

T.C.

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM BLOKERİ
KULLANAN ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN KAN
BASINCI REGÜLASYONU VE RENİN DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SAADET AVUNDUK

DANIŞMAN

PROF. DR. HALİL TANRIVERDİ

DENİZLİ-2014

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM BLOKERİ
KULLANAN ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN KAN
BASINCI REGÜLASYONU VE RENİN DÜZEYLERİ
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SAADET AVUNDUK

DANIŞMAN
PROF. DR. HALİL TANRIVERDİ

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi' nin 15.08.2013 tarih ve 2013TPF014 nolu
kararı ile desteklenmiştir.**

DENİZLİ-2014

UZMANLIK TEZİ ONAY FORMU

Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ danışmanlığında Dr. Saadet AVUNDUK tarafından yapılan “Renin-Anjiyotensin Sisem Blokeri Kullanan Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda D Vitamini Düzeyinin Kan Basıncı Regülasyonu Ve Renin Düzeyleri İle İlişkisi” başlıklı tez çalışması 17.07.2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN

TEZ DANIŞMANI : Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ

ÜYE : Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13/11/2014

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmaların yapılması ve bulguların analizinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

Araç. Gör. Dr. Saadet AVUNDUK

İmza:

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım, saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ' ye,

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen her zaman yanımda hissettiğim başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KILIÇ, Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Prof. Dr. Harun EVRENGÜL, Yard. Doç. Dr. Y. Tolga YAYLALI, Yard. Doç. Dr. Yusuf İ. ALİHANOĞLU, Yard. Doç. Dr. B. Serhat YILDIZ ve Yard. Doç. Dr. İ. Doğu KILIÇ' a,

Laboratuvar çalışmalarına katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya AYBEK ve Arş. Dr. Nergiz ZORBOZAN' a,

Tezimin hazırlanmasına yardım eden Dr. Meryem UĞUR YILDIZ, efor teknisyeni Zeynep ÖNERİ ve Ekokardiyografi laboratuvar sekreteri Ayşegül ÇETİNKANAT' a,

Çalışma sonuçlarımızın istatistiksel değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Utku UZUN' a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşirelerine,

Son olarak, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren, yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen, Aileme, Kardeşlerime ve

Sevgili Eşim Prof. Dr. Avni M. AVUNDUK' a, tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Saadet AVUNDUK

17. 07. 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV-V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
HİPERTANSİYON	3
Tanımı Ve Sınıflaması	3
Epidemiyolojisi	4
Etiyolojisi Ve Patofizyolojisi	5
Kan Basıncı Ölçümü	9
Klinik Değerlendirmesi	11
Anamnez, Fizik muayene	12
Laboratuvar incelemeleri, Toplam Kardiyovasküler risk.....	13
Asemptomatik organ hasarının araştırılması	15
Tedavisi	17
Yaşam tarzı değişiklikleri	17

Farmakolojik tedavi	18
Hipertansiyonda tedavi hedefleri	19
Antihipertansif ilaçlar	20
Monoterapi ve kombinasyon tedavisi	21
D VİTAMİNİ	22
Tanımı ve Yapısı	22
Sentez ve Metabolizması	23
Etki Mekanizması	24
D Vitamini Eksikliği	25
D Vitamininin Biyolojik Etkileri	26
GEREÇ VE YÖNTEM	28
Biyokimyasal Ölçümler	28
Kan basıncı ölçüm yöntemi	29
Sol ventrikül kütle indeksinin değerlendirilmesi	30
İstatiksel analiz	31
BULGULAR	32
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AKBM: Ambulatuvar kan basıncı izleme

AKS: Akut koroner sendrom

AT I: Anjiyotensin I

AT II: Anjiyotensin II

AT-1: Anjiyotensin 1 reseptörü

AT-2: Anjiyotensin 2 reseptörü

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

ark: Arkadaşları

BSA: Vücut yüzey alanı

DKB: Diyastolik kan basıncı

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC/ESH: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu / Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

HCT: Hidroklorotiazid

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ng/ml: nanogram/mililitre

nmol/L: nanomol/litre

JNC: Birleşik Ulusal Klavuzu

KKY: Konjestif kalp yetmezliği
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu
LVMI: Sol ventriküler kütle indeksi
PHT: Parathormon
PRC: Plazma renin konsantrasyonu
PRA: Plazma renin aktivitesi
RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi
RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SKB: Sistolik kan basıncı
SS: Standart sapma
SSS: Sempatik sinir sistemi
TG: Trigliserid
UV: Ultraviyole
VDR: D vitamini reseptörü
VKI: Vücut kitle indeksi
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
25(OH)D: 25- hidroksi vitamin D
1,25(OH)₂D: 1,25- dihidroksi vitamin D
24,25(OH)₂D: 24,25- dihidroksi vitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (Sayfa 7)

Şekil 2: Toplam KV riskin, SKB ve DKB ve RF' lerin prevalansı, asemptomatik OH, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorilerinde sınıflandırılması (Sayfa 13)

Şekil 3: A. D3 Vitamini (kolekalsiferol); B. D2 Vitamini (ergokalsiferol) (Sayfa 21)

Şekil 4: D vitamini metabolizması (Sayfa 22)

Şekil 5: D vitamini eksikliği ve kardiyovasiküler hastalıklar arasındaki ilişki (Sayfa 25)

Şekil 6: LV geometrisinin sınıflandırılması (Sayfa 30).

Şekil 7: Hasta grubunun dağılımı (Sayfa 31)

Şekil 8: Esansiyel hipertansiyonlu hastaların antihipertansif ilaç kullanımını dağılımı

Şekil 9. D vitamini ile renin arasındaki korelasyon eğrisi (Sayfa 38)

Şekil 10: D vitamini ile LVMI arasındaki korelasyon eğrisi (Sayfa 38)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: 2013 ESH/ESC klavuzuna göre ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (Sayfa 4)

Tablo 2: JNC 7 Hipertansiyon Sınıflaması (Sayfa 4)

Tablo 3: Etiyolojisine göre Sekonder Hipertansiyon Sebepleri (Sayfa 5)

Tablo 4: Klinik ve klinik dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı (Sayfa 10)

Tablo 5: Tanı amaçlı klinik dışı KB ölçümünün endikasyonları (Sayfa 11)

Tablo 6: Sekonder hipertansiyonun tanısı için klinik ve laboratuvar ipuçları (Sayfa 12)

Tablo 7: Hipertansif hastada prognozu etkileyen ofis kan basıncı dışındaki faktörler (ESC /ESH 2013) (Sayfa 14)

Tablo 8: Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri (Sayfa 16)

Tablo 9: Antihipertansif ilaçların kullanımı için kesin ve olası kontrendikasyonlar (Sayfa 17)

Tablo 10: Özel durumlarda tercih edilecek ilaçlar (Sayfa 18)

Tablo 11: Serum 25(OH)D konsantrasyonları (Sayfa 24)

Tablo 12: D vitamini eksikliği veya direncine neden olan durumlar (Sayfa 24)

Tablo 13: Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan cihazlar (Sayfa 28)

Tablo 14: Hastaların Demografik Özellikleri ve Başlangıçtaki Laboratuvar Bulguları (Sayfa 32)

Tablo 15: D vitamini gruplarının demografik özellikleri (Sayfa 33)

Tablo 16: D vitamini grupları arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (Sayfa 34)

Tablo 17. D vitamini gruplarına göre Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu Verileri (Sayfa 35)

Tablo 18: D vitamini gruplarına göre Ekokardiyografik bulgular (Sayfa 35)

Tablo 19: D vitamini gruplarına göre sol ventrikül geometrisi dağılımı (Sayfa 36)

Tablo 20: D vitamini düzeyine göre LVH dağılımı (Sayfa 36)

Tablo 21: Dipper ve non-dipper olmalarına göre Renin, D vitamini düzeyi, LVMI ve PTH değerleri (Sayfa 37)

Tablo 22: Sol ventrikül hipertrofisine göre D vitamini ve renin düzeyleri (Sayfa 37)

Tablo 23: Parathormon ve D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri arasındaki ilişki (Sayfa 39)

ÖZET

Renin-Anjiyotensin Sistem Blokeri Kullanan Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda D Vitamini Düzeyinin Kan Basıncı Regülasyonu Ve Renin Düzeyleri İle İlişkisi

Dr. Saadet AVUNDUK

Amaç: Hipertansiyon patogenezinde rol alan renin-anjiyotensin sistemi (RAS), hipertansiyon tedavisinde önemli bir hedeftir. Son çalışmalar, D vitaminin RAS' ı regüle eden renin biyosentezinin güçlü bir endokrin supresörü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki amacımız, D vitamininin renin sentezi üzerindeki inhibitör etkisinden yola çıkarak, esansiyel hipertansiyon tanısıyla kliniğe başvuran hastalardaki D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri ve sol ventrikül geometrisi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF), Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ekokardiyografi ünitesine başvuran Esansiyel hipertansiyon tanısı olan 39' u kadın, 35' i erkek olmak üzere toplam 74 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı bir RAS blokeri veya RAS blokeri+hidroklorotiazid kombinasyonu içeren antihipertansif tedavi altındaydı. Çalışmaya alınan hastaları, D vitamini düzeylerinin <10 ng/ml (Vitamin D eksikliği), 10-20 ng/ml (Vitamin D yetersizliği) ve > 20 ng/ml (Vitamin D yeterli) olmasına göre gruplandırıldı. Tüm hastaların plazma renin konsantrasyonu, kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyi ölçüldü. Yine tüm hastalara 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBM) cihazı takıldı ve transtorasik EKO ile sol ventrikül geometrisi verileri kaydedildi.

Bulgular: Katılımcıların 29' unu (%39,2) D vitamini eksikliği olan hastalar, 26' sını (%35,1) D vitamini yetersizliği ve 19' unu (%25,7.0) D vitamini normal olan hastalar oluşturmaktaydı. D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (p: 0,006). Üç grup arasında renin , kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında anlamlı fark yokken, PTH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunduğu görüldü (p: 0,041). Her üç grubun kan basıncı verileri arasında anlamlı fark izlenmedi. D vitamini eksikliği olan grup ile ve D vitamini yeterli olan grup arasında LV hipertrofisi varlığı açısından D vitamini eksikliği olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,003). Olgular dipper ve non-dipper olmalarına göre iki gruba ayrıldığında renin (p: 0,851) ve parathormon düzeyleri arasında (p: 0,658) anlamlı fark yokken, D vitamini düzeyinde dipper grup lehine (p: 0,020), LVMI düzeyinde ise non-dipper grup lehine (p: 0,01) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. D vitamini düzeyi LVH olmayan grupta anlamlı derecede daha

yüksekti (p: 0,013). Ancak renin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (p:0,359). D vitamini düzeyi ile renin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (r: -0,142, p: 0,227). D vitamini düzeyi ile LVMI arasında ise negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (r:-251, p: 0, 031).

Sonuçlar: Çalışmamızda, D vitamini açısından eksiklik, yetersizlik ve normal olan her üç hasta grubu arasında 24 saatlik ambulatuar kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulamadık. D vitamini eksikliği olan grupta, D vitamini normal olan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek sol ventrikül kütle indeksi ortalaması elde ettik. D vitamini gruplarını sol ventrikül geometrisine göre sınıflandırdığımızda ise D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan grupta konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gördük. Çalışmamızda D vitamini yeterli olan grupta renin seviyelerini, D vitamini yetersizliği ve eksikliği olan gruba kıyasla düşük saptamamıza rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmamızda non-dipper grupta serum D vitamini düzeyi ortalaması dipper gruba göre daha düşüktü. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Bulgularımız D vitamini yetersizliği olan kişilerde kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde D vitamini tedavisinin etkisini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ivme kazandıracaktır.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, D vitamini, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sol ventrikül kütle indeksi

ABSTRACT

Blood Pressure Regulation And Plasma Renin Level Relation With Vitamin D Status In Patients With Essential Hypertension Who Has Been Treating With Renin Angiotensin System Blockers

Aim: RAS, which plays a pivotal role in hypertention pathogenesis, is an important target. Recent studies indicate that Vitamin D is a powerful endocrine suppressor of renin biosynthesis which regulates RAS. In this study, we aimed to investigate the potential relationships between the plasma levels of vitamin D and blood pressure parameters and geometry of left ventricle in patients being with systemic hypertention.

Materials and Methods: Seventy four consecutive patients who have been applied to the Echocardiography Unit of Department of Cardology at Pamukkale University between 10th April 2013 to 14th of May 2014 and have been diagnosed as having systemic hypertention were included into this study. All patients have being treated either with a RAS blocker or RAS blocker+hydrochlorothiazide combination. Study patients were grouped according to their plasma vitamin D levels (<10 ng/ml=deficient vitamin d; 10-20 ng/ml=insufficient vitamin D; >20 ng/ml=sufficient vitamin D). Plasma renin, Ca, phosphor, ve PTH levels were measured in all patients. Ambulatory blood pressure device have been applied to all patients to track the blood pressure during 24 hours interval and left ventricular geometries of all patients determined with a transthoracic Echocardiography.

Results: Twenty nine of patients (39,2%) had vitamin D deficiency, 26 of them (35,1 %) had vitamin D insufficiency, and 19 of them (25,7 %) had sufficient amount of vitamin D in their sera. Vitamin D deficiency was found to be a more prevalent among women compared to men ($p=0,006$). Although there were no significant differences between the three groups in terms of renin, Ca, and phosphor levels, we determined a significant difference between the groups in terms of PTH levels ($p=0,041$). The systemic blood pressure measurements did not differ among the groups. The left ventricular hypertrophy was observed less frequently in patients who had vitamin D deficiency compared to the patients having sufficient amount of vitamin D in their sera ($p= 0,003$). When the patients were divided into two groups as dippers and non-dippers, we did not observed any significant differences among groups in terms of both renin ($p=0,851$) and parathormone ($p=0,658$). However, we found statistically significant differences both in terms of vitamin D levels ($p=0,020$ favor dippers) and LVMI ($p=0,01$, favor non-dippers). Vitamin D was significantly a higher levels in patients who had no LVH ($p=0,013$). However, we did not determine any significant difference among groups in terms of plasma renin concentrations ($p=0,359$). We found a weak negative correlation between renin and vitamin D

levels, but the difference did not reach a statistically significance ($r=-0,142$, $p=0,227$). We also found a weak negative correlation between the levels of vitamin D and LVMI, but again this relationship reached a statistically significance ($r:-251$, $p: 0,031$).

Conclusions: In this study we did not find any statistically significant difference among groups (vitamin D deficient, insufficient, and sufficient) in terms of 24 hours ambulatory blood pressure measurements. In patients who had vitamin D deficiency, we observed a statistically significant mean LVMI compared to the patients who had sufficient amount of vitamin D in their sera. When we compared the patients in terms of left ventricular geometry, we found that concentric left ventricular hypertrophy was more prevalent in patients who had both vitamin D deficiency and insufficiency compared to the patient who had sufficient amount of vitamin D in their sera. Although we determined a lower levels of renin concentrations in patients who had sufficient vitamin D levels compared to both vitamin D deficient and insufficient groups, these differences did not reach statistically significance. The mean vitamin D level in non-dipper group was at a statistically significant lower level compared to the dipper group. Our study will prone to further studies to investigate possible positive effect of vitamin D supplementation in prevention of cardiovascular disease in patients with vitamin D deficiency.

Key words: Essential hypertension, vitamin D, renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass index

1. GİRİŞ

Hipertansiyon kalp hastalığı ve inme için majör bir risk faktörüdür. Dünya genelinde hekim muayenesine vizitlerin ilk sırada nedenidir ve ölümlle ilişkili bir numaralı risk faktörüdür (1). 2000 yılı itibarıyla 972 milyon insanda hipertansiyon vardır ve yaklaşık olarak dünyadaki erişkin nüfusun % 26,4'üne denk gelmektedir (2). Bu etkileyici istatistiklere rağmen, hipertansiyon ihmal edilmeye devam edilmektedir.

Türkiye de ise yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastasının olduğu düşünülmektedir. Ulusal çapta yapılmış üç büyük çalışmaya göre genel hipertansiyon prevalansı %33,7 (TEKHARF çalışması), %31,8 (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması) ve %41,7 (METSAR çalışması) olarak bulunmuştur (3). Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte ve 40-79 yaş grupları arasında kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (4). Ülke genelinde yaygınlığı, yandaş hastalık ve risk faktörleri ile birlikteliği ile göz önüne alındığında hipertansiyon ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur.

Normal kan basıncını düzenleyen mekanizmaların bilinmesine rağmen, birçok durumda esansiyel hipertansiyonun nedeni anlaşılabilir. Esansiyel hipertansiyon patogeneğinde birden fazla faktör birbiriyle yakından ilişkili olarak rol oynamaktadır. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kan basıncı, volümü ve elektrolit homeostazında merkezi role sahiptir. RAS'ın uygunsuz olarak aktivasyonu hipertansiyona yol açabilir. Hipertansiyon patogeneğinde rol alan RAS, hipertansiyon tedavisinde önemli bir hedeftir (5). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (ARB) en popüler antihipertansif ilaçlardır (6).

Renin, RAS'ın hız kısıtlayıcı bir komponenti olan aspartil proteazdır. Öncelikle böbreğin jukstaklomerüler aparatındaki afferent glomeruler arterlerde lokalize düz kas hücrelerinde üretilir ve sekrete edilir (7). Ana fonksiyonu ise anjiyotensinojeni, anjiyotensin I'e dönüştürmektir. Anjiyotensin I ise özellikle endotel hücrelerinde bulunan ADE tarafından anjiyotensin II (AT-II)'ye dönüştürülür. AT-II ise RAS'ın merkezi efektörüdür. Ek olarak AT-II, güçlü bir büyüme hormonudur ve hücre hiperplazisi ve hipertrofisini içeren mitojen etkilere sahiptir (8). Esansiyel hipertansiyonlu hastaların %10-20'sinde renin seviyeleri yüksektir (5). Yüksek renin düzeyleri olan hipertansif hastalar sıklıkla daha yüksek kan basıncına ve daha aktif bir sempatik sinir sistemine sahiptir (5, 9).

D vitaminin kas ve iskelet sistemi üzerindeki bilinen klasik etkilerinin yanında klinik ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ve yüksek kan basıncı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Son çalışmalar, D vitaminin RAS'ı regüle eden

renin biyosentezinin güçlü bir endokrin supresörü olduğunu göstermektedir. Renin ekspresyonunun D vitamini ile baskılanması ise, kan hacmi, elektrolit dengesi ve AT-II' nin negatif feedback regülasyonundan bağımsızdır (5).

D vitaminin, renin sentezini suprese ettiğinin keşfiyle bir renin inhibitörü olan D vitamini analoglarının tedavi amaçlı gelişiminin de önünü açmıştır. D vitamini metabolitlerinin doku koruyucu ve antihipertansif özellikleri artan bir şekilde 1,25dihidroksivitamin D nin böbrekte renin sentezini inhibisyonuna atfedilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda azalan D vitamini düzeyleri ile birlikte artmış plazma renin konsantrasyonları izlenmiştir. D vitamini, plazma renin ve AT-II konsantrasyonlarının bağımsız belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (10).

Bu çalışmanın amacı D vitamininin renin sentezi üzerindeki inhibitör etkisinden yola çıkarak, esansiyel hipertansiyon tanısıyla kliniğe başvuran hastalardaki D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri, plazma renin düzeyi ve sol ventrikül geometrisi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON

HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir. Bu sınırlar kabaca sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olmasıdır (11,12).

Hipertansiyonu tanımlamak amacıyla pek çok farklı kılavuz sunulmuştur. Ülkemizde ise en geçerli kılavuz Avrupa Hipertansiyon Topluluğu (ESH)/ Avrupa Kardiyoloji Topluluğunun (ESC) 2013' de güncellenen Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu' dur. Ofis kan basıncı değerleri için önerilen tanım ve sınıflamalar önceki ESC/ESH kılavuzları ile aynıdır (Tablo 1) (13).

Hem JNC 8 hem de ESC/ESH kılavuzlarına göre 18 yas üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır. En son 2014 yılında yayınlanan JNC 8 hipertansiyon sınıflamasına göre JNC 7' den farklı olarak 60 yaş üzerindeki genel popülasyonda, kan basıncı hedefi 150/90 mmHg' nin altıdır (14). Bazı otörler, kanıt düzeyi çok güçlü olmasına rağmen SKB' nin JNC 7' deki gibi 140 mmHg' nin altına inmesini savunmaktadırlar.

2003 yılında yayınlanan JNC 7 hipertansiyon sınıflamasına göre JNC 6' da yer alan normal ve yüksek normal hipertansiyon tanımları "prehipertansiyon" tanımı altında toplanmış; evre I hipertansiyon tanımı aynı kalmış, ancak evre II ve evre III hipertansiyon ise evre II tanımı olarak birleştirilerek $\geq 160/90$ mmHg olarak tanımlanmıştır (Tablo 2) (15).

Geleneksel ofis kan basıncı, inme, miyokard infarktüsü, ani ölüm, kalp yetersizliği ve periferik arter hastalığı, ayrıca son dönem böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler olayların insidansi ile bağımsız, sürekli bir ilişki gösterir. SKB değerleri, 50 yaşından sonra DKB değerlerine göre kardiyovasküler olayların daha iyi bir belirleyicisi olarak görünmektedir (13).

Tablo 1. 2013 ESH/ESC klavuzuna göre ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (mmHg)*

Kategori	SKB		DKB
Optimal (mmHg)	< 120		< 80
Normal (mmHg)	120-129	ve	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

* Kan basıncı (KB) kategorisi, sistolik veya diyastolik olsun, en üst düzeydeki KB düzeyine göre tanımlanır. İzole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklar içinde sistolik KB değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilmelidir.

Tablo 2. JNC 7 Hipertansiyon Sınıflaması (mmHg)

Kategori	SKB		DKB
Normal	< 120	ve	< 80
Pre hipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	ve/veya	≥ 100

HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertansiyon, önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. 2000 yılı itibarıyla erişkin nüfusun % 26.4' ünün hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2' ye çıkacağı öngörülmüştür (4).

Son 10 yılda gerçekleştirilen 21 çalışma temel alındığında, Avrupalı toplumlarda genel hipertansiyon prevalansı % 30-45 gibi görünmekte ve yaşlanmayla birlikte hızlı bir artış gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, batı Avrupa ülkeleri bir düşüş eğilimi gösterirken, doğu Avrupa ülkelerinde belirgin bir artış izlenmektedir (13). Bu ülkelerde hipertansiyonun bu denli sık olması ve giderek artması, “epidemiolojik geçiş” sürecine bağlanmaktadır (16). Aynı yaştaki erkek ve kadınlarda ortalama kan basıncı erkeklerde daha yüksektir. Ayrıca kadınlar yükselmiş kan basıncını daha iyi tolere ederler ve bu koroner arter hastalığında düşük mortalite ile sonuçlanmıştır (17, 18).

Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasıdır. Bu

çalışmada, hipertansiyon prevalansının %33,7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır (3). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (the PatenT study) ise Türkiye'deki hipertansiyon prevalansının %31.8 olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda (%36.1) erkeklerden (% 27.5) daha yüksektir. Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir ve 40-79 yaş grupları arasında kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve ilaç tedavisi kullananlarda kontrol oranı ise % 20.7' dir (4).

HİPERTANSİYONUN ETİYOLOJİSİ

Hipertansiyon olgularının %95' inden çoğunda tek sebep ve reversibl neden saptanmayabilir. Bu hipertansiyon tipi bu nedenle primer veya esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Vakaların % 5' inde ise hipertansiyonun belirlenebilir bir nedeni vardır; bu grup ise sekonder hipertansiyon olarak tanımlanır (19) (Tablo 3). Epidemiyolojik bakış açısından listedeki en önemli durum sekonder hipertansiyonun majör nedeni olan kronik böbrek hastalığıdır. Çünkü hipertansiyonun mu, yoksa böbrek hastalığının mı önce meydana geldiğine karar vermek güçtür (19).

Tablo 3. Etiyolojisine göre Sekonder Hipertansiyon Sebepleri

<p>A. Eksojen madde</p> <ul style="list-style-type: none">- Oral kontraseptif ilaçlar- Glukokortikoidler- Glisirrizinik asit- Eritropoietin- Siklosporin- Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar- Akut alkol alımı <p>B. Renal hastalık</p> <ul style="list-style-type: none">- Renovasküler hipertansiyon- Renal parankimal hipertansiyon <p>C. Endokrin hastalık</p> <ul style="list-style-type: none">- Kortikoadrenal hipertansiyon- Hipertiroidizm ve hipotiroidizm- Feokromositoma- Akromegali	<p>D. Aort koarktasyonu</p> <p>E. Gebelik</p> <ul style="list-style-type: none">- Gebelik ilişkili hipertansiyon <p>F. Nörolojik hastalık</p> <ul style="list-style-type: none">- Akut serebrovasküler iskemi- Uyku-apne sendromu- Guillain-Barre sendromu- Kuadripleji- Ailesel disotonomi
--	--

ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Tüm hipertansiyon vakalarının % 95' ine karşılık gelmekte olan esansiyel hipertansiyon sekonder aşikar bir neden olmaksızın meydana gelen kan basıncı yüksekliğinin geleneksel tanımıdır. Esansiyel hipertansiyon heterojen bir bozukluk

olmasına rağmen, yüksek kan basıncının temel sebeplerinden bazıları bilinmektedir. Örnek olarak aşırı kilo ve obezite primer hipertansiyon için riskin %65 ile % 75' ine karşılık gelebilir. Sedarer yaşam stili, aşırı alkol veya tuz alımı ve düşük potasyum alımı gibi diğer faktörlerin primer hipertansiyonu olan pek çok hastada kan basıncını artırdığı bilinmektedir (20).

Hipertansiyon artmış kardiyak debi ve periferik damarlarda direnç artışı sonucunda ortaya çıkar. Bu iki mekanizmayı etkileyen bir çok faktör hipertansiyona yol açabilir. Kardiyak debi ve periferik arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa yol açacak durumlar kalıcı yüksek kan basıncına neden olmaktadır. Kan basıncı: Kalp debisi (kalp hızı x atım hacmi) x Periferik vasküler direnç formülüyle ifade edilir (21).

Hipertansiyonun Nörohormonal Mekanizmaları

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

SSS aktivitesinin artışı, hipertansif ve normotansiflerde kalp, böbrek ve periferik damarlar üzerine etki ederek, kalp debisi ve damar direncini artırıp sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncını yükseltir. SSS uyarılmasıyla kalp hızında artışı periferik damarlarda vazokonstriksiyon ve adrenal bezlerden norepinefrin salınımı ve bunların sonucunda kan basıncında artış gerçekleşir (22).

Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımını uyarır. Bu gruptaki hastalarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır ve bazılarında beta adrenerjik uyarıya bağlı plazma renin seviyelerinde artış mevcuttur (23). Bir diğer mekanizma ise baroreseptör duyarlılığındaki bozukluktur. Bunun SSS aktivasyonuna artmış anormal yanıtı sorumlu olduğu ileri sürülmüş ve bazı hipertansif hastalarda saptanan kalp hızı değişkenliğindeki azalmadan sorumlu tutulmuştur (22).

Renal sodyum tutulumu

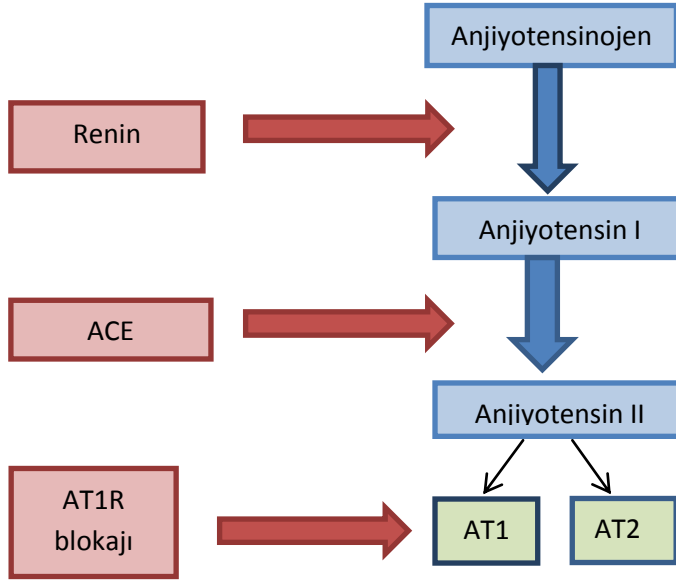
Esansiyel HT oluşumunda böbrekler ve sodyum metabolizması temel rol oynar. Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında bozukluk mevcuttur. Sodyum alımının artışı, tuz tutulumunu artırıp kalbe venöz dönüşü ve sonrasında kardiyak debiyi artırır (22). Siyah ırkta tuza duyarlılık %70' in üstünde, beyaz ırkta bu oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur (24). Ayrıca aşırı tuz tüketimi kan basıncı yükseltici etkiden bağımsız olarak inme riskini artırır ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar (25).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

İnsülin direnci, glukozun periferik dokularda kullanımını azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur. Prospektif yapılan gözlemsel çalışmalarda açlık insülin düzeyinin yüksek olmasının ileride hipertansiyon gelişimini 2-3 kat artırdığı saptanmıştır. Bunun nedeni hipertansif bireylerde insülinin vazodilatör etkisinin, insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak azalmasıdır (26).

Renin-anjiyotensin sistemi

Hem normotansif hem de hipertansif bireylerde RAAS vücuttaki kan hacminin ve basıncının düzenlenmesinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan biridir (Şekil 1) (27).



Şekil 1. Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi ve terapötik müdahale.

Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin I (AT I)' e dönüştürülür. AT I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II (AT II)'ye çevrilir, AT II böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır (28). RAAS' nin fizyolojik ve patolojik etkileri AT II üzerinden gerçekleşir. AT II' nin AT-1 ve AT-2 olmak üzere 2 tip reseptörü mevcut olup etkilerinin çoğu AT-1 üzerinden olur. (22).

AT II' nin AT-1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tubüler sodyum geri alımı, SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılırken, hücre ve matriks çoğalması da uyarılmaktadır (29). Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Kan basıncı yükseldiğinde renin salınımı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma renin seviyesi düşer. Nadiren de olsa hipertansif hastalarda plazma renin seviyesi normal veya

yüksek olabilir. Ama normal plazma renin seviyesi olan çoğu hastada PRA total vücut sodyumuna oranla uygunsuz olarak yüksek olabilir. Bu hastalara ACE inhibitörleri veya aldosteron reseptör blokerleri verildiğinde kan basıncının düşmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir (30). Bu değişken PRA seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (31).

Endotel disfonksiyonu

Endotel hücrelerinden salınan endotelin (ET-1) ve nitrik oksit (NO) hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. ET-1 endotel hücrelerinde sentez edilir ve düz kas hücrelerinde bulunan ETA reseptörlerini uyararak vazokonstriktör etki gösterir (32). Endotelin hipertansif etkisinin yanında küçük damarlarda hipertrofi ve remodeling oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır (22). Orta ciddi hipertansiyonu olan bireylerin gluteal deri altı dokularından alınan küçük arterlerin endotelinde pre-pro ET-1 mRNA ekspresyonu normotansif veya hafif hipertansiyonu olanlara göre belirgin olarak yüksektir (33). NO ise, trombosit adhezyon ve agresyonunu inhbe eder, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkilere sahiptir. NO sentez ve salınımındaki bozukluklar hipertansiyon riskini artıran önemli faktörlerdir. NO' e bağlı vazodilatör yanıtta azalma anormal vasküler remodeling ve koroner kalp hastalığı başta olmak üzere kalıcı hasarlara yol açabilmektedir (22).

Obezite

Framingham Kalp Çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ)' nin yaş, sigara, alkol alımı ve tuz tüketiminden bağımsız olarak hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Özellikle bel çevresi artışının hakim olduğu merkezi obezitenin kan basıncı ile tek başına VKİ' nden daha kuvvetli bir ilişkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (35).

Obezite hipertansiyonunda mekanizma, artmış renal SSS ile ilişkili olarak görünmektedir (36,37). Deneysel hayvan ve insan çalışmaları kombine alfa ve beta adrenerjik blokajın obezite ile ilişkili hipertansiyonu belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuştur (37). Sonuç olarak, obezite renal sodyum emilimini artırmaktadır, basınç natriürezini bozmaktadır ve renal SSS aktivitesini artırarak HT' a yol açmaktadır.

Aldosteron

Güçlü bir sodyum tutucu hormondur ve sonuç olarak basınç natriürezini ve kan basıncı regülasyonu üzerine önemli etkilere sahiptir. Plazma aldosteronunun aşırı artışı, sodyum alımı normal veya artmışken belirgin HT' a yol açar (38). İnsan hipertansiyonunda aldosteronun rolü ve mineralokortikoid reseptör (MRs)

aktivasyonu son zamanlarda ilgi çekici bir konu olmuştur. Hiperaldosteronizm ve MRs aktivasyonu, özellikle dirençli HT olgularında daha yaygındır. Yine MRs antagonizmasının hipertansif olgularda hedef organ hasarını önlemede ve kan basıncını azaltmada önemli bir terapötik araç olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (39).

Genetik

Hipertansiyon patogeneğinde genetik faktörler önemli rol oynar. İki grup genetik bozukluk söz konusudur: monogenik ve poligenik bozukluklar. Günümüze kadar elde edilen başarı hipertansiyonun monogenik formlarının belirlenmesi ile sınırlıdır. İnsan primer hipertansiyonunda gen varyantlarının majör rol oynayabileceğinin kanıtı, ne kadar yakın genetik ilişki o kadar fazla kan basıncı benzerliği olmasının altında yatar (40). Hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynadığına dair en güçlü kanıtları olan genler, anjiotensinojen, ACE, AT-1 reseptör, β 2-adrenerjik reseptör ve G-protein B3 subunit'tir (41).

KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncı ölçümleri klinikte, evde veya ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile yapılabilir.

1. Klinikte kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümlerinde altın standart civalı sifingomanometreyi kullanan eğitimli bir sağlık personelinin olmasıdır (42). Hastalar en az 5 dakika bir sandalyede oturmalıdır ve ölçümden önce sessiz bir ortam oluşturulmalıdır. Bireyin koluna uygun boyutlarda manşon kullanılarak ölçüm yapılmalıdır. Steteskop manşona değdirilmeden brakial arter üzerine yerleştirilir ve radyal arter nabız palpe edilip, manşon radyal nabzın kaybolduğu değerden 30 mmHg üzerine kadar şişirilir. Manşonun havası yaklaşık saniyede 2-3 mmHg düşürülerek Korotkoff sesleri takip edilir. Birinci ses SKB₁ (Faz I), tüm seslerin kaybolduğu değer de DKB (Faz IV-V) olarak kaydedilir. İlk vizitte her iki koldan da ölçüm yapılmalıdır. Çünkü periferik vasküler hastalık olabilir, eğer fark varsa yüksek olan değer esas alınmalıdır. Atriyal fibrilasyon atımdan atıma belirgin farklılıklar nedeni ile kan basıncı ölçümünü güçleştirir (42). Genellikle, hipertansiyon tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmalıdır. Ancak özellikle şiddetli vakalarda tanı tek bir ziyarette elde edilen ölçüm sonuçları esas alınarak konabilir (43).

2. Klinik dışı kan basıncı ölçümü

Klinik dışında kan basıncı izleminin en büyük avantajı tıbbi bir ortamdan uzak çok sayıda KB ölçümü sağlamasıdır. Klinik dışı kan basıncı evde kan basıncı

monitörizasyonu (EKBM) ve ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKMB) ile değerlendirebilir. EKBM ve AKMB bireyin kan basıncı durumu ve riski konusunda biraz farklı bilgiler verir bu nedenle bu iki yöntem birbirini tamamlayıcı olarak kabul edilmektedir.

Evde kan basıncı monitörizasyonu (EKBM)

EKBM, hipertansiyon yönetiminde kullanılan bir yöntemdir. Beyaz önlük etkisini yok ederek ofis içi ve ofis dışı kan basıncı arasındaki farklılıkları değerlendirebilir. Organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve KV olay riskini muayenehaneye değerlerinden daha iyi öngördürür (44). Maliyeti nispeten ucuzdur, hasta uyumu ise daha iyidir. Dezavantajları ise gece kan basıncı monitörizasyonu zordur, hastalarda anksiyete oluşturabilmektedir. Az da olsa hasta eğitimi gerektirmektedir (13).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBM)

Kan basıncı ölçümünde, hipertansiyon tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde altın standart AKBM yöntemidir. Maskeli hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonu tanısı doğru ve güvenilir bir şekilde ortaya konabilmektedir. Bu anlatılan üç yöntem içerisinde prognostik değeri en yüksek olan AKBM' dir (45). AKBM, HT ilişkili organ hasarıyla ilişki içindedir. KV riski tahmin etmede, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörür (46). Dezavantajları ise günlük aktivite veya uykuda verdiği rahatsızlıktır. Özellikle gece verdiği rahatsızlık sonucu uyku problemleri nedeni ile dipper ve non-dipper ayrımı sağlıklı yapılamamaktadır. AKBM ile hipertansiyon tanımı için farklı kan basıncı eşik değerleri tanımlanmıştır (Tablo 4) (13).

Klinik dışı kan basıncı, klinikte kan basıncı ölçümünün önemli bir tamamlayıcısı olarak kabul edilmektedir. Tanı amaçlı klinik dışı kan basıncı ölçümü için endikasyon kabul edilen durumlar tanımlanmıştır (Tablo 5) (13).

Tablo 4. Klinik ve klinik dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Klinik KB	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ayaktan KB			
Gündüz	≥ 135	ve/veya	≥ 85
Gece	≥ 120	ve/veya	≥ 70
24-saat	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Ev KB	≥ 135	ve/veya	≥ 85

KB: Kan basıncı.

Tablo 5. Tanı amaçlı klinik dışı KB ölçümünün endikasyonları

AKBM ve EKBM nin klinik endikasyonları
• Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
• Ofiste evre I hipertansiyon
• Asemptomatik organ hasarı olmayan ve düşük toplam KV risk altındaki bireylerde yüksek ofis kan basıncı
• Maskeli hipertansiyon şüphesi
• Ofiste yüksek-normal KB
• Asemptomatik organ hasarları olan normal klinik KB veya yüksek toplam KV risk
• Hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin saptanması
• Aynı yada farklı muayenelerde klinik kan basıncı ölçümlerinin belirgin farklılığı
• Otonom, postural, yemek sonrası, siesta veya ilaca bağlı hipotansiyon
• Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB
• Gerçek veya yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
AKBM için özel endikasyonlar
• Ofis ve ev kan basıncı ölçümleri arasında belirgin fark olması
• Dipping durumunun değerlendirilmesi
• Uyku apnesi, kronik böbrek yetmezliği veya diyabet gibi hastalığı olanlarda dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi
• Kan basıncı değişkenliğinin değerlendirilmesi

AKBM: Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu; EKBM: Evde kan basıncı monitörizasyonu; KB: kan basıncı; KV: Kardiyovasküler.

HİPERTANSİYONUN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Hipertansif hastaya yaklaşımın dört ana hedefi vardır: Kan basıncının yüksek olduğunun doğrulanması ve düzeyinin saptanması, hipertansiyonla ilişkili hedef organ hasarının varlığının belirlenmesi (özellikle de tedavi seçeneğini etkileyebilen hasar), hipertansiyonun altta yatan sekonder nedenlerinin değerlendirilmesi ve diğer KV risk faktörleri/hastalığın varlığını saptamaktır.

Anamnez

Hipertansif bir hastanın klinik değerlendirmesi anamnez ile başlar. Anamnezde dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda sıralanmıştır:

- Süre, başlangıç yaşı ve önceki yüksek kan basıncı düzeyleri.
- Önceki antihipertansif tedavinin KB ve yan etkiler üzerine olan durumu.
- Hipertansiyonun sekonder nedenlerinin semptomları (Tablo 6) (47).
- Kan basıncını yükselten ilaç ve madde alımı.
- Diyetle yağ ve tuz alımı, alkol kullanımını, sigara, fiziksel aktivite ve kilo alımı gibi yaşam stili faktörleri.
- Hastanın özgeçmişinde KAH, KKY, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, DM, gut, dislipidemi, cinsel işlev bozukluğu, böbrek hastalığı varlığı.
- Kan basıncına etki edebilecek psikososyal ve çevresel faktörler.

Tablo 6. Sekonder hipertansiyonun tanısı için klinik ve laboratuvar ipuçları

Neden	İpuçları
Renovasküler hipertansiyon	30 yaşından önce ani başlangıç veya 55 yaşından sonra kötüleşme; renal arter diyastolik veya lateralize üfürüm; tedaviye direnç; RAAS inhibitörünün başlanmasından sonra kreatininde sürekli artış, retinal kanamalar veya papil ödemi; pulmoner ödem
Renoparankimal hastalık	Proteinüri, hematüri, artmış serum kreatinini, anormal renal ultrasonografi
Uyku apnesi	Obezite, belirgin horlama
Primer aldosteronizm	Açıklanamayan hipokalemi, metabolik alkaloz
Cushing sendromu	Trunkal obezite, akne, platore, hiperglisemi, strialar
Feokromasitoma	Labil kan basıncı, paroksizmal çarpıntı, solukluk, terleme ve başağrısı

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.

Sekonder hipertansiyonunun başlıca sebepleri ise renanovasküler ve endokrinolojiktir. Gerek renal-vasküler ve gerekse endokrin nedenli sekonder hipertansiyon için özel klinik ipuçları ve tanısal testler mevcuttur.

Fizik muayene

Fizik muayene kan basıncının düzgün olarak ölçülmesine, sekonder nedenlerin ipuçlarının saptanmasına ve hedef organ hasarının belirlenmesine yönelik olmalıdır (48).

Kardiyovasküler sistemin ayrıntılı incelenmesi, kalbin boyutları, ritmi, 3. ve 4. ses ve kalp yetersizliği bulunup bulunmadığı, boyun muayenesinde karotis üfürüm varlığı, venöz dolgunluk ve tiroid bezinde büyüme olup olmadığı saptanmalıdır. Ekstremiteler muayenesinde periferik arter nabızlarında zayıflama ya da kaybolma, üfürüm ve ödem bakılmalıdır. Batın incelemesinde üfürüm ve anormal pulsasyon, araştırılmalıdır. Göz dibi bakışı ve serebrovasküler inceleme amacıyla ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır (49).

Laboratuvar incelemeleri

Tüm hastalardan istenmesi gereken temel laboratuvar testleri ise şunlardır:

- Serum sodyum, potasyum, kreatinin, tam idrar tetkiki ve idrarın mikroskopik muayenesi, idrarda albümin ve kreatinin, tam kan sayımı,
- Açlık kan şekeri , total kolesterol, TG, HDL ve LDL düzeyi
- 12 derivasyonlu yüzey EKG ve akciğer grafisi

Sonuç olarak, hipertansif hastaları değerlendirmesi detaylı bir şekilde yapılmalıdır. Basit fizik muayene ve hikayeden sekonder hipertansiyon ipuçları tespit edilebilir. Gerek fizik muayene ve gerekse laboratuvar testleri ile primer-sekonder hipertansiyon ayırımı, hedef organ hasarı olup olmadığı ve hastanın risk düzeyi tespit edilmelidir. Bu aşamalardan sonra etkili tedavi daha uygun olacaktır.

Hipertansiyon ve toplam kardiyovasküler risk

Şekil 2, Birleşik 2012 ESC KVH' dan Korunma Klavuzunda tanımlanan 10 yıllık KV mortalite riskine atıfta bulunarak, toplam KV riskin düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk şeklinde sınıflandırılmasını özetlemektedir (13).

Şekil 2. Toplam KV riskin, SKB ve DKB ve RF lerin prevalansı, asemptomatik OH, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorilerinde sınıflandırılması.

Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre1 SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 SKB > 180 veya DKB > 110
Başka risk faktörü		Düşük	Orta	Yüksek risk
1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek risk
3 ve üzeri	Düşük-orta risk	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, evre 3 KBH veya DM	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya OH/RF'leri olan DM	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, KB: Kan basıncı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KV: Kardiyovasküler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, OH: Organ hasarı, RF: Risk faktörü, SKB: Sistolik kan basıncı.

Çoklu risk faktörleri, diyabet veya organ hasarının, yüksek normal kan basıncı olan bir bireyi yüksek risk kategorisine sokuyor olması dikkate değer bir durumdur (50).

Tablo 7 de ise toplam kardiyovasküler riskin sınıflandırılması için kullanılan risk faktörlerine yer verilmiştir.

Tablo 7. Hipertansif hastada prognozu etkileyen ofis kan basıncı dışındaki faktörler (ESC /ESH 2013)

Risk faktörleri	Aseptomatik organ hasarı
Erkek cinsiyet	Nabız basıncı (yaşlılarda) ≥ 60 mmHg
Yaş (erkeklerde ≥ 55 yıl, kadınlarda ≥ 65 yıl)	Elektrokardiyografik SoVH
Sigara	Ekokardiyografik SoVH
Dislipidemi	Karotis duvar kalınlaşması (IMK>0.9) veya plak
-Toplam kolesterol >190 mg/dl ve/veya	Karotis-femoral NDH > 10 m/sn
-LDL kolesterol >115 mg/ dl ve veya	Ayak bileği-kol indeksi 0,9
-HDL kolesterol: erkeklerde 40 mg/ dl, kadınlarda 46 mg/ dl	KBH: GFR: 30-60 ml/ dk/ 1,73 m2 (VYA)
-Trigliseridler >150 mg/ dl	Mikroalbuminüri (30-300 mg/ 24 sa) veya albumin/kreatinin oranı 30-300 mg/g)
Açlık plazma glikozu 100-125 mg/ dl	Diyabetes mellitus
Anormal glikoz tolerans testi	Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl) (tekrarlanan ölçümlerde) veya
Obezite ≥ 30 kg/ m2	Yükleme sonrası plazma glukozu > 198 mg/dl ve/veya
Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)	HbA1c $> \%7$
Ailede erken KVH öyküsü	<p>Not: Beş risk faktöründen (abdominal obezite, açlık plazma glukozunda değişme, KB $>130/85$ mmHg, düşük HDL-K ve yüksek TG [yukarıda tanımlandığı şekilde]) üçünün bir arada bulunması metabolik sendroma işaret eder.</p>
Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı	
Serebrovasküler hastalık: iskemik inme;beyin kanaması; geçici iskemik atak	
Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; Koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği	
Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek bozukluğu (serum kreatinin $E> 1.5$ mg/dl, proteinüri (>300 mg/24 saat	
* Periferik arter hastalığı	
* İlerlemiş retinopati: kanama veya eksüda, papilla ödemi	

E:Erkek, K:Kadın, IMK: intima-media kalınlığı, KB: kan basıncı, SoVH: sol ventrikül hipertrofisi, TG: trigliserid, Kol: kolesterol.

Aseptomatik organ hasarının araştırılması

Aseptomatik organ hasarı, damar hastalığı sürecinde bir ara aşama olması ve genel KV riskin bir belirleyicisi olması nedeniyle önemli bir durumdur. Kan basıncı yüksek olan ve olmayan bireylerde KV riski belirlemede sublinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt vardır (13). HT'un öncelikle hasar verdiği organlar kalp, beyin, böbrekler, periferik ve santral arterlerdir. Hedef organ hasarı veya eşlik eden hastalık varlığında bireyin kan basıncı değeri ne olursa

olsun, hasta orta veya yüksek risk sınıfında değerlendirilip tedavi başlanması gerekmektedir (51).

1. Kalp

EKG, Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), iskemi ve aritmileri saptamak için bütün rutin değerlendirmelerde bulunmalıdır. LVH' ni daha duyarlı bir şekilde saptamada ise EKO önerilir. Yapılan çalışmalar hipertansif erişkinlerde LVH görülme sıklığının normotansiflere oranla yaklaşık 5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Hipertansif hastalarda görülen izole LVH' nin tek başına kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi artırdığı yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. EKO ile sol ventrikülün artmış duvar kalınlığı veya kitle artışı (erkeklerde $>115 \text{ gr/m}^2$, kadınlarda $>95 \text{ gr/m}^2$) objektif olarak saptanabilmektedir. Bunun yanında konsantrik veya eksantrik hipertrofi tanımlamasının yapılması ve duvar-yarı çap oranı kullanılarak tanımlanan konsantrik remodellingin (>0.42) risk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (52). Framingham çalışmasına göre sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m^2 artış majör kardiyovasküler olay riskini %40 artırmaktadır (53).

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, EF (Ejektasyon fraksiyonu)' nin %40'tan az olması ile karakterize, kötü KV prognoz ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (52).

2. Kan damarları

Vasküler hipertrofi veya asemptomatik aterosklerozun saptanmasında karotis arterlerin ultrason ile incelenmesi tavsiye edilir. Ayrıca düşük bir ayak bileği- brakial KB indeksi, ileri periferik arter hastalığını düşündürür.

3. Böbrek

Serum kreatinin düzeyinden glomerüler filtrasyon hızının veya kreatinin klirensinin tahmin edilmesi rutin işlem olmalıdır. Tüm hastalarda çubuk testiyle idrarda protein araştırılmalıdır.

4. Fundoskopi

Göz dibi incelemesi yalnızca hipertansiflerde tavsiye edilmektedir. Hafif retinal değişiklikler, genç hastalar dışında, büyük oranda özgül değildir. Kanamalar, eksudalar ve papilla ödemi, yalnızca ileri evre hipertansiyonda bulunur ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir.

5. Beyin

Sessiz beyin infarktları, laküner infarktlar, mikrokanamalar ve beyaz madde lezyonları hipertansiflerde sık görülür ve MRG/BT ile saptanabilir.

Sonuç olarak hipertansiyon tanısının konulmasında ve ilerde oluşabilecek KV sonlanım noktalarının ve inmenin öngörülmesinde ambulatuvar ve/veya evde ölçülen kan basıncı ölçüm değerlerinin ofiste ölçülen değerlerden daha fazla prognostik değeri vardır (54).

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Hipertansiyon tedavisi, eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi tedaviyi içeren yaşam boyu devam eden bir süreçtir. SKB ve DKB'nin <140/90 mmHg hedefinin altına düşürülmesi KV komplikasyonları azaltır. Hipertansiyonun dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmasının altında inme, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı gibi yarattığı majör son noktalar açısından yarattığı risk artışı ve yaşam beklentisinin azalmasına yol açması yer almaktadır (55).

Yaşam tarzı değişiklikleri

Uygun yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyondan korunmanın kilit taşıdır ve tedavisi açısından da önemlidir. KB düşürücü etkinin yanı sıra, diğer KV risk faktörlerinin ve klinik durumların kontrolünde de fayda sağlar. Tablo 8' de kan basıncını ve kardiyovasküler riski belirgin olarak düşüren yaşam tarzı değişiklikleri ve kan basıncı üzerine etkisi özetlenmiştir (13).

Tablo 8. Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^{b,c}	Düzye ^{b,d}	SKB azalması
Tuz alımının günlük 5-6 gr' a kadar kısıtlanması önerilir	I	A	B	2-8 mmHg
Alkol tüketiminin erkeklerde 20-30 gr ve kadınlarda 10-20 gr' ı aşmayacak şekilde ılımlı düzeyde tutulması önerilir.	I	A	B	2-4 mmHg
Sebze, meyve ve düşük yağlı süt ürünlerinin tüketiminin artırılması önerilir.	I	A	B	8-14 mmHg
Düzenli egzersiz, yani haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde dinamik egzersiz yapılması önerilir.	I	A	B	4-9 mmHg
Kontrendike olmadığı sürece, kilonun BKİ <25 kg/m ² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88' cm e düşürülmesi önerilir.	I	A	B	5-20 mmHg/10 kg

^aÖneri sınıfı. ^bKanıt düzeyi. ^cKB ve/veya KV risk üzerindeki etkilerine göre. ^dKlinik sonlanım çalışmalarına göre.

Farmakolojik tedavi

Antihipertansif ilaç seçimi

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analizleri ilaç sınıfları arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar gösterememiştir. Bu nedenle antihipertansif tedavinin başlıca yararının sadece KB düşüşünden kaynaklandığı ve kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle tekli veya kombinasyon tedavisi olarak tiyazid tipi diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, ARB ve β -blokerlerin hepsi tedaviye başlarken, uygulama sırası fark etmeden kullanılabilir. Bu beş temel ilaç sınıfının kesin ve olası kontrendikasyonları (Tablo 9), özel endikasyonları (Tablo 10) göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Tablo 9. Antihipertansif ilaçların kullanımı için kesin ve olası kontrendikasyonlar

İlaç	Kesin	Olası
Diüretikler (tiazidler)	Gut	Metabolik sendrom Glikoz intoleransı Gebelik Hiperkalsemi Hipokalemi
β -blokerler	Astım A-V blok (2. veya 3.derece)	Metabolik sendrom Glikoz intoleransı Sporcular ve fiziksel açıdan aktif hastalar Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (vazodilatör beta-blokerler hariç)
Kalsiyum antagonistleri (dihidropiridinler)		Taşiaritmi, kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	A-V blok (2. veya 3.derece, trifasiküler blok) Ciddi SoV disfonksiyonu, kalp yetersizliği	
ACE inhibitörleri	Gebelik Anjiyonötik ödem Hiperkalemi Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Anjiyotensin reseptör blokerleri	Gebelik Hiperkalemi Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	Akut veya ciddi böbrek yetersizliği (hGFH<30ml/dk) Hiperkalemi	

A-V:Atriyoventriküler, hGFH:hesaplanmış glomerul filtrasyon hızı, SoV: Sol ventrikül.

Tablo 10. Özel durumlarda tercih edilecek ilaçlar

Durum	İlaç
Aseptomatik organ hasarı	
SoVH	ADEİ, KKB, ARB
Aseptomatik ateroskleroz	KKB, ADEİ
Mikroalbuminüri	ADEİ, ARB
Böbrek işlev bozukluğu	ADEİ, ARB
Klinik KV olay	
İnme öyküsü	Kan basıncını düşüren herhangi bir ilaç
Miyokard enfarktüsü öyküsü	BB, ADEİ, ARB
Angina pectoris	BB, KA
Kalp yetersizliği	Diüretikler, BB, ADEİ, ARB, Antialdosteron ilaçlar
Aort anevrizması	BB
Atriyal fibrilasyon	ARB, ADEİ BB, veya mineralokortikoid reseptör antagonisti
Atriyal fibrilasyon korunma, ventrikül hız kontrolü	BB, dihidropiridin dışı KKB
SDBH/proteinüri	ADEİ, ARB, kıvrım diüretikleri
Periferik arter hastalığı	ADEİ, KKB
Diğer	
ISH (yaşlılarda)	Diüretikler, KKB
Metabolik sendrom	ADEİ, ARB, KKB
Diyabetes mellitus	ADEİ, ARB
Gebelik	Metildopa, BB, kalsiyum antagonisti
Siyahlar	Diüretik, kalsiyum antagonisti

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, BB: Beta-blokerler, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, SDBH: Son dönem böbrek yetersizliği, MI: Miyokard infarktüsü

Hipertansiyonda tedavi hedefleri

NICE kılavuzu hastanın evde yaptığı kan basıncı ölçümleri veya ambulatuvar kan basıncı ölçümü verileri, global KV risk derecesi ve hedef organ hasarı varlığına göre tedavi planı yapmaktadır. Yine NICE klavuzuna göre hedef kan basıncının < 140/90 mmHg' nın altında olmasıdır. Yaşlılarda ise hedef KB < 150/90 mmHg olarak belirtilmiştir. NICE klavuzunda yaşı < 55 olanlarda ilk basamak olarak ACEİ veya ARB önerilmekte, yaşı 55 ve üzerinde olanlarda ise kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) uygun olduğu belirtilmektedir (56). En son 2014 yılında yayımlanan JNC 8 HT sınıflamasına göre JNC 7' den farklı olarak 60 yaş üzerindeki genel popülasyonda, kan basıncı hedefi 150/90 mmHg'nin altıdır.

CHEP' ın 2012 tarihinde yayınladığı kılavuzda tedavi hedefi <140/90 mmHg olarak belirlenmiş olup, bu değer diyabetiklerde < 130/80 mmHg' dir. CHEP, farmakolojik tedavi verilirken, eğer zorlayıcı başka endikasyonlar yok ise tedaviye ADEİ, ARB, tiyazid diüretiği, KKB ya da β -bloker (60 yaşın üzerinde değilse) ile başlanabileceğini belirtmektedir. Eğer SKB hedef kan basıncından 20 mmHg, DKB 10 mmHg' den daha yüksekse tedaviye ikili kombinasyonla başlamayı önermektedir (57).

2013 ESC/ESH kılavuzuna göre ise diüretikler, β -blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACEİ'leri ve ARB'lerin tümü, monoterapi veya birbiri ile çeşitli kombinasyonlarda, antihipertansif tedaviye başlanması ve sürdürülmesi için uygundur ve önerilir (13).

Antihipertansif ilaçlar

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Diüretikler

Diüretik ilaçlar sodyum atılımını artırıp, kan hacmini azaltmak yoluyla kan basıncını düşürürler. Tiyazid gurubu diüretikler, ucuz, etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle hipertansiyonun tedavisinde en çok tercih edilen antihipertansiflerin başında gelmektedir. Monoterapi olarak kullanılan diüretiklerin etkinliği %30-40 olarak saptanmıştır.

2. Beta blokerler

Monoterapide hastaların % 50-60'ında kan basıncı kontrolünü sağlar. Özellikle aktif renin-anjiyotensin sistemi olan hipertansiyonda etkindir. Beta-blokerlerin, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliğinde de morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konmuştur (58). β 1 selektif ajanlar düşük dozlarda daha az bronkokonstriksiyona yol açar.

3. Kalsiyum kanal blokerleri

KKB'leri iyi tolere edilirler ve monoterapide %60-70 oranında kan basıncı kontrolü sağlarlar. Bu ilaçlar kalp kasında ve arteriollerde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında blokaj yaparak vazodilatasyona ve kalp hızı ile kontraktilitenin azalmasına yol açarlar. KKB'leri, dihidropiridin ve non-dihidropiridinler olarak iki gruba ayrılır. Dihidropiridin grubu ilaçların vazodilatör etkisi daha fazladır.

4. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ADEİ, güçlü bir vazokonstriktör olan AT-II'nin oluşumunu azaltır ve güçlü bir vazodilatör olan bradikinin düzeyini artırır. ACEİ ilaçlar renal arter stenozu, böbrek hastalığı, malign hipertansiyon gibi yüksek renin ve anjiyotensin II bulunan durumların en etkili antihipertansif ilacıdır. Monoterapi olarak kullanıldıklarında başarı oranı % 40-50 dir. Düşük doz diüretik, BB veya KKB ile kullanıldıklarında ise başarı % 80 lere ulaşmaktadır. ADEİ lerin önemli yan etkileri hiperkalemi, anjiyoödem, kuru öksürüktür. Kuru öksürük (bradikinin seviyesinin artışı nedeni ile) hastaların %5-15 inde görülür ve ilacın kesilmesini gerektirir.

5. Anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), antihipertansif etkinliğini anjiyotensin II tip 1 reseptörlerini bloke ederek gösterir. ARB'lerin başlıca etkileri; düz kas gevşemesi, natriüretik ve diüretik etki, plazma hacminde azalma, ventrikül hipertrofinde azalma, diyastolik disfonksiyonda iyileşme, ventrikül aritmilerinde azalma ve mikroalbuminüride azalma olarak sıralanabilir. ARB'ler daha selektif olduğundan bradikinin seviyelerinde artışa yol açmaz, bu nedenle daha iyi tolere edilirler.

6. Diğer antihipertansif ilaçlar

Renin reseptör blokerler plazma renin aktivitesini baskılayarak; hem anjiyotensin I'in hem de anjiyotensin II'nin oluşumunu engellerler (59). Aliskrenin proteinürüye azalttığı gösterilmiştir. Reninin klasik renin-aldosteron yolu harici KV etkileri olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla renin inhibisyonunun uzun vadede kardiyoprotektif etkilerinin olduğuna dair yeni bilgiler elde edileceği beklenmektedir (60).

Aldosteron antagonistlerine örnek olarak spironolakton, epleronon ve amilorid verilebilir. Spirinolaktonun düşük reninli hipertansiyonda etkin olduğu düşünülmektedir. Dirençli hipertansiyon tedavisinde, hiperkalemiye dikkat edilerek kullanılması önerilir. Aldosteron blokerleri NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan hastalarda endikedir.

Santral etkili sempatotikler (klonidin, guanfasin, guanabenz, alfa metildopa) santral sinir sisteminde sempatotik etki göstererek etki etmektedir. Selektif α -1 reseptör blokerleri (prazosin, doksazosin, terazosin, alfuzolin ve uradipil) fosfodiesterazı bloke ederler, arteriol ve venüllerde postsinaptik α 1 reseptörü inhibe ederek vazodilatör etki gösterirler.

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi

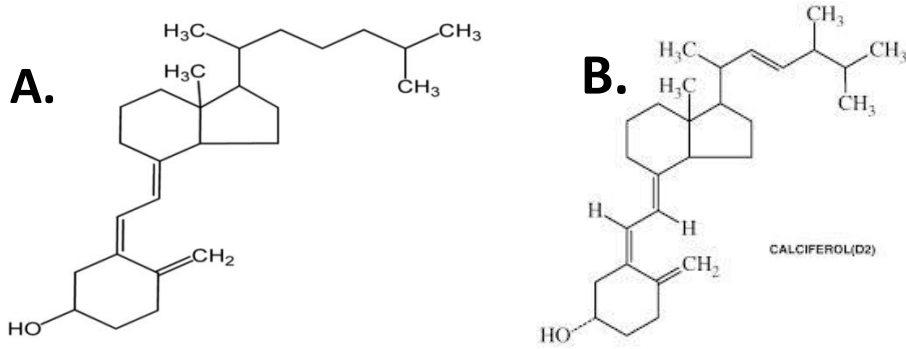
Antihipertansif tedaviye monoterapi ile başlanması hafif KB yüksekliği olan veya düşük-orta risk altındaki hastalara önerilir. Buna karşılık yüksek/çok yüksek risk altındaki hastalara veya başlangıç KB ciddi derecede yüksek olan hastalara iki ilaçla kombinasyon ile tedaviye başlanabilir.

D VİTAMİNİ

D VİTAMİNİ TANIMI VE YAPISI

D vitamini yağda eriyen vitamin grubundan olan, primer olarak intra ve ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor regülasyonunda rol oynayan en etkili hormon olarak tanımlanmaktadır. D vitamini kimyasal açıdan en büyük (27C) steroid yapıda hormondur (61).

D2 vitamini yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil gurubunun olması ile D3 vitamininden ayrılır. D2 vitamini bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşmakta ve süt ürünlerinin zenginleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. D3 vitamini D2 vitamininden daha aktif, plazma yarı ömrü daha uzun, proteine bağlanma daha fazla olup, D3 vitamini deri sentezi dışında sentetik olarak da elde edilebilmektedir [48]. D3 ve D2 vitaminlerinin molekül özellikleri Şekil 3'de gösterilmiştir (62).



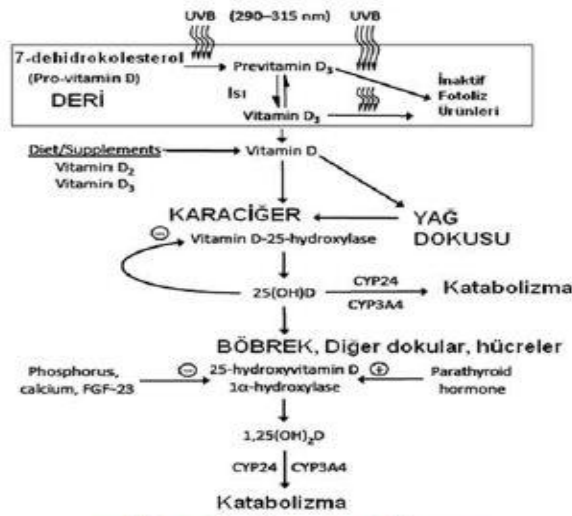
Şekil 3. A. D3 Vitamini (kolekalsiferol); B. D2 Vitamini (ergokalsiferol).

Vitamin D terimi, kolekalsiferol ve ergokalsiferolün metabolitlerinin her ikisi için ortak olarak kullanılır. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol yan zincirlerinde değişiklikler gösterir. Bununla beraber her ikisi de 25(OH)D ve 1,25(OH)2D' ye dönüşür (63).

D VİTAMİNİ SENTEZ VE METABOLİZMASI

D vitamini öncülü provitamin D3, deride bulunan provitamin D3 (7-dehidrokolesterol)' den UV ışınları aracılığı ile nonenzimatik olarak sentez edilir. Sentez için güneş ışınlarının 290-315 nm dalga boyunda olması ve maruziyetin 20-30 dakika olması yeterlidir. Dalga boyu 295 nm ve yaz ayının öğle saatlerinde sentez en fazladır. Günlük el ve yüzün ortalama 20 dakika güneşe maruziyeti yeterli olup günlük 200 internasyonal ünite (IU) oral alıma eşit olduğu tahmin edilmektedir (64).

25- hidroksivitamin D3 dolaşımdaki major D vitamini dir ve yarılanma ömrü 15 gündür. Aktivasyonun ikinci basamağı böbreklerde gerçekleşir ve hidroksilasyon ile kalsitriol olarak bilinen 1-25 dihidroksivitamin D (aktif vitamin D) oluşur. Kalsitriol, endokrin hormon olarak hedef dokularda hücresel süreçleri düzenler. Aktif vitamin D üretimi, plazma kalsiyum seviyelerinin negatif feedback kontrolündedir. Plazma kalsiyum seviyelerinin artışı hidroksilasyonu inhibe eder. Parathormon (PTH), böbreklerde 1 α - hidroksilazı uyararak aktif vitamin D sentezini artırır. Vitamin D barsaklarda kalsiyum emilimini arttırarak plazma kalsiyum seviyelerini yükseltir. D vitamini PTH salınımını baskılar (Şekil 4)(65, 66).



Şekil 1. Vitamin D metabolizması.

Şekil 4. D vitamini metabolizması.

D vitamini nin değişik formlarının hepsi, serumda iki taşıyıcı proteine bağlanarak hedef organlara taşınır; % 88' i D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile taşınırken, %12' si albümine bağlanarak taşınır. 25(OH)D ve 24,25(OH)2D' nin sadece %0,03 ve 1,25(OH)2D' nin sadece %0.4' ü serbest durumda bulunur. Geriye kalanları DBP ile bağlı durumdadır (67).

Vitamin D karaciğerde hepatik mikrozomal enzimlerle (P 450 sistemi) 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] metabolize edilir. 25(OH)D yarılanma ömrü 21 gün kadar olup, dolaşımda en fazla bulunan vitamin D metabolitidir (68).

25(OH)D böbrekte tübül hücresinin plazma membranında bulunan megalin ile bağlanarak hücre içine alınır ve 25(OH)D 1- α -hidroksilaz ile biyolojik aktif form olan 1,25(OH)2D' ye dönüştürülür. Bu aktif form, hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik, paratiroid vs.) etkisini vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir. Bu bağlanma sonucunda Ca bağlayıcı proteinlerin sentezi tetiklenmekte ve bağırsaktan kalsiyum emilimi gerçekleşmektedir (69).

Vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonunda 24-hidroksilaz görev alır ve kalsitorik aside dönüşerek idrar ile atılırlar. Hormon üretimini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum, fosfor, PTH ve 1,25 (OH)2D' dir. Kalsiyumdan düşük beslenme ve hipokalsemi, PTH üzerinden kalsitriol düzeyini artırır. Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi olan kalsitriolün yüksek düzeyleri ise renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24,25-dihidroksi vitamin D oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme 1- α -hidroksilazı zayıf bir şekilde uyarmaktadır (70).

D VİTAMİNİN ETKİ MEKANİZMASI

D vitamini gastrointestinal sistem, böbrek ve kemikler üzerine etki eder. Aktif D vitamini metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerin sitoplazma ve çekirdeği içinde bulunan D vitamini reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. VDR, steroid ve tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörü süperailisinin bir üyesidir. Hedef hücreye girişte 1,25(OH)2D3, D vitamini bağlayıcı proteinden ayrılmaktadır ve hücre çekirdeğine girerek ve VDR ile etkileşime girer , bir dizi gen transkripsiyonu sonucu kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir (71). VDR' lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. VDR reseptörleri, bağırsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz bezi, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin iskelet kası, monositler, aktif B ve T lenfositler de bulunur (69).

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitamini eksikliği tüm dünyada sıktır. Sıklık %20-100 arasında bildirilmektedir. Çoğu yayında genç ve yetişkinlerde vitamin D eksikliği prevalansı %50 saptanmış (72). Vitamin D nin düşme ve fraktürü önlemesi dışında büyük kapsamlı gözlemsel çalışmalar ve küçük klinik denemelerde vücudun genel sağlığına faydası olduğu gösterilmiş. Güneşe yetersiz maruziyet, koyu cilt rengi, obezite ve diyabet gibi komorbid durumlar sıklıkla D hipovitaminozuna neden olurlar.

Endokrin Society ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda 25(OH)D serum konsantrasyon düzeyini 75-110 nmol/L (30-44 ng/mL) aralığında tutmanın insan sağlığına ek faydaları olabileceği gösterilmiş, bütün kanserler, otoimmün hastalıklar, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları riskinde azalma olabileceği öne sürülmüş (73).

D vitamini durumunu en güvenilir serum 25(OH)D deneyi ile tespit edilir. Semptomatik osteomalazi veya raşitizm olan kişilerde derin D vitamini eksikliğini yansıtan 25 nmol / L nin altında serum 25(OH)D konsantrasyonları tespit edilmiştir.

İngiltere nüfusunun çok büyük bir oranının (ilkbaharda yaklaşık % 50) serum ile D vitamini yetersizliği vardır (25-50 nmol/ L) (74).

Tablo 11. Serum 25(OH)D konsantrasyonları (74).

Konsantrasyon (nmol/L)	Konsantrasyon (ng/ml)	Klinik belirti	D vitamini durum
< 25 nmol/L	< 10 ng/ml	Rikets Osteomalazi	Vitamin D eksikliği
25-50 nmol/L	10-20 ng/ml	Artmış hastalık riski	Vitamin D yetersizliği
75-50 nmol/L	20-30 ng/ml	Sağlıklı	Vitamin D yeterli
> 75 nmol/L	> 30 ng/ml	Sağlıklı	Vitamin D optimal

Tablo 12. D vitamini eksikliği veya direncine neden olan durumlar (74)

• Pigmente cilt (beyaz olmayan etnik köken).
• Güneş koruyucu kullanmak, cildi örten giysiler giyinmek.
• Çoklu ve kısa aralıklı gebelik
• Yaşlanmak ve obez olmak
• Vejeteryan diyet) veya balıktran fakir diyetle beslenmek)
• Malabsorbsiyon, kısa barsak, kolestatik karaciğer hastalığı.
• Rifampisin, kolestramin, yüksek aktif antiretroviral ilaç veya glukokortikoid kullanımı.
• Nefrotik proteüni ve kronik böbrek yetmezliği

D VİTAMİNİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

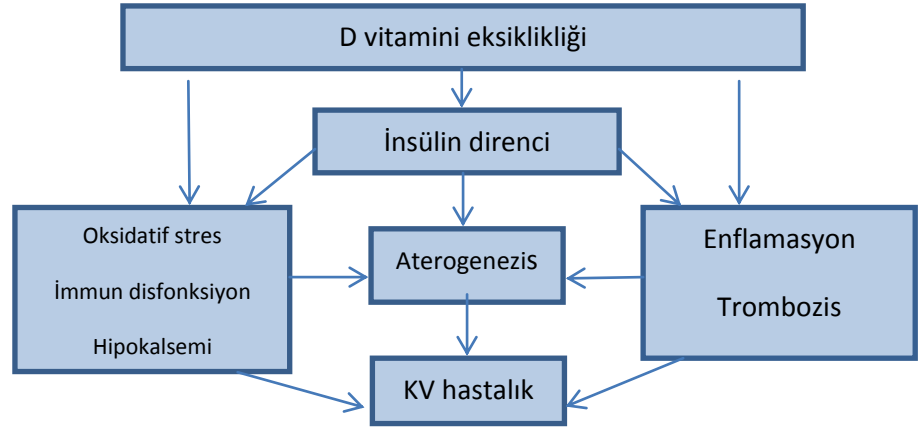
Vitamin D bulunmasından 90 yıl sonra ve bu süreçte vitamin D kalsiyum metabolizması, kemik hastalıklarını önleme ile sınırlandırıldığı düşünülüyordu. Son dekatta vitamin D metabolitlerinin insan biyolojisinde kemik dışında daha geniş bir rolü olduğu gelişen bir şekilde tanımlanıyor. Vitamin D'nin hormonal olarak aktif formu 1,25(OH)2D3'ün 50 den fazla doku üzerinde aktif etkileri vardır (75).

Yine Son 10 yılda insan ve hayvan çalışmaları, düşük 25/1,25(OH)vitamin D düzeyleri ve VDR reseptör disfonksiyonu sonucu oluşan nöromusküler disfonksiyon

ve klasik rikets hastalığı dışında birçok non-klasik patolojiye yol açtığını göstermektedir. Bu bağlamda D vitamini eksikliği veya düşüklüğü artmış kardiyovasküler hastalık, arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (76).

D vitamininin Kardiyovasküler Sistem üzerine etkisi

Kardiyovasküler hastalık genel olarak renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) yüksek aktivitesi ile ilişkilidir (Şekil 5). Böbrekte ekspres RAS, su ve elektrolit arasındaki homeostazı sağlar. Bu şekilde kan hacmi ve basınç regülasyonunda olumlu bir rol oynar. D vitamini ise RAS' ın endojen baskılayıcısıdır. D vitaminin renin transkripsiyonunu inhibe edici etkisi in vivo ve in vitro olarak daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (77, 4).



Şekil 5. D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki (78).

D vitamini ve Kalp yetmezliği

Azalmış D vitamini seviyeleri, artmış renin ve anjiyotensin II seviyelerine bağlı olarak, artmış kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Buna ek olarak, D vitamini eksikliği yükselmiş C- reaktif protein ve interleukin-10 gibi enflamatuar sitokinlerin seviyeleri ile konjestif kalp yetmezliğinin patojenezinde rol oynamaktadır (79).

D vitamini ve Hipertansiyon

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kan basıncı regülasyonunda kritik role sahiptir. RAAS sisteminin uygunsuz şekilde uyarılması hipertansiyon ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, D vitamininin renin biyosentezini güçlü bir biçimde baskıladığını ortaya koymuştur. Renin biyosentezi için gerekli olan mRNA'nın

transkripsiyonunda rol alan c AMP bağlayıcı maddenin 1,25(OH)₂D tarafında inhibe edildiği gösterilmiştir. Böylece RAAS blokajı daha ilk basamakta gerçekleşir (80). VDR ve 1αhidroksilaz aktivitesi olmayan fareler, normal fareler ile karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyak ve renal renin aktivitesine rastlanmıştır ve bu farelerde kan basıncı daha yüksek ölçülmüştür (5).

D vitamini ve Diyabetes Mellitus

Diyabet ve D vitamini arasındaki ilişki ilk kez 1980'lerin başında ratlarda ve farelerde, D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır (81). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, serum 25OH vitamin D düzeyi ile glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (82). Vitamin D'nin pankreas β hücresi üzerindeki etkisini iki yolla gerçekleştirdiği bildirilmektedir (83):

- 1) Dolaşımdaki 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin β hücre VDR' ne bağlanması,
- 2) β hücrelerinde eksprese edilen 1alfa hidroksilaz enzimi ile 25OH vitamin D'nin 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüşümü.

Ayrıca, PPAR-gama ve/veya insülin reseptör ekspresyonunun stimülasyonu yoluyla doğrudan insülin duyarlılığını arttırabildiği, dolaylı olarak da ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu yoluyla insülin sekresyonu ve duyarlılığını etkiliyor olabileceği düşünülmektedir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF), Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Esansiyel hipertansiyon tanısı olan 39' u kadın, 35' i erkek toplam 74 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı bir RAS blokeri veya RAS blokeri+hidroklorotiazid kombinasyonu içeren antihipertansif tedavi altındaydı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu alındı. Çalışma protokolü, PAÜTF Etik Komisyonu tarafından 24.01.2013 tarihinde etik kurul onayı almıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı katılma onayları alındı. Çalışmaya dahil edilme koşulları aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmanın amacı ve ölçekler hakkında bilgilendirildikten sonra, katılımcının gönüllü olması, onam belgesini imzalamış olması,
2. Esansiyel hipertansiyon tanısı olması ve bir RAS veya RAS blokeri+hidroklorotiazid kombinasyonunu içeren antihipertansif tedavi altında olması,
3. DM veya insülin direnci olmaması,
4. D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek daha önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olmaması ,
5. Tiroid fonksiyon bozukluğu olmaması,
6. 18-70 yaş arası olması,
7. Mental retardasyon, psikotik bozukluk olmaması,
8. Bilinen obstruktif uyku apne sendromu olmamasıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların fizik muayenesi yapıldıktan sonra, üzerlerinde hafif kıyafetler varken boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Hipertansiyon hastalarına 24 saatlik AKBM takıldı. Yine tüm hastalara elektrokardiyografi çekildi ve detaylı transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı.

Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 3500 devirde 6 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1C, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatinin, PTH ve lipid profilleri ölçüldü. D vitamini düzeyi ve plazma renin konsantrasyonunu (PRC)

ölçmek için serum örnekleri ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Yine uygun şekilde santrifüj edilerek D vitamini ve renin biyokimyasal kitleri ile çalışılncaya kadar -80 °C’ de dondurularak saklandı. Tüm hastaların kan numuneleri, mevsimsel değişiklikten etkilenmemesi için Nisan ve Mayıs aylarında alındı.

Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan cihazlar

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
D vit	Serum	Kemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
Renin	Serum	ELİSA	DRG-Renin Elisa kit
Ca	Serum	Kemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
P	Serum	Kemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör
PTH	Serum	Kemilüminesans	Roche, Cobas 8000 Otoanalizör

D vitamini seviyeleri ng/ml cinsinden ifade edildi. Çalışmaya alınan hastalar, D vitamini düzeylerinin <10 ng/ml (Vitamin D eksikliği), 10-20 ng/ml (Vitamin D yetersizliği) ve > 20 ng/ml (Vitamin D yeterli) olmasına göre gruplandırıldı (74).

Kan basıncı ölçüm yöntemi

Hipertansiyon saptanan hastalara, 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla Plusmed PM-50 marka® ambulator kan basıncı izleme (AKBM) cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla gündüz (08:00-20:00 arası süreç) kan basıncı ölçümleri her 15 dakikada bir, gece (20:00-08:00 arası süreç) kan basıncı ölçümleri her 30 dakikada bir yapıldı. Ambulator kan basıncı izleme cihazının manşonu klinik kan basıncı ölçümünde iki kol arasındaki kan basıncı farkı 10 mmHg’den az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg’ dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik kan basıncı ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg’den fazla fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya

alınanlara, işlemle ilgili bilgi verildi ve monitörizasyon sırasında olguların fizik aktivitelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı ve günlük aktivitelerini devam ettirmelerine müsaade edildi. AKBM sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik diastolik kan basıncı ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diastolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı. Tansiyon ortalamaları 24 saatlik sistolik basınç ortalaması için 130 ve üstü yüksek, 129 ve altı düşük olarak kabul edildi. 24 saatlik diastolik basınç ortalaması için 80 ve üstü yüksek, 79 ve altı düşük kabul edildi. Gündüz sistolik basınç ortalaması için 135 ve üstü yüksek, 134 ve altı düşük kabul edildi. Gündüz diastolik basınç ortalaması için 85 ve üstü yüksek, 84 ve altı düşük kabul edildi. Gece sistolik basınç ortalaması için 120 ve üstü yüksek, 119 ve altı düşük kabul edildi. Gece diastolik basınç ortalaması için 70 ve üstü yüksek, 69 ve altı düşük kabul edildi. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatlerinde (21:00-06:00) arasında, ortalama kan basıncının % 10 dan az olması olarak tanımlandı (12).

Sol ventrikül kütle indeksinin değerlendirilmesi

Ekokardiyografik ölçümler 'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' ultrasonografi cihazı ve 3S transtorasik ekokardiyografi probu kullanılarak yapıldı. Önce her bir hastanın boy ve kilosu (cm ve kg) cihaza kaydedildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırıldı. Standart ekokardiyografik inceleme sonrasında 2 boyutlu parasternal uzun aks görüntüsü kılavuzluğunda M-mod ekokardiyografi tekniği kullanılarak gram /m² cinsinden sol ventrikül kütle indeksi ve göreceli duvar kalınlığı hesaplandı.

Kullanılan parametreler:

LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)
IVSd	Diyastol sonundaki interventriküler septum kalınlığı (mm)
PWd	Diyastol sonundaki posterior duvar kalınlığı (mm)
1.04	Miyokardın özgül ağırlığı (g/cm ³)
Weight	Ağırlık (kg)
Height	Uzunluk (cm)

Hesaplananlar:

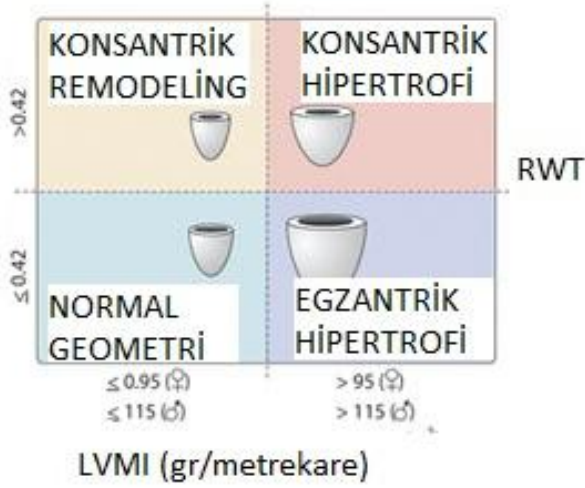
LV Mass	Sol ventrikül kütlesi (g)
LVMI	Sol ventrikül kütle indeksi (g/m ²)
RWT	Göreceli duvar kalınlığı
BSA	Vücut yüzey alanı (m ²)

Sol ventrikül kütle indeksi ve RWT aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı. Sol ventrikül geometrisi Şekil 6' daki tabloya göre sınıflandırıldı. (84,85).

$$\text{LV Mass (g)} = 0.8 \{ 1.04 [([\text{LVEDD} + \text{IVSd} + \text{PWd}]^3 - \text{LVEDD}^3)] \} + 0.6$$

$$\text{RWT} = \frac{2 * \text{PWd}}{\text{LVEDD}}$$

$$\text{LVMI} = \frac{\text{LV Mass}}{\text{BSA}}$$



Şekil 6. LV geometrisinin sınıflandırılması (84,85).

İstatiksel analiz

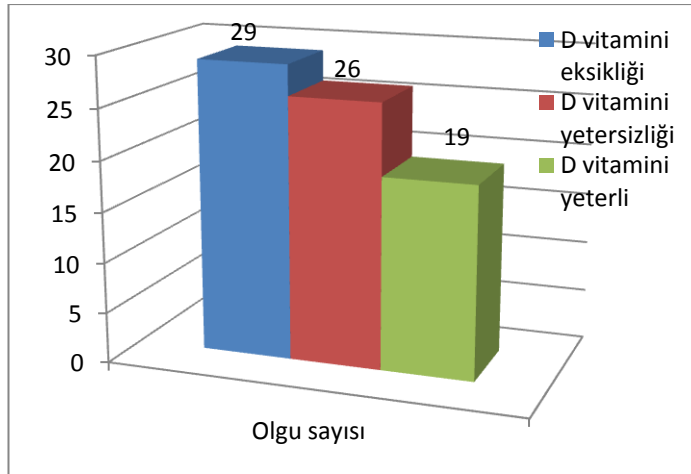
İstatistiksel değerlendirmede tüm veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 (Inc., Chicago, Illinois, USA) programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *tek örneklem Kolmogorov-Smirnov* testi ile incelendi. Parametrik verileri, ortalama ± standart deviasyon olarak; non-parametrik verileri ise yüzde olarak ifade ettik. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa *student T* testi, ikiden fazla grup varsa *One Way Anova*, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun analizinde *Mann Whitney U* testi, ikiden fazla grup için *Kruskall Wallis* testini, kategorik değişkenlerin analizi için *Ki Kare* testlerini kullandık. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı Spearman'ın "rho" katsayısı ile araştırıldı. Tüm analizlerde p < 0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 74 olgu alındı. Çalışmaya alınan hastaların 39 (%52,7)' u, kadın iken, 35 (%47,3)' i erkekti. Bunların 29 (%39,2)' u D vitamini eksikliği olan hastalar, 26 (%35,1)' sı D vitamini yetersizliği ve 19 (%25,7.0)' D vitamini normal olan gruptan oluşmaktaydı (Şekil 7). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $59,16 \pm 11,16$ idi. VKİ ortalaması ise $29,46 \pm 4,66$ idi (hafif şişman). Çalışmaya alınan hastaların tamamında tanı almış DM ve bilinen KAH yoktu. HbA1c ve açlık kan glukozu ortalaması ise sırasıyla $5,4 \pm 0,36$ ve $97 \pm 7,9$ idi. Tüm grubun ortalama sistolik kan basıncı $121,93 \pm 12,18$ mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı ise $73,81 \pm 81$ mmHg idi. Tkol, LDL, HDL, VLDL ve Tg ortalamaları sırasıyla $188,55 \pm 40,40$, $112,15 \pm 37,04$, $47,50 \pm 11,51$, $29,14 \pm 13,65$ ve $147,66 \pm 76,90$ mg/dl (Tablo 14).

Antihipertansif tedavi olarak %67,5' i sadece RAS blokeri+HCT, %32,5' i ise sadece RAS blokeri kullanmaktaydı (Şekil 7).

Şekil 7. Hasta grubunun dağılımı.



Tablo 14. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (ortalama±ss*)

Değişken	Tüm hastalar (N=74)
Yaş (yıl)	59,16±11,16
Kadın (yıl)	57,62±10,85
Erkek (yıl)	60,89±11,39
Erkek (sayı/%)	35 (%47,3)
Kadın (sayı/%)	39 (%52,7)
Sigara (sayı/%)	6 (%8,1)
VKİ (kg/m ²)	29,46±4,66
Sistolik KB (mmHg)	121,93±12,18
Diyastolik KB (mmHg)	73,81±9,24
HR(atım/dk)	73,19±9,53
ARB (sayı/%)	15 (%20,2)
ADEİ (sayı/%)	9 (%12,1)
ARB+HCT (sayı/%)	36 (%48,6)
ADEİ+HCT (sayı/%)	14 (%18,9)
Glukoz (mg/dl)	97±7,9
HbA1c (%)	5,4±0,36
BUN (mg/dl)	14,9±5,58
Kreatinin (mg/dl)	0,79±0,17
Tkol (mg/dl)	188,55±40,40
LDL (mg/dl)	112,15±37,04
VLDL (mg/dl)	29,14±13,65 147,66±76,90
HDL (mg/dl)	47,50±11,51
Trigliserid (mg/dl)	147,66±76,90

*ss: Standart sapma

Çalışmaya alınan hastaları, D vitamini düzeylerinin <10 ng/ml (Vitamin D eksikliği), 10-20 ng/ml (Vitamin D yetersizliği) ve > 20 ng/ml (Vitamin D yeterli) olmasına göre gruplandırdığımızda aşağıdaki veriler elde edildi (Tablo 15).

D vitamini grupları arasında yaş (p: 0,475) ve sigara (p: 0,816) kullanımı açısından fark yokken; VKİ' ni, D vitamini eksikliği olan grupta daha yüksek saptadık (p: 0,025). Yine D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (p: 0,006). RAS blokeri antihipertansif ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p:0,180) (Tablo 15).

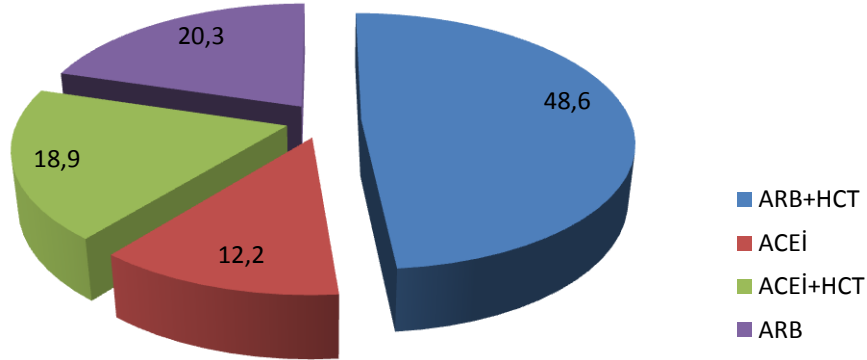
Tablo 15. Çalışmaya alınan hastaların D vitamini gruplarına göre demografik özellikleri

	D vitamini eksikliği (<10 ng/ml)	D vitamini yetersizliği (10-20 ng/ml)	D vitamini yeterli (>20 ng/ml)	p Değeri
Sayı (%)	N=29 (%39,2)	N=26 (%35,1)	N=19 (%25,7)	
Cinsiyet (n, %)				0,006^{*, a}
Kadın	22 (%56,41)	10 (%25,64)	7 (%17,94)	
Erkek	7 (%20,00)	16 (%45,71)	12 (%34,28)	
Yaş (yıl)	60,51±10,75	57,00±12,18	60,53±10,53	0,475
VKİ (kg/m²)	31,23	29,09	27,53	0,025
Sigara	1 (%5,3)	2 (%7,7)	3 (%10,3)	0,816
ARB	6 (%20,7)	4 (%15,4)	5 (%26,3)	0,180
ADEİ	4 (%13,8)	3 (%11,5)	2 (%10,5)	0,180
ARB+HCT	17 (%58,6)	14 (%53,8)	5 (%26,3)	0,180
ADEİ+HCT	2 (%10,5)	5 (%19,2)	7 (%36,8)	

* Ki kare ^a Kadın ve erkekler arasındaki fark.

Şekil 8. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların antihipertansif ilaç kullanımını dağılımı

Antihipertansif ilaç kullanımının dağılımı



Her üç gruptan alınan kan numunelerinin biyokimyasal incelenmesi Tablo 16’de görülmektedir. Üç grup arasında renin, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında anlamlı fark yokken, PTH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunduğu görülmektedir (p: 0,036). Bu fark, D vitamini eksikliği ve D vitamini yeterli grup arasındaki farktan kaynakladığı saptandı. D vitamini eksikliği olan grupta, PTH düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı (p: 0,042).

Tablo 16. Çalışmaya alınan hastaların D vitamini düzeylerine göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Sayı	D vitamini eksikliği N = 29 (ort±ss)	D vitamini yetersizliği N = 26 (ort±ss)	D vitamini yeterli N = 19 (ort±ss)	p Değeri
Kalsiyum (mg/dl)	9,0±0,43	9,0±0,94	9,3±0,61	0,360*
Fosfor (mg/dl)	3,4±0,51	3,4±0,57	3,2±0,66	0,428*
Parathormon (mIU/dl)	66±39,65	50±32,27	43±18,81	0,036* ^a 0,042* ^b
Renin (pg/ml)	35,85±25,15	29,90±29,40	24,08±23,26	0,217**
D vitamini (ng/ml)	5,76±1,79	13,44±2,90	29,38±10,63	0,0001
Tkol (mg/dl)	187±50,28	185±31,61	193±35,47	0,805*
LDL (mg/dl)	112±45,51	106±28,80	118±35,50	0,587*
VLDL (mg/dl)	29±10,29	31±14,96	25±16,16	0,404*
HDL (mg/dl)	46±13,35	48±10,37	48±10,44	0,793*
Trigliserid (mg/dl)	154±72,91	155±77,49	127±82,57	0,435*
Glukoz (mg/dl)	98±9,28	95±5,9	97±8,01	0,394*
HbA1c (%)	5,4±0,34	5,5±0,39	5,5±0,34	0,490*
BUN (mg/dl)	14±6,47	13±3,96	16±5,84	0,215*
Kreatinin (mg/dl)	0,74±0,17	0,81±0,15	0,85±0,17	0,069*

** Kruskal-Wallis Test, * One Way Anova testi

^a Tüm gruplar arasındaki fark

^b D vitamini eksikliği ve D vitamini yeterli grup arasındaki fark

D vitamini gruplarına göre ambulatuvar kan basıncı verileri Tablo 17’ de görülmektedir. Her üç grubun kan basıncı verileri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 17. D vitamini gruplarına göre Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu Verileri

AKBM verileri (mmHg)	D vitamini eksikliği N = 29	D vitamini yetersizliği N = 26	D vitamini yeterli N = 19	p Değeri
Toplam Ort. Sis.	121±13,20	123±11,46	120±12,00	0,796
Toplam Ort. Diy.	72±10,41	75±7,95	74±8,79	0,559
Gündüz Ort. Sis	123±13,26	125±12,82	124±12,78	0,851
Gündüz Ort. Diy.	73±11,37	76±9,27	75±9,39	0,511
Gece Ort. Sis.	117±14,84	116±12,42	115±14,33	0,887
Gece Ort. Diy.	69±11,57	70±6,97	69±9,57	0,978
Toplam Ort. HR(atım/dk)	73±9,33	74±10,53	71±8,49	0,505

* One Way Anova testi Ort.: Ortalama, Sis.: Sistolik, Diy.: Diyastolik, HR: Kalp hızı

Tablo 18’ de ise D vitamini gruplarının EF ve FS açısından ekokardiyografik verileri arasında anlamlı fark yokken, LVMI açısından üç grup arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir (p: 0,032). D vitamini yetersizliği ile D vitamini yeterli grup arasında fark yokken, D vitamini eksikliği ve D vitamini yeterli grup arasında istatistiksel olarak fark vardı (p: 0,042).

Tablo 18. D vitamini gruplarına göre Ekokardiyografik bulgular

	D vitamini eksikliği N = 29	D vitamini yetersizliği N = 26	D vitamini yeterli N = 19	p Değeri*
EF (%)	62,47±3,89	62,70±4,72	62,79±5,71	0,969
FS (%)	33,47±2,97	33,69±3,73	33,71±4,21	0,966
LVMI (g/m²)	110,31±26,44	105,38±24,77	95,95±17,45	0,032^a 0,042^b

* Student T testi

^a Tüm gruplar arasında

^b D vitamini eksikliği ve D vitamini yeterli grup arasında

Tablo 19’ da ise LV geometrisi LVMI ve RWT’ ye göre sınıflandırıldığında D vitamini eksikliği olan grup ile ve D vitamini yeterli olan grup arasında LV

geometrisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,003). Yapılan ileri analizde bu farkın konsantrik hipertrofi grubundan kaynaklandığı saptandı.

Tablo 19. D vitamini gruplarına göre sol ventrikül geometrisi dağılımı

Sol ventrikül geometrisi	D vitamini eksikliği (n, %)	D vitamini yetersizliği (n, %)	D vitamini yeterli (n, %)	p*	p**	p***
Normal	6 (%20,7)	7 (%26,9)	8 (%42,1)	0,150	0,003	0,185
Konsantrik remodelling	3 (%10,3)	7 (% 26,9)	8 (% 42,1)			
Konsantrik hipertrofi	12 (%41,4)	10 (% 38,5)	2 (% 10,5)			
Eksantrik hipertrofi	8 (%27,6)	2 (% 7,7)	1 (% 5,3)			
Toplam	29 (%100)	26 (% 100)	19 (% 100)			

Ki-kare testi

*D vitamini eksikliği grubu ile D vitamini yetersizliği grubu arasında

**D vitamini yeterli grup ile D vitamini eksikliği grubu arasında

***D vitamini yetersizliği ile D vitamini yeterli grup arasında

Hastalar D vitamini yeterli (≥ 20 ng/ml) olanlar ve olmayanlar (< 20 ng/ml) olarak iki gruba ayrıldığında ise, D vitamini yeterli olan grupta anlamlı düzeyde daha az sayıda konsantrik sol ventrikül hipertrofisi saptadık (p: 0,016) (Tablo 20).

Tablo 20. D vitamini düzeyine göre LVH dağılımı

Sol ventrikül geometrisi	D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan grup (< 20 ng/ml) N= 55	D vitamini yeterli grup (≥ 20 ng/ml) N= 19	Toplam	p Değeri
LVH olmayan (n, %)	13 (%23,6)	8 (% 42,1)	21(%28,4)	0,016*
Konsantrik LVH	22 (%40,0)	2 (% 10,5)	24(%32,4)	
Eksantrik LVH	10 (%18,2)	1 (% 5,3)	11(%14,9)	
Konsantrik remodelling	10 (%18,2)	8 (% 42,1)	18 (%24,3)	
Toplam	55 (%100)	19 (% 100)	74 (% 100)	

* Ki kare

Olgular dipper ve non-dipper olmalarına göre iki gruba ayrıldığında renin (p: 0,851) ve parathormon düzeyleri arasında (p: 0,658) anlamlı fark yokken, D vitamini

düzeyinde dipper grup lehine (p: 0,020), LVMI düzeyinde ise non-dipper grup lehine (p: 0,01) istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonuçlarına göre dipper ve non-dipper grupların Renin, D vitamini, PTH ve LVMI değerleri

Sayı (%)	Dipper N= 32 (% 43,3)	Non-dipper N= 42 (% 56,7)	p Değeri
Renin (pg/ml)	30,23±24,93	31,41±28,49	0,851*
D vitamini (ng/ml)	17,96±9,51	11,99±11,44	0,020**
LVMI (kg/m ²)	97,13±20,39	110,36±25,69	0,010**
PTH (mIU/dl)	56,57±37,90	53,03±28,11	0,658**
Gece Ort. Sis	112,03±13,39	120,14±13,08	0,011**
Gece Ort. Diy	67,44±8,90	72,07±9,59	0,036**

* Mann Withney U testi ** t testi

Tablo 22 de ise LVH varlığına göre renin ve D vitamini düzeyleri gösterilmektedir. D vitamini düzeyi LVH olmayan grupta anlamlı derecede daha yüksekti (p: 0,013). Ancak renin düzeyleri arasında istatikselsel olarak fark izlenmedi (p: 0,359).

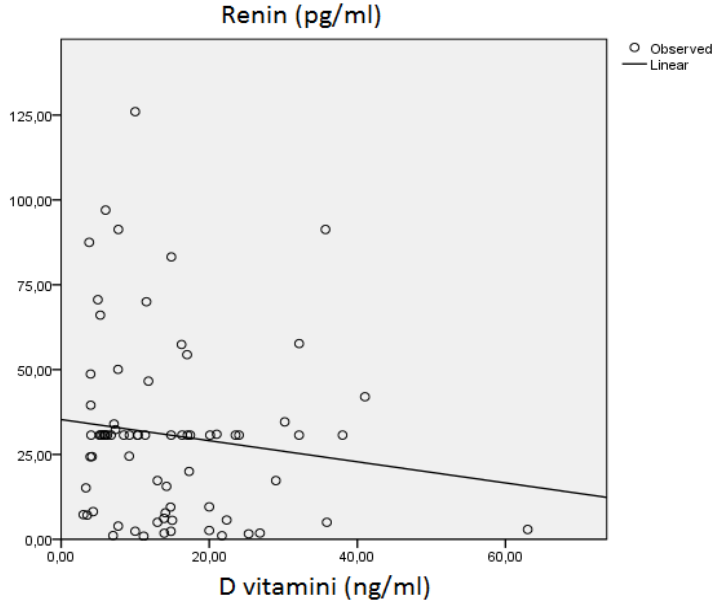
Tablo 22. Sol ventrikül hipertrofisine göre D vitamini ve renin düzeyleri

Sayı (%)	Sol ventrikül hipertrofisi olanlar N= 35 (%47,3)	Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlar N= 39 (%52,7)	P değeri
D vitamini	11,27±10,11	17,53±10,11	0,013**
Renin	33,98±29,23	27,13±22,58	0,359*

* Mann Withney U testi, ** t testi

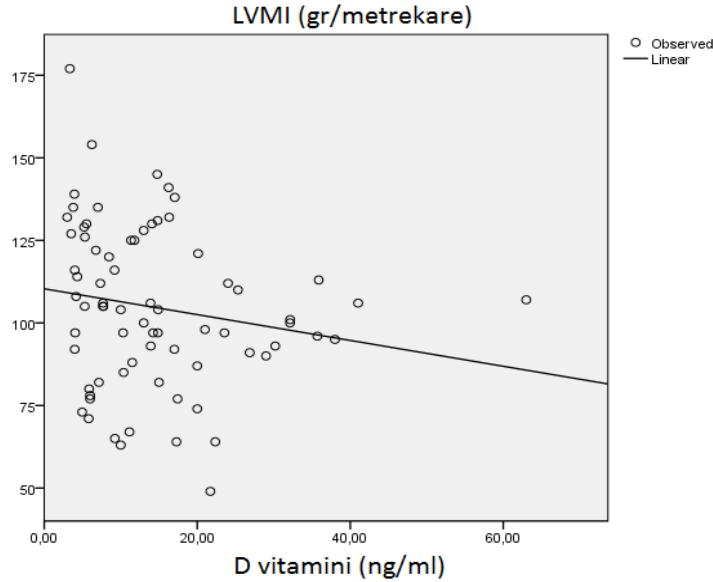
D vitamini düzeyi ile renin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur, bu ilişki istatikselsel olarak anlamlı değildir (r: -0,142, p: 0,227) (Şekil 9).

Şekil 9. D vitamini ile renin arasındaki korelasyon eğrisi



D vitamini düzeyi ile LVMI arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($r:-251$, $p: 0,031$) (Şekil 10).

Şekil 10. D vitamini ile LVMI arasındaki korelasyon eğrisi



Çalışma grubundaki hastaların D vitamini ve PTH düzeyleri ile 24-saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu verileri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık (Tablo 23).

Tablo 23. Parathormon ve D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri arasındaki ilişki

		24s Ort. Sis	24s Ort. Diy.	Gündüz Ort. Sis	Gündüz Ort. Diy	Gece Ort. Sis	Gece Ort. Diy
PTH	p	0,952	0,563	0,861	0,399	0,770	0,693
	r	-0,007	-0,68	0,021	-0,099	-0,033	-0,047
Dvit (ng/ml)	p	0,820	0,892	0,740	0,872	0,515	0,708
	r	0,027	-0,016	0,039	-0,019	0,077	0,044

Ortalama, Sis.: Sistolik, Diy.: Diyastolik, 24s: 24 saatlik, PTH: Parathormon, Dvit: D vitamini

5. TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmaya 35' i (%47,3) erkek, 39' u (%52,7) kadın toplam 74 esansiyel hipertansiyonlu hasta dahil edilmiştir. Hipertansiyon hastalarının epidemiyolojik incelemesini gerçekleştiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdan elde edilen verilere bakıldığında hipertansiyon hastalığının kadınlarda daha sık olduğu ve yaş ortalamasının kadınlarda $57,62 \pm 10,85$, erkeklerde $60,89 \pm 11,39$ olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz hasta grubunun cinsiyet ve yaş bakımından literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmektedir (86) (Tablo 14).

D vitamininin kemik sağlığına etkisi dışında KV sistem de dahil olmak üzere bir çok vücut fonksiyonunda rol aldığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Buna paralel olarak yaygın D vitamini eksikliğinin farkındalığı da artmaktadır. Anderson ve arkadaşlarının General Healthcare Population üzerinde yapılan D vitamini eksikliğinin KV risk faktörleri ve olay sıklığını araştırdığı 41,504 katılımcının olduğu çalışmada, hastaların sadece % 36,4' nde D vitamini normal seviyelerdeydi (87). Mithal ve arkadaşları dünyanın altı kıtasında yürüttüğü çeşitli araştırmalar sonucunda Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş kıtalarda dahi D vitamini yetersizliğinin yaygın olduğunu bildirdiler (88).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması-III (NHANES III)' de D vitamini eksikliğinin ABD' de yaygın olarak görüldüğünü ve yetişkinlerdeki sıklığının %25-%57 arasında olduğunu bildirdiler (89). Bizim çalışmamızda da benzer veriler elde ettik. D vitamini düzeyleri için 10 ng/ml' nin altını eksiklik, 10 ile 19,99 ng/ml arasını yetersizlik, 20 ng/ml ve üzeri değerleri D vitamini için yeterlilik sınırı olarak kabul ettik ve esansiyel hipertansiyonlu katılımcıların, % 39,2' sinde D vitamini eksikliği, % 35,1' inde D vitamini yetersizliği ve sadece %25,7' sinde D vitamininin yeterli olduğunu gördük.

D vitamini eksikliği, yaşlı bireylerde daha sık görülür. Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksikliği yaşla birlikte artmasına rağmen, D vitamini yeterli olan ve diğer grup arasındaki anlamlı fark yoktu. Bu farkı ortaya koymak için bizim çalışmamızdaki örnek sayısı yetersiz kalmış olabilir ya da çalışma dizaynının uygun olmamasından kaynaklanabilir. Ancak Anderson ve arkadaşlarının 41,504 katılımcının olduğu Intermountain Heart Collaborative (IHC) çalışma grubunu kapsayan araştırmada dahi yaşlı bireylerle (>50), yaşlı olmayan bireyler arasında

istatistiksel olarak fark yoktu. Bu bulgunun nedenini çalışmadaki katılımcıların cinsiyet dağılımının benzer olmaması olarak açıklamışlardır (87).

D vitamini düzeyi ve VKİ arasındaki ters ilişki birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Buna büyük ihtimalle D vitaminin lipofilik yapıda olması ve yağ dokuda depolanması sonucu, ciltten biyoyararlanımının azalması neden olmaktadır. Yine Guh ve arkadaşları obezite ve KV hastalık insidansı arasında açıkça ilişki olduğunu buldular. Artmış VKİ ve obezite, D vitamini yetersizliği ve artmış KV hastalık ile ilişkilidir. Bu ikili ilişkiden kısmen, D vitamini ve KV hastalık arasındaki yakın ilişki sorumlu olabilir (90).

Anderson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kalp yetmezliği, ölüm, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ile D vitamini arasında yakın bir ilişki olduğunu öne sürdüler. Araştırmacılar düşük D vitamini düzeylerinin, KV hastalık gelişiminde primer rol oynadığını savunmaktadırlar (87). Ancak Anderson ve arkadaşları, katılımcıların VKİ' ni çalışmalarında gözardı etmektedirler. D vitamini düzeyleri ile ilgili KV hastalık sonuçları VKİ arasındaki farklılıklar etkilemiş olabilir.

Lagunova ve arkadaşları Dr. Fedon Linbergs Clinic e başvuran 1737' si kadın, 389' u erkek toplam 2126 hastanın VKİ ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi 6 yıllık takip boyunca (2001-2007) incelediler. Cinsiyet farkı gözetmeksizin, VKİ ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ters ilişkiyi açıkça gözler önüne serdiler (91).

Thomas ve arkadaşlarının ortalama yaşı 59, %55' i kadın ve tamamı beyazlardan oluşan 1739 Framingham çalışma popülasyonunda D vitamini düzeylerini ölçtü. 5 yıllık takipte D vitamini eksikliği olan grupta KV hastalık insidansı daha yüksekti. Ancak KV hastalık insidansının daha yüksek olduğu grup daha obezdi. Bu popülasyonda D vitamini düzeyi ≥ 15 ng/ml olan grupta VKİ ortalaması 27.5 ± 4.9 iken, D vitamini düzeyi < 15 ng/ml olan grupta VKİ ortalaması 29.6 ± 6.0 kg/m² idi (92). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. D vitamini düzeyi yeterli grubun VKİ ortalaması $27,53$ kg/m² iken, D vitamini eksikliği olan grupta VKİ ortalaması $31,23$ kg/m². D vitamini eksikliği olan grupta VKİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p: 0,025).

Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, PTH' un sadece kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerine değil, aynı zamanda KV sistem

üzerine de bir takım etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Artmış PTH seviyelerinin, RAS ve vasküler tonus üzerine etkileri vardır (93). Serum PTH seviyeleri ile, serum D vitamini düzeyleri birbiriyle ters orantılıdır.

Snijder ve arkadaşları 65 yaş ve üzeri toplam 453 katılımcıda D vitamini ve PTH arasındaki ilişkiyi inceledi. Sonuçları etkileyebilecek faktörleri ekarte ettikten sonra düşük D vitamini seviyelerinin artmış PTH seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösterdiler (94). Yine Snijder ve arkadaşları 65 yaş üzeri toplam 1205 katılımcı ile yaptığı çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği ve artmış PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuştur (p: 0,03). Ancak serum D vitamini düzeyleri ile ne diyastolik (p: 0,98) ne de sistolik (p: 0,11) kan basıncı arasında bir ilişki saptamamışlardır (95). Bunun muhtemel sebebi, D vitamini seviyesinin, katılımcı popülasyonunda yüksek seviyede olmasıdır.

Chan ve arkadaşları 65 yaş üzeri toplam 939 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışmada, artan serum PTH düzeylerinin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını artırdığını tespit ettiler. Ancak D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptamadılar. Ancak onların hasta popülasyonunda D vitamini eksikliği olan hasta sayısı azdı. Bu nedenle D vitamini ile kan basıncı arasındaki ters ilişkiyi saptayamamış olabilirler. (96). Witham ve arkadaşları miyokard infarktüsü öyküsü olan (üzerinden en az 6 hafta geçmiş) 39 hasta ve 36 plasebo içeren çift kör, randomize kontrollü bir çalışma dizayn ettiler. Miyokard infarktüsü olan gruba D vitamini takviyesi verdiler. 2. ve 6. Haftada kan basıncı, PTH ve D vitamini düzeyini ölçtüler. D vitamini takviyesi alan grupta anlamlı derecede D vitamini düzeyinin yükselmesine ve PTH seviyesinin düşmesine rağmen ne sistolik (p: 0,73) ne de diyastolik (p: 0,23) kan basıncı düzeylerinde plaseboya göre anlamlı değişiklik olmadı (97). Bunun sebebi D vitamini takviyesi ile istenilen biyolojik etkiyi ortaya koyacak optimal D vitamini seviyelerine ulaşılamamış olması olabilir. Ayrıca seçilen hasta grubunun vasküler hastalığa sahip olması da yine D vitaminin etkisinin ortaya çıkmasına engel olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda literatürle tutarlılık göstermektedir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda azalan D vitamini düzeyi ile artan PTH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,036) ancak PTH düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Bunun sebebi maksimum PTH baskılanması için optimal D vitamini düzeyinin geniş bir aralıkta olması (9-38 ng/ml) gerekliliği olabilir (98). Bizim çalışmamızda PTH' un daha düşük saptandığı D vitamini yeterli grupta dahi ortalama D vitamini düzeyi $29,38 \pm 10,63$ ng/ml seviyelerindeydi.

D vitamini ve metabolitlerinin doku koruyucu ve antihipertansif özellikleri artan bir şekilde 1,25-dihidroksivitamin D' nin böbrekte renin sentezini inhibisyonuna atfedilmektedir. Tomaschitz ve ark. koroner angiografi için başvuran büyük bir kohort grupta 25-hidroksivitamin D, 1,25-dihidroksivitamin D ve renin-angiotensin sistemi arasındaki ilişkiyi belgelemeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya alınan 3296 deneğin 25-hidroksivitamin D düzeyi 15,6 (10,1-23) mikrokogram/L, 1,25-dihidroksivitamin D 33.2 (25.2-42.9) pg/ml, plasma renin konsantrasyonu 11.4(6.0-25.6)pg/ml, AT-II 20.0 (12.0-35) ng/L olarak ölçüldü ve bu çalışmanın analizinde azalan 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri ile birlikte artmış plazma renin konsantrasyonları izlendi. Ayrıca, azalan 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri ile birlikte belirgin şekilde artan AT-II düzeyleri gözlemlendi. Multivaryasyonlu regresyon analizinde 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D, plasma renin ve AT-II konsantrasyonlarının bağımsız belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Bu, 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D değerlerinin, RAS dolaşımının bağımsız belirleyicisi olduğunu ortaya koyan insanlardaki ilk çalışmadır (9). Bu çalışmanın popülasyonunun ileri yaşta olması ve sadece beyaz ırktan oluşması dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca RAAS ölçümleri yapılan hastalara sodyum kısıtlı diyet verilmesi gerekmektedir ve çeşitli antihipertansif ilaçlar D vitamini ve RAAS arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir.

Düşük 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri, PRC' nu artırarak, intraglomerular basınç artışına ve sempatik aktiviyete yol açabilir. Sonuçta kan basıncı artarak ileride gelişebilecek KV hastalıklara zemin oluşturur (9, 99). Li ve arkadaşlarının yaptığı, Vitamin D reseptörü (VDR-/-) olmayan fareler, normal farelerle kıyasladığında, renin mRNA transkripsiyonunun belirgin düzeyde artmış olduğunu gösteren çalışma D vitamini ve RAS arasındaki ilişki açısından dönüm noktası olmuştur (100).

Freundlich ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bir D vitamini analogu olan parikalsitrol verildikten sonra, renin (prorenin) reseptör sayısının % 50' ye kadar azaldığını göstermişlerdir. Sistolik kan basıncı ve vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinde azalmanın bir sonucu olarak böbrek hasarındaki gerileme de yine bu çalışmanın sonuçları arasındaydı (101). Resnick ve ark. Normal kan basıncına sahip 10 ve yüksek kan basıncına sahip 51 katılımcıda, D vitamini ve PTH ile plazma renin aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceledi. D vitamini eksikliği olan grupta PRA yüksekken, D vitamini normal olan grupta PRA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. İlginç olan bu ilişki hem normal kan basıncına hem de yüksek kan basıncına sahip grupta gösterildi (p: 0.008) (102).

Kimura ve arkadaşlarının daha önce yayınladığı bir vaka takdiminde, yüksek PRA' e sahip 42 yaşındaki pseudohiperparatiroidisi olan bir hastaya 1,25-dihidroksivitamin D takviyesi yapıldı. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı takibi sonrası normale gelen serum kalsiyum ve PRA ile birlikte 145/96 mm Hg olan sistemik kan basıncı değerlerinin 128/85 mm Hg a düştüğünü gösterdiler (103).

Mheid ve ark. D vitamini düzeyi ile damar sertliği ve disfonksiyonu arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için 554 sağlıklı katılımcıda D vitamini düzeyini ölçtüler. Çalışmanın sonucunda, %47' sinde D vitamini yetersizliği tespit ettiler. D vitamini yetersizliği olanların çoğu kadın, Afrikalı Amerikalılardan oluşmaktaydı ve VKİ daha fazlaydı. Tüm faktörler düzeltildikten sonra D vitamini yetersizliği olan grupta arteriyel sertlik indeksi ve ortalama arteriyel basınç $4,6 \pm 2,3$ mm Hg anlamlı derecede daha yüksekti (p: 0,02) (104). Bu anlamlı sonuçlara bu çalışmanın sağlıklı popülasyonda yapılması ve yaş ortalamasının diğer çalışmalara nazaran nispeten düşük olması (47 ± 13 yıl) neden olmuş olabilir.

Laboratuvar çalışmaları da 1,25-dihidroksivitamin D'nin renin ekspresyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu suprese ettiğini göstermiştir. Klinik çalışmalar D vitamini sentezi, UV radyasyon ve kan basıncı arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir. Forman ve arkadaşları 25-hidroksivitamin D ile hipertansiyon riski arasındaki bağımsız ilişkiyi göstermek için prospektif bir çalışma dizayn ettiler. İki prospektif kohort grup olan çalışmada, Health Professionals' Follow-Up çalışmasından 613 erkek ve Nurses' Health çalışmasından 1198 kadında 25-hidroksivitamin D düzeyini ölçtüler. 4 yıl takip sonunda D vitamini düzeyi 15 ng/ml nin altında olan grup ile 30 ng/ml olan grup kıyaslandığında erkeklerde 6.13 kat, kadınlarda 2,67 kat rölatif risk artışı tespit ettiler. Plazma 25-hidroksivitamin D düzeyinin açıkça hipertansiyon sıklığındaki artışla ilişkili buldular (105).

Forman ve arkadaşları yaptıkları 209.313 katılımcılı bir başka kohort çalışmada ise 8 yıllık takip sonunda D vitamini takviyesi (her gün ≥ 1600 IU) ile hipertansiyon risk azalması arasında ilişki bulamadılar. Ancak çalışmada bazı eksiklikler vardı örneğin hastaların kan basıncı değerleri çalışma için yeniden ölçülmemiştir, sağlık uzmanlarının beyanına göre kaydedilmişti ve takip süresince D vitamini takviyesi almayan grup yanlış sınıflamaya maruz kalmış olabilir (106).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. D vitamini düzeyi azaldıkça plazma renin konsantrasyonunda artış izlendi (Tablo 15). D vitamini düzeyi ile renin

düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki bulundu, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: -0,142, p: 0,227). Bu ilişki hasta sayımızın yetersiz olduğundan dolayı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Yine de D vitamini düzeyinin en düşük olduğu grupta, en yüksek plazma renin konsantrasyonlarını elde ettik. Yine bizim hasta popülasyonumuzu oluşturan grubun hepsi en az bir RAS blokeri kullanmaktaydı. RAS blokerleri, beta blokerler ve diüretikler gibi birçok antihipertansifler renin düzeyini etkilerler. RAS blokerleri ise renin düzeyini sıklıkla artırır. Üç grup arasındaki farklılığı etkileyen bir diğer faktör ise hastaların tamamının ADEİ veya ARB kullanmalarıydı. Bu ise genel olarak renin seviyesini artırmış olabilir. Ancak hastaların antihipertansif medikasyona ara vermek etik olmayacağı için aradaki farklılığı en aza indirmek amacıyla her üç grubunda aynı tür (ADEİ/ARB) medikasyon almasına dikkat ettik (p: 0,180) . Yine beklenen farkın elde edememiş olmamızın bir diğer sebebi bir RAS belirteci olan PRC seviyelerini ölçmeden önce hastalara standart sodyum diyeti verilmemiş olmasıdır. RAS belirteçleri ve kan basıncının D vitamini düzeyi ile ilişkisini inceleyen birçok çalışmada da hastalar antihipertansif tedavilerine devam etmiştir.

Yine eksiklik, yetersizlik ve normal olan her üç D vitamini düzeyinde de 24 saatlik ambulatuar kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulamadık (Tablo 16). D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında bir ilişki olmamasının birkaç olası açıklaması olabilir. İlki bu çalışmanın kesitsel bir çalışma olmasıdır. İkinci neden tüm hastaların başvuru anından önce antihipertansif tedavi altında olması, 3. basamak referans hastanesinde düzenli olarak takip ediliyor olması olabilir. Ayrıca hasta sayımız bu farkı ortaya çıkarmak için yine yetersiz kalmış olabilir. D vitamini yeterli olarak kabul ettiğimiz grubun serum D vitamini düzeyi ortalaması $29,38 \pm 10,63$ ng/ml idi. Bazı çalışmalar, D vitamininin diğer potansiyel yararları ve toksite potansiyelinin düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda 25(OH)D vitamini düzeyi 25-30ng/ml nin altında ise tedavi edilmesini önermektedir (107). Optimal D vitamini ile ilgili önceki varsayımlar özetlendiğinde kalsitrol düzeyi yaklaşık olarak 30 ng/ml' nin üzerinde olduğunda yeterli olmaktadır (108). Belki de bu farkı ortaya koymak için daha yüksek D vitamini düzeyleri gerekmektedir. Gelecekteki gözlemsel ve randomize klinik çalışmaların verileri 25(OH)D' nin optimal aralığını daha iyi karakterize edebilmek için önem taşımaktadır.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından bir diğeri ise D vitamini eksikliği olan grupta, D vitamini normal olan grupta kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p: 0,032) daha yüksek sol ventrikül kütle indeksi ortalaması elde ettik (Tablo 17). D vitamini gruplarını sol ventrikül geometrisine göre sınıflandırdığımızda ise D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan grupta konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

yüksek olduğunu gördük (p: 0.016) (Tablo 18). Konsantrik hipertrofisi olan hastaların %91,6 (n: 22 hasta)' da D vitamini düzeyi < 20 ng/ml iken, sadece % 8.4 (n: 2 hasta)' ünde D vitamini seviyesi > 20 ng/ml idi.

Kardiyak hipertrofi, sol ventrikül miyositlerinde büyüme ile karakterize, arteriyel hipertansiyonun sık görülen ve ölümcül bir komplikasyonudur. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kan basıncı, damar içi hacim ve elektrolit homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. RAS' ın endokrin eylemi dışında, parakrin işlevi olduğunu düşündüren, kalp, böbrek ve beyin gibi iç birçok organda fonksiyonu keşfedilmiştir (109). Son zamanlarda kardiyak hipertrofinin gelişiminde otokrin-parakrin bir rol oynadığını düşündüren RAS' ın bazı bileşenlerinin hipertansif fare modellerinde yüksek olduğu bildirilmiştir (110). Xiang ve ark. Daha önce D vitamini reseptörü olmayan [VDR(-/-)] farelerde, renin ekspresyonu, AT-II, aldosteron, kalp ağırlığı/vücut ağırlığının artışı ile birlikte kan basıncının yükseldiğini gösterdiler (111). VDR(-/-) farelerde kalp/vücut ağırlığı oranı normal farelere göre daha yüksekti. Bu da mutant farelerdeki kardiyak hipertrofiyi göstermektedir. Ayrıca kardiyak hipertrofi VDR (-/-) farelerde, kalp renin seviyelerinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir.

D vitamini reseptörü (VDR) kardiyak doku da dahil olmak üzere, geniş bir doku dağılımına sahiptir ve kalsiyum ve fosfor homeostazisi üzerindeki etkilerinin ötesinde önemli rollere sahiptir (112). D vitamininin, dokudaki etkilerine VDR aracılık eder. Bunlar immünite, hücre proliferasyonu ve nöroprotektif etkilerdir. D vitamininin ayrıca kalp dokusunun büyüme ve gelişimi üzerinde pek çok etkisi vardır. Walter ve ark. D vitamininin hücre proliferasyonu ve protein sentezini de içeren, kardiyak kontraktilede de rol aldığını gösterdiler (113). O'Connell ve ark. ise 1,25-dihidroksivitamin D' nin hücre proliferasyonunu ve miyosit hücre kültüründeki c-myc düzeyini azalttığını gösterdiler (114). Li ve ark. da son zamanlarda VDR(-/-) farelerde D vitamininin RAS üzerine etkilerini gösterdiler. Üstelik renin sekresyonunu ve AT-II seviyelerinin artışı ile birlikte gözlenen kan basıncındaki ve kalp kitlesindeki artış, serum kalsiyum düzeyinin normalleştirilmesine rağmen devam etti (115).

D vitamininin hayvan çalışmalarındaki kalp kası ve kan basıncı üzerine olan etkisinden yukarıda bahsedilmiştir. Witham ve ark. geleneksel antihipertansif tedavi alan dirençli hipertansiyonlu toplam 64 esansiyel hipertansiyonlu hastanın yarısına yüksek doz D vitamini takviyesi vererek kan basıncını ve sol ventrikül hipertrofisini azaltıp azaltmayacağına baktılar (116). Bu çalışma iki paralel gruptan oluşan, çift kör, plesebo kontrollü randomize bir çalışmaydı. Hastaların her biri en

az 3 antihipertansif kullanıyor ve ofis kan basıncı > 140/90 dı. 6. ayda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ve LVMI ölçüldü. Yüksek doz D vitamini alan grup ile plasebo arasında ne sistolik (P: 0.33) ne de diyastolik (P: 0.29) kan basıncı değerleri açısından anlamlı farkı yoktu. LVMI de gerileme izlenmedi. Yani 6 aylık tedavinin sonunda dirençli hipertansiyonu olan hastalarda LVMI de ve KB değerlerinde azalma görülmedi.

Pandit ve ark. 679' u kadın toplam 1011 hastada, D vitamini eksikliğinin LV diyastolik disfonksiyonla ilişkili olup olmadığını araştıran retrospektif bir çalışma yaptılar. Tüm diyastolik disfonksiyon parametrelerinde (sol atriyal hacim, E/e', e' velositesi, deselerasyon zamanı) ≤ 20 ng/mL ve > 20 ng/mL D vitamini düzeylerine sahip iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak yaş, hipertansiyon gibi faktörler düzeltildikten sonra LVMI ve LV septum kalınlığını D vitamini ≤ 20 ng/mL olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit ettiler (p: 0, 049). Bu sonuç D vitamini düzeyinin, LV remodellingi üzerinde rolü olduğunu düşündürmektedir (117). Ancak bu çalışma popülasyonun birçoğu DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi durumlarından en az birine sahipti. DM ve HT nun, sol ventrikül ve sol atriyumun her ikisinde de büyümeye sebep olduğu bilinmektedir. Ancak her iki grupta da hipertansiyonu olan hasta oranında istatistiksel olarak fark yoktu (p: 0,11). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması sonucunda ABD de yaşayanların yarısının tanı almış veya almamış bu hastalıklardan en az birine sahip olduğu düşünülürse, bu popülasyonun dışlanması sonuçları genelleştirmeye engel olabilirdi. Daha önceki kohort çalışmaları da bu hastaları dışlamamıştır (87,92).

Yakın zamanda, Hoorn çalışması 8 yıllık takipte, sol atriyum volüm indeksi ile (LAVI) D vitamini düzeyleri arasında ilişki olmadığını prospektif bir şekilde gösterdi. Bir diğer sonuç ise en düşük D vitamini düzeyine sahip olan grup, en yüksek LVMI' ne sahipti (118). Bu grubun KVH öyküsü yoktu ancak böbrek fonksiyu azalmış hastalardı (GFR < 77.5 ml/min/1.73m²). Ayrıca bu ilişki PTH düzeyleri ile ilişkili gibi görünmektedir.

D vitamini düzeyi ve ekokardiyografik ölçümler arasındaki ilişki kapsamlı olarak incelenmemiştir. Daha önce yapılan sınırlı sayıda çalışmaları sonuçları farklıdır. Bunlardan bazıları ilişki bulurken bazıları bulamamıştır. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan grupta, PTH düzeyleri de anlamlı derecede yüksekti. Daha önceki çalışmaların doğrultusunda, PTH, LVMI ve D vitamininin bir mediyatörü olabileceğini düşünüyoruz (118). Ancak biz hastaların GFR sini ölçmedik. Bizim çalışmamızda hastaların bilinen kronik böbrek yetmezliği yoktu,

bazal kreatinin ve BUN değerleri normaldi. O nedenle bizdeki yüksek PTH seviyelerine kronik böbrek yetmezliğinin sebep olma olasılığı düşük gibi görünmektedir.

Hipertansiyon, arterlerin endotelyal fonksiyonunda değişikliklerle ilişkilidir. Non-dipper sirkadian paterne sahip hastalarda, dipper paterne sahip hastalara nazaran kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyon riski daha yüksektir (119). Daha önce de bahsedildiği gibi D vitamini eksikliği RAS' ı aktive etmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği ve non-dipper hipertansiyon arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatleri (21:00-06:00) arasındaki ortalama kan basıncı farkının % 10' dan az olması olarak tanımlandığında; bizim çalışmamızda non-dipper grupta serum D vitamini düzeyi ortalaması 11,99±11 ng/ml iken, dipper grupta ise 17,96±9,51 ng/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,020). Dipper ve non-dipper grupların LVMI lmleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p: 0,01). Non- dipper grupta LVMI 110,36±25,69 kg/m² iken, dipper grupta 97,13±20,39 kg/m² idi. Plazma renin konsantrasyonları arasında ise fark yoktu (p: 0,851).

Demir ve ark. dipper ve non-dipper hipertansif hastalarda D vitamini düzeyini karşılaştırdılar. 50 si dipper olmak üzere toplam 80 esansiyel hipertansiyonlu hastadan oluşan çalışmada, tüm hastalara transtorasik EKO ve 24 saatlik kan basıncı monitrasyonu yapıldı ve D vitamini ile PTH düzeyi test edildi. Dipper hipertansiyonlu hastalardaki serum D vitamini ve PTH düzeyleri non-dipper hipertansiyonlu hastalardakinden anlamlı derecede daha yüksekti (p: 0,001 ve p < 0,001). Sol ventrikül kütle indeksi ise dipper grupta anlamlı olarak daha düşüktü (p < 0 .001). Diğer EKO bulguları ise benzerdi. Bu alışma, D vitamini eksikliğinin, kan basıncı ile korelasyonunu ve non-dipper hipertansiyonla ilişkili olabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır (120).

D vitamini düzeyi ve sirkadiyen kan basıncı arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Ancak bir çok çalışma non-dipper hipertansiflerin aterosklerotik olay ve hedef organ hasarı açısından, dipper hipertansiflere kıyasla yüksek risk taşıdığını göstermiştir (121, 122). Yine non-dipper durumun istenmeyen kardiyak remodeling ve disfonksiyon ile ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Seo ve ark. antihipertansif tedavi altındaki non-dipper hastaların kardiyak remodeling ve disfonksiyon ile ilişkili olabileceği hipotezini kurdular (122). En az bir yıldır antihipertansif tedavi alan 30-80 yaş arasında toplam 150 ayaktan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar dipper (n: 94) ve non-dipper (n: 56) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara transtorasik eko yapıldı; sol atriyum volüm indeksi

(LAVİ), sol ventrikül kütle indeksi (LVMI), LV sistolik ve diyastolik parametreler ölçüldü. Non-dipper grupta, dipper gruba göre E/E', LAVİ ve LVMI anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdiler. Ayrıca LV sistolik strain ve strain oranları dipper grupta daha yüksekti. Bu çalışma, medikal tedavi altındaki hipertansif hastalarda non-dipper durumun, istenmeyen kardiyak remodeling ve LV disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda D vitamini eksikliğinin non-dipper hipertansiyonla ilişkili olabileceğini, hipertansiyonla ilişkili istenmeyen kardiyak olay riskini tahmin etmede ise D vitamini ölçümünün kullanılabileceği sonucunu çıkarabiliriz. Bu bulgunun uzun vadeli prognostik önemini göstermek için ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Randomize kontrollü çalışmaların çoğunda, D vitamini eksikliği ile KVH riski ve ölüm arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların ışığında, D vitamini eksikliği olan bireylerde, D vitamini takviyesiyle kardiyovasküler hastalıklardan korunulabileceği düşünülebilir.

Kong ve ark. D vitamini analogları olan dokserkalsiferol ve parikalsitrol ile losartanın sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan terapötik etkilerini incelediler (123). Kendiliğinden hipertansif yaşlı erkek fareleri 1 ay boyunca losartan, dokserkalsiferol ve parikalsitrol ile ayrı ayrı ve 2 ay boyunca losartan ve parikalsitrol veya losartan ve dokserkalsiferol kombinasyonu ile tedavi ettiler. Losartan kullanan farelerde kan basıncı düşerken, D vitamini analogu kullanan farelerin kan basıncında değişiklik olmadı. Ancak losartan, dokserkalsiferol ve parikalsitrol monoterapisi ve kombinasyon tedavisi alan gruptan %65 ile 80 arasında sol ventrikül duvar kalınlığında gerileme olduğunu gösterdiler. Renal ve kardiyak renin ekspresyonu losartanla tedavi edilen grupta anlamlı derecede artmıştı ancak kombinasyon tedavisi alanlarda normale yakındı. Bu bilgiler D vitamini analoglarının renal ve kardiyak renin supresyonu ile etkili antihipertrofik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. D vitamini analoglarının losartan ile kombinasyonu ise kompensatuvar renin artışını baskıladığı için çok daha etkili terapötik etkiye sahiptir.

D vitamini takviyesi ve kardiyovasküler hastalık riski açısından yapılan en geniş randomize kontrollü çalışma olan Women' s Health Initiative (WHI) çalışmasında, yaşları 50 ile 79 arasında değişen toplam 36,282 menopoz sonrası kadınların dahil edildiği çalışmada günlük 500mg kalsiyum ile günde 2 kez 200 IU D vitamini alan grup ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yedi yıllık takip boyunca akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, kalp yetersizliği nedeniyle

hastaneye yatış ya da kardiyovasküler ölüm riskinde değişiklik olmadı (124). Bu çalışmanın sonuçlarının etkisiz olması şu şekilde açıklanmıştır; çalışmada kullanılan D vitamini dozunun yetersiz olabileceği, devam edilen hormon replasman tedavisi, katılımcıların ilacı kullanmaya yeterli özeni göstermemesi ve çalışmanın dizaynının D vitamini KVH hastalıkları üzerine değil de kemik kırıkları üzerinde etkilerinin incelenmesi gibi sebepler çalışmanın sonucunu etkilemiş olabileceğidir.

Bizim çalışmamızda D vitamini yeterli (> 20 ng/ml) olan grupta renin seviyelerini, D vitamini yetersizliği ve eksikliği (< 20 ng/ml) olan gruba kıyasla düşük saptamamıza rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p: 0,217). Mevcut RAS inhibitörlerinin en önemli dezavantajı, etkin RAS inhibisyonunu azaltan kompansatuvar renin yüksekliğidir. Mevcut çalışmalar, D vitamini protektif etkisini D vitamini renin transkripsiyonunu baskılayarak yaptığını göstermiştir. Bir çalışmada AT-1 reseptör blokerlerinin D vitamini ile kombinasyonunun, kompansatuvar renin inhibisyonunu inhibe ettiği ve daha etkin bir RAS inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir (125).

Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar bir RAS blokeri (ACEİ/ARB) kullanmaktaydı. ACE-i ve ARB kullanan kişilerde plazma renin konsantrasyonunun artması beklenen bir bulgudur. Renin yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte, renin sentezinden son organa giden yolağı kesen ve belirgin risk azalması sağlayan ACE-i ve ARB'lerin kullanıldığı durumda bu riskin devam edip etmeyeceği tartışma konusudur. Çünkü Reninin renin reseptörüne bağlanması mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK) ve ekstraselüler sinyalle regüle olan kinazları (ERK 1–2) aktive eder (126). Bu hücrel sinyal yolları dokuda fibroz ve hücrelerde hipertrofiyi artırabilir. Bu sinyal sisteminin AT-II den bağımsız olması önem taşımaktadır. Katalitik aktivitedeki bu artışın birçok organ hasarından sorumlu olduğu ve bu nedenle renin inhibisyonu sayesinde ek bir koruma elde edilebileceği savunulmaktadır. Yine de bu verilerle RAS kullanan her üç D vitamini grubu arasında anlamlı fark olmasa da D vitamini eksikliği olan grupta en yüksek plazma renin konsantrasyonu elde edilmiştir. Demir ve arkadaşları hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin II seviyesinin, CRP ve bir kognitif fonksiyon belirteci olan bdnf üzerine etkisini araştıran çalışmada RAS blokeri kullananlarda kullanmayanlara göre plazma renin aktivitesini (p < 0.01) ve bir KV risk belirleyicisi olan hs-CRP (p < 0.01) düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdiler (127).

Çalışmamızın olumlu yönleri şu şekilde özetlenebilir: Çalışmaya alınan tüm katılımcıların sadece esansiyel hipertansiyon tanısı olmasına ek olarak ekokardiyografi ve laboratuvar sonuçlarını etkileyebilecek diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, orta-ciddi kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbiditeleri yoktu. Oysa, diğer birçok çalışmada EKO ve

laboratuvar sonuçlarını etkileyecek çeşitli ek hastalıklara sahip katılımcılar da dahil edilmiştir. Yine bizim çalışmamızda ilaçların RAS sistemi parametreleri üzerine etkisini en aza indirmek için hastaların hepsi aynı tür medikasyon almaktaydı. Tüm hastaların kan basınçlarının, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile ölçülmesi ile tek ölçümde doğabilecek yanlış sınıflandırmanın önüne geçmiş olduk. Yine 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile hastaları dipper ve non-dipper hipertansifler olarak iki gruba ayırarak D vitamini ve renin düzeyleri ile ilişkisini inceleyebilmiş olduk. Sirkadiyen kan basıncı ritmi ile D vitamini ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Öte yandan, çalışmamızda bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. Birincisi, çalışmamızdaki katılımcı sayısının düşük olmasıdır. Bu, D vitamini düzeyi ile plazma renin ve PTH düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını engellemiş olabilir. İkincisi Gruplar arasındaki VKİ ortalamasının farklı olması, ve üçüncü olarak da plazma renin konsantrasyonunun bir çok faktörden etkilenmesidir. Ayrıca plazma renin aktivitesini ölçmek RAS aktivitesi hakkında daha doğru bilgi verir. Biz yine de bir çok faktörden etkilenen plazma renin konsantrasyonu veya plazma renin aktivitesi yerine renin reseptörünün transkripsiyonundaki değişiklikleri ölçebildik. En doğru plazma renin konsantrasyonunu elde etmek için antihipertansif medikasyonların tamamı örnek alımından en az 1 hafta önce kesilmeliydi ve bir gün süreyle sodyum kısıtlı diyet vermek gerekirdi. Dördüncüsü olguların kaç yıldır hipertansiyon tanısı olup olmadığı bilinmemektedir ve elde ekokardiyografik verilerin bununla ilgisi olabilir. Ve sonuncusu, D vitamini düzeyi ile kan basıncı değerlerini incelerken, sadece toplam ortalama, gündüz ortalama, gece ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarını dikkate aldık. Bu nedenle araştırma grubuna katılan hastaların kardiyovasküler olay ve hedef organ hasarı riskini artıran kan basıncı değişkenliği ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi gösterememiş olabiliriz.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği hipertansiyon riskini artırabilir ve D vitamini takviyesi kardiyovasküler sistem için faydalı olabilir. Bulgularımız D vitamini yetersizliği olan kişilerde kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde D vitamini tedavisinin etkisini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ivme kazandıracaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

- 1) Çalışmaya alınan esansiyel hipertansiyonlu katılımcıların, % 39,2' sinde D vitamini eksikliği, % 35,1' inde D vitamini yetersizliği ve sadece %25,7' sinde D vitamininin yeterli olduğunu saptadık.
- 2) Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda azalan D vitamini düzeyi ile artan PTH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,041) ancak PTH düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu.
- 3) D vitamini düzeyi yeterli grubun VKİ ortalaması 27,53 kg/m² iken, D vitamini eksikliği olan grupta VKİ ortalaması 31,23 kg/m². D vitamini eksikliği olan grupta VKİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık (p: 0,025).
- 4) D vitamini eksikliğinin kadınlarda daha sık olduğunu saptadık. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik (p: 0,006).
- 5) Çalışmamızda D vitamini yeterli olan grupta renin seviyelerini, D vitamini yetersizliği ve eksikliği olan gruba kıyasla düşük saptamamıza rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p: 0,217). D vitamini düzeyi ile renin düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki bulundu, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (r: -0,142, p: 0,227).
- 6) Çalışmamızda, D vitamini seviyesi ile yaş ortalaması arasında anlamlı fark saptamadık (0,475).
- 7) Çalışmamızda, eksiklik, yetersizlik ve normal olan her üç D vitamini grubu arasında 24 saatlik ambulatuar kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulamadık.
- 8) D vitamini eksikliği olan grupta, D vitamini normal olan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek sol ventrikül kütle indeksi ortalaması elde ettik (p: 0,01).
- 9) D vitamini gruplarını sol ventrikül geometrisine göre sınıflandırdığımızda ise D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan grupta konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gördük (p: 0.016).
- 10) Çalışmamızda non-dipper grupta serum D vitamini düzeyi ortalaması dipper gruba göre daha düşüktü. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık (p: 0,020).

11) Dipper ve non-dipper grupların, LVMI ölçümleri arasında da non-dipper grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p: 0,010).

12) Dipper ve non-dipper grupların, plazma renin konsantrasyonları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,851).

7. KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC report. JAMA. 2003;289 (19): 2560-2572.
2. Göçgeldi E, Babayiğit MA, Hassoy H, Açıklı CH, Taşçı İ , Ceylan S. Hipertansiyon tanısı almış hastaların algıladıkları yaşam kalitesi düzeyinin ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2008; 50: 172-179.
3. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 533-41.
4. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. J Hypertens 2005; 23(10):1817-1823.
5. Li YC, Qiao G, Uskoković M, Xiang W, Zheng W, Kong J Vitamin D: A negative Endocrine Regulator of the Renin-angiotensin system and Blood Pressure. The journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2004; 89-90: 387-392.
6. August P, Initial treatment of hypertension, N. Engl. J. Med. 2003; 348: 610–617.
7. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R, Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion, Physiol. Rev. 1990;70: 1067–1116.
8. Pimenta E, Calhaun DA, Oparil S Etiology and Pathogenesis of Systemic Hypertension. In Cardiology. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ(eds). Mosby 2010(Third Ed): 511-522.
9. Esler M, Julius S, Zweifler A, Randall O, Harburg E, Gardiner H, DeQuatro V. Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? N. Engl. J. Med.1977; 296: 405-411.
10. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C. Independent association between 1.25 dihydroxyvitamin d, 25-hydroxyvitamin d and the renin-angiotensin system, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinica Chimica Acta 2011; 411: 1354-1360.
11. 5th Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of The Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment Of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.

12. Guidelines Subcommittee of The World Health Organization. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159–2219.
14. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA* 2013 doi:10.1001/jama.2013.284427
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
16. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Dericü Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-1823.
17. Kannel WB, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. *JAMA* 1996; 276:1269-1278.
18. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A: High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991;17(1):22-27.
19. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. (Çev. Ed. Kozan Ö.) *Hurst s The Heart. Hipertansiyonun epidemiyolojisi*. Ogedegbe G, Pickering TG, Ankara: Güneş Kitabevi, 2014:1533-48.
20. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. (Çev. Ed. Kozan Ö.) *Hurst s The Heart. Hipertansiyonun patofizyolojisi*. Hall JH, Granger JP, Daniel WJ, Ankara: Güneş Kitabevi, 2014:1549-84.
21. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part 1. Definition and etiology. *Circulation*. 2000;101:329-335.
22. Keleş İ. Güncel hipertansiyon. *Hipertansiyonun patofizyolojisi*. Keleş İ, İstanbul: Akademi yayınevi, 2013;1-6.
23. Wang TJ, Vasan RS, Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112(11):1651-1662.

24. Uzu T, Fuji T, Nishimura M et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35.
25. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H, Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1996;26:783-9.
26. Haffner SM, ferrannini E, Hazuda HP, ve ark. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertens* 1992;20:38-45.
27. Krum H, Gilbert RE, Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens*. 2007; 25:25-35.
28. Cinli Hİ, Esansiyel hipertansiyon hastalarında kan basıncı değişkenliği ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki (Tıpta uzmanlık tezi). Manisa. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
29. Kaplan NM, Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Clinical hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:47-108
30. Weber MA. Angiotensin 2 receptor antagonist in the treatment of hypertension. *Cardiol Rev* 1997; 5: 72-80
31. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant rennin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens*.1988; 6: 763-77.
32. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995; 333: 356-6
33. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 57-63.
34. Dyer AR, Elliot P, Shipley M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Finding for tehe 10,079 persons in the INTERSALT Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:589-96
35. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22,090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPICNorfolk) study. *J. Hypertens* 2004;22:2067-74
36. Hall JE. The kidney, hiypertension and obesity, *Hypertension*. 2003;41:625-633
37. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo JJ. Obesity hypertension: role of leptin and sypathetic nervous system. *Am j.Hypertens*.2001;14(suppl):103s-115s.

38. Guyton AC. Arterial pressure and hypertension. In: *Circulatory Physiology II*. Philadelphia: WB Saunders 1980;1-564.
39. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002;40:117-123
40. Longini IM, Higgins MW, Minton PC, et al. Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure and body mass index. *Hypertension*. 2002;40:7-12.
41. Kruskal J, Xiong M, Ferrel R, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1379-83
42. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. (Çev. Ed. Kozan Ö.) *Hurst's The Heart. Hipertansiyonun tanı ve tedavisi*. Atkins GB, Rahman M, Wright JT. Ankara: Güneş Kitabevi, 2014:1585-1605.
43. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G et al. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821–848.
44. Sega R, Fachetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111: 1777-83
45. Keleş İ. Güncel hipertansiyon. Kan basıncı ölçümü ve ölçüm metodları. Omar TB, Mutlu H. İstanbul: Akademi yayınevi, 2013;1-6
46. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31(2): 712-718
47. Hall WD. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises. *Cardiol Clin*. 2002;20(2):281-289.
48. Mancia G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment Of High Blood Pressure.
50. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney, and brain as target organs in hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2003; 28: 156-93.

51. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(33): 16-25.
52. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 1995; 92: 2764-84.
53. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. Circulation 1999, 100(4):354-360.
54. Keleş İ. Güncel hipertansiyon. Hipertansiyonun tanı ve sınıflaması. Keleş İ, İstanbul: Akadami yayınevi, 2013;13-18.
55. Keleş İ. Güncel hipertansiyon. Hipertansiyonun tedavisinde genel prensipler. Keleş İ, İstanbul: Akadami yayınevi, 2013;35-38.
56. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 (internet). London: Royal Collage of Physicians (UK): 2011 Aug. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274>
57. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, et al; Canadian Hypertension Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assesment of risk, and therapy. Can J Cardiol. 2012;28(3):270-87.
58. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA 2002; 287: 883-9.
59. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2003; 308: 698-705.
60. Keleş İ. Güncel hipertansiyon. Antihipertansif ilaçlar. Karadağ N, İstanbul: Akadami yayınevi, 2013;49-56.
61. Lamberg-Allardt, C, Karkkainen, M, Seppanen, R, Bistrom, H. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and secondary hyperparathyroidism in middle-aged white strict vegetarians. Am J Clin Nutr 1993; 58: 684.
62. Holick, M.F., Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem, 2003. 88(2): p. 296-307.
63. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Eighth Edition 2007;288-95.

64. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both N Engl J Med 1992; 326:1213
65. Molina PE. Endocrine Physiology (Lange Physiology Series), 2nd Edition 2006, 107-109
66. Özkan B, Döneray H. D vitamini iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119.
67. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. Greenspan's Temel ve klinik Endokrinoloji (Çeviri editörü: Arslan M.). 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:281-345.
68. Janssen, HC, Samson M, and Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. Am J Clin Nutr 2002;75(4):611-5.
69. Holick, M.F. Evolution and function of vitamin D. Recent Results Cancer Res, 2003;164: 3-28.
70. Ersöz B, Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmén EY, eds. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık, 2002:467-472.
71. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. Cellular Immunology 2012; 279:160-166
72. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-hydroxyvitamin D 3 -24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Arch Biochem Biophys, epub Nov 12, 2011
73. Holick MF. Vitamin D deficiency N Engl J Med 2007;357:266 – 81.
74. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:142-147.
75. Jones G, Prosser DE. Chapter 3: The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1 α -hydroxylases). In: Feldman D, Pike W, Adams J, editors "Vitamin D "3rd Edition. San Diego: Elsevier, 2011. pp. 23 – 42
76. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehme BO. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinica Chimica Acta 411.2010;1354–1360.
77. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. 8 J Cell Biochem 2003; 88(2): 327–331.

78. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813-8.
79. Li YC, Qiao GL, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. 3 Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90(1–5): 387–392.
80. Vaidya A, Williams JS. The Relationship Between Vitamin D And The Renin Angiotensin System. In *The Pathophysiology Of Hypertension, Kidney Disease, And Diabetes. Metabolism*. 2012; 61:450-458
81. Nyomba BL, Boullion R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance on rabbit. *Endocrinology*. 1984;115(1):191-7.
82. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008;24(3):279-285.
83. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):425-429.
84. Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Echocardiogr* 2005; 18:1454-7.
85. Devereux RB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
86. Onat A, Doğan Y, Uyarel H et al. Blood pressure levels in Turkish adults: initial trend to improved blood pressure control. *Arch Turk Soc Cardiol* 2002; 30:749–757.
87. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, et al. Relation of vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106:963-968.
88. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
89. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25(OH)Vitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30(5):771-7.
90. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.

91. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Antivancer Research* 2009;29:3713-3720.
92. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Emelia J. Et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;117:503-511
93. Chopra S, Cherian D, Jacob JJ. The thyroid hormone, parathyroid hormone and vitamin D associated hypertension (Review article). *Indian j Endocrinology and Metabolism*. 2011;15:354-360.
94. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4119-23
95. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, van Dam RM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007;261(6):558-65.
96. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men, *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(1):20-7.
97. Witham MD, Dove FJ, Khan F, Lang CC, Belch JFF, Struthers AD. Effects of Vitamin D supplementation on markers of vascular function after myocardial infarction-A randomised controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;167: 745–749.
98. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71.
99. A. Tomaschitz, S. Pilz, E. Ritz, A. Meinitzer, B.O. Boehm, W. März. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J* 2010; 1237–1247
100. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, CaoLP. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system. *J Clin Invest*.2002;110: 229–238
101. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin–angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int*, 2008;74: 1394–1402

102. Resnick ML, Müller FB, Laragh JH. Calcium-Regulating Hormones in Essential Hypertension: Relation to Plasma Renin Activity and Sodium Metabolism. *Ann Intern Med.* 1986;105(5):649-654.
103. Kimura Y, Kawamura M, Owada M, Oshima T, Murooka M, Fujiwara, T Hiramori. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999 Jan;38(1):31-5.
104. Mheid IA, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, Kavtaradze N, et al. Vitamin D Status Is Associated With Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans. *Journal of the American College of Cardiology* vol 58 2011:186–92.
105. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-1069.
106. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension Results From Three Large Prospective Cohort Studies. *Hypertension* 2005;46:676-682.
107. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: Epidemiology Of Cardiovascular Risks And Events. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;25:633-646.
108. Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The Role Of Vitamin D In Cardiovascular Disease: From Present Evidence To Future Perspectives. *Atherosclerosis* 225;2012:253-263.
109. Lavoie JL and Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system and endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003;144: 2179–2183.
110. Jurkovicova D, Dobesova Z, Kunes J, and Krizanova O. Different expression of renin-angiotensin system components in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Physiol Res* 2001; 50: 35–42
111. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 125–132.
112. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2003; 26:21–28.

113. Walters MR, Henchuk T, Claycomb WC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates Ca²⁺ uptake by cultured adult rat ventricular cardiac muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262:2536–2541.
114. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997; 272:751-58
115. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238.
116. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, Mackenzie IS, Struthers AD, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2014;63(4):706-12.
117. Pandit A, Mookadam F, Boddu S, et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart* 2014;1:e000011. doi:10.1136/openhrt-2013-000011
118. van Ballegooijen AJ, Snijder MB, Visser M, et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann Nutr Metab* 2012;60: 69–77.
119. Verdecchia P, Porcellati C, Schilaci G. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
120. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Nondipper Hypertension. 2013; 35: 45-49
121. M. Fukuda, M. Munemura, T. Usami, N. Nakao, O. Takeuchi, Y. Kamiya et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int*. 2004; 65: 621–625.
122. Seo HS, Kang TS, Park S, Choi EY, Ko YG, Choi D, et al. Non-dippers are associated with adverse cardiac remodeling and dysfunction. *Int J Cardiol*. 2006; 112: 171–177.
123. [Kong J](#), [Kim GH](#), [Wei M](#), [Sun T](#), [Li G](#), [Liu S](#), et al. Therapeutic Effects of Vitamin D Analogs on Cardiac Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Pathol*. 2010;24: 22–631.
124. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115(7):2569-2570.

125. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb, DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. 2008; 105: 15896–15901.
126. Timurkaynak T. Renin inhibisyonu nedir? Etki mekanizması. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009; 37:5-14.
127. Demir M. hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesi ve anjiotensin II seviyesinin, crp ve bir kognitif fonksiyon belirteci olan bdnf üzerine etkisini (Yüksek lisans tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.

