



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞLI HİPERTANSİFLERDE KARDİYOVASKÜLER
RİSK, D VİTAMİNİ VE PARATHORMON
DÜZEYLERİYLE ARTERYEL SERTLİK ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Salih IŞIK

UZMANLIK TEZİ

ADANA - 2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAŞLI HİPERTANSİFLERDE KARDİYOVASKÜLER
RİSK, D VİTAMİNİ VE PARATHORMON
DÜZEYLERİYLE ARTERYEL SERTLİK ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Salih IŞIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TF2009LTP81 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yurütulmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI başta olmak üzere, eğitim sürecim boyunca ilgilerini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ hocama, tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teőekkürlerimi sunuyorum.

Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kairgueldy AİKİMBAEV hocama, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mesut DEMİR hocama, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nazan Z. Alparslan hocama, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Akgün Yaman hocama ve laboratuvarlarının alışkan personeline, her zaman yanımda olan aileme sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Salih IŞIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER.....	VII
ABSTRACT and KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2 Hipertansiyonun Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	4
2.1.3. Esansiyel Hipertansiyonun Etyopatogenezi	6
2.1.4. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk.....	7
2.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri.....	8
2.2. Arteriyel Sertlik	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Patofizyoloji.....	13
2.2.3. Moleküler Belirteçler.....	14
2.2.4. Temel Prensipler	15
2.2.5. Arteriyel Sertlikte Nöroendokrin Hormonlar ve Tuz	17
2.2.6. Arteriyel Sertlikte Glukoz ve İnsülin	17
2.2.7. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-invaziv Yöntemler	18
2.3. D Vitamini	21
2.3.1. D Vitamini Metabolizması	21
2.3.2. 25(OH)D.....	22
2.3.3. D Vitamini ve Kan Basıncı.....	23
2.3.4. D Vitamini, Kalsiyum ve Paratiroid Hormon	23
2.3.5. D Vitamininin Damar Duvarına Etkisi.....	23
2.3.6. Diğer Mekanizmalar	24
2.3.7. D Vitamini ve Periferik Arteriyel Kalsifikasyon.....	24
2.4. Paratiroid Hormon (PTH, Parathormon)	25
2.4.1. PTH Salıverilişinin Kontrolü	26
2.4.2. Etkileri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa no:

Tablo 1. HT Evrelendirmesi.....	3
Tablo 2. Etiyolojisine Göre Sekonder Hipertansiyon Sebepleri	5
Tablo 3. Prognozu Etkileyen Faktörler.....	8
Tablo 4. D Vitamini Düzeyleri	22
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik ve Laboratuvar Özellikleri	30
Tablo 6. Kardiyovasküler Risk Gruplarına Göre Hastaların Karşılaştırılması	31
Tablo 7. Hipertansif Hastaların D Vitamini Düzeylerine Göre Karşılaştırılması.....	32
Tablo 8. D Vitamini ≤ 10 ng/ml Olan Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması	33
Tablo 9. D Vitamini >10 ng/ml Olan Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması	34
Tablo 10. PTH Düzeyi ≤ 27 pg/ml ile >27 pg/ml Olan Grupların Karşılaştırılması	35
Tablo 11. PTH Düzeyi >27 pg/ml Olan Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Hipertansiflerde D Vitamini Düzeyleri ile Cinsiyet Karşılaştırılması	36
Tablo 13. Hipertansif Hastalarda PTH ve D Vitamini ile Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki	36
Tablo 14. Kardiyovasküler Risk Gruplarına Göre D Vitamini ve PTH Düzeyleri ile Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki.....	37
Tablo 15. Hipertansif Hastalarda HOMA-IR ve İyonize Kalsiyum Düzeyleriyle Arteriyel Sertlik İndeksi Arasındaki İlişki.....	37
Tablo 16. PTH ve 25(OH)D Düzeyleri ile Sigara Arasındaki İlişki	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:

Sayfa no:

Şekil 1. Esansiyel hipertansiyonda patofizyolojik mekanizmalar	6
Şekil 2. Kardiyovasküler risk sınıflaması	7
Şekil 3. SKB, DKB ve Yansıyan dalga formları oluşumu.....	16
Şekil 4. Karotis-femoral NDH'nun ayaktan ayağa yöntemiyle ölçülmesi.....	18
Şekil 5. A) Lümen kesitsel alanında atım değişikliğinin (ΔA) şematik gösterimi B) KB ve çapta atım değişikliklerinin eşzamanlı kaydı.....	19
Şekil 6. Nabız basıncı dalga şekli	20
Şekil 7. D vitamininin antihipertansif etkileri	25

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGE	: İleri glikasyon yıkım ürünleri (advanced glycation end products-AGEs)
AII	: Anjiyotensin II
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular filtration ratio)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment insulin resistance
HT	: Hipertansiyon
IMK	: İntima media kalınlığı
KB	: Kan basıncı
KV	: Kardiyovasküler
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi (Left ventricular hypertrophy)
MDRD	: Modification of diet in renal disease
MI	: Miyokard enfarktüsü
NB	: Nabız basıncı
NDH	: Nabız dalga hızı
NO	: Nitrik oksid
NOS	: Nitrik oksid sentaz
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SHR	: Spontan hipertansif rat (Spontaneously hypertensive rat)
SHR-SP	: İnme eğilimli spontan hipertansif rat (Stroke-prone spontaneously hypertensive rat)
SKB	: Sistolik kan basıncı
TLR	: Tall like receptor

USG	: Ultrasonografi
UVB	: Ultraviyole B
VDKH	: Vasküler düz kas hücresi
VDR	: Vitamin D reseptörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

Yaşlı Hipertansiflerde Kardiyovasküler Risk, D Vitamini ve Parathormon Düzeyleri ile Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Arteriyel sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk, D vitamini ve parathormon düzeyleri ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran esansiyel hipertansiyon tanısı olan 99 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 10 sağlıklı kişi alındı. 99 hastanın serum 25(OH)D ve parathormon düzeyleri belirlendi. Ana karotis arterin sistol ve diyastol sırasındaki çapları ultrasonografi eşliğinde ölçüldü. Çeşitli sertlik parametreleri belirlendi. Eş zamanlı sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Alınan kan örneklerinden 25(OH)D vitamini ve parathormon düzeyi ölçümleri yapıldı, kardiyovasküler risk dereceleri belirlendi. Kardiyovasküler risk derecesi, D vitamini ve parathormon düzeyleri ile arteriyel sertlik indeksi düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 25(OH)D ve parathormon düzeyleri ile karotis sertlik indeksi düzeyleri ($p=0,240$ 25(OH)D düzeyleri ve karotis sertlik indeksi arası $p=0,240$, parathormon düzeyleri ve karotis sertlik indeksi arası $p=0,901$) karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kardiyovasküler risk grupları arasında yüksek derece ek riski bulunan grupta ($p=0,037$) karotis sertlik indeksi anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç: Yaşlı hipertansiflerde 25(OH)D vitamini ve parathormon düzeyleri ile arteriyel sertlik arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bizim çalışmamızdaki hipertansif hastaların tansiyonlarının kontrol altında tutulması için ilaç tedavisi altında olmalarından dolayı olabilir. 65 yaş ve üstü hipertansif hastalarda D vitamini düzeyleri ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi, D vitamini replasmanının gerekliliğini anlayabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin arteriyel sertliği önlemeye katılıp katılmadığını belirlemede daha fazla klinik ve deneysel çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, arteriyel sertlik, vitamin D, Parathormon

ABSTRACT

Cardiovascular Risk, Vitamin D and Parathormone levels and Relationship Between Arterial Stiffness in Elderly Hipertensives

Background and Aims: Arterial stiffness occurs as a result of atherosclerotic risk factors growth like smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, hypertension and aging. In this study, we investigated to evaluate whether cardiovascular risk, serum 25(OH)D and parathormone levels are independently associated with arterial stiffness in hypertensive patients over 65 years of age.

Materials and Methods: 99 patients aged 65 years and older who admitted to Cukurova University Medical Faculty Hospital with a diagnosis of essential hypertension were enrolled. 10 people without a chronic disease and drug use were considered as control group. In 99 patients, serum 25(OH)D and parathormone levels were determined. The change in common carotid diameter in systole relative to diastole was measured at baseline by ultrasonography. Several stiffness parameters were determined. Systolic and diastolic blood pressure values were recorded simultaneously. Degree of cardiovascular risk, 25(OH)D and parathormone levels were compared with carotid stiffness index (β index).

Results: In our study no statistically significant difference found between 25(OH)D, parathormone levels ($p=0,240$ between 25(OH)D levels and carotid stiffness index, $p=0,901$ between parathormone levels and carotid stiffness index) with carotid stiffness index. Significant increase in mean carotid stiffness index was seen in high degree risk group ($p=0,037$) in cardiovascular risk groups.

Conclusion: Serum 25(OH)D and parathormone levels, however was not associated with arterial stiffness index, possibly due to hypertensive patients were under hypertensive medication to control blood pressure in our study. For understanding the need for vitamin D replacement and the relationship between vitamin D levels and arterial stiffness in 65 years and older hypertensive patients more extensive studies are needed. Further clinical and experimental studies may be needed to determine whether correction of vitamin D deficiency could contribute to the prevention of arterial stiffness.

Key Words: Hypertension, arterial stiffness, vitamin D, Parathormone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü yaşlılığı “çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması” olarak tanımlamaktadır. Yaşlanma bütün canlılarda görülen, tüm işlevlerde azalmaya neden olan, süreğen ve evrensel bir süreçtir⁽¹⁾. Genel olarak 65 yaşın üzerindeki kişiler yaşlı olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾. Yaşlı populasyon dünyada gittikçe artmakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde nüfusun çoğunu oluşturmaktadır. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte yaşlanma ile ortaya çıkan sorunlar da artmaktadır⁽³⁾.

D vitamini yetersizliği toplumda, özellikle de 65 yaş ve üzeri populasyonda sık görülmektedir^(4,5). Yaşlılık D vitamini eksikliği için risk faktörüdür. Yaşlılarda D vitamini yetmezliğine, güneş ışığına daha az maruz kalınması, D vitamininden zengin gıdaların yetersiz tüketimi, ciltte D vitamini sentez kapasitesinin azalması, barsaktan D vitamini emilim kapasitesinin azalması, VDR sayısında azalma, D vitamininin aktif şekline daha az metabolize edilmesi gibi faktörler neden olmaktadır⁽⁶⁾. D vitamini birçok mekanizma ile kan basıncı kontrolü sağlamaktadır. Hipertansiyonu olan kişilerde renin aktivasyonu ile 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur.

Arteryel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteryel sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir⁽⁷⁾. Hipertansiyon artmış arteryel sertlik ile ilişkilidir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda koroner kalp hastalığı için arteryel sertliğin bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur⁽⁸⁾. Brakiyal nabız basıncı, arteryel sertliğin indirekt bir göstergesidir. İlerleyen yaşla birlikte arteryel sertliğin artarak sistolik kan basıncı ve nabız basıncının yükselmesine sebebiyet verdiği bilinmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunmadığı hasta gruplarında ilerleyen yaşla birlikte arteryel sertliğin arttığı gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Yaşlı hipertansiflerde arteryel sertlik ve D vitaminini ilişkisinin saptanması diğer kardiyovasküler risk faktörleri dışında kardiyovasküler hastalık riskini öngörebilecek yeni bir belirleyici olarak D vitamininin önemini ortaya koyabilir ve birlikte kullanıldığında hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemesi açısından prognostik değerini artırabilir. Bu çalışma ile yaşlı hipertansif bireylerde D vitamini ile arteryel sertlik arasındaki potansiyel ilişkinin belirlenmesi ve serum

25(OH)D düzeylerinin arteryal sertlik ile muhtemel ilişkisinin ortaya konması, hipertansif yaşlılarda kardiyovasküler risk düzeyi ile arteryel sertlik arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım

Hipertansiyon, tüm dünyada en sık doktora başvuru nedenlerinden birisidir. Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak anormal sayılması gereken kan basıncı değeri için kesin sınırlar belirlemek zordur. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır⁽¹⁰⁾. Doğrudan hipertansiyona bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak yüksek kan basıncı çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür⁽¹¹⁾. Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan basıncı değerinin olmadığı, kan basıncı arttıkça bu riskin arttığı ortaya konulmuştur⁽¹²⁾.

Hipertansiyonu tanımlamak amacıyla farklı profesyonel organizasyonlarca pek çok kılavuz sunulmuştur. Ülkemiz açısından en geçerli kılavuz Avrupa Hipertansiyon Topluluğu/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'dur. Bu kılavuzda hipertansiyonun bir tanımı ve sınıflandırılması sunulmuştur. Bu kılavuzlar hekimin işyerinde tekrarlayan sfigmomanometrik ölçümlerde sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin >140/90 mmHg olmasını hipertansif durum olarak değerlendirmektedir. Kılavuzlar ayrıca kan basıncındaki yükselmenin büyüklüğü temelinde farklı risk kategorileri tanımlamaktadır. Buna ilave olarak sistolik kan basıncının >140 mmHg ve beraberinde diyastolik kan basıncının <90 mmHg olması şeklinde tanımlanmış bir izole sistolik hipertansiyon sınıflaması da yapılmıştır⁽¹³⁾. Hipertansiyon için geçerli sınıflama tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. HT Evrelendirmesi

Kategori	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Optimum	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	160-179	100-109
Evre 3 HT	≥180	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	<90

Bir milyondan fazla bireyin incelendiği 61 çalışmanın meta analizi sonucu sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansı progresif olarak artmaktadır. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 katına çıkarmaktadır⁽¹⁴⁾. Dolayısıyla klasik tanımda hipertansiyon olarak tanımlanmayan kan basıncı değerlerinde de kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmaktadır.

Optimal kan basıncı düzeyleri ile karşılaştırılan yüksek normal kan basıncı düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Yüksek normal kan basıncı düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir⁽¹⁵⁾.

2.1.2 Hipertansiyonun Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

1990'lı yıllarda ABD'de 65 yaş üstü hipertansif hasta grubunun oranı % 12,5 iken 2050 yılında bu oranın % 20'ye çıkacağı düşünülmektedir. 2010 yılında 39 milyon olan yaşlı sayısının 2030 yılında 69 milyon olması beklenmektedir⁽¹⁶⁾. Populasyondaki yaşlı sayısının artışı da yaşlıların 2/3'ünü etkileyen hipertansiyon sıklığının artmasına neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. ABD'deki ulusal verilere göre hipertansiyon prevalansı 30 yaşında % 4 iken 80 yaşında % 65 olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Framingham çalışmasında normotansif bireylerin % 25-50'sinde 26 yıllık izlem sonunda evre 2 veya daha yüksek hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı olarak adlandırılmış olan TEKHARF çalışmasıdır. Arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek olan erişkinlerin oranı kentsel kesimde % 31,7, kırsal kesimde % 36,4, Türkiye genelinde ise % 33,7 bulunmuştur⁽²⁰⁾.

2003 yılında 18-80 yaş arası yaklaşık 5000 bireyin incelendiği Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması veya diğer deyişle PatenT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir⁽²¹⁾. Çalışmada hipertansiyon prevalansı % 31,8 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda % 36,1 iken, erkeklerde % 27,7 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, hipertansiyonluların sadece % 40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyonlu hastaların sadece % 31,1'nin antihipertansif

tedavi aldığı ve tedavi alanların sadece % 20,7'sinin kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde % 8,1 olarak saptanmıştır. Geriatrik popülasyonda (≥ 65 yaş) hipertansiyon prevalansı ise % 75,1 (erkeklerde % 67,2, kadınlarda % 81,7) olarak saptanmıştır. Framingham kalp çalışmasından alınan 55-65 yaş arası 1298 normotansif katılımcıyla gerçekleştirilen çalışmada hayat boyunca hipertansiyona sahip olma riski % 90 olarak bulunmuştur. Bu oran çalışmaya alınan kadınlar ve erkekler arasında fark göstermemektedir⁽²²⁾. Hipertansiyonda kan basıncı yükselmesi, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini arttırdığı için tedavi edilmelidir. Framingham kalp çalışmasında kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığı gösterilmiştir.

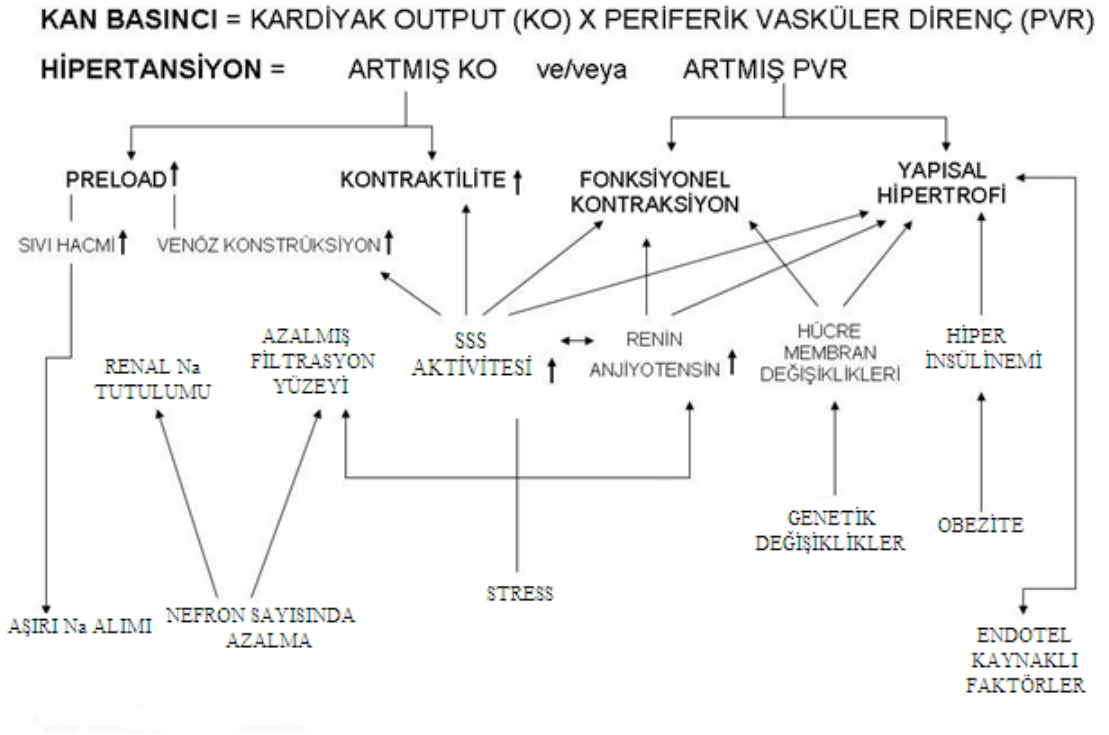
Çok sayıda gözlemsel çalışmada kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin sistolik kan basıncıyla sürekli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık % 95'inde altta yatan neden tespit edilememektedir. Bu hipertansiyon tipine primer veya esansiyel hipertansiyon ismi verilmektedir. Sekonder hipertansiyon ise hipertansiyona sebep olan tespit edilen bir sebebin olduğu hasta gruplarını ifade etmektedir. Primer hipertansiyon daha sıklıkla 25-55 yaş arasında başlamaktadır. 20 yaş altında ve 55 yaş üzerinde sekonder nedenler düşünülmelidir. Sekonder nedenler tüm hipertansif hastaların sadece % 5'ni oluşturmaktadır^(24,25). Tablo 2'de etyolojisine göre sekonder hipertansiyon nedenleri belirtilmiştir.

Tablo 2. Etiyolojisine Göre Sekonder Hipertansiyon Sebepleri

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

2.1.3. Esansiyel Hipertansiyonun Etyopatogenezi

Primer hipertansiyona neden olan tek veya özgül bir sebep tespit edilememiştir. Kalıcı hipertansiyon artmış kardiyak atım ve periferik damarlarda direnç artışı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu iki mekanizmayı etkileyen birçok neden bu duruma yol açabilmektedir. Kardiyak atım ve periferik arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa neden olan faktörler kalıcı yüksek kan basıncına neden olmaktadır. Bu faktörler kişiye göre, hastalığın derecesine göre farklılık göstermektedir⁽²⁶⁾. Total periferik direnç ve kardiyak debi KB'yi belirlemektedir. Pek çok hormonal, biyokimyasal ve nöral olaylar KB regülasyonunda görev aldığından değişkenlerden birindeki artışa bağlı olarak HT gelişebilmektedir⁽²⁷⁾. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisinde yer alan mekanizmalar şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Esansiyel hipertansiyonda patofizyolojik mekanizmalar

2.1.4. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk

Hipertansiyon tanı ve tedavisi toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle ilişkili olmalıdır. Çünkü hipertansif hastaların yalnızca küçük bir bölümünde tek başına kan basıncı artışı vardır, büyük çoğunlukla beraberinde ek kardiyovasküler risk faktörleri de bulunur. Toplam riskin düşük, orta derecede, yüksek ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar. Ek risk terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Framingham verilerine göre 10 yıllık koroner hastalık riski düşük ek risk için <math>< \% 15</math>, orta derecede ek risk için $\% 15-20$, yüksek ek risk için $\% 20-30$, çok yüksek risk için $> \% 30$'dur⁽²⁸⁾. Hipertansiyona genel yaklaşımın belirli bir eşik kan basıncı değerine göre tedavi planı çizilmesinden öte, toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi olarak kabul edildiği günümüzde, kan basıncı yüksekliğini tanı ve tedavi etmenin esas amacı kardiyovasküler hastalığı ve bununla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Hipertansif hastaların çoğunda glukoz ve lipid metabolizmasında bozukluklar gibi metabolik risk faktörleri eşlik etmektedir. Metabolik risk faktörleri ile kan basıncı yüksekliğinin bir arada bulunması toplam riski artırır. Hastaları yüksek veya çok yüksek risk kategorilerinde sınıflandırmak açısından tanıya yönelik başlıca unsurlar şekil 2'de özetlenmektedir⁽²⁹⁾. Riski derecelendirmek için kullanılması gereken klinik değişkenler tablo 3'de gösterilmiştir.

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık öyküsü	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek Normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1.Derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2.Derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3.Derece HT SKB ≥ 180 veya DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 yada daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Saptanmış KV hastalık veya böbrek hastalığı	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Şekil 2. Kardiyovasküler risk sınıflaması

Tablo 3. Prognozu Etkileyen Faktörler

Risk faktörleri	Subklinik organ hasarı
- Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri	-Elektrokardiyografik LVH (Sokolow-Lyon>38 mm; Cornell>2440 mm msn) veya:
- Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)	-Ekokardiyografik LVH (sol ventrikül kitle indeksi E≥125 g / m ² , K≥110 g m ²)
-Yaş (E>55 yaş; K>65 yaş)	- Karotis duvarında kalınlaşma (IMK > 0.9 mm) veya plak
- Sigara	- Karotis - femoral NDH > 12 m/sn
- Dislipidemi	-Ayak bileği / brakial KB indeksi <0,9
Total Kol. > 190 mg / dl veya: LDL – Kol. > 115 mg / dl veya: HDL – Kol. E < 40 mg / dl, K< 46mg / dl TG > 150 mg/dl	-Plazma kreatininde hafif artış: E: 1.3-1.5 mg / dl, K: 1.2-1.4 mg / dl
- Açlık plazma glukozu 102-125 mg / dl	-Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (<60 ml / dak./ 1.73 m ²) veya kreatinin klirensinin (<60 ml / dak) düşük olması
- Anormal glukoz tolerans testi	-Mikroalbuminüri 30-300 mg / 24 saat veya albümin / kreatinin oranı: ≥ 22 (E); veya ≥ 31 (K) mg / gr kreatinin
- Abdominal obezite (Bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K))	
- Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (E<55 yaş; K<65 yaş)	

2.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri

Kardiyak Etkiler

Hipertansiyon, sol ventrikül myokard duvarı üzerinde gerginliğe yol açarak sertleşme ve hipertrofiye neden olmaktadır⁽³⁰⁾. Koroner arterlerde ateroskleroz gelişmesini hızlandırmaktadır. Myokard beslenmesinde koroner arter aterosklerozuna bağlı olan beslenme bozukluğu iskemiye, myokard enfarktüsüne, ani ölümlere, aritmilere ve kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Hipertansiyonun en sık görülen kardiyak komplikasyonu sol ventrikül hipertrofisidir.

LVH'nin iki önemli sonucu iskemi ve aritmidir. Benzer KB değerlerine karşın bazı hipertansif bireylerde LVH gelişmemesi yaş, cinsiyet, tuz alımı, vücut ağırlığı, sempatik sinir sistemi, genetik faktörler ve RAAS aktivasyonunun da LVH gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. Bazı hastalarda HT'nin kontrolüne karşın LVH'nin geriletilmemesi de bu faktörlerin önemini göstermektedir. HT'ye bağlı ölüm oranı LVH varlığında yaklaşık iki kat artmaktadır. Koroner kalp hastalığı, inme, retinopati ve nefropati gibi diğer organ hasarları gelişimi ile ilişkili olan LVH, KB'nin düşürülmesi

ile erken evrede gerileyebilmektedir. Meta analiz verileri, RAAS'yi bloke eden ilaçların artan sol ventrikül kitlesini diğerlerine göre daha fazla azalttığını göstermektedir. Ayrıca diyetle tuz alımının azaltılması ile de KB regülasyonu sağlanabilir ve LVH gelişimi azaltılabilir^(31,32). Hipertansiflerde, koroner arter hastalığı sıklığının sağlıklı bireylere göre beş kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^(33,34).

Sol ventrikül diyastolik relaksasyon ve komplians bozukluğu en erken ve en sık gözlenen HT bağımlı kardiyak deformasyondur. LVH ve sol atrium genişlemesi ise en sık görülen yapısal bozukluktur. Hipertansif erişkinlerde LVH görülme sıklığı normotansiflere oranla 5 kat daha fazladır. Elektrokardiyografinin LVH'ni saptamada duyarlılığı düşüktür (% 10-50), en iyi olasılıkla da % 80 spesifisitesi vardır. LVH'nin EKG bulguları saptanan kişilerde kardiyovasküler hastalık insidansı 3 kat artmıştır⁽³⁵⁾. Ekokardiyografi LVH'ne tanı konulmasında ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde EKG'den daha duyarlıdır⁽³⁶⁾. Ciddi HT'si olanlarda ise ekokardiyografide LVH tespit edilme oranı % 90'lara çıkar. LVH'yi geriletmenin ve kontrol altına almanın en iyi yolu, kan basıncının kontrolüdür. Hipertansiyon aynı zamanda ateroskleroza hızlandırır, MI ve inme için majör bir risk faktörüdür.

Sol ventrikül hipertrofisi sıklıkla uzun süreli kontrolsüz hipertansiyon ve volüm yüklenmesi sonucu oluşur. LVH kalp yetersizliğinin önemli bir göstergesidir. Yaş ve diğer risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda LVH'li olgularda KY gelişme riski 2-3 kat artmaktadır⁽³⁷⁾. Yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sol ventrikül kitle indeksi kardiyovasküler morbiditenin en güçlü göstergeleridir⁽³⁸⁾.

Vasküler Etkiler

SKB'nin hipertansiyona bağlı kardiyovasküler ve renal komplikasyonların oluşmasında DKB'ye göre daha önemli olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Yaşlıların % 80'inde izole sistolik hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Yüksek normal TA değerlerinin bile her kalp atımı ile yıllar içerisinde aorta ve büyük dallarındaki elastik dokunun hasarlanmasına yol açtığı, aortik ve arteriel kompliansı azalttığı gösterilmiştir. Yaşa bağımlı arteriyel kalınlaşma ateroskerozdan bağımsız olarak oluşuyor ve bunun kan akımı ve duvar gerilimine karşı adaptif bir mekanizma olduğu söylenmektedir. Büyük arterlerde sertlik arttıkça sistolik kan basıncı artmakta, diastolik kan basıncı azalmakta ve nabız basıncı genişlemektedir.

Santral ve periferik arterlerde hipertansif hasara bağlı değişiklikler; karotis arterde intima-media kalınlığında artış veya aterosklerotik plak, büyük arterlerde komplians azalması, endotel disfonksiyonu, torasik veya abdominal arterlerde dilatasyon /anevrizma olarak tanımlanabilir. B-mod USG ile karotis intima – media kalınlığının ölçümü veya olan plağın saptanması hem inme hem de miyokard infarktüsünün öngördürücüsü olduğu saptanmıştır⁽⁴⁰⁾. Karotis arterde IMK artışı ile kardiyovasküler olay riski arasında sürekli bir ilişki olduğu bilinse de, eşik değer olarak $\geq 0,9$ mm klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. USG incelemesi sırasında ana karotis arterlerle beraber plakların daha sık görüldüğu bifürkasyon ve/veya internal karotislerinde taranması gereklidir. Yüksek kan basıncı büyük ve küçük arterlerin elastikiyetini etkiler. Kan basıncı yüksekliği uzun süre devam ederse arterin internal elastik laminası hasar görür, bunun yerini intraselüler matriks doldurmaktadır. İlerleyen vakalarda arter duvarında mediyal nekroz görülmektedir. Yaşlanmaya ve hipertansiyona bağlı bu duruma arteriyoskleroz denir ve bu arter ağacının kronik geri dönüşsüz sertleşmesine yol açmaktadır. Aortik sertlik artışı arteryel kompliansın azaldığının göstergesidir. Aortik sertlik, hipertansiyon yanında ileri yaş, DM, ileri dönem böbrek hastalığı ve ateroskleroz ile de artış gösteren bir bulgudur. Yaş ve hipertansiyonun etkisinden bağımsız olarak aortik sertlik artışı ile serebrovasküler ve ekstra-koroner ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki vardır. Aortik sertlik artışı hipertansiflerde kardiyovasküler ve tüm sebepli ölümlerin bağımsız prediktörüdür⁽⁴¹⁾. Aort anevrizmasının en ölümcül komplikasyonu aort diseksiyonu ve rüptürü olgularının % 70-80'inde HT tespit edilmiştir.

Karotis intima-media kalınlığı kardiyovasküler risk ile güçlü bir korelasyon gösterir. Hipertansiyon, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri olan asemptomatik olgular artmış intima-media kalınlığı göstermektedirler. Ayrıca karotis intima-media kalınlığı brakiyal arterin akım bağımlı genişlemesi ile güçlü bir korelasyon göstermekte olduğundan endotel fonksiyonları ile ilgili fikir verebilir.

Yaşla birlikte büyük arterlerde meydana gelen endotelial fonksiyonlardaki kaybın endotelial hücrelerden NO üretimindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. NO endotelial NOS ile L-arjininden üretilmektedir. Yaşlı bireylerde endojen eNOS inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin düzeyi yükselmektedir ve endotelden NO üretimindeki azalmayı açıklamaktadır. Endotel hücrelerinden NO

üretimindeki azalmaya ek olarak yaşlanmayla NO biyoyararlanımında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın oksidatif stresteki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir⁽⁴²⁾.

Renal Etkiler

Renal kitle 30 ve 80 yaş arası % 20-25 oranında azalmaktadır⁽⁴³⁾. GFR 30 yaşından sonra her dekatta ortalama % 10 azalmaktadır ve renal vasküler direnç artışı ile glomerül sayısındaki azalma bu duruma katkıda bulunmaktadır. GFR ve glomerül sayısındaki azalma nedeniyle kalan glomerüllerin kompensatuar olarak boyutlarında artış meydana gelmektedir⁽⁴⁴⁾. Kalan glomerüllerdeki yaşlanmayla ilişkili skleroz, bazal membranda kalınlaşma, glomerüler mezengiumda genişleme, tübüler epitelyal transport sisteminde değişiklik meydana geldiği belirtilmiştir⁽⁴⁵⁾. Yıllar içerisinde renal fonksiyonda progresif bir kayıp yaşanabilir fakat bu durum kardiovasküler sistem veya ekstrasellüler sıvıda anlamlı değişiklik olana kadar fark edilmeyebilir⁽⁴⁶⁾. Tuza duyarlılık, hipertansiyon, diyabet gibi diğer kardiovasküler risk faktörleri de eklendiği zaman fonksiyon gören nefron kaybı hızlanıyor ve yaşlı bireylerde son dönem böbrek yetmezliği gelişim oranı artmaktadır⁽⁴⁷⁾.

Böbrek tarafından su ve tuz tutulumundaki artışın primer hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, yapısal hasar veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan intraglomerüler basınç artışı sonucunda mikroalbuminüri, hipertansiyonu olan hastalarda sıklıkla görülen bir bulgudur. Uzun yıllar süren tedavi edilmemiş hastalarda, nefrosklerozise bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalma ve son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir⁽⁴⁸⁾.

Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında diabetes mellitustan sonra ikinci sırayı HT almaktadır⁽⁴⁹⁾. Türk Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Derneği 2008 Raporuna göre ülkemizde de SDBY nedenleri arasında HT % 26,6 ile ikinci sırada yer almaktadır⁽⁵⁰⁾.

Hipertansiyona bağlı gelişen böbrek hasarı azalmış böbrek fonksiyonları veya idrarda artmış albümin atılımına dayanmaktadır. Tüm hipertansiflerde tam idrar tetkikinde idrarda protein araştırılmalıdır. Mikroalbuminürinin yalnızca diyabette değil, diyabeti olmayan bireylerde de artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir⁽⁵¹⁾.

Mikroalbuminüri düzeyi ile HT'nin derecesi ve süresi, hasta yaşı, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, insülin direnci, protrombotik eğilimler, RAAS aktivitesinin artışı, endotelyal disfonksiyon ve tuza duyarlılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir⁽⁵²⁾. HT'lilerin 10 yıllık izleminde, iskemik kalp hastalığı riskinin mikroalbuminüri olanlarda dört kat arttığı saptanmıştır⁽⁵³⁾.

Mikroalbuminüri prevalansı esansiyel HT'li non-diyabetiklerde % 10-40 arasında değişir. Prevalansın bu kadar çok değişmesinin sebebi hipertansiyonun süresi, kan basıncı kontrolünün süresi ve eşlik eden lipid anormallikleridir⁽⁵⁴⁾.

Göz Dibi Değişiklikleri

Keith-Wagener sınıflaması ile hipertansif göz dibi değişiklikleri sınıflandırılmıştır.

Evre 1 Fokal veya genel arterioller vazokonstriksiyon

Evre 2 Arteriovenöz çaprazlanma(Gunn Belirtisi)

Evre 3 Hemoraji ve eksüda

Evre 4 Papil ödemi

Serebral Etkiler

Yüksek kan basıncı inme için değiştirilebilir risk faktörleri içinde en önemlisidir⁽⁵⁵⁾. Hipertansiyon yaşla birlikte olan kognitif fonksiyonlarda azalmayı hızlandırmaktadır⁽⁵⁶⁾. İleri yaş, sigara içiciliği, diyabet öyküsü, yüksek SKB, düşük HDL düzeyi ve EKG anormallikleri iskemik inme riskindeki artış ile önemli ölçüde ilişkidir. SKB kafa dışı arterlerde ateroskleroza neden olarak, tekrarlayan iskemik atak ve inme için risk faktörüdür⁽⁵⁷⁾. Hipertansiflerde inmelerin % 80'i iskemi veya arteriyel tromboz ve emboliye, % 15'i intraparakimal, % 5'i subaraknoid kanamaya bağlıdır⁽⁵⁸⁾. Hipertansiyonun yol açtığı LVH ile inme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾.

2.2. Arteriyel Sertlik

2.2.1. Tanım

Arteriyel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyel sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon

gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir⁽⁶⁰⁾.

Artmış aortik sertlik veya azalmış distensibilite (gerilebilirlik); damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir⁽⁶¹⁾. Genellikle, arteryel sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteryel komplians, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, tamamen aynı olmamasına rağmen birbirinin yerine kullanılabilir. Arteryel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Basınç ve damar çapı arasındaki ilişki lineer olmadığı için, herhangi bir basınç değerindeki damarın esneme derecesi elastisite veya tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları komplians ve distensibilitedir⁽⁶²⁾. Komplians; kan basıncındaki yükselmeye yanıt olarak damarın hacmini arttırabilme yeteneğidir. Komplians sertlik tersidir. Elastik arterler yüksek, sert arterler düşük kompliansa sahiptir. Komplians arterin genişleyebilme yeteneğini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirliğini ifade etmektedir.

2.2.2. Patofizyoloji

Arteryel sertleşme mekanizması altta yatan nedene bağlı olmaktadır. Uzun süreli hipertansiyon arteryel duvarın yeniden düzenlenmesinde tetiği çekmektedir. Elastik liflerin incilmesi, ayrılması, yıpranması ve parçalanması yaşlanmanın sonuçlarıdır. İnflamatuvar hastalıklar kollajen ve elastinin kollejenazlarla yıkımı, metalloproteinazlar, elastazlar, endotelial disfonksiyon, proteoglikan yapısı değişimi ve medial kalsifikasyon ile ilişkilidir. Kollajen gibi uzun ömürlü proteinler arasında geri dönüşümsüz çapraz bağlar oluşmasına yol açan non-enzimatik protein glikasyonu sonucu oluşan ileri glikasyon yıkım ürünleri (advanced glycation end products-AGEs) de arteryel sertliğe ve nabız basıncında artışa yol açmaktadır⁽⁶³⁾. AGE'lerin bağlı olduğu kollajen daha sert ve hidrostatik dönüşüme daha dayanıklıdır. Bu da yapısal olarak uygun olmayan kollajen moleküllerinin birikimine yol açar. Benzer şekilde, elastin molekülleri de AGE'lere hassastır ve damar duvarının elastik matriksinin azalmasına yol açar⁽⁶⁴⁾. AGE'ler nitrik oksit oluşumunu bozarak ve peroksinitrit gibi oksidan ürünlerin oluşumunu arttırarak endotel fonksiyonlarını etkilemektedir⁽⁶⁵⁾.

Vasküler sertlik, damar duvarının yapısal ve hücresel elemanlarını içeren stabil ve dinamik değişikliklerinin kompleks etkileşimi ile gelişir. Bu vasküler değişiklikler hormonlar, tuz ve glukoz kontrolü gibi ekstrensek faktörlerden ve hemodinamik kuvvetlerden etkilenir. Sertlik vasküler dallanma boyunca homojen bir şekilde dağılmaz, sıklıkla bölgeseldir ve hem santral hem de iletilici damarlarda oluşur⁽⁶⁶⁾.

Damar duvarında lipid birikiminin ve aterosklerotik lezyonların gelişiminin tek başına damar sertliğine katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. İzole hiperkolesterolemili genç bireylerde arteriyel komplians normal ve hatta bazen artmıştır. Yaşla birlikte endotel disfonksiyona yol açması sebebiyle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ile arteriyel kompliyans arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır. Sertlik ve ateroskleroz arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net değildir⁽⁶⁷⁾.

2.2.3. Moleküler Belirteçler

Arteriyel media tabakası düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriksden meydana gelir. Arteriyel duvarın yapısal bütünlüğü ve esnekliği iki major iskelet proteininden, kollajen ve elastinden meydana gelmektedir. Bu yapıların yavaş fakat düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajenin miktarı belirli bir düzeyde stabil kalır. Bu dengenin başta inflamasyon olmak üzere değişik sebeplerle bozulması anormal kollajenin aşırı üretimine ve normal elastinin oranının azalmasına yol açar, bu da arteriyel sertliğe katkıda bulunur⁽⁶⁸⁾.

Lümen içi basınç artışı veya HT de aşırı kollajen üretimine yol açar. Vasküler örneklerin patolojik incelemesinde bu moleküler değişikliğe bağlı olarak 20-90 yaş arasında intima-media kalınlığı 2-3 kat kadar artmaktadır⁽⁶⁹⁾.

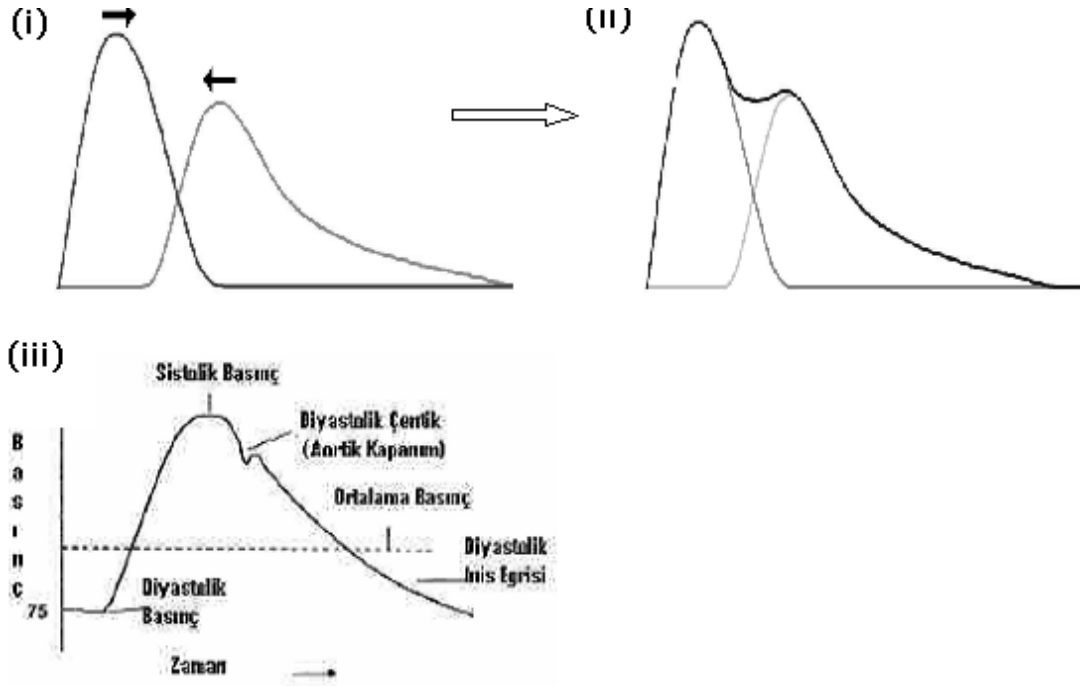
Esansiyel hipertansiyonda gözlenen uzun süreli kan basıncı yüksekliği arteriyel duvar hipertrofisi gelişimi için tetikleyicidir. Fizik kurallarına göre duvar kalınlığında meydana gelen herhangi bir artış arteriyel sertlikte artışa sebep olmalıdır. Şaşırtıcı olarak hipertansiyonu olan hastalardaki hipertrofi duvar materyalindeki sertlikte (Young's elastic modulus) bir düşüğe eşlik etmektedir⁽⁷⁰⁾. Wistar-kyoto ratları ile SHR ve SHR-SP ratları karotis arter ve abdominal aort analizleri ile karşılaştırıldığında da benzer bulgular elde edilmiştir⁽⁷¹⁾. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve hipertansiyonlu rat modellerinde hipertansiyonun indüklediği damar kalınlaşması arteriyel sertlikte artış ile ilişkili değildir.

Düz kas hücreleri gerilimin aktarılmasını kontraksiyon sırasında kollajen üzerinden, relaksasyon sırasında elastik lamel üzerinden gerçekleştirmektedir. Mekanik gerilim elastik lamel fenestrasyon bölgelerine yakın yoğunlaşmıştır⁽⁷²⁾. Mikroskopik incelemede internal elastik lamina fenestrasyonlarıyla kaplanan alanın oranının ve ortalama fenestrasyon alanının Wistar-Kyoto ratlarına kıyasla SHR-SP ve SHR ratlarında daha küçük olduğu gösterilmiştir⁽⁷¹⁾. Böylece internal elastik lamina içinde gerilim konsantrasyonunda azalma, elastin ağı ortalama duvar geriliminde artışa karşı koruyan bir mekanizmayı temsil etmektedir.

Arteryel sertlik yapısal değişikliklerden olduğu kadar endotel hücre etkileşiminden ve VDKH tonusundan etkilenmektedir. VDKH tonusu hücre gerilmesi ve kalsiyum sinyali aracılığı ile mekanostimülasyon ve anjiyotensin II, endotelin, oksidan stress ve nitrik oksid gibi parakrin mediatörlerden etkilenmektedir. Endotel disfonksiyonu klinik olarak asetilkoline vazodilatasyon yanıtının bozulmuş olduğunun saptanması ile ortaya konur. Bu bozulmanın sebebi NO üretiminde bir azalma, nitrik oksid sentaz inhibitörlerinde artış veya stres, hormonlar veya AGE'ler sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinde artış olabilmektedir⁽⁷³⁾.

2.2.4. Temel Prensipler

Arteryel duvar sertleşmesi NDH'de artışla sonuçlanmakta, yansıyan dalğanın daha çabuk dönmesine neden olmakta, diyastolik basıncın azalması sırasında sistolik basıncı arttırmaktadır. Böylece aort nabız basıncını arttırmaktadır. Arteryel çap ve aynı bölgedeki basınç değişikliklerinin ölçümü doğrudan arteryel sertliğin ölçümüne izin vermektedir. Arteryel sertlik esnekliğin tersini temsil etmektedir. Basınç dalgası amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha yüksektir. Yansıyan dalgalar periferik arterlerde basınç dalgasını yükseltir çünkü yansıyan bölgeleri santral arterlere göre periferik bölgelere daha yakındır. SKB ve DKB dalga formlarına yansıyan dalğanın etkisi şekil 3'de gösterilmiştir. Periferik sert arterlerde nabız dalga hızı daha yüksek değerlerdedir. Buradan çıkarılan net sonuç nabız dalga basıncı santral arterlere göre periferik arterlerde daha yüksektir, buna amplikasyon fenomeni denilmektedir⁽⁷⁴⁾.



Şekil 3. SKB, DKB ve Yansıyan dalga formları oluşumu

Arteriyel sertlik arteriyel duvarın elastik özelliği azaldığında artmaktadır. Aort sertliği en iyi karotis-femoral NDH ile ölçülür. Distal müsküler arterlerle proksimal elastik aort damarı karşılaştırıldığında sertlik farklıdır. Yaşlanma, kan basıncı gibi ana belirleyicilere ek olarak arteriyel sertliğin genetik komponenti olduğu görülmektedir. Genetik faktörler doğrudan arteriyel duvar yapısını etkileyerek ya da klasik kardiyovasküler risk faktörleri vasıtasıyla arteriyel sertlikte artışla sonuçlanan etki gösterebilmektedir⁽⁷⁵⁾.

Yaşla oluşan arteriyel sertlik kardiak yapı ve fonksiyonu etkilemektedir. Erken diastolik fazda sol ventrikül doluşu 20 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Sol ventriküldeki fibröz materyal birikimi ve Ca aktivasyonundaki yavaşlama olası mekanizmalar olarak bulunmuştur⁽⁷⁶⁾. Atrial kontraksiyonda artış nedeniyle sol ventriküldeki yetersiz doluş daha çok geç diastolde oluşuyor, bu da yaşlı bireylerde atrial kontraksiyon sonucu oluşan atrial hipertrofiyi açıklıyor. Hipertansif yaşlı hastalarda genel olarak LVH, renal fonksiyon kaybı, sessiz MI, stroke, TİA, retinopati gibi hedef organ hasarları görülmektedir. Framingham çalışmasında yaşlı erkeklerin en

az % 60'ında, yaşlı kadınların ise% 50'sinde bir veya daha fazla hedef organ hasarı olduğu saptanmıştır⁽⁷⁷⁾.

Santral kan basıncı; aort ve ana karotis arterler gibi santral arterlerde ölçülen SKB veya nabız basıncıdır. Serebral kan akımını sağlayan santral kan basıncındaki yükselme büyük ve küçük serebral arter remodelinginde, inme riskinde artışta ana faktördür. Sol ventrikül yükünde artış miyokardiyal doku perfüzyonunda azalma ile birlikte sol ventrikül kitlesinde artış ile ilişkilidir. Diyastol boyunca azalmış koroner arter perfüzyon basıncı miyokard enfarktüsü riskini arttırmaktadır.

2.2.5. Arteriyel Sertlikte Nöroendokrin Hormonlar ve Tuz

Vasküler sertliği düzenlediği bilinen pek çok hormon mevcuttur. Anjiyotensin II kollajen oluşumunu uyarır, matriksin yeniden yapılanmasını ve vasküler hipertrofiyi tetikler, NO etkilerini baskılar, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır⁽⁷⁸⁾. Aldosteron sentezi esas olarak AII'nin anjiyotensin tip I reseptörü üzerine etkisi ile kontrol edilir ve aldosteron VDKH hipertrofisini, fibronektini ve fibrozisi uyararak hipertansiyon ve vasküler sertliğe yol açar⁽⁷⁹⁾. Aldosteronun etkisi önemli ölçüde endotelin-1'e bağımlıdır. Aldosteron infüzyonu endotelin-1 üretimini artırır ve bu da damarda vazokonstrüktif ve fibrotik etkilere yol açar⁽⁸⁰⁾.

Diyet tuzu yaşla birlikte vasküler sertliği artırır ve yaşlılarda sodyumdan düşük diyetler arteriyel kompliansı düzeltmektedir⁽⁸¹⁾. NaCl'ye yanıt olarak VDKH tonusu artmakta ve VDKH hipertrofisi ve anormal kollajen ve elastin üretimine yol açarak damar media tabakasında kalınlaşmaya yol açmaktadır⁽⁸²⁾. Tuz alımı anjiyotensin tip I reseptörleri, NO ve aldosteron sentez genlerinin genetik polimorfizmleri ile etkileşmektedir. Sodyum ayrıca NOS aktivitesini azaltarak ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak NO üretimini azaltmaktadır⁽⁸³⁾.

2.2.6. Arteriyel Sertlikte Glukoz ve İnsülin

Diabetes mellitusu ve metabolik sendromu olan hastalarda arteriyel sertlik tüm yaş gruplarında gözlenmektedir. Örneğin metabolik sendromlu çocuklarda artmış arteriyel sertlik ve anormal endotel reaktivitesi çoğunlukla mevcut olmaktadır⁽⁸⁴⁾. Bu durumlarda temel etkenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir ve insülin direnci ile santral arteriyel sertliğin doğru orantılı olduğu bilinmektedir⁽⁸⁵⁾. Kronik hiperglisemi ve

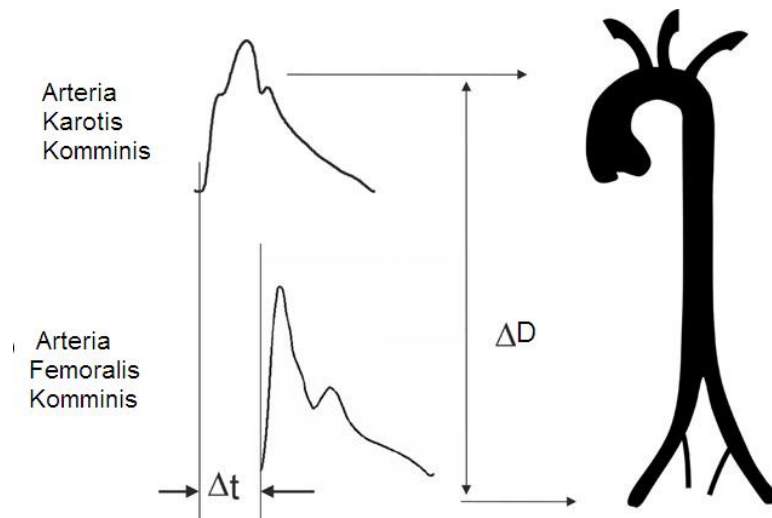
hiperinsülinemi renin anjiyotensin aldosteron sisteminin lokal aktivitesini ve damar dokusunda anjiyotensin tip I reseptör sunumunu artırır, damar duvarı hipertrofisine ve fibroze yol açar⁽⁸⁶⁾. Hiperinsülineminin kendisi de proliferatif etkilere sahiptir. Bozulmuş glukoz toleransı kollajen ile çapraz bağlar oluşturan proteinlerin nonenzimatik glikasyonlarını artırır ve arter duvarının interstisyel dokusunun mekanik özelliklerini değiştirir⁽⁸⁷⁾. Metabolik sendromda damar sertliği diyabetin varlığından çok insülin direncine bağlı oluşan metabolik ve hormonal anormalliklere bağlıdır.

2.2.7. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-invaziv Yöntemler

1) Nabız dalga hızı ölçümleri

Nabız dalga hızı; her kardiyak siklusta aort ve büyük arterler boyunca ilerleyen basınç dalga şekli hızıdır. Arteriyel sertlik için altın standarttır. Arteriyel sertliğin ölçümünde kullanılan en basit ve güçlü noninvaziv yöntemdir. Bölgesel arteriyel sertlik hakkında bilgi verir. Aort sertliği ana karotis arterden ana femoral artere ilerleyen NDH ile hesaplanır, karotis-femoral NDH adını alır. Mesafe (D) iki kayıt bölgesi arası yüzey mesafesi (sağ karotis ve sağ femoral arter ölçüm noktaları arasındaki mesafe) olarak alınır. Δt (geçiş süresi) iki dalga şekli (sağ karotisten alınan dalga ile sağ femoral arterden alınan dalga) arasındaki süredir⁽⁸⁸⁾.

$$NDH = D(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye})$$



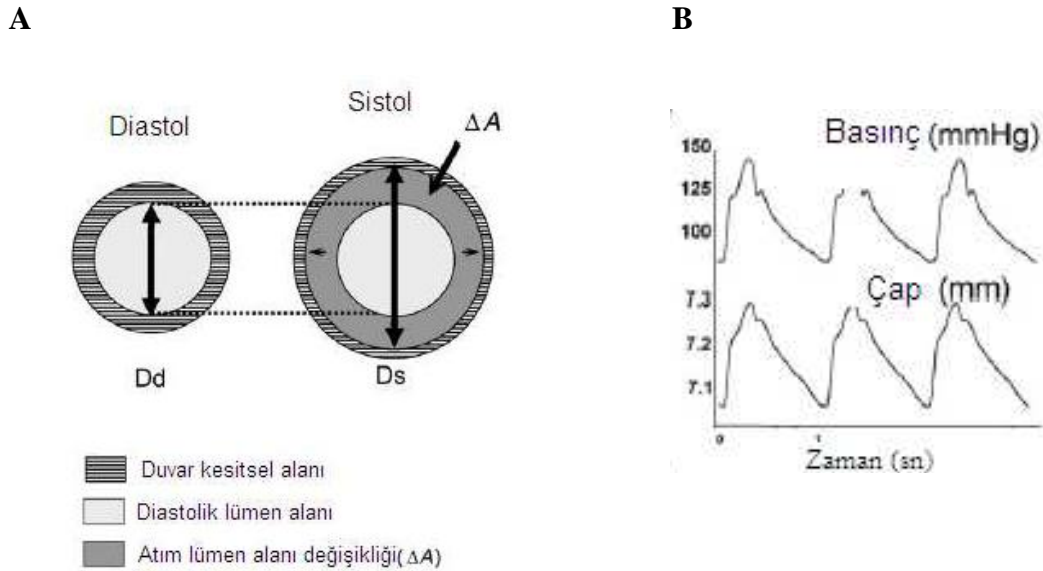
Şekil 4. Karotis-femoral NDH'nın ayakta ayağa yöntemiyle ölçülmesi

Nabız dalgası hızı birçok faktörden etkilenmektedir. Kan basıncı yüksek olduğunda NDH artar. Kalp hızı arttığında da NDH artmaktadır. Ayrıca metabolik sendromlu, obez, diyabetik veya periferik arter hastalığı olan kişilerde femoral nabız dalgası kaydı zorlaşmaktadır. Ek olarak, aortik, iliyak veya femoral arter darlığı varlığında nabız dalgası zayıflamakta ve gecikmektedir⁽⁸⁹⁾.

2) Basınca karşı arterin çapı ve alanındaki değişimler

Sistolde ve diastolde oluşan damar çapı ve alanındaki değişimlerin değerlendirilmesi o kesitteki arteriyel sertlik hakkında bilgi verir ve lokal arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu ölçümlerin yapılmasında tüm iki sertliğin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir⁽⁹⁰⁾.

Arteriyel sertliğin lokal olarak ölçülmesinin avantajı doğrudan değerlendirilebilmesidir. Kan damarlarının elastik özelliklerini belirtmek için ultrason ölçümlerinin kullanıldığı pek çok tanımlama mevcuttur. Karotis sertliği lokal nabız basıncının lümen alanında meydana gelen değişime oranı ile tespit edilir.

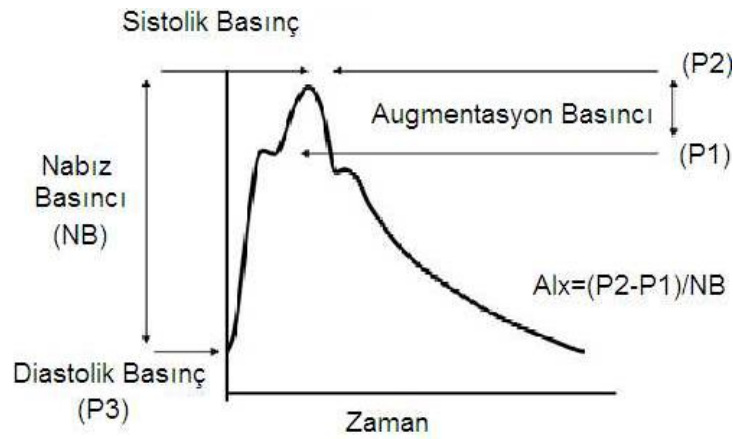


Şekil 5. A) Lümen kesitsel alanında atım değişikliğinin (ΔA) şematik gösterimi B) KB ve çapta atım değişikliklerinin eşzamanlı kaydı

β sertlik indeksi $\ln(\text{SKB/DKB}) / (\Delta D/Dd)$ formülü ile hesaplanmaktadır. Bu formülde ΔD sistolik çaptan diyastolik çapın çıkartılması ile hesaplanmaktadır. Dd ile diyastolik çap ifade edilmektedir. Distensibilite basınçla çapta meydana gelen relatif değişikliktir, komplians basınçla çapta meydana gelen mutlak değişikliktir. Bu parametreler kullanılarak arterlerin elastik özelliklerinin hesaplandığı modullardan biri olan “Young’s modulus (Young’ın katsayısı)”, distensibilite parametrelerine arter intima media kalınlığı faktörünün de katılması ile hesaplanmaktadır. Bir diğeri olan “Peterson’s elastic modulus (Peterson’ın esneklik katsayısı)” ise distensibilitenin tersidir ve çapta % 100 artış için gerekli olan basınç değişimini ifade eder⁽⁹¹⁾.

3) Arteriyel basınç dalga şeklinin değerlendirilmesi

Arteriyel basıncın dalga şekli ventrikül kasılması ile oluşan ileri dalga ile yansıyan dalganın bileşiminden oluşur. Elastik damarlarda NDH düşük olduğundan yansıyan dalga aort köküne diastolde ulaşır. Arter sertliğinin olduğu durumlarda NDH artar ve yansıyan dalga santral artere daha erken ulaşır, ileri dalga ile birleşerek sistolik kan basıncında artışa yol açar. Augmentasyon indeksi (AIx) ikinci sistolik pik ile birinci sistolik pik arası farkın ($P2-P1$) nabız basıncına oranı olarak ifade edilmektedir. İkinci sistolik basınç ile birinci sistolik basınç arasındaki fark Augmentasyon basıncı olarak ifade edilmektedir⁽⁹²⁾. Nabız basıncı dalga şekli şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Nabız basıncı dalga şekli

Her ne kadar aort sertliği kardiyovasküler olayları öngörmeye oldukça yararlı bilgiler sağlasa da tedavi altında KV olay gelişimindeki azalmanın sertlik ile ilişkisi kesin olarak ortaya konmamıştır. NDH ve/veya NB'ndaki azalmanın klasik kardiyovasküler risk faktörlerindeki düzelmeden bağımsız olarak KV olaylarda azalmaya yol açıp açmadığının kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir⁽⁹⁰⁾.

2.3. D Vitamini

D vitamini yetersizliği dünya nüfusunun hemen hemen % 50'sini etkilemektedir. Bu durum başlıca yaşam tarzına ve güneş ışığına maruz kalmayı azaltacak çevresel faktörlere bağlanmaktadır⁽⁹³⁾. Tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonu olan 18 hastadan oluşan küçük bir çalışmada yüksek UVB'nin indüklediği D vitamininin üretiminin düşük kan basıncı ile ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Araştırmacılar 6 hafta boyunca haftada üç kez uygulanan UVB tedavisi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncında 6 mmHg düşüş tespit etmişlerdir. UVB tedavisi 25(OH)D konsantrasyonlarında % 162'lik bir artış ile de ilişkilendirilmiştir⁽⁹⁴⁾. Hipovitaminoz D genel popülasyondaki total mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür⁽⁹⁵⁾.

2.3.1. D Vitamini Metabolizması

1,25(OH)₂D kalsiyum fosfor dengesini sağlamaktadır⁽⁹⁶⁾. D vitamini sentezinde 7-dehidroksikolesterolün 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B'ye maruz kalması ile previtamin D meydana gelmektedir. D vitamini plazmada özgün bir protein olan D vitamini bağlayan protein ile depolanmak üzere dokulara ya da etkinleşmenin ilk adımı için karaciğere taşınır. D vitamini aynı zamanda diyetle de alınmaktadır⁽⁹⁷⁾. D vitamini etkinleşmesinde ilk adım karaciğerde oluşan 25-hidroksilasyon işlemidir. 25 hidroksilasyonun ürünü olan 25(OH)D dolaşımdaki asıl D vitamini formudur ve insan plazmasındaki düzeyi 10-80 ng/ml (25-200nmol/l)'dir⁽⁹⁷⁾.

25(OH)D'nin plazma yarı ömrünün uzun olması, D vitamini bağlayan proteine olan yüksek ilgisinden kaynaklanmaktadır⁽⁹⁸⁾. D vitamini etkinleşmesinin ikinci adımı 1 α - hidroksilasyon işlemidir ve böbrekte meydana gelmektedir. Böylece dolaşımdaki 25(OH)D, aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşmektedir⁽⁹⁹⁾.

Renal 1 α -hidroksilaz enzimi böbrekte serum Ca ve PTH tarafından güçlü bir şekilde regüle edilebildiği gibi, 1,25(OH)₂D'nin geri bildirim yolu ile de regüle

olabilmektedir. Böylelikle dolaşımdaki 1,25(OH)₂D seviyeleri 25(OH)D düşüklüğü olmasına rağmen normal sınırlarda tutulabilmektedir. Böbrek dışı dokulardaki 1 α -hidroksilaz aktivitesi, önemli oranda 25(OH)D düzeylerine bağlı olup PTH ve hücre dışı Ca düzeylerine sensitif değildir. Bu da D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kronik hastalıklar sürecinde 25(OH)D'nin önemini arttırmakta olup, aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D'nin geri planda kalmasına neden olmaktadır⁽¹⁰⁰⁾. Makrofajlarda ekstrarenal 1,25(OH)₂D üretimi intraselüler bakterilere karşı doğal immün yanıtın bir parçası olan TLR ile stimüle edilmektedir⁽¹⁰¹⁾. Yara dokusundaki artışı TGF- β 1 tarafından indüklenen 1,25(OH)₂D üretimi ekstrarenal 1 α -hidroksilaz regulasyonuna bir diğer örnektir⁽¹⁰²⁾.

2.3.2. 25(OH)D

D vitamininin yeterliliğini gösteren en önemli parametre serum 25(OH)D düzeyidir. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D regüle edilmez ve plazma yarı ömrü 2-3 haftadır. Deride sentezlenen ve beslenmeyle alınan D vitamini düzeyini yansıtmaktadır.

D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin sınırlarının tam olarak kaç olması gerektiği konusunda görüş birliği olmamakla birlikte; ≤ 10 ng/ml ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml arasında eksiklik, 21-29 ng/ml arasında yetersiz, ≥ 30 ng/ml yeterli düzey ve ≥ 150 ng/ml toksik düzey olarak kabul gören sınırlardır. Bu sınıflama tablo 4'de gösterilmiştir. 25(OH)D 30 ng/ml (75 nmol/L) düzeyinin yeterli kabul edilmesinin nedeni, intestinal kalsiyum absorpsiyonu D vitaminin bu düzeyleri altında azalıyor olması, D vitaminin 30 ng/ml altında olduğunda paratiroid hormon düzeyinin artıyor olması ve birçok çalışmada D vitamini replasmanının pozitif etkileri 30 ng/ml üzerinde çıkıyor olmasıdır⁽¹⁰³⁾.

Tablo 4. D Vitamini Düzeyleri

Serum 25-Hidroksivitamin D (ng/ml)	Vitamin D düzeyleri
≤ 10	Ciddi eksiklik
10–20	Eksiklik
21–29	Yetersiz
≥ 30	Yeterli
>150	Toksik

2.3.3. D Vitamini ve Kan Basıncı

D vitamini birçok mekanizma ile kan basıncı kontrolü sağlamaktadır. Volüm ve elektrolit homeostazında önemli rol alan RAAS aktivasyonu, arteriyal hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Böbrekte juxtaglomeruler hücrelerden sentez edilen renin anjiyotensin II ve aldosteron sentezini uyarmaktadır. Direkt yoldan vazokonstriktör etkisiyle, indirekt yoldan su ve tuz tutulumuyla kan basıncını yükseltmektedir⁽¹⁰⁴⁾.

Hipertansiyonu olan kişilerde renin aktivasyonu ile 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur⁽¹⁰⁵⁾. D vitamini, 1,25(OH)₂D veya D vitamini analogları ile tedavi sonrası RAAS aktivasyonunun incelendiği birkaç çalışmada renin ve anjiyotensin II düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir^(106,107).

2.3.4. D Vitamini, Kalsiyum ve Paratiroid Hormon

D vitamini kalsiyum homeostazında önemlidir. Birinci olarak intestinal kalsiyum emilimi için gerekli olan kalsiyum taşıyıcı protein sentezini arttırmaktadır. İkinci olarak distal renal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle etmektedir. Üçüncü olarak da osteoklastları uyarak kalsiyumun kemikten salınımına neden olmaktadır.

PTH kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak, gastrointestinal traktus üzerine indirekt olarak etki gösterir. PTH'un kemik üzerine indirekt etkisi de söz konusudur; renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini arttırarak 25(OH)D'yi 1,25(OH)₂D'ye dönüştürmek suretiyle kemikten kalsiyumun salınımını artırır. D vitamini üzerinden intestinal kalsiyum emilimini de stimüle eder^(93,108). Sağlıklı bireylerde intravenöz PTH infüzyonu kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır⁽¹⁰⁹⁾.

2.3.5. D Vitamininin Damar Duvarına Etkisi

D vitamini ve analogları VDR ve 1 α -hidroksilaz ekspresyonu sayesinde endotel hücrelere, vasküler düz kas hücrelerine ve makrofajlara etki etmektedir^(93,110). SHR'lerde 1,25(OH)₂D endotel hücrelerdeki sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasını sağlayarak aortun endotel bağımlı kontraksiyonunu azaltmıştır⁽¹¹¹⁾.

D vitamini diyabetik veya üremik hastalarda artan ileri glikasyon yıkım ürünlerinin zararlı etkilerine karşı endotel hücreleri korumaktadır. D vitamini

vasküloprotektif etkisini endotelial adezyon moleküllerini azaltarak, endotelial NOS aktivitesini artırarak ve anti inflamatuvar etkisi vasıtasıyla ortaya koymaktadır. Bu bulgularla D vitamini eksikliği endotelial disfonksiyonla ilişkilidir^(112,113). Vitamin D'nin vazodilatör ve anti aterosklerotik etkilere sahip olduğu görüşünü destekleyen vasküler düz kas hücrelerinden 1,25(OH)₂D aracılıklı artmış prostasiklin üretimi raporlanmıştır⁽¹¹⁴⁾. Başka çalışmalar ayrıca göstermiştir ki 1,25(OH)₂D vazokonstriktörlerin sensitivitesini artırarak vasküler direnci arttırabilir. 1,25(OH)₂D'nin vasküler direnci arttırdığı hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir⁽¹¹⁵⁾.

2.3.6. Diğer Mekanizmalar

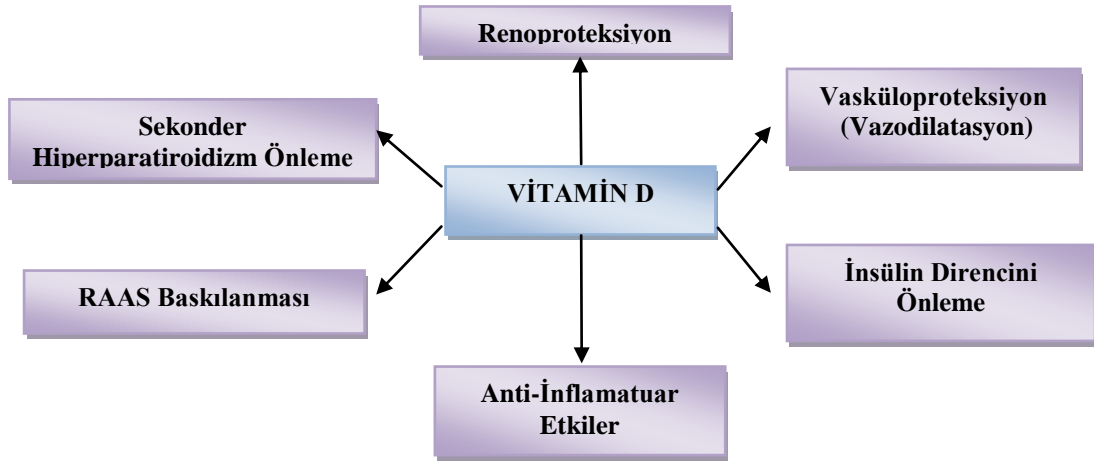
D vitamini eksikliği arteriyel hipertansiyon patogenezinde rolü olduğu düşünülen insülin direncine katkıda bulunmaktadır⁽¹¹⁶⁾. D vitamini eksikliği olan ratlara kolekalsiferol verilmesi ile pankreastan insülin salınımının arttığı bulunmuştur. Bu etkinin hücre içi kalsiyum salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁷⁾. D vitaminine bağlı immun sistemin düzenlenmesinin de uzun süreli beta hücre fonksiyonlarının korunmasında ve tip 1 diabet gelişiminin önlenmesinde ilave bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca, D vitamininin hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz üzerindeki etkileri ile beta hücre fonksiyonlarını koruduğu ileri sürülmektedir⁽¹¹⁸⁾. İnsan çalışmalarında, D vitamini eksikliğinin bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 25(OH)D düzeylerinin glukoz toleransı, insülin duyarlılığı, beta hücre fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(119,120). D vitamininin anjiyotensin II Tip 2 Reseptörünün üzerindeki etkileri ile insülin direncine yol açtığı ileri sürülmektedir. Mekanizma tam olarak gösterilmemekle birlikte, ATII insülin reseptörü, insülin reseptör substratı ve fosfatidil inozitol-3 kinaz aracılığı ile etkili olduğu ileri sürülmektedir⁽¹²¹⁾.

Podosit kaybının ve podosit hipertrofinin azaltılması veya mezengial hücre proliferasyonunun suprese edilmesi gibi D vitaminin renoprotektif etkileri arteriyel hipertansiyon gelişimine karşı etki gösterebilir^(122,123).

2.3.7. D Vitamini ve Periferik Arteriyel Kalsifikasyon

Arteriyel kalsifikasyonun iki farklı paterni mevcuttur: Medianın kalsifikasyonu (yaşlılarda, diyabetiklerde, kronik böbrek yetmezliğinde görülen Monckeberg's

sklerozu) ve intimanın kalsifikasyonu (aterosklerozda görülen). Koroner arter ve arkus aorta kalsifikasyonunda prognostik anlamı olan intimal kalsifikasyona dikkat edilmelidir⁽¹²⁴⁾. Yaşla birlikte artan arteryel kalsiyumun büyük kısmı medial tabakada yoğunlaşmaktadır⁽¹²⁵⁾. Medial kalsifikasyon genellikle oklüzif ya da aterosklerotik plakla ilişkili değildir, fakat yine de alt ekstremitte amputasyonları ve kardiyovasküler mortalite için prediktördür⁽¹²⁶⁾. 1,25(OH)₂D düzeyleri ve total koroner arter kalsifikasyonu (intimal ve medial) arasında ters bir ilişki olduğu yayınlanmıştır⁽¹²⁷⁾. D vitamininin değerlendirilmesinde 25(OH)D düzeyi daha iyi bir göstergedir⁽¹²⁸⁾. D vitamininin antihipertansif etkileri şekil 7’de özetlenmiştir.



Şekil 7. D vitamininin antihipertansif etkileri

2.4. Paratiroid Hormon (PTH, Parathormon)

PTH, paratiroid bezleri içinde devamlı olarak sentez edilip salıverilen bir polipeptit hormondur. PTH, insan, sığır, domuz ve tavukta 84 aminoasitten kurulmuştur; N-ucu alaninle başlar ve C-ucu glutaminle bitmektedir. Moleküldeki ilk 1-29 veya 1-34 aminoasit, biyolojik aktiviteden sorumludur; sonraki 50 aminoasitlik kısım, periferik dokularda yıkılma ve inaktivasyonun geciktirilmesinden sorumludur. PTH, ilk olarak N-ucuna yapışık ve çoğu hidrofobik 31 ekstra aminoasitli bir öncül sıralamadan oluşan preproparathormon olarak, paratiroidlerin asıl hücrelerinde sentez edilmektedir. Preproparathormon, endoplazmik retikulum içinde, birkaç dakikada 90

aminoasit kalıntısı içeren proparathormona çevrilmektedir. Proparathormon da golgi aygıtında PTH'a hidrolize olmaktadır.

2.4.1. PTH Salıverilişinin Kontrolü

PTH, insan paratiroid bezinde depo edilmez; sentezlenir ve salıverilir. PTH salıverilişi, plazma iyonize kalsiyum düzeyi ile ilişkili bir negatif feedback mekanizması ile kontrol edilmektedir. Plazmada iyonize kalsiyum düzeyi düşüncü PTH salıverilişi artar; plazmada iyonize kalsiyum düzeyi yükselince PTH salıverilişi azalır. Plazma fosfat düzeyinde değışiklik, PTH salıverilişi üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir. Yüksek konsantrasyonda 1,25 dihidroksikolekalsiferol, PTH sentez ve salıverilişini bastırabilir. Hipofiz ve hipotalamusun, PTH salıverilişi üzerine etkisi yoktur.

2.4.2. Etkileri

PTH, cAMP üzerinden, kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak, gastrointestinal traktus üzerine indirekt olarak etki gösterir. PTH etkisiyle, plazmada kalsiyum artar fosfat azalır; idrarda ise kalsiyum azalır fosfat artar. PTH'nin kemik üzerine direkt etkisi, prekürsör hücrelerin osteoblast ve osteoklastlara olgunlaşmasını, osteositik ve osteoklastik osteolizisi artırmak ve kollajen sentezini inhibe etmektir. PTH'nin kemik üzerine indirekt etkisi de söz konusudur; D vitamininin böbrekte aktifleşmesini sağlamak suretiyle kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. PTH'un kemik üzerine etkisiyle kemikten kalsiyum açığa çıkışı yani kemik rezorpsiyonu hızlanır. PTH'un böbrekler üzerine direkt etkisi, distal tubuluslardan kalsiyum ve magnezyum geri emilimini, böbreklerden potasyum, fosfat ve bikarbonat atılımını, böbreklerde aktif vitamin D₃ oluşumunu artırmaktır; ayrıca H⁺ ve NH₄⁺ atılımını azaltır.

PTH'un gastrointestinal kanal üzerine etkisi indirektir. PTH böbreklerde aktif D vitamini oluşumunu artırmaktadır, aktif D vitamini de intestinal mukoza hücreleri tarafından kalsiyum ve fosforun emilimini artırmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Hipertansiyon polikliniğine ve diğer polikliniklere başvuran bilinen primer HT tanısı olan ve antihipertansif ajan kullanan 65 yaş ve üzeri 99 hasta yazılı onam formları alındıktan sonra dahil edildi. Çalışmaya kontrol grubu olarak kronik hiçbir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan 65 yaş ve üzeri 10 hasta dahil edildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmada dışlanma kriterleri; bilinen periferik arter ve koroner arter hastalığı, diyabeti, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, paratiroid ile ilgili hastalığı, eşlik eden başka sistemik hastalığı, D vitamini tedavisi, kalsiyum tedavisi almakta olduğu bilinen hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri, diyet uyumu, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları, kullandıkları ilaçlar sorgulandı, anamnezleri alındı, genel fizik muayenesi yapıldı, nabız ve arteriyel kan basınçları kaydedildi, elektrokardiyografisi çekildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg)/boy (m²) formülü ile hesaplandı. Göbek hattı üzerinden geçecek şekilde bel çevresi ölçüldü. Nabız sayıları bir dakika boyunca sayılarak kayıt edildi.

Hastalardan serum 25(OH)D düzeylerinin tespiti için kan örnekleri alındı. Serum 25(OH)D seviyeleri Shimadzu LC 20AD/T serisi (Kyoto, Japan) HPLC cihazında kromatografik yöntemle ölçüldü. EDTA'lı tüplere alınan kanlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edildi. Daha sonra plazmaları ayrıldı. Analiz yapılacağı güne kadar -20° de saklandı. Analiz günü oda ısısında erimeye bırakıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçüldü. Hastalardan alınan kan örneklerinde kreatinin, iyonize kalsiyum, kalsiyum, inorganik fosfor, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz, insülin, PTH çalışıldı. PTH düzeyine Roche/Hitachi Modular Analytics sistemde elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ile bakıldı. İnsülin direnci HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplandı. (HOMA-IR = Açlık insülin düzeyi μ U/ml \times Açlık glukoz düzeyi mg/dl/ 405). Hastalardan toplanılan 24 saatlik idrar örneklerinde sodyum, kalsiyum, fosfor ve albumin ölçümleri yapıldı. MDRD formülü ile GFR hesaplandı. $GFR = 186 \times (Cr)^{-1.154} \times$

(Yaş)^{-0.203} formülü kullanıldı ve kadın hastalar için sonuç 0,742 ile çarpılarak değerlendirildi.

Tüm hastalara istirahat halinde, 45° sol yan dekübitus pozisyonunda Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Standart M-mode ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine göre yapıldı, sistolik ve diyastolik çaplar ve interventriküler septum kalınlığı ile posteriyor duvar kalınlığı ölçüldü, EF'leri hesaplandı.

Karotis Arter B-Mod US ve duplex doppler incelemeleri General Electric Medical Systems Logiq P5 cihazı ile 7 - 12 MHz' lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı, hem lineer hem virtual convex modunda kullanıldı. Bütün US incelemeleri aynı radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında, son 12 saat içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 45 derecelik açı verilerek görüntü alınması sağlandı. Sağ ve sol ana karotis arterlerin duvarları değerlendirildi ve IMK (intima-media kalınlığı) ölçümleri yapıldı. Hastaların longitudinal incelemede, incelenebilen karotid arter segmentleri, uygun açılarda değerlendirilerek, seyirleri ve bifurkasyon düzeyi saptandı. Sistolik ve diyastolik kan basıncına dayalı gerilim sırasında bifurkasyon düzeyinin proksimalinden sistolik ve diyastolik lümen çapları ölçüldü. Sağ ve sol karotis arterlerden yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Kan basıncı ölçümü için ERKA marka tansiyon aleti kullanıldı. Kan basıncı ölçümünden yarım saat önce sigara, kafein ya da alkol alınmaması gerekliliği hastalara anlatıldı. Ön kola uygun boyutlarda manşon kullanılarak ölçümler yapıldı. Steteskop manşona değdirilmeden brakial arter üzerine yerleştirildi. Manşon radyal arter nabzının kaybolduğu değerden 20 mmHg üzerine kadar şişirildi. Manşonun havası düşürülerek Korotkoff sesleri takip edildi. Birinci ses SKB, tüm seslerin kaybolduğu değer de DKB olarak kaydedildi. Sağ ve sol koldan kan basınçları ölçülerek ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri bulundu, sistolik kan basıncından diyastolik kan basıncı değeri çıkarılarak nabız basıncı hesaplandı. Karotis sertlik indeksi (β indeksi) $\text{Logaritma}(\text{SKB}/\text{DKB mmHg}) / [(\text{sistolik lümen çapı}-\text{diyastolik lümen çapı mm}) / \text{diyastolik lümen çapı mm}]$ formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanılarak çalışmanın istatistiksel analizi Çukurova Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. İki den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimi incelemek için Pearson Korelasyon katsayısı ve ilgili p değeri elde edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 65 yaş ve üzeri 38'i erkek,61'i kadın olmak üzere antihipertansif tedavi altında olan toplam 99 hipertansif kişi alındı. Çalışmaya kontrol grubu olarak hipertansiyonu ve kronik herhangi bir hastalığı bulunmayan 65 yaş ve üzeri 4'ü erkek, 6'sı kadın olmak üzere 10 kişi alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması tablo 5'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 71,09±5,16, vitamin D ortalaması 11,41±6,59 ng/ml, PTH ortalaması 43,49±20,75 pg/ml idi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında SKB, DKB, iyonize kalsiyum, glukoz, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. SKB, DKB düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001) hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Glukoz, kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,028, 0,003, 0,030) kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Hasta Grubu Ort. ± SD (n=99) (Min-Max)	Kontrol Grubu Ort. ± SD (n=10) (Min-Max)	p
Yaş	71,09±5,16 (65-84)	71,8±5,5 (65-82)	0,740
SKB mmHg	123,4±9,4 (100-138)	109,5±6,5 (100-120)	0,001
DKB mmHg	70,9±8,09 (50-88)	62,7±4,1 (57-70)	0,001
NB	52,6±11,07 (28-78)	46,8±7,7 (36-58)	0,088
B indeks	7,19±3,58 (2,8-22,5)	5,94±1,58 (4,1-9,5)	0,321
HOMA-IR	1,05±0,73 (0,2-4,1)	1,62±1,19 (0,3-4,4)	0,098
VKİ	28,1±4,06 (21,3-42,9)	29±2,7 (24,6-33)	0,191
Glukoz mg/dl	75,5±16,1 (44-121)	99,5±26 (73-149)	0,002
Cr mg/dl	0,65±0,25 (0,45-1,5)	0,69±0,1 (0,5-1,0)	0,308
Ca mg/dl	7,8±1,11 (6,3-9,8)	8,67±0,44 (8-9,3)	0,028
P mg/dl	3,03±1,1 (1,7-10,3)	3,52±0,56 (2,6-4,7)	0,003
T.kol mg/dl	145,9±47,5 (53-316)	155,2±38,4 (95-211)	0,347
HDL mg/dl	32,1±9,7 (12,4-60,1)	37,5±11,8 (22,8-56,1)	0,191
Trig. mg/dl	110,8±67,5 (31-442)	104,8±30,4 (66-152)	0,729
LDL mg/dl	92,6±33,9 (27-210)	96,7±33,7 (49-141)	0,600
PTH pg/ml	43,4±20,7 (9-109)	61,4±27 (35-114)	0,030
25(OH)D ng/ml	11,4±6,5 (4-30)	10±5,5 (4-21)	0,610
MDRD ml/dk	92±17,5 (35-135)	89,8±5,5 (79-97)	0,221

Çalışma grubu orta derecede (Grup 0) ve yüksek derecede (Grup 1) kardiyovasküler ek riski olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun laboratuvar ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 6'da verilmiştir. İki grubun demografik ve laboratuvar özellikleri arasında SKB, NB, β indeks düzeyleri dışında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Orta derecede kardiyovasküler ek risk grubuna göre yüksek derecede ek riski olan grupta SKB, NB, β indeks düzeyleri (p değerleri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,037$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 6. Kardiyovasküler Risk Gruplarına Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	n	Ort.	SD	P
YAŞ	0	66	71,3	5,4	0,512
	1	33	70,6	4,5	
SKB	0	66	118,5	7,7	0,001
	1	33	133,1	2,6	
DKB	0	66	70,3	7,6	0,275
	1	33	72,2	8,8	
NB	0	66	48,5	9,6	0,001
	1	33	60,9	8,9	
β index	0	66	6,6	3,1	0,037
	1	33	8,2	4,2	
HOMA-IR	0	66	1,1	0,7	0,357
	1	33	0,95	0,8	
VKI	0	66	28,17	4,52	0,983
	1	33	28,19	3,01	
İ.Ca mmol/lt	0	66	0,98	0,15	0,239
	1	33	1,02	0,12	
Glu mg/dl	0	66	77,4	16	0,110
	1	33	71,8	16,1	
Cr mg/dl	0	66	0,65	0,24	0,962
	1	33	0,65	0,26	
Ca mg/dl	0	66	7,8	1,2	0,648
	1	33	7,7	1,02	
P mg/dl	0	66	3,02	0,98	0,860
	1	33	3,06	1,36	
T.K mg/dl	0	66	145,4	50,2	0,873
	1	33	147	42,4	
HDL mg/dl	0	66	32,9	9,8	0,235
	1	33	30,4	9,5	
Trg mg/dl	0	66	107,3	65,1	0,477
	1	33	117,6	72,6	
LDLmg/dl	0	66	92	34	0,789
	1	33	93	32	
PTH pg/ml	0	66	43,4	20,9	0,968
	1	33	43,6	20,7	
25(OH)D ng/ml	0	66	11,7	6,9	0,447
	1	33	10,6	5,8	
İdr. P mg	0	66	563,4	357,8	0,557
	1	33	610,7	414,3	
İdr. Ca mg	0	66	5,4	5,5	0,979
	1	33	5,5	4,5	
İdr. alb. mg	0	66	12,2	15,2	0,239
	1	33	45,8	160,7	
İdr. Na mmol	0	66	93,01	46,2	0,178
	1	33	106,3	46,04	

Grup 0: Orta derecede kardiyovasküler risk

Grup 1: Yüksek derecede kardiyovasküler risk

Çalışmaya alınan kişiler vitamin D düzeylerine göre ≤ 10 ng/ml (Grup 1), >10 ng/ml (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan hasta kişiler (n=99) arasındaki grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir. VKİ düzeyleri (p=0,001) grup 1'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kreatinin, total kolesterol, HDL düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,009, 0,043, 0,011) grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 7. Hipertansif Hastaların D Vitamini Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort. \pm SD	(n=52) (Min-Max)	Grup 2 Ort. \pm SD	(n=47) (Min-Max)	p
Yaş	70,6 \pm 4,8	(65-84)	71,5 \pm 5,5	(65-82)	0,473
SKB mmHg	123,6 \pm 9,7	(100-138)	123,1 \pm 9,2	(100-136)	0,819
DKB mmHg	72 \pm 7,8	(55-85)	69,7 \pm 8,2	(50-88)	0,183
NB	51,5 \pm 11,4	(28-78)	53,9 \pm 10,6	(30-75)	0,219
B indeksi	7,2 \pm 4,09	(3,2-22,5)	7,1 \pm 2,9	(2,8-15,8)	0,556
HOMA-IR	1,01 \pm 0,62	(0,3-2,9)	1,09 \pm 0,85	(0,2-4,1)	0,894
VKİ	29,4 \pm 4,6	(21-42)	26,7 \pm 2,7	(23-35)	0,001
İ.Ca mmol/l	0,98 \pm 0,1	(0,71-1,2)	1,01 \pm 0,13	(0,73-1,3)	0,416
Glukoz mg/dl	75 \pm 16	(44-120)	75 \pm 16,1	(50-121)	0,747
Cr mg/dl	0,603 \pm 0,25	(0,45-1,5)	0,71 \pm 0,24	(0,5-1,3)	0,009
Ca mg/dl	7,6 \pm 1,18	(6,3-9,8)	7,9 \pm 1,1	(6,3-9,8)	0,207
P mg/dl	3,102 \pm 1,47	(1,7-10,3)	2,96 \pm 0,4	(1,8-4,2)	0,191
T.kol mg/dl	140 \pm 50,9	(67-316)	152 \pm 43	(53-251)	0,043
HDL mg/dl	29 \pm 9,5	(17-60)	34,4 \pm 9,6	(12-58)	0,011
Trig. mg/dl	113,9 \pm 68	(31-386)	107,3 \pm 67,3	(32-442)	0,659
LDL mg/dl	88,5 \pm 34,9	(34-210)	97,2 \pm 32,5	(27-192)	0,061
PTH pg/ml	43,8 \pm 21,2	(12-109)	43,1 \pm 20,4	(9-95)	0,750
25(OH)D ng/ml	6,42 \pm 1,92	(4-10)	16,9 \pm 5,39	(10-30)	0,001
MDRD ml/dk	94,0 \pm 15,0	(58-135)	89,4 \pm 18,6	(35-120)	0,433

D vitamini düzeyi ≤ 10 ng/ml altında olan kişiler hasta grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırması tablo 8'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda, kalsiyum, fosfor, glukoz ve HDL düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,022, 0,011, 0,01, 0,022) hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta grubunda SKB ve DKB düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 8. D Vitamini ≤ 10 ng/ml Olan Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması

	Hasta Grubu Ort. \pm SD (n=52) (Min-Max)	Kontrol Grubu Ort. \pm SD (n=7) (Min-Max)	p
Yaş	70,6 \pm 4,8 (65-84)	71,8 \pm 6,06 (65-82)	0,724
SKB mmHg	123,6 \pm 9,7 (100-138)	109 \pm 7,97 (100-120)	0,002
DKB mmHg	72 \pm 7,8 (55-85)	62 \pm 3,51 (57-68)	0,001
NB	51,5 \pm 11,4 (28-78)	47 \pm 9,01 (36-58)	0,318
B indeksi	7,2 \pm 4,09 (3,2-22,5)	5,94 \pm 1,65 (5-9,5)	0,512
HOMA-IR	1,01 \pm 0,62 (0,3-2,9)	1,59 \pm 1,36 (0,3-4,4)	0,281
VKİ	29,4 \pm 4,6 (21-42)	28 \pm 3,27 (24,6-33)	0,888
İ.Ca mmol/l	0,98 \pm 0,1 (0,71-1,2)	0,91 \pm 0,08 (0,81-1,04)	0,087
Glukoz mg/dl	75 \pm 16 (44-120)	103,5 \pm 30,1 (73-149)	0,01
Cr mg/dl	0,603 \pm 0,25 (0,45-1,5)	0,66 \pm 0,15 (0,5-1)	0,103
Ca mg/dl	7,6 \pm 1,17 (6,3-9,8)	8,72 \pm 0,52 (8-9,3)	0,022
P mg/dl	3,102 \pm 1,47 (1,7-10,3)	3,61 \pm 0,65 (2,6-4,7)	0,011
T.kol. mg/dl	140 \pm 50,9 (67-316)	156 \pm 43,7 (95-211)	0,236
HDL mg/dl	29 \pm 9,5 (17-60)	41,2 \pm 12,2 (22,8-56,1)	0,022
Trig. mg/dl	113,9 \pm 68 (31-386)	109 \pm 32 (66-152)	0,673
LDL mg/dl	88,5 \pm 34,9 (34-210)	93,4 \pm 37,6 (49-141)	0,752
25(OH)D ng/ml	6,42 \pm 1,92 (4-10)	7,2 \pm 2,17 (4-10)	0,37
MDRD ml/dk	94,4 \pm 15,8 (36-378)	91,1 \pm 4,74 (85-97)	0,350

D vitamini düzeyi >10 ng/ml altında olan kişiler hasta grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırması tablo 9'da gösterilmiştir. SKB düzeyleri ($p=0,031$) hasta grubunda, VKİ düzeyleri ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 9. D Vitamini >10 ng/ml Olan Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırması

	Hasta Gubu Ort. ± SD	(n=47) (Min-Max)	Kontrol Grubu Ort. ± SD	(n=3) (Min-Max)	p
Yaş	71,5±5,5	(65-82)	71,6±5,1	(66-76)	0,984
SKB mmHg	123,1±9,2	(100-136)	110,6±1,15	(110-112)	0,031
DKB mmHg	69,7±8,2	(50-88)	64,3±6,02	(58-70)	0,226
NB	53,9±10,6	(30-75)	46,3±5,13	(42-52)	0,164
B indeksi	7,1±2,9	(2,8-15,8)	5,96±1,76	(4,1-7,6)	0,487
HOMA-IR	1,09±0,85	(0,2-4,1)	1,7±0,89	(0,8-2,6)	0,171
VKİ	26,7±2,7	(23-35)	29,4±1,25	(28-30,7)	0,047
İ.Ca mmol/l	1,01±0,13	(0,73-1,3)	0,91±0,12	(0,79-1,03)	0,205
Glukoz mg/dl	75±16,1	(50-121)	90±11,7	(77-100)	0,09
Cr mg/dl	0,71±0,24	(0,45-1,3)	0,74±0,05	(0,7-0,8)	0,822
Ca mg/dl	7,9±1,1	(6,3-9,8)	8,53±0,23	(8,4-8,8)	0,449
P mg/dl	2,96±0,4	(1,8-4,2)	3,3±0,2	(3,1-3,5)	0,151
T.kol. mg/dl	152±43	(53-251)	152±29,8	(130-186)	0,951
HDL mg/dl	34,4±9,6	(12-58)	28,7±3,13	(25,1-30,8)	0,270
Trig. mg/dl	107,3±67,3	(32-442)	94,3±28,5	(67-124)	0,935
LDL mg/dl	97,2±32,5	(27-192)	104,3±27,5	(86-136)	0,791
PTH pg/ml	43,1±20,4	(9-95)	38,2±2,84	(35-40,2)	0,919
25(OH)D ng/ml	16,9±5,39	(10-30)	6,1±5,2	(10-20)	0,919
MDRD ml/dk	89,6±19,1	(35-120)	86,7±7,1	(79-93)	0,364

PTH düzeylerine göre tüm gruplar ≤ 27 pg/ml (Grup 1), >27 pg/ml (Grup 2) iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki karşılaştırma tablo 10'da gösterilmiştir. İki grup arasında PTH düzeylerine göre parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 10. PTH Düzeyi ≤ 27 pg/ml ile >27 pg/ml Olan Grupların Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort. \pm SD (n=22) (Min-Max)	Grup 2 Ort. \pm SD (n=87) (Min-Max)	p
Yaş	70,5 \pm 5,3 (65-81)	71,3 \pm 5,14 (65-84)	0,517
SKB mmHg	122,7 \pm 8,6 (105-136)	121,9 \pm 10,4 (100-138)	0,961
DKB mmHg	70,9 \pm 8,1 (58-85)	70 \pm 8,1 (50-88)	0,667
NB	51,8 \pm 9,3 (35-72)	52,2 \pm 11,3 (28-78)	0,910
B indeksi	7,4 \pm 3,47 (3,2-19,2)	6,99 \pm 3,47 (2,8-22,5)	0,459
HOMA-IR	0,87 \pm 0,63 (0,2-2,5)	1,16 \pm 0,82 (0,2-4,4)	0,115
VKİ	27,9 \pm 4,01 (23,1-38,7)	28,3 \pm 3,96 (21,3-42,9)	0,558
İ.Ca mmol/l	0,95 \pm 0,19 (0,46-1,3)	1,0 \pm 0,13 (0,74-1,32)	0,621
Glukoz mg/dl	73,8 \pm 16,1 (51-108)	78,7 \pm 19 (44-149)	0,301
Cr mg/dl	0,66 \pm 0,34 (0,45-1,5)	0,65 \pm 0,21 (0,5-1,3)	0,415
Ca mg/dl	7,8 \pm 1,2 (5,5-9,8)	7,9 \pm 1,1 (5,1-9,8)	0,751
P mg/dl	3,53 \pm 2,15 (2,4-10,3)	2,9 \pm 0,53 (1,7-4,7)	0,716
T.kol. mg/dl	142,5 \pm 54,8 (82-276)	147,9 \pm 44,7 (53-316)	0,330
HDL mg/dl	30,4 \pm 8,4 (19,4-50,4)	33,1 \pm 10,3 (12,4-60,1)	0,340
Trig. mg/dl	129,6 \pm 87,5 (42-386)	105,3 \pm 57,4 (31-442)	0,437
LDL mg/dl	87 \pm 35,6 (43-167)	94,5 \pm 33,3 (27-210)	0,239
PTH pg/ml	19,9 \pm 4,9 (9-26,8)	51,5 \pm 19 (27,5-114,4)	0,001
25(OH)D ng/ml	11,2 \pm 6,9 (4-26)	11,2 \pm 6,4 (4-30)	0,898
MDRD ml/dk	92,4 \pm 19,2 (35-124)	93,6 \pm 15,2 (52-135)	0,426

PTH düzeylerine göre >27 pg/ml olan kişiler hasta ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasındaki karşılaştırma tablo 11'de gösterilmiştir. Glukoz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,028, 0,002) kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. SKB, DKB, iyonize kalsiyum düzeyleri (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,019) hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. β indeksi dahil olmak üzere diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 11. PTH Düzeyi >27 pg/ml Olan Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu Ort. ± SD (n=77) (Min-Max)	Kontrol Grubu Ort. ± SD (n=10) (Min-Max)	p
Yaş	71,2±5,1 (65-84)	71,8±5,5 (65-82)	0,800
SKB mmHg	123,5±9,7 (100-138)	109,5±6,5 (100-120)	0,001
DKB mmHg	70,9±8,1 (50-88)	62,7±4,1 (57-70)	0,001
NB	52,9±11,5 (28-78)	46,8±7,7 (36-58)	0,084
B indeksi	7,13±3,6 (2,8-22,5)	5,94±1,58 (4,1-9,5)	0,387
HOMA-IR	1,1±0,75 (0,2-4,1)	1,62±1,19 (0,3-4,4)	0,158
VKİ	28,2±4,1 (21,3-42,9)	29±2,7 (24,6-33)	0,221
İ.Ca mmol/l	1,01±0,13 (0,74-1,32)	0,91±0,09 (0,79-1,04)	0,019
Glukoz mg/dl	76±16,2 (44-121)	99,5±26 (73-149)	0,002
Cr mg/dl	0,65±0,22 (0,45-1,3)	0,69±0,1 (0,5-1,0)	0,331
Ca mg/dl	7,83±1,11 (5,1-9,8)	8,67±0,44 (8-9,3)	0,028
P mg/dl	2,89±0,48 (1,7-4)	3,52±0,56 (2,6-4,7)	0,002
T.kol. mg/dl	146,9±45,6 (53-316)	155,2±38,4 (95-211)	0,421
HDL mg/dl	32,5±10 (12,4-60,1)	37,5±11,8 (22,8-56,1)	0,250
Trig. mg/dl	105,4±60,2 (31-442)	104,8±30,4 (66-152)	0,594
LDL mg/dl	94,2±33,4 (27-210)	96,7±33,7 (49-141)	0,685
PTH pg/ml	50,2±18,4 (27,5-109)	61,4±27 (35-114)	0,197
25(OH)D ng/ml	11,4±6,54 (4-30)	10±5,5 (4-21)	0,599
MDRD ml/dk	92,8±16,9 (52-135)	86,5±7,7 (79-97)	0,332

Hipertansif hasta grubu içerisinde D vitamini düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki tablo 12’de gösterilmiştir. Cinsiyet ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Hipertansiflerde D Vitamini Düzeyleri ile Cinsiyet Karşılaştırılması

	CİNSİYET	N	Ort.	SD	p
25(OH)D ng/ml	Erkek	38	12,3	5,4	0,247
	Kadın	61	10,8	7,1	

Çalışma grubundaki hipertansif kişilerin PTH ve 25(OH)D düzeyleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki tablo 13’de gösterilmiştir. PTH ve 25(OH)D düzeyleriyle β indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 13. Hipertansif Hastalarda PTH ve D Vitamini ile Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki

n=99	Ort. ± SD	β indeksi
PTH pg/ml	43,4±20,7	p=0,901
25(OH)D ng/ml	11,4±6,5	p=0,240

Çalışma grubu orta derecede (Grup 0) ve yüksek derecede (Grup 1) kardiyovasküler ek riski olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grubun PTH ve D vitamini düzeyleri ile arteryel sertlik indeksi değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kardiyovasküler Risk Gruplarına Göre D Vitamini ve PTH Düzeyleri ile Arteryel Sertlik Arasındaki İlişki

GRUP		Ort. ± SD	β index
0 n=66	PTH pg/ml	43,4±20,9	p=0,980
	25(OH)D ng/ml	11,7±6,9	p=0,251
1 n=33	PTH pg/ml	43,6±20,7	p=0,867
	25(OH)D ng/ml	10,6±5,8	p=0,797

Hipertansif hastalarda HOMA-IR ve iyonize kalsiyum düzeyleriyle arteryel sertlik indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (tablo 15).

Tablo 15. Hipertansif Hastalarda HOMA-IR ve İyonize Kalsiyum Düzeyleriyle Arteryel Sertlik İndeksi Arasındaki İlişki

n=99	Ort. ± SD	β indeks
HOMA-IR	1,05±0,73	p=0,392
İyonize kalsiyum	1,0±0,15	p=0,051

Hipertansif hastalar sigara içiciliği durumlarına göre üç gruba ayrıldı. Hiç sigara içmemiş olanlar grup 0, sigarayı bırakmış olanlar grup 1, günde 10 adet ve daha az içenler grup 2 olarak adlandırıldı. Gruplar arasında vitamin D ve PTH düzeyleri ile sigara içiciliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. PTH ve 25(OH)D Düzeyleri ile Sigara Arasındaki İlişki

		N	Ort. ±SD	Min-Max	p
PTH pg/ml	0	72	44±20,1	9-95,9	0,426
	1	16	37,9±15,8	13,9-79,5	
	2	11	48±29,9	12,2-109	
25(OH)D ng/ml	0	72	11,1±6,8	4-30	0,390
	1	16	13,4±6,8	4-26	
	2	11	10,3±3,4	4-16	

Hasta ve kontrol grubu arasındaki 25(OH)D düzeylerine göre ciddi eksiklik ≤ 10 ng/ml (Grup 1), eksiklik 10-20 ng/ml (Grup 2) ve yetersiz 20-30 ng/ml (Grup 3) sınıflaması tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarında 25(OH)D düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hasta Grubu n=99	52 (%52,5)	36 (%36,4)	11 (%11,1)
Kontrol Grubu n=10	7 (%70)	2 (%20)	1 (%10)

5. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği öncelikle güneşe az maruz kalınmasıyla ortaya çıkan UVB eksikliğiyle oluşmaktadır ve oldukça yaygındır. Gözlemsel veriler D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar ve arteryel hipertansiyon patogeneğinde yer aldığı konseptini desteklemektedir. D vitamininin antihipertansif etkisi RAAS'nin baskılanmasını, renoprotektif etkisini, vasküler hücreler üzerindeki direkt etkisini, kalsiyum metabolizması üzerine etkisini ve sekonder hiperparatiroidizmden koruyucu etkisini içermektedir.

Zadshir ve arkadaşlarının 18 yaş üstü 15.000'den fazla kişiyle Amerika'da gerçekleştirdiği Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III) 65 yaş ve üstü populasyonda, diğer yaş gruplarına kıyasla, yine siyahlarda ve Latin kökenli Amerikalılarda beyazlara oranla daha düşük vitamin D düzeyleri olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁹⁾.

İspanya'da 65 yaş üstü, D vitamini düzeyini etkileyecek herhangi bir hastalığı olmayan birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran 127 kişiyle yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi 10 ng/ml ve altında olan hasta oranı % 34,6 olarak saptanmış olup romatoloji polikliniğine başvurmuş 47-66 yaş arası postmenapozal kadınlarla yapılan bir başka çalışmada ise normal değer 37 nmol/l (14,8 ng/ml) alındığında % 64 oranında D vitamini yetersizliği saptanmıştır^(130,131). Biz de 65 yaş ve üzeri 99 hipertansif hasta üzerinde yaptığımız çalışmada % 52,5 oranında ciddi D vitamini eksikliği (10 ng/ml altı) saptadık. Kontrol grubunda ciddi D vitamini eksikliğini % 70 oranında saptadık. Çalışmaya D vitamini ve analoglarını kullananların dahil edilmemesi ve çalışmanın sonbahar ve kış aylarında gerçekleştirilmesi ciddi vitamin D eksikliği prevalansının yüksek olmasının nedeni olabilir. Kaldığı 65 yaş üstü kontrol grubunda da D vitamini eksikliği yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu durum D vitamini eksikliğinin yoremizde hipertansif bireylerde olduğu kadar hipertansif olmayan bireylerde de yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Snijder ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri 1205 kişi ile yaptığı çalışmada yüksek serum PTH düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. PTH infüzyonu sağlıklı bireylerde kan basıncını

yükseltmektedir^(132,109). Altta yatan mekanizma tamamen bilinmemekle birlikte PTH'nin düz kas hücreleri üzerinde damar duvarı kalınlaşmasına ve yüksek kan basıncına katkıda bulunan prosklerotik etkisi vardır⁽¹³²⁾. Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeylerine göre oluşturduğumuz gruplar arasında SKB ve DKB ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmanın aksine PTH düzeylerine göre oluşturduğumuz gruplar arasında da SKB ve DKB ile PTH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların ilaç tedavisi altında olmaları bu ilişkiyi etkilemiş olabilir. Bu nedenle bu araştırmanın tedavi almayan bireylerde tekrar bakılması uygun olacaktır.

Chan ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri 939 erkek hastada yaptığı çalışmada serum PTH düzeyi artışı ile SKB ve DKB düzeylerindeki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş, D vitamini düzeyleri ile kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada 25(OH)D düzeylerinin ortalamasının yüksek olması ve D vitamini eksikliği prevalansının düşük olması serum 25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ters ilişkinin ortaya konma şansını azaltmış olabileceği düşünülmüştür⁽¹³³⁾.

Judd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Amerikalı nonhipertansif beyazlarda SKB ile serum D vitamini konsantrasyonları arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Yaşın dahil edildiği karşılaştırmada vitamin D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Artan yaş ile düşük D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş, çünkü yaşlılarda deride 7 dehidrokolesterolün düşük konsantrasyonlarda olması nedeniyle D vitamini üretimi azalmaktadır⁽¹³⁴⁾.

Pfeifer ve arkadaşlarının 70 yaş üstü 148 kadın ile yaptığı çalışmada kısa dönem (8 haftalık) D vitamini (800 IU/gün) ve kalsiyum (1200 mg/gün) tedavisinin birlikte uygulanmasının sadece kalsiyum tedavisi uygulananlara göre sistolik kan basıncını azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini almakta olan grupta sadece kalsiyum almakta olan gruba göre SKB'de % 9,3'lük azalma olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁵⁾.

Forman ve arkadaşlarının üç büyük prospektif kohort NHS I (Nurses Health Study I), NHS II ve HPFS (Health Professionals Follow-up Study) çalışmalarındaki 209313 katılımcı arasında gerçekleştirdiği çalışmada yüksek D vitamini alımı ile hipertansiyon gelişim riskinin daha düşük olması arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. NHS I grubu D vitamini alımı en düşük <400 IU/gün, en yüksek \geq 1600

IU/gün olmak üzere 5 kategoriye ayrılmıştır. Hipertansiyon gelişim riski ile D vitamini alımı arasında ilişki saptanmamıştır⁽¹³⁶⁾. Forman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma 25(OH)D düzeyleri ile hipertansiyon gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁷⁾.

Jack L.He ve arkadaşlarının 20 yaş ve üzeri 7561 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada D vitamini düzeyleri ile SKB arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum 25(OH)D ve VKİ'den bağımsız olarak serum PTH düzeyleri ile hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları arasında pozitif ilişki bulunmuştur. PTH'nin kan basıncı üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır fakat birkaç mekanizma düşünülmektedir. PTH 25(OH)D'nin böbrekte 1,25(OH)₂D'ye dönüşümünü stimüle etmektedir, bu da intraselüler kalsiyum düzeylerinde yükselme, düz kas tonusunda artış ve yüksek tansiyon ile sonuçlanmaktadır. PTH gibi D vitamininin kan basıncı ile ilişkisi tamamen anlaşılamamıştır. VDR'nin düz kas hücrelerinde ve endotelial hücrelerde bulunması D vitamininin vasküler fonksiyonlar üzerindeki direk etkisini düşündürmektedir⁽¹³⁸⁾.

Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipovitaminoz D'nin beta hücre fonksiyonları üzerine negatif etkisi ve 25(OH)D düzeyleri ile insülin sensitivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonucu açlık glukozu <110 mg/dl, 2. Saat plazma glukozu <140 mg/dl olan ve normotansif olan sağlıklı 126 kişi alınmıştır. Beta hücre fonksiyonlarını ve insülin sensitivitesini değerlendirmede 3 saatlik hiperglisemik klemp tekniği kullanılmıştır. Hastalara açlık sonrası vücut yüzey alanlarına göre (11.4 gr/m²) % 50 dekstroz ile bolus infüzyon sonrası plazma glukozunu yaklaşık 180 mg/dl düzeyinde tutacak şekilde % 30 dekstroz ile infüzyona devam edilmiştir. Birinci faz insülin yanıtı için 2.5, 5, 7.5, 10. dakikalardaki plazma insülin konsantrasyonları toplamı, ikinci faz yanıt için 2. ve 3. saat ortalama plazma insülin konsantrasyonları alınmıştır. İnsülin sensitivitesi ise insülin sensitivite indeksi kullanılarak hesaplanmıştır. 25(OH)D düzeylerinin <20 ng/ml olması hipovitaminoz D olarak tanımlanmıştır. Hipovitaminoz D'li kişilerin insülin direnci ve metabolik sendrom açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁰⁾. Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direnci ile D vitamini düzeylerine göre oluşturulan gruplar arasında anlamlı bir

ilişki saptanmadı. Tam tersine D vitamini düzeyleri ≤ 10 ng/ml olan grupta glukoz düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum hastalar arasında

Diyabeti olmayan hipertansif yaşlı bireylerde insülin direncinin, arteriyel sertliğin bağımsız belirleyicisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Altta yatan mekanizma tam olarak ortaya konulmasa da, insülin direncinin endotel bağımlı arteriyel kompliansı azalttığı gösterilmiştir⁽¹³⁹⁾.

Lagunova ve arkadaşlarının 2126 hasta üzerinde yaptığı çalışmada mevsimsel değişimler ve D vitamini eksikliği prevalansı VKİ, cinsiyet, yaş kategorilerinde değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyet gruplarında artan VKİ düzeyleriyle azalan 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. 25(OH)D düzeyleriyle VKİ arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴¹⁾. Bizim çalışmamızda hipertansif hastalar arasında ciddi D vitamini eksikliği bulunan grupta VKİ anlamlı derecede yüksek ($p=0,001$) saptanmıştır. Aynı grupta HDL düzeyleri anlamlı derecede ($p=0,011$) düşük saptanmıştır. Bu da bize D vitamini düzeyleri ile VKİ ve HDL düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Davis ve arkadaşlarının 18-40 yaş arası 90 sağlıklı siyah kadın üzerinde yaptığı çalışmada VKİ, bel çevresi ve HDL kolesterol arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya alınan 90 kişi 3 farklı ırktan her grup 30 kişi olacak şekilde ayrılmıştır. Bir grubun diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek VKİ ve bel çevresi değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı grupta HDL düzeyleri de anlamlı derece de düşük saptanmıştır⁽¹⁴²⁾.

Sengstock ve arkadaşlarının diyabeti olmayan hipertansif yaşlı bireylerde yaptığı çalışmada glukoz tolerans durumundan ve obeziteden bağımsız olarak arteriyel sertlik ile insülin sensitivitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya 60-80 yaş arası 42 hipertansif kişi alınmış olup bu kişilerin 4 hafta boyunca antihipertansif tedavilerine ara verilmiştir. 75 gr oral glukoz tolerans testi ile çalışmaya alınanlar bozulmuş glukoz toleransı ve normal glukoz toleransı olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Arteriyel sertlik NB ve karotis-femoral NDH kullanılarak, insülin sensitivitesi ise insülin sensitivite indeksi kullanılarak hesaplanmıştır⁽¹³⁹⁾.

Sliem ve arkadaşlarının insülin direnci olan 32 yetişkin (grup A) ve insülin duyarlı 81 yetişkin (grup B) olmak üzere toplam 113 prediyabetik yetişkin ile yaptığı çalışmada grup A'da grup B'ye göre aortik sertlik indeksinde (β indeksi) anlamlı bir artış

gösterilmiştir. Sertlik ile insülin direnci arasındaki korelasyon gibi benzer korelasyonlar yaş ve trigiserid düzeyleri arasında da gözlemlenmiştir. Çalışmada insülin direnci HOMA-IR formülüyle, aortik sertlik β indeks formülü ile hesaplanmıştır. HOMA-IR 3 düzeyinin altında olanlar insülin duyarlı, üstünde olanlar insülin dirençli olarak kabul edilmiştir. Açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arası olanlar prediyabetik olarak kabul edilmiştir. Prediyabetikler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir⁽¹⁴⁰⁾. Bizim çalışmamızda HOMA-IR düzeyleri ile karotis sertlik indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızda kardiyovasküler risk yönünden orta derecede ve yüksek derecede ek riski bulunanlar olarak ikiye ayrılan gruplar antihipertansif tedavi altında normal ve yüksek normal tansiyon sınıfı içerisinde yer almaktaydılar. İki grubun değerlendirilmesi sonucunda karotis sertlik indeksleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Yüksek ek risk grubunda olanların arteryel sertlik indeks değerleri orta derecede ek risk grubunda olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek ($p=0,037$) saptandı. Yüksek ek risk grubunda olan hastaların SKB ve NB düzeylerinin de anlamlı derecede yüksek (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001) olduğu saptandı. Arteryel sertlik NDH'de artışla sonuçlanmakta ve diyastolik basıncın azalması sırasında sistolik basıncı arttırmaktadır. Böylece aort nabız basıncını arttırdığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da iki grubun NB düzeyleri arasında anlamlı derecede farklılık saptanması bu temel prensip ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda yaşlı hipertansif hastalarda D vitamini ve PTH düzeyleri ile karotis sertlik indeksi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuca bizim çalışma grubumuzdaki hastaların SKB ve DKB değerlerinin antihipertansif tedavi ile kontrol altında olması neden olmuş olabilir. Ayrıca D vitamini düzeylerine göre oluşturduğumuz hasta grupları içerisinde D vitamini düzeyinin yeterli olduğu bir grup bulunmamaktadır. Bu nedenle antihipertansif tedavi altında D vitamini düzeyi yeterli olan bir grupla diğer grupların karotis sertlik indeksleri yönünden karşılaştırma da yapılamamıştır. 65 yaş ve üstü hipertansif hastalarda D vitamini düzeyleri ile arteryel sertlik arasındaki ilişkiyi anlayabilmek, D vitamini replasmanının gerekliliğine karar verebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 65 yaş ve üstü 99 hipertansif hastanın % 52,5'inde, 10 sağlıklı bireyin % 70'inde D vitamini ciddi eksik olarak bulundu.

2. Kardiyovasküler risk yönünden orta derecede ve yüksek ek risk olmak üzere ikiye ayrılan gruplar arasında yüksek ek risk grubunda olanlarda SKB, NB, karotis sertlik indeksi anlamlı derecede yüksek (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,037) saptandı.

3. D vitamini düzeylerine göre iki gruba ayrılan hastalar arasında D vitamini düzeyleri ile SKB, DKB, karotis sertlik indeks değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. D vitamini düzeylerinin ciddi eksik olduğu grup D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu grupla karşılaştırıldığında VKİ'lerin anlamlı derecede yüksek (p=0,001) olduğu saptandı. D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu grup D vitamini düzeylerinin ciddi eksik olduğu grupla karşılaştırıldığında HDL düzeylerinin anlamlı derecede yüksek (p=0,011) olduğu saptandı.

4. PTH düzeylerine göre iki gruba ayrılan hastalar arasında PTH düzeyleri ile SKB, DKB, karotis sertlik indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

5. Kardiyovasküler risk yönünden ikiye ayrılan gruplar arasında D vitamini ve PTH düzeyleri ile karotis sertlik indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak 25(OH)D vitamini ve PTH düzeyleri ile yaşlı hipertansiflerde arteriyel sertlik arasında ilişki saptanmadı. Çalışma grubunun tansiyon değerlerinin ilaç tedavisi ile kontrol altında olması çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Bu ilişkiyi değerlendirebilmek ve yaşlı hipertansiflerde D vitamini replasmanının gerekliliğine karar verebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Gökçe Kutsal Y.** Yaşlanan dünya, yaşlanan toplum, yaşlanan insan. *Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni*. **2003**; 24: 1-6.
2. **Özgül A.** *Geriatrik Patolojinin Esasları*. Editörler: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi. **2000**; 1341-1352.
3. **Berg K.** Balance and its measure in the elderly: A Review. *Physiother Can*. **1989**;41: 240-246.
4. **Perez Lopez FR.** Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas*. **2007**; 58: 117-137.
5. **Linnebur SA, Vondracek SF, Vande Griend JP, Ruscin JM, McDermott MT.** Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado. *Am J Geriatr Pharmacother*. **2007**; 5: 1-8.
6. **Bartl R, Frisch B.** Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Editör: Akıncı Tan A. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık. **2006**.
7. **Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH.** Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. **1999**; 281(7):634-639.
8. **Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S.** Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. **2002**;39(1):10-15.
9. **Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D.** Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. **2004**; 43(6):1239-1245.
10. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. **1999**; 17(2): p. 151-83.
11. **Kannel WB.** Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA*. **1996**; 275: 1571-1576.
12. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med*. **1993**;153-186.
13. 2007, Guidelines, for, the, management, of, arterial, hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. **2007**; 28(12):1462-1536.
14. **Lewington S.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **2002**;360:1903-1913.
15. **Vasan RS LM, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *NEngl J Med*. **2001**; 345:1291-1297.
16. **Day JC.** Population Projections of the United States by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin: 1995 to 2050. Washington, DC: US Government Printing Office. US Bureau of Census, Current Population Reports. **1996**; P25-1130.
17. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. **1997**; 2413-2446.

18. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics Third National Health and Nutrition Examination Survey. **1998**.
19. **Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB**. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. **1988**;78:676-679.
20. **Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V**. Türk Yetişkinlerde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, **2004**; 32: p. 533-541.
21. **Altun B**. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension* **2005**; 23(10):1817-1823
22. **Vasan, R.S**. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, **2002**; 287(8): p. 1003-10.
23. **William B. Kannel, Ramachandran SV**. Daniel Levy Is the Relation of Systolic Blood Pressure to Risk of Cardiovascular Disease Continuous and Graded, or Are There Critical Values? American Heart Association Inc. *Hypertension* **2003**; 42:453-456.
24. **Sinclair AM, Isles CG, Brown I**. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. **1987**; 147:1289.
25. **Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S**. Hypertension in family practise. *Can Med Assoc J*. **1977**; 117:492.
26. **Kaplan NM**. Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore, Willams&Wilkins. **1998**.
27. **Kaplan NM**. Primary Hypertension: Pathogenesis. *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co. **1998**; p.41-99.
28. **D Agostino RBS, Sullivan LM, Wilson P**. Validation of the framingham Coronary heart disease prediction scares: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. **2001**; 286: 180-187.
29. **Vassan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D**. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. **2001**; 358(9294): p. 1682-6.
30. **Gimelli A, Schneider Eicke J, Neglia D**. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: Two different patterns of myocardial perfusion associated wiyh degree of hypertrophy. *J Am Coll*. **1998**; 31:366.
31. **Watchell K, Bella JN, Liebson PR, Gerdts E, Dahlöf B, Aalto T**. Impact of different pertition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. *Hypertension*. **2000**; 35:6-12.
32. **Demirtaş E**. Hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar. *Turk Kardiyoloji Semin*. **2002**; 2(2): 108-22.
33. **Koylan N**. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş*. **1999**; 27:483-90.
34. **Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL**. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med*. **1992**; 43:219-25.
35. **Levy D, Salomon M, Kanel WB**. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. **1994**; 90: 1786-1793.

36. **Levy D, Garrison RJ, Savage DD.** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* **1990**; 322: 1561-1566.
37. **Kannel WB.** Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol.* **2000**; 53(3):229-235.
38. **Devereux RB.** Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* **2004**; 292(19):2350-2356.
39. **Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P.** Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives; analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension.* **2001**; 37:869-874.
40. **Bats ML, Hofman A, Grobbee DE.** Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation.* **1997**; 96: 1432-1437.
41. **Laurent S, Gautier I, Benetos A.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* **2001**; 37: 1236-1241.
42. **Yu BP, Chung HY.** Oxidative stress and vascular aging. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2001**; 54:S73-80.
43. **Beck LH.** Changes in renal function with aging. *Clin. Geriatr Med.* **1998**; 14:199-209.
44. **Fliser D, Ritz E.** Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly. *Gerontology.* **1998**; 44:123-131.
45. **Muhlberg W, Platt D.** Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology.* **1999**; 45:243-253.
46. **Beck LH.** The aging kidney: defending the delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics.* **2000**; 55:26-32.
47. **Ruilope LM.** Prevalence of renal disease in elderly hypertensive patients with cardiovascular problems. *Coroner Artery Dis.* **1997**; 4:483-488.
48. **Klag MJ, Whelton PK, Randall BL.** End-stage renal disease in African American and white men. *JAMA.* **1997**; 277:1293.
49. **Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB.** Excess mortality among blacks and whites in the United States. *N Engl J Med.* **1996**; 335:1552-8.
50. **Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N.** Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2008. İstanbul: *Türk Nefroloji Derneği Yayınları.* **2009**; s.5-8.
51. **Wachtell, K.** Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* **2003**; 139(11): p. 901-6.
52. **Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E.** Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Nephrol.* **2002**; 13: 169-72.
53. **Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K.** Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* **2000**; 35: 898-903.
54. **Pantremoli R, Nicoletta C, Viazzi F.** Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* **1998**; 11: 430-438.

55. **Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM.** Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. *JAMA*. **1970**; 214:301-310.
56. **Glynn RJ, Beckett LA, Hebert L.** Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. **1999**; 281:438.
57. **Davis BR.** Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke*. **1998**; 29:1333-1340.
58. **Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV.** Stroke subtypes and hypertension. *Arch Neurol*. **1996**; 53:265-9.
59. **Kohara K, Zhao B, Jiang Y.** Relation left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol*. **1999**; 83:367.
69. **Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR.** Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*. **2001**; 14(8 Pt 1):798-803.
61. **Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. **1999**; 99(18):2434-2439.
62. **Laurent S, Boutouyrie P.** Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. **2007**; 20 Suppl 12:S45-50.
63. **Bailey AJ.** Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. **2001**; 122:735-755.
64. **Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM.** Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*. **2000**; 275:39027-39031.
65. **Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K.** Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*. **2000**; 86:E50-E54.
66. **M. E. Safar, E. D. Frohlich.** Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk. **2007**.
67. **Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G.** Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. **1996**; 124:249-260.
68. **Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J.** Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. **2001**; 54:139-145.
69. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA.** Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. **1999**; 340: 14-22.
70. **Laurent S.** Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension*. **1995**; 26:355-62.
71. **Bournaza S, Arribas SM, Osborne-Pellegrin M, McGrath JC, Laurant S, Lacolley P, Challande P.** Fenestrations of the carotid internal elastic lamina and structural adaptation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. **2001**; 37:1101-7.

72. **Nichols W, O'Rourke M.** McDonald's Blood flow in arteries. 5th. London: Arnold. **2005**.
73. **Susan J. Zieman, Vojtech Melenovsky and David A.** Mechanisms Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**; 25:932-943.
74. **Westerhof N, Sipkema P, Van den Bos CG, Elzinga G.** Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovascular Research.* **1972**; 6:648-56.
75. **Durier S, Fassot C, Laurant S, Boutouyrie P, Couetil JP, Fine E.** Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation.* **2003**; 108:1845-51.
76. **Lakatta EG.** Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol. Rev.* **1993**; 73:413-467.
77. **Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB.** Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* **1990**; 121:293-298.
78. **Dzau VJ.** Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension.* **1986**; 8:553–559.
79. **Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, Safar ME.** Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* **1997**; 10:1326 –1334.
80. **Park JB, Schiffrin EL.** (A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension.* **2001**; 37:1444 –1449.
81. **Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR.** Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* **2004**; 44:35– 41.
82. **Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A.** Pressure independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovascular Res.* **2000**; 46:269-276.
83. **Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F.** Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation.* **1996**; 94:698 –703.
84. **Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D.** Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* **2001**; 358:1400 –1404.
85. **Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR.** Non-insulindependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* **1995**; 91:1432–1443.
86. **Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A.** Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2003**; 23:2021–2026.
87. **Brownlee M, Cerami A, Vlassara H.** Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* **1988**; 318:1315–1321.
88. **Nichols WW.** Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens.* **2005**; 18(1 Pt 2):3-10.

89. **Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C.** Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* **2002**; 15:445–452.
90. **Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc Van Bortel.** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal.* **2006**; 27, 2588–2605.
91. **O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE.** Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* **2002**; 15:426–444.
92. **Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR.** Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM.* **2002**; 95:67–74.
93. **Holick, M. F.** Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2007**; 357, 266–281.
94. **Krause R. Bühring M, Hopfenmüller W, Holick M. F. & Sharma, A. M.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* **1998**; 352, 709–710.
95. **Melamed M. L, Michos, E. D, Post W. & Astor B.** 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* **2008**; 168, 1629–1637.
96. **Glenville J.** Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Seminars in Dialysis.* **2007**; 20:316–324.
97. **Hollis BW.** Chapter 58: Detection of vitamin D and its major metabolites. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. Vitamin D, 2nd Edition. *New York: Elsevier Academic Press.* **2005**; 931–950.
98. **Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, Liebhaber SA, Cooke NE.** Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest.* **1999**; 103:239–251.
99. **Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF.** Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* **1998**; 78:1193–1231.
100. **Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ.** Vitamin D insufficiency: disease or no disease? *J Bone Miner Res.* **2008**; 23: 1052–1060.
101. **Liu P. T.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* **2006**; 311, 1770–1773.
102. **Schauber J.** Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.* **2007**; 117, 803–811.
103. **Bischoff HA, Giovannucci E, Willett WC.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* **2006**; 84: 18.
104. **Connell J. M, MacKenzie S. M, Freel E. M, Fraser R. & Davies E.** A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr. Rev.* **2008**; 29, 133–154.
105. **Resnick LM, Muller FB, Laragh JH.** Calcium regulating hormones in essential hypertension, relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann. Intern. Med.* **1986**; 105: 649–654

- 106. Lind, L Wengle, B, Wide, L. & Ljunghall, S.** Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Hypertens.* **1989**; 2, 20–25.
- 107. Freundlich M.** Suppression of renin–angiotensin gene expression in the kidney by paracalcitol. *Kidney Int.* **2008**; 74, 1394–1402.
- 108. Peterlik M. & Cross H. S.** Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* **2005**; 35, 290–304 .
- 109. Hulter H. N, Melby J. C, Peterson J. C. & Cooke C. R.** Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J. Clin. Hypertens.* **1986**; 2, 360–370.
- 110. Bouillon R.** Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* **2008**; 29, 726–776.
- 111. Wong M. S, Delansorne R, Man R. Y. & Vanhoutte P. M.** Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2008**; 295, H289–H296.
- 112. Talmor Y.** Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2008**; 294, 1059–1064.
- 113. London G. M.** Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2007**; 18, 613–620.
- 114. Wakasugi M.** Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins.* **1991**; 42, 127–136.
- 115. Roca-Cusachs A, DiPette D, Carson J, Graham G, Holland O.** Systemic and regional hemodynamic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration. *J Hypertens.* **1992**; 10: 939–947.
- 116. Pittas A. G, Lau J, Hu, F. B. & Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**; 92, 2017–2029.
- 117. Sergeev IN, Rhoten WB.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology.* **1995**;136:2852–2861.
- 118. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* **2005**; 289:F8–F28.
- 119. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D.** Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia.* **1997**; 40: 344–347.
- 120. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* **2004**; 79:820–825.
- 121. Shiuchi T, Iwai M, Li HS.** Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension.* **2004**; 43:1003–1010.
- 122. Kuhlmann A.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2004**; 286, F526–F533.
- 123. Hariharan S.** Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on mesangial cell proliferation. *J. Lab. Clin. Med.* **1991**; 117, 423–429.

124. **Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner W.** Calcification of the aortic arch. Risk factors and the association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA*. **2000**; 283: 2810–2815.
125. **Elliott R, McGrath L.** Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcif Tiss Int*. **1994**; 54: 268–273.
126. **Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laasko M.** Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **1996**; 16: 978–985.
127. **Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL.** Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. **1997**; 96: 1755–1760.
128. **Vieth R.** Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. **1999**; 69: 842–856.
129. **Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D.** The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis*. **2005**; 15: 97-101.
130. **Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F.** Hypovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin (Barc)*. **1999**; 113: 641-645.
131. **Aguado P, Garces MV, Gonzalez Casaus ML, del Campo MT, Richi P, Coya J.** High prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal women at a rheumatology office in Madrid. Evaluation of two vitamin D prescription regimens. *Med Clin (Barc)*. **2000**; 114: 326-30.
132. **M. B. Snijder, P. Lips, J. C. Seidell, M. Visser, D. J. H. Deeg, J. M. Dekker & R. M. van Dam.** Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *Journal of Internal Medicine*. **2007**; 261; 558–565.
133. **R Chan, D Chan, J Woo, C Ohlsson, D Mellström, T Kwok and P Leung.** 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*. **2011**; 1476-5527
134. **Suzanne E Judd, Mark S Nanes, Thomas R Ziegler, Peter WF Wilson and Vin Tangpricha.** Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 87, No. 1. **2008**; 136-141.
135. **Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C.** Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. **2001**; 86: 1633–7.
136. **John P. Forman; Heike A. Bischoff-Ferrari; Walter C. Willett; Meir J. Stampfer; Gary C. Curhan.** Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension Results From Three Large Prospective Cohort Studies. *Hypertension*. **2005**; 46:676-682.
137. **Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. **2007**; 49:1063–9.
138. **Jack L. He and Robert K. Scragg.** Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Blood Pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal of Hypertension*. **April 28, 2011**; doi:10.1038/ajh.2011.73

139. **David M. Sengstock, Peter V. Vaitkevicius, and Mark A. Supiano.** Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**; 90(5):2823–2827.
140. **Hamdy Sliem, Gamela Nasr.** Aortic Stiffness in Prediabetic Adults: Relationship to Insulin Resistance. *J Clin Med Res.* **2010**; 2(2):62-67
141. **Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J.** The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. *Anticancer Research.* **2009**; 29(9): 3713-3720.
142. **Davis EE, Huffman FG.** In Black Women HDL Cholesterol is Associated with Body Mass Index and Central Obesity. *Faseb Journal. Volume 18.* **2004**; 575-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Salih IŞIK
Doğum Tarihi ve Yeri : 25.05.1981/ Seyhan-Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Güzelyalı Mah. 15 Sokak Bahar Apt. Kat:8 No:15
Çukurova ADANA
Telefon : 0 (532) 3052396
E-Mail : drs.isik@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi (2005)
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi
Yabancı Dili : İngilizce