. 2008;12(2):117.
45. Guilbert J. The world health report 2002-reducing risks, promoting healthy life. Education for health (Abingdon, England). 2003;16(2):230-.
46. Pickering G. Hypertension: definitions, natural histories and consequences. *The American journal of medicine*. 1972;52(5):570-83.
47. Kotchen TA. Historical Trends and Milestones in Hypertension Research. *Hypertension*. 2011;58(4):522-38.
48. Van Hee R. Historical highlights in concept and treatment of abdominal compartment syndrome. *Acta Clinica Belgica*. 2007;62(sup1):9-15.
49. Comroe JH. Exploring the heart: discoveries in heart disease and high blood pressure: Norton; 1983.
50. Korotkov N. A contribution to the problem of methods for the determination of the blood pressure. *Classics in arterial hypertension* Springfield, IL: Charles C Thomas. 1956;127:33.
51. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *Jama*. 1983;249(20):2792-8.
52. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
53. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *The Lancet*. 2003;361(9366):1391-2.
54. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension Research*. 2004;27(3):193-202.
55. Millar-Craig M, Bishop C, Raftery E. Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet*. 1978;311(8068):795-7.

56. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Medical Journal*. 2002;43(3):320-8.
57. Benetos A, Safar M. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1997;30:1410-5.
58. Harshfield GA, Hwang C, Grim C. Circadian variation of blood pressure in blacks: influence of age, gender and activity. *Journal of human hypertension*. 1990;4(1):43-7.
59. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*. 1991;9(8):S42-4.
60. Fagard R, 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. *Journal of human hypertension*. 2005;19(10):801.
61. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. *Hypertension*. 2006;47(2):149-54.
62. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation Between Nocturnal Decline in Blood Pressure and Mortality* The Ohasama Study. *American journal of hypertension*. 1997;10(11):1201-7.
63. Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, De Cesare D, Bucciarelli T, Cuccurullo F, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and oxidative stress in men and women with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1999;12(4):356-63.
64. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Group CRAC. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
65. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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(19):2560-72.
66. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England journal of medicine*. 2001;345(18):1291-7.
67. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *Journal of chronic diseases*. 1986;39(10):809-21.

68. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Preventive medicine*. 1988;17(4):387-402.
69. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, Forsberg L, Svensson R, de Faire U, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of hypertension*. 2002;20(8):1543-50.
70. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(12 Pt 2):1871-8.
71. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Jama*. 1999;282(6):539-46.
72. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104(4):545-56.
73. Law C, Shiell A, Newsome C, Syddall H, Shinebourne E, Fayers P, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure. *Circulation*. 2002;105(9):1088-92.
74. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;23(2):171-5.
75. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American journal of kidney diseases*. 1994;23(2):171-5.
76. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33(2):753-8.
77. White M, Fournay A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α_1 -agonist phenylephrine in humans. *American journal of hypertension*. 1999;12(2):151-8.
78. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*. 1988;6(10):763-78.

79. Henry JP LJ, Meehan W. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:905-922.
80. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, Johnsen A-M. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation*. 1986;73(3):401-8.
81. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(12):913-23.
82. Oparil S CY-F, Berecek K. The role of the central nervous system in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:713-740.
83. Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S-i, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *American journal of hypertension*. 2009;22(2):151-5.
84. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *Journal of hypertension*. 2006;24(4):603-10.
85. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *The New England journal of medicine*. 1996;334(6):374-81.
86. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure role of age and obesity. *Hypertension*. 1997;30(5):1144-9.
87. Braunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. ed. GH W, editor. McGraw Hill. Newyork2001. 1414-30 p.
88. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circulation research*. 1973;32:Suppl 1:99-105.
89. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. 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(10):763-77.

90. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Journal of hypertension*. 2001;19(10):1755-63.

91. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45(2):240-5.

92. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(12):1871-8.

93. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Jama*. 1999;282(6):539-46.

94. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919-27.

95. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(7):1289-99.

96. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219-29.

97. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.

98. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10.

99. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, Tsuji I, Matsubara M, Araki T, et al. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *Journal of hypertension*. 2001;19(2):179-85.

100. Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney International*. 2003;63:S41-S4.

101. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Progress in cardiovascular diseases*. 1997;39(4):325-42.
102. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium - dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *British journal of pharmacology*. 1988;93(3):515-24.
103. Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coronary artery disease*. 2001;12(6):485-91.
104. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*. 1991;43(2):109-42.
105. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):631-8.
106. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
107. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Annals of medicine*. 2000;32(5):293-304.
108. Hardie K, Kinlay S, Hardy D, Wlodarczyk J, Silberberg J, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow - mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Internal Medicine Journal*. 1997;27(6):649-52.
109. Jensen - Urstad K, Rosfors S. A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 1997;17(6):557-67.
110. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78(1):22-7.
111. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. *Dippers and nondippers*. *Circulation*. 1990;81(2):700-2.
112. Wang XF, Deng YB, Zhang QP, Li CL, Zhang YG, Le GR. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high - resolution ultrasonography. *Clinical cardiology*. 1999;22(11):705-10.
113. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow - mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clinical cardiology*. 2000;23(8):571-5.

114. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium : journal of endothelial cell research*. 2008;15(4):157-63.
115. Cohen RA, Plane F, Najibi S, Huk I, Malinski T, Garland CJ. Nitric oxide is the mediator of both endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization of the rabbit carotid artery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(8):4193-8.
116. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1995;13(2):S39-48.
117. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(9):851-6.
118. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1762-7.
119. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*. 1993;87(1):86-93.
120. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
121. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *Journal of hypertension*. 1992;10(9):1025-31.
122. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet*. 1997;349(9055):837-42.
123. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(2):284-91.

124. Mackenzie I, Wilkinson IB, Cockcroft J. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Qjm*. 2002;95(2):67-74.
125. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama*. 1999;281(7):634-9.
126. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *American journal of hypertension*. 2001;14(8 Pt 1):798-803.
127. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):980-6.
128. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2007-14.
129. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
130. Chen JY, Tsai WC, Lin CC, Huang YY, Hsu CH, Liu PY, et al. Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood pressure*. 2005;14(4):233-7.
131. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal proavopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115(16):2103-10.
132. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congestive heart failure*. 2010;16(s1).
133. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica (APMIS)*. 1998;106(3):378-84.
134. 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(5):657-60.
135. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin

as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004;43(25):8191-203.

136. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008;19(2):43-9.

137. Chenevier-Gobeaux C, Freund Y, Claessens Y-E, Guérin S, Bonnet P, Doumenc B, et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *International journal of cardiology*. 2013;166(1):198-204.

138. Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13101.

139. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.

140. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000;36(6):952-6.

141. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):521-8.

142. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European heart journal*. 2003;24(4):366-76.

143. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Deric U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.

144. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(1):59-68.

145. El Haouari M, Rosado JA. Platelet function in hypertension. *Blood cells, molecules & diseases*. 2009;42(1):38-43.

146. Blann AD, Lip GY, Islim IF, Beevers DG. Evidence of platelet activation in hypertension. *Journal of human hypertension*. 1997;11(9):607-9.

147. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *The New England journal of medicine*. 1984;310(17):1084-8.

148. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension*. 2003;42(1):1-7.
149. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Current opinion in cardiology*. 2007;22(4):316-20.
150. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, Sciacqua A, Ventura G, Costa MC, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1753-8.
151. Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, Heistad DD. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *The American journal of physiology*. 1995;268(1 Pt 2):H359-63.
152. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 1):405-8.
153. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free radical research communications*. 1993;19(1):59-66.
154. Sainani GS, Maru VG. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004;52:966-9.
155. Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation*. 1995;92(3):357-63.
156. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1377-83.
157. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
158. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191-6.
159. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *The Lancet*. 1988;332(8607):397.
160. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J, Choi S-Y, Hwang G-S, Yoon M-H, 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. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008;21(8):907-11.



EKLER

EK -1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Sayın katılımcı, “ Non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum copeptin seviyelerinin ilişkisi” isimli araştırmayı yürütmekte olan araştırmacılar olarak sizi araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırma temel olarak non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum copeptin seviyelerinin ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Araştırma hakkında bilgi: Bu araştırma için kardiyoloji polikliniğine başvuran ve hipertansiyon saptanan hastalara tansiyon için rutin tetkikler yapılacak Transtorasik ekokardiyografi ve Endotel sağlıklılık halini değerlendirmek için akıma bağlı dilatasyon adı verilen bir ölçüm yöntemi yapılacaktır. Bu işlemler sırasında önce kalbiniz ekokardiyografi cihazı ile görüntülenecektir, Sonrasında kolunuzdaki atardamar ultrason cihazıyla görüntülenecek, ve ölçümler alındıktan sonra tansiyon aleti manşonu kolunuza sarılıp 5 dakika şişik tutulduktan sonra indirilecek ve ultrason cihazıyla ölçümler alınacaktır. Kolunuzu rahatsız etmesi durumunda isteğiniz üzerine ya da doktorun gerekli görmesi durumunda işlem sonlandırılabilir. Nabız dalga analiz cihazı ile parmağınızdan prob yardımı ile nabız dalga analizi yapılacaktır. Plasma copeptin düzeylerine bakmak için kol toplar damarından kan örneği alınacaktır.

Yukarıda bahsedilen tetkikler hastaların rutin tedavi süreci içerisinde değerlendirilecek. Rutin değerlendirme dışında sarf gerektiren başka bir işlem yapılmayacaktır ve hiçbirisi için sizden ve kurumunuzdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın amacı Bu çalışma ile amacımız Kırıkkale’ de non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum copeptin seviyelerinin ilişkisi değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır.

1. Bir anket formu ve çalışma için onam formu doldurulacaktır.
2. Transtorasik Ekokardiyografiniz yapılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, sol ventrikül kas kütlesi değerlendirilecektir.
3. Brakial arterden akıma bağlı dilatasyon bakılarak endotel fonksiyonlarınız değerlendirilecektir.
4. Nabız dalga analizi yapılarak atar damar sertliği değerlendirilecek
5. Toplar damardan kan örnekleri alınacak
6. 24 saatlik ABPM cihazı bağlanarak tansiyon takibiniz yapılacaktır.

Tüm yapılacak bu tetkikler ve sonuçların tamamlanması için, hastanede uzun bir zaman harcamanız gerekmeyecektir.

Uygulamanın katılımcıya getirebileceği muhtemel olumsuz durumlar:

Herhangi bir olumsuz durum olmayacaktır.

Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır. Araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgi gizli kalacaktır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mehmet Tolga DOĞRU ve Dr. Hüseyin KANDEMİR tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mehmet Tolga DOĞRU'ya ve Dr. Hüseyin KANDEMİR'e 0318 3335000/5451-5447-5448' den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Söz konusu araştırmaya yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme Tanığı	Katılımcı ile görüşen Hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı: Dr. Hüseyin KANDEMİR
Adres:	Adres:	Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tel:	Tel:	Tel: 03183335000/5451-5447-5448
İmza:	İmza:	İmza: