



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NON DİPPER HİPERTANSİYON İLE VİTAMİN D RESEPTÖRGEN
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Hazırlayan

Elif Atagül DEMİRCİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. FATMA SILAN

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE- 2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program Adı : Tıbbi Genetik

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Tıbbi Genetik ABD

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Bio. Elif Atagül DEMİRCİ

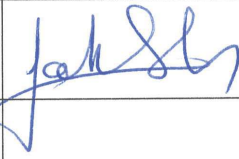
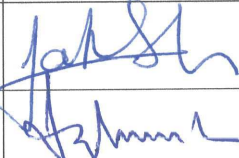
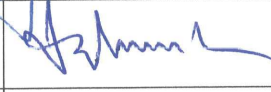
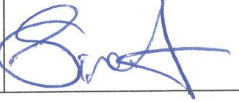
Tez Başlığı : Non Dipper Hipertansiyon ile Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Sınav Yeri : Tıbbi Genetik ABD.

Sınav Tarihi : 02.08.2019

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Prof.Dr.Fatma SILAN	ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)	ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD	
Prof.Dr.Fatma SILAN	ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD	
Prof.Dr.Öztürk ÖZDEMİR	ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD	
Yrd. Doç. Dr. Sinem ATIK YALÇINTEPE	TÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD	

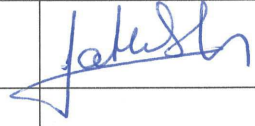
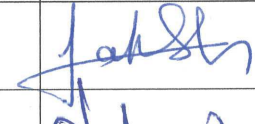
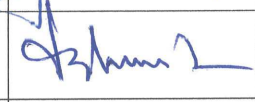
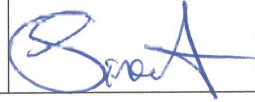
Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

InstituteName : Canakkale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
ProgrammeName : Medical Genetics
ProgrammeLevel : Master of Science(X) Doctor of Philosophy ()
Department : Medical Genetics Department
Student Name and Surname: Bio. Elif Atagul DEMIRCI
Title of the Thesis : The Relationship Between Non Dipper Hypertension and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism
Examination Place : Department of Medical Genetics Examination Date : 02.08.2019

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved as a Master of Science Thesis.

Supervisor (Title andName)	Institution	Signature
Prof.Dr. Fatma SILAN	COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics	
Members of Examination Jury (Titles and Names)	COMU Faculty of Medicine	
Prof.Dr. Fatma SILAN	COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics	
Prof.Dr. Öztürk ÖZDEMİR	COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics	
Yrd. Doç. Dr. Sinem ATİK YAI.ÇİNTEPE	TU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics	


The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated and numbered

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8’de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 02.08.2019

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Elif Atagül DEMİRCİ

İmza: 

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof Dr. Fatma SILAN'a

Yüksek lisans ve tez çalışmalarım boyunca bilgilerini benimle paylaşıp ve yol gösteren Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'e

Tez çalışmam boyunca beni hep destekleyen fikir alışverişi yaptığım ve en zor anlarımda beni yüreklendiren Dr. Meryem AŞKIN'a

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında birlikte olduğum Tekniker Şengül TÜRÜNZ, Biyolog Gaye ACAR, Kimyager Hülya HAS ve tüm genetik ailesine,

İyi ve kötü, her anımda yanımda olan, bana sonsuz destek veren annem Nezihe Afet DEMİRCİ'ye arkadaşım Yağmur UYAR'a aileme ve nişanlım Mehmet TOPÇU'ya en içten duygularıyla sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla,

Elif Atagül DEMİRCİ

ÖZET

Normal popülasyonda kan basıncı gündüz en yüksek değerlerde seyretmekte ve gece en düşük değerlere ulaşmaktadır. AKBT ile belirlenen bu ritim ile hastalar dipper ve non-dipper HT olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Biz bu çalışmamızda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi sonuçlarına göre Non-dipper ve dipper hipertansiyona sahip olan hastalarımızın vitamin D seviyeleri ve vitamin D gen Cdx2 polimorfizmi bakımından anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hipertansiyon tanısı alan 33 kişinin AKMI yapılarak 14 Non-dipper hipertansiyona sahip olan ve 19 dipper hipertansiyona sahip olanlar olmak üzere ayrılmıştır. 9 Non-dipper ve 8 dipper normotensif kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hasta ve gönüllülerin vitamin D seviyeleri incelenmiştir. Tüm hastaların DNA izolasyonu yapıldı. Real Time PCR yöntemiyle vitamin D reseptör geni CDX2 polimorfizmi bakımından tüm hastaların genotiplendirilmesi yapılarak gruplar arasında farklılıklar incelendi.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri $18,9 \pm 10,7$ idi. Non-dipper hipertansiyon hastalarının vitamin D düzeylerinin $26,13 \pm 8,98$ iken dipper hipertansiyon hastalarının $24,96 \pm 10,72$ aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur. ($p=0,778$) D vitamini Cdx2 polimorfizmi olan (GA veya AA) hastaların %88,2 si ($n=15$) hipertansiyon hastası iken genetik polimorfizmi olmayan (GG) hastaların %51,5 i ($n=17$) hipertansiyon hastası idi. Hipertansiyon varlığı ile Cdx2 polimorfizmi birlikteliği istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,010$)

Çalışmaya katılan hastaların ortalama 25-hidroksi vitamin D düzeyleri düşüktür. Non-dipper ve dipper hipertansiyon hastalarının vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel bir anlamlı fark yoktur. Vaka sayımız az olmasına rağmen Cdx2 polimorfizmi özellikle Nondipper HT için anlamlı bir risk faktörü olarak görülmektedir. Heterozigot veya mutant Cdx2 polimorfizme sahip olan hastaların hipertansiyon tanıları daha fazladır. Hipertansiyon ile vitamin D polimorfizmleri arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Non-dipper hipertansiyon, Ambulatuvar kan basıncı

ABSTRACT

The Relationship Between Non Dipper Hypertension and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism

In normal population, blood pressure is highest in daytime and reaches the lowest values in the night. With this rhythm determined by ABPT, patients were divided into two classes as dipper and non-dipper HT. In this study, we aimed to investigate the vitamin D levels of patients with non-dipper and dipper hypertension according to the results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and to determine whether there is a significant difference in vitamin D gene polymorphism.

33 Hypertension diagnosed made by AKM 14 Non-dipper having hypertension and dipper 19 is reserved as having hypertension. 9 Non-dipper and 8 dipper control groups were included in the study. Retrospectively, vitamin D levels of patients and volunteers were investigated. All patients underwent DNA isolation. The genotyping of all patients in terms of vitamin D receptor gene polymorphism was analyzed by Real Time PCR. The mean 25-Hydroxy vitamin D levels of the patients were 18.9 ± 10.7 . Vitamin D levels of non-dipper hypertension patients were $26,13 \pm 8,98$ and $24,96 \pm 10,72$ for dipper hypertension patients. There is no statistically significant difference between them. ($P = 0.778$) While 88.2% ($n = 15$) of patients with Cdx2 polymorphism had hypertension, 51.5% ($n = 17$) of patients without genetic polymorphism had hypertension. The association of Cdx2 polymorphism with hypertension was statistically significant. ($P = 0.010$) The mean 25-hydroxy vitamin D levels of the patients were low. There was no statistically significant difference between the vitamin D levels of non-dipper and dipper hypertension patients. Although the number of cases is small, Cdx2 polymorphism is seen as a significant risk factor especially for Nondipper HT. Patients with Heterozygote or mutant Cdx2 polymorphism are more likely to have hypertension. In order to better clarify the relationship between hypertension and vitamin D polymorphisms, more comprehensive studies including more patients are required.

Keywords: Hypertension, Non-dipper hypertension, Ambulatory blood pressure

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

SAYFA NO

İÇ KAPAK	I
TEZ ONAY FORMU	II
BEYAN FORMU	IV
TEŞEKKÜRLER	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	XII
TABLolar LİSTESİ	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırılması	4
2.1.2.1. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması	7
2.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	7
2.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	8
2.1.4.1. Genetik nedenler	8
2.1.4.2. Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi	9
2.1.4.3. Sempatik Sinir Sistemi	10
2.1.4.4. Endotel Disfonksiyonu ve Endotelin	10
2.1.4.5. Arteriyel Sertlik	11
2.1.4.6. Diğer Faktörler	11
2.1.5. Kan Basıncı Ölçümü ve Klinik Değerlendirilmesi	11

2.1.5.1. Ofis veya Klinik Kan Basıncı Ölçümü	12
2.1.5.2. Evde Kan Basıncı Takibi	13
2.1.5.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	14
2.1.5.4. Maskeli Hipertansiyon	16
2.1.5.5. Beyaz Önlük Hipertansiyon	16
2.2. Dipper ve Non-Dipper Hipertansiyon	17
2.3. Poligenik Multifaktöriyel Hipertansiyon ile İlişkili Genler	19
2.4. Tek Genli Kalıtılan Hipertansiyon ile İlişkili Genler	20
2.5. Vitamin D	20
2.5.1. D vitaminin Sentez ve Metabolizması	21
2.5.2. Vitamin D Kaynaklar	24
2.5.3. Vitamin D Eksikliği ve Nedenleri	24
2.6. Vitamin D Reseptör Geni	26
2.6.1. Vitamin D ile İlişkili Gen Polimorfizmleri	27
2.6.2. VDR Cdx2 Polimorfizmi	29
2.7. Vitamin D ile CVD İlişkisi	30
2.8. Vitamin D ve Hipertansiyon	32
2.8.1. D Vitamini Takviyesi ve Hipertansiyon Üzerine Etkisi	34
2.9. Real Time PCR	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Yöntem	38
3.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması	39
3.1.2. DNA İzolasyonu	39
3.1.3. DNA Konsantrasyonu Ölçülmesi	41
3.1.4. Genotipleme	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	71
9. EKLER	72

KISALTMALAR ve SİMGELER

AKBİ : Ambulatuvar kan basıncı izleme

ACE : anjiotensin coverting enzyme

1,25(OH)D : Kalsitriol

24,25(OH)₂D : 24,25 dihidroksi vitamin D

25(OH)D₂ : Ergokalsiferol

25(OH)D₃ : Kolekalsiferol(kalsidiol)

7-DHK : 7-dehidrokolesterol

CVD: Kardiyovasküler hastalıklar

CYP24A1 : 24-hidroksilaz enzimi

CYP27B1 : 1 α -hidroksilaz enzimi

CYP3A4 : 24-25 Hidroksilaz enzimi

DBP : D vitamini bağlayıcı proteini

DHT: Dipper Hipertansiyon

DM: Diyabetes mellitus

FGF23 : Fibroblast büyüme faktörü-23

KB: Kan basıncı

mRNA : Mesajcı RNA

NDHT: Non-dipper hipertansiyon

ng : Nanogram

nm : Nanometre

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PTH: Parathormon

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RFLP : Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizm

RXR : Retinoid X reseptörleri

SBP : Sistolik kan basıncı

VDR : Vitamin D reseptörü

VDRE : Vitamin D cevap elemanı

TABLolar LİSTESİ	SAYFA NO
Tablo 1. NICE Erişkinlerde primer hipertansiyonun klinik yönetimi kılavuzu	5
Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon evrelendirmesi	6
Tablo 3. JNC-8 Hipertansiyon Evrelendirmesi	6
Tablo 4. Farklı KB ölçüm yöntemleriyle KB komponentler ölçüm doğruluğu	15
Tablo 5. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre hipertansiyon sınır değerleri	16
Tablo 6. Kan basıncı ve dipping patern	18
Tablo 7. Fenotip-Gen İlişkileri	19
Tablo 8. Vitamin D eksikliği için önerilen doz miktarları	26
Tablo 9. VDR Cdx2 polimorfizminin metolojilerdeki farklı isimleri	29
Tablo 10. Genotipleme İşlemi için Kullanılan Karışım Tablosu	41
Tablo 11. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	45
Tablo 12. Çalışmaya katılan hastaların hastalık durumları, ilaç kullanma durumları ve akrabalarında hastalık varlığı	46
Tablo 13. Katılımcıların 25- Hidroksi D vitamini sentezlerini etkileyebilecek yaşam tarzı alışkanlıkları	47
Tablo 14. Nondipper HT, Dipper HT, Nondipper Kontrol ve Dipper Kontrol gruplarında VDR geni Cdx2 polimorfizminin dağılımı	49
Tablo 15. Genetik mutasyon varlığı ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki sonuçları	50
Tablo 16. Hipertansiyon Varlığı ile Hastaların Sosyodemografik Verileri Arasındaki İlişki Sonuçları	51
Tablo 17. Hipertansiyon Türü ile Hastaların Sosyodemografik Verileri Arasındaki İlişki	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. D vitamini metabolizmasının yolu ve PTH ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişkisi	22
Şekil 2. D Vitaminin moleküler mekanizması ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi	23
Şekil 3. VDR geni sitogenetik lokusu	26
Şekil 4. VDR geninde intron ve ekzon bölgeleri ve polimorfizmleri	29
Şekil 5. VDR Cdx2 polimorfizmi farklı toplumlardaki sıklığı	30
Şekil 6. Ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda D vitamini eksikliğinin yeri	32
Şekil 7a. PCR ve DNA karışımının LightCycler 2.0 Real Time PCR cihazına yüklenmesi 7b. LightCycler 2.0 Real Time PCR Cihazı	42
Şekil 8. Cdx2 polimorfizmi mutant genotipi (AA aleli)	42
Şekil 9. Cdx2 polimorfizmi heterozigot genotipi (GA aleli)	43
Şekil 10. Cdx2 polimorfizmi homozigot genotipi (GG aleli)	43

1. GİRİŞ

Hipertansiyon, en yaygın hastalıklardan biridir ve dünya çapında yılda yaklaşık 7,5 milyon ölüme (tüm ölümlerin yaklaşık% 13'üne) neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar (CVD), böbrek yetmezliği, bilişsel bozukluk gibi çeşitli hastalıkların gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür A global brief on hypertension [Electronic Journal]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf.

Hipertansiyon, sistolik kan basıncı (SBP) ve / veya diastolik kan basıncının (DBP) sürekli olarak yüksek kaldığı bir durumdur. Günümüzde gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hipertansiyon kontrolü istenilen düzeyde olmayıp morbidite ve mortalite oranı oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.

Gün içerisinde sirkadyen ritim ile kan basıncı (KB), koroner tonus ve kalp hızı gibi kardiyovasküler parametreler değişmektedir (Millar-Craig ve ark., 1978). Normotansiflerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verileri sonuçlarına göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmaktadır. Bunu takiben, gün içinde yavaş bir azalma meydana gelmekte ve gece boyunca ise en düşük değerlere ulaşmaktadır (Seo ve ark., 2002). Kan basıncında meydana gelen bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına neden olmuştur. AKBİ verileri ile yapılan bu sınıflamada gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT) olarak tanımlanmıştır. %10'dan az düşme olması durumuna ise non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak adlandırılmıştır (Fuji ve ark., 1999). NDHT'li elli beş yaş üstü yetişkin hastalarda, dolaşımdaki serbest norepinefrin düzeyleri ve periferik vasküler dirençlerinde bir artma meydana geldiği bulunmuştur (Seo ve ark., 2002). Bu nedenle, bu hastalarda gece KB'sinde yeterli azalma olmamaktadır. Non-dipper hipertansiyonlu hastalarda daha fazla oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış olduğu görülmüştür (Pierdomenico ve ark. 1999, Metoki ve ark. 2006). Sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda da gece ölçülen KB değerlerinin rolü olduğu bilinmektedir (Ohkubo ve ark. 1997, Pierdomenico ve ark. 1999, Ferrara ve ark., 1998). Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir. Yaşlanma, diyabetes mellitus (DM) ve sekonder hipertansiyonun da NDHT gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Verdecchia ve ark.,

1991). Ayrıca 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemesi (AKBİ) ile yapılmış olan birçok çalışma bulgularına göre gece kan basıncındaki azalmasının yetersiz olduğu bireylerde (nondipper) hedef organ hasar riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Verdecchia ve ark. 1990,Hoshide ve ark. 2003). Normotansif bireylerde gözlemlenen sonuçlarda bile hedef organ hasarına sebep olduğu bulunmuştur (Hoshide ve ark 2003, Soyulu ve ark 2006). D vitamini eksikliğinin de koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklara karşı birçok etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Yılmaz ve ark., 2015). Literatürde mevcut olan az sayıda çalışmada da vitamin D seviyesindeki düşüklüğün tansiyonda yükselmeye yol açtığı belirtilmektedir (AlDujailiea ve ark., 2016). Ayrıca NDHT hastalarının serum vitamin D düzeylerinin DHT hastalarına göre daha düşük seviyede olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Demir ve ark. 2013, Yılmaz ve ark. 2015).

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi sonuçlarına göre Non dipper ve dipper hipertansiyona sahip olan hastalarımızın vitamin D seviyelerinin incelenmesi ve vitamin D gen Cdx2 polimorfizmi bakımından anlamlı fark olup olmadığı hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HİPERTANSİYON

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Hekim tarafından yapılan ofis kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya daha fazla olması ve/veya diyastolik kan basıncının ise 90 mm Hg veya daha yüksek değerlerde olması erişkinlerde hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (Mancia ve ark., 2013). Sistolik kan basıncının 150 mm Hg'ye kadar olması seksen yaş ve üzeri erişkinlerde normal olarak belirtilmektedir (Weber ve ark., 2014). Hastaya hipertansiyon teşhisi konulurken sistolik kan basıncı ölçümünün yapılması önemlidir.

Normal kişilerde yapılan incelemelere göre kan basıncı sabah saatlerinde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Gün içinde giderek azalmakta ve gece en düşük değerlere ulaşmaktadır. Kan basıncı takibinde bu ritm yeni bir sınıflama yapılmasına ihtiyaç oluşturmuştur. Ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) ile yapılan bu sınıflamada gece kan basıncı değerinde gündüz kan basıncına göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT) olarak tanımlanmaktadır. %10'dan daha az düşüş olması ise non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (O'Brien ve ark., 1988). Non-dipper hipertansiyonun artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fan ve ark., 2010).

Nabız özellikleri ve değişiklikleri hakkındaki yazılar Çin kaynaklarında M.Ö. 2600'lü yıllara dayanmaktadır. William Harvey modern tıptaki kan basıncı hakkındaki ilk bilgileri sunmuştur. İlk kan basıncı ölçümünü 1733'de İngiliz Reverand Stephen Hales yapmıştır. Bir atın crural arterine cam kanül yerleştirmiştir (Kotchen ve ark., 2011). 1886 yılında Riva Rocci modern metotla kan basıncı ölçümü civalı mamometre kullanarak yapmıştır. Uzun yıllar boyunca sadece sistolik kan basıncı ölçümü yapılmaktaydı. 1905 yılında Nikolai Sergeyevich Korotkoff oskültasyon ile sesleri tanımlamasıyla diyastolik kan basıncı ölçümünün de yapılmasını sağlamıştır (Comroe ve ark., 1983). İlk olarak artertel kateterlele ambulatuvar kan basıncı ölçümü ölçülmüştür. Zor bir metot olması sebebiyle uzun yıllar tercih edilmemiştir. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru manşonu otomatik olarak şişen aletler geliştirilmiştir. Bu

nedenle ambulatuar kan basıncı ölçümü kolaylaşmıştır. Günümüzde AKBÖ hipertansiyon tanısı ve tedavisinin yapılmasına katkı sağlamaktadır.

2.1.2. HİPERTANSİYON SINIFLANDIRILMASI

Yetişkinlerde hipertansiyon tanısı konulma kriterleri yıllar boyunca değişiklik göstermektedir. Hipertansiyon tanısını ve tedavi kararını kolaylaştırmak için KB sınır değerleri kullanılmaktadır. Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarına bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek için ve tedavi sürecine katkı sağlamak için kılavuzlar oluşturulmuştur. Kılavuzlar, hipertansiyon tanısının konulabilmesi için kan basıncı değerlerine göre sınıflandırma yapmışlardır. Hipertansiyon tanısının konulmasında daha sonradan keşfedilen diyastolik kan basıncı ölçümünün üzerinde daha çok durulmaktadır (Eugene ve ark., 2015). Daha sonraki çalışmalarda diyastolik ve sistolik kan basıncının kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Mancia ve ark., 2007).

İlk olarak Joint National Committee-1 (JNC-1) kılavuzu yayınlanmıştır. Joint National Committee-1 (JNC-1) kılavuzu ve sonrasında yayınlanan JNC-2 kılavuzunda tedavi başlama sınırı diyastolik kan basıncı değerlerine göre belirlenmiştir. Sistolik kan basıncı hakkında herhangi bir öneri belirtilmemiştir (Lewington ve ark., 2002).

European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2003 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuzda hastalar sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliklerine göre sınıflandırma yapılmıştır. Sistolik veya diyastolik kan basınçlarından hangisi yüksekse ona göre tedavi yapılması gerektiği belirtilmiştir. Günümüzde hastalık tanısında sistolik kan basıncının ölçümü daha önemlidir. (The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med. 1997; 157: 24132446.)

Güncel olarak günümüzde hipertansiyon tanı ve tedavisinin sınıflandırılması ile ilgili 3 farklı kılavuz bulunmaktadır. Bunlar 2011 yılında yayınlanan National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu (Tablo 1), 2018 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından ESC/ESH kılavuzu (Tablo 2), Amerika kaynaklı Birleşik Ulusal Komite (Joint National Comitee)'nin 2013 Aralık ayında yayınlanan sekizinci kılavuzunda (JNC 8) önerilen

HT sınıflandırması Tablo 3'te gösterilmiştir. 2018 ESC/ESH kılavuzunda JNC 8 kılavuzundan farklı olarak 140/90 mm Hg'in altındaki kan basıncı "optimal", "normal" ve "yüksek normal" olarak üç gruba ayrılmıştır. Başka bir farklılık ise evre 3 HT ve izole sistolik HT sınıflandırılması yapılmıştır.

Tablo 1. NICE Erişkinlerde primer hipertansiyonun klinik yönetimi kılavuzu

EVRE	TANIM
EVRE1 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mm Hg ve üzerinde olması
Evre 2 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 160/100 mm Hg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mm Hg ve üzerinde olması
Evre 3 Hipertansiyon	Sistolik kan basıncının 180 mm Hg veya daha yüksek ya da diyastolik kan basıncının 110 mm Hg veya daha yüksek olmasıdır

Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon evrelendirmesi (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018)

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB		DİYASTOLİK KB
	mmHg		mmHg
NORMAL	<120	ve	<80
PREHİPERTANSİYON	120-139	veya	80-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	veya	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥160	veya	≥100

Tablo 3. JNC-8 Hipertansiyon Evrelendirmesi

EVRE	Sistolik(mmHg)		Diyastolik(mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130/139	ve/veya	85-89
Evre 1 (Hafif) Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 (Orta) Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 (Şiddetli) Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

2.1.2.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması

Sistemik hipertansiyon, primer ve sekonder olarak iki temel kategoriye ayrılır. Primer hipertansiyon, çevresel, genetik ve bilinmeyen sebeplere bağlı olarak ortaya çıkar ve olguların yaklaşık %90-95'i oluşturur. Sekonder hipertansiyonda ise altta yatan tanımlanabilir bir neden bulunmaktadır. Olguların yaklaşık %5-10 oluşturmaktadır.(Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018: 27). Evre 3 hipertansiyon ve hedef organ hasarı, kan basıncının >180/110 mmHg olması ailede hipertansiyon öyküsü bulunmaması, hipertansiyon ile hipokalemi birlikte bulunması, tedaviye direnç göstermesi, Serum kreatinin > 1,5 mg/dl bulunması hipertansiyonun 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra ortaya çıkması gibi durumlar sekonder hipertansiyon düşündürülen sebeplerdir (Onusko ve ark., 2003).

Sekonder hipertansiyonu olan bireylerin tanısının yapılabilmesi oldukça zordur. Hipertansiyon genel prevalansı oldukça yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle dünyada sekonder hipertansiyon milyonlarca insanı etkileyebilmektedir. Hastanın klinik muayenesinde hipertansiyonu düşündürecek bulgular olduğunda sekonder hipertansiyona yönelik özgül testler uygulanmalıdır (Liakos ve ark., 2014).

2.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon ciddi mortalite ve morbite nedenlerinden biridir. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada bulunmaktadır. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlar yüzünden her yıl 9.4 milyon kişi bu hastalık nedeniyle ölmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin %51'inden hipertansiyon sorumludur. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin ise %45'inden hipertansiyon sorumlu olduğu bilinmektedir.

Hipertansiyon sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Hipertansiyon gelişimi ile obezite, fiziksel aktivite ve diyabet gibi risk faktörleri arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yirmi yaş altı genç nüfusta primer hipertansiyon seyrek görülmektedir. Sekonder nedenlerin sıklığı her geçen gün genç bireylerde artış göstermektedir. Irk ve coğrafyaya göre hipertansiyon sıklığı değişiklik göstermektedir (hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu 2018).

Türkiye’de hipertansiyon prevalansı ile ilgili değişiklik çalışmaları yapılmıştır. Erişkin yaş grubunda Hipertansiyon prevalansı %33 (Türk Kardiyoloji Derneği), %35.9 (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) ve %30.3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışması Türkiye’de yapılan hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı bir çalışmadır. Bu çalışmada, hipertansiyon prevalansının ülkemizde %33.7 olduğu belirtilmiştir.

2.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Artmış kardiyak atım ve periferik damarlarda direncin artması sonucunda kalıcı hipertansiyon meydana gelmektedir. Bu iki mekanizmayı etkileyen birçok sebep bu duruma neden olmaktadır. Primer hipertansiyona neden olan tek veya özgül bir neden bulunamamıştır. Kalbin arteriyel sisteme yolladığı kanın arterler üzerinde meydana getirdiği basınca kan basıncı denilmektedir. Kalp debisi x periferik direnç kan basıncını oluşturmaktadır. Kan basıncı regülasyon bozukluğu hipertansiyona neden olmaktadır. Periferik arter direnci ve kardiyak output arasındaki uyumsuzluk yüksek kan basıncına sebep olmaktadır (Kaplan ve ark., 1998). Periferik direncin meydana gelmesindeki en önemli etmen damar çapıdır. Damar çapında oluşan küçük değişiklikler kan akımı üzerinde önemli bir etki oluşturduğu bilinmektedir.

Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, diyabetes mellitus, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, diyetle aşırı tuz alımı, vasküler hipertrofi ve genetik faktörler hipertansiyona neden olan patofizyolojik faktörlerdir (Cowley ve ark., 1992).

2.1.4.1. Genetik Nedenler

Kalıcı kan basıncı yüksekliğine genetik değişiklikler de neden olabilmektedir. Bazı olgularda tipik bir kalıtım paterni ve Mendel kurallarına uyan bir Tek Genli Kalıtım şekli saptanırken pek çok olguda tipik bir Mendeliyen kalıtım formu saptanamaz ve poligenik multifaktöriyel kalıtım söz konusu olur (He ve ark. 1997, Lifton ve ark. 2001, When ve ark. 2004).

Birden fazla gen noktasındaki mutasyonlar genellikle hipertansiyonla ilişkidir. Bu nedenle poligenik olduğu bilinmektedir. Hipertansiyona neden olan gen mutasyonları

az bilinmektedir. Çalışmalar genellikle renal tuz atılımını düzenleyen genler, santral sinir sisteminin strese yanıtını düzenleyen genler, hücre membranında sodyum naklini düzenleyen genler üzerinde yoğunlaşmıştır (Tokgozoğlu ve ark., 1997).

Birçok çalışmada, anjiotensin converting enzyme (ACE) geni, Anjiyotensinojen geni, anjiyotensin II tip 1 resöptör geni, sodyum kanallarındaki mutasyonlar gibi birçok gende bulunan polimorfizmlerin hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir (Lifton ve ark. 2001 , When ve ark. 2004). Renin anjiotensin aldosteron sistemi ile ilişkili olan genler hipertansiyon gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu genler tuz ve su tutulumunu artırarak kalıtsal bir renal disfonksiyona neden olmaktadır (Dluhy ve ark., 1995).

Hipertansiyon oluşumunun genetik katkısının ikizler ve aile bireyleri arasında yapılan çalışmalarda %30–60 arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Luft ve ark., 1998).

Son yapılan çalışmalarda hipertansiyon hastası olan yetişkinlerin çocuklarının hipertansif olma eğilimlerin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda düşük kan basıncına sahip olan yetişkinlerin çocuklarının hipotansif olma eğilimleri olduğu bilinmektedir (Eugene ve ark., 2001).

Hipertansiyonun nadir sendromik tipleri de mevcuttur. Bunlar da monogenik kalıtılmakta olup, ayrıntılı olarak açıklanacaktır. Uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle Sendromu en çok bilinenleridir (Luft ve ark., 1998). Liddle sendromunda epitelyal sodyum kanalında aktivasyon bulunmaktadır ve dirençli olan hipertansiflerin %25'inde bu durum söz konusudur (Shimkets ve ark., 1994).

2.1.4.2. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) kan basıncını ve hacmini ayarlayan en önemli sistemlerden birisidir. Renin, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanmaktadır. Karaciğerden salgılanan anjiotensinojen renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüşmektedir. Daha sonra, Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sayesinde anjiyotensin-2'ye çevrilmektedir. Anjiyotensin-2 böbrek üstü

bezi korteksinden aldosteron salınmasını uyarmaktadır. Etkin plazma hacminin düşmesi veya günlük tuz alımında azalma olduğunda renin anjiotensin II de artma gerçekleşmektedir. Bu durum, aldosteron artmasına sebep olmaktadır. Artan aldosteron miktarı böbreklerde su tutulumuna neden olmaktadır. Sonuç olarak kan basıncında artma gerçekleşmektedir (Brunner ve ark. 1973, Sealey ve ark. 1988). Hiperaldosteronizm hipertansiyonun oluşmasına büyük katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, hiperaldosteronizm oranı tedaviye dirençli hipertansiflerde %24'lere kadar çıktığı belirtilmiştir (Calhoun ve ark., 2002).

Beyin, damarlar, kalp ve adrenal bezler tarafından üretilen Anjiotensin II, damar direncinin oluşmasına sebep olmaktadır. Anjiotensin II ayrıca, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği gibi hedef organ hasarlarının oluşmasına katkı sağladığı bilinmektedir (McConnaughey ve ark., 1999).

2.1.4.3. Sempatik Sinir Sistemi

Bireylerde, sempatik sinir sisteminde aktivitesinde meydana gelen artış damarlara, böbrek ve kalbe etki ederek kalp debisini ve damar direncini artırmaktadır. Bu aktivite artışı damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olmaktadır. Bunun sonucunda damar sertliği oluşmasına katkı sağlamaktadır (Di Bona ve ark., 1997). Hipertansif genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncına sahip olan bireylerde sempatik sinir sistemi aktivitesi artışının olduğu bilinmektedir. (Reeves ve ark. 1986, White ve ark. 1999)

2.1.4.4. Endotel Disfonksiyonu ve Endotelin

Endotel hücreleri tarafından dilatasyon ve konstriksiyon yapan ve damar duvarındaki düz kas hücrelerine etki eden parakrin maddeler salgılanmaktadır. Endotelin ve nitrit oksit salgılanan en güçlü parakrin maddelerdir. Nitrik oksit kısa süreli bir etkiye sahiptir. Nitrik oksit vazokonstriktör maddeler ile birlikte kan basıncının dengede tutulmasını sağlayan vazodilatör bir maddedir (Higashi ve ark., 1999). Endotel disfonksiyonu sonucunda NO salınımı bozulmaktadır (Cai ve ark., 2000). Nitrit oksit düzeyinin düşmesi vazodilasyonun bozulmasına neden olmaktadır.

Bunun sonucunda erken ateroskleroz oluşumu ve hipertansiyon riskinin artmasına sebep olmaktadır (Vogel ve ark. 1999, Puddu ve ark. 2000).

Endotelin, endotel hücreleri tarafından salgılanan ve düz kas hücrelerine etki ederek hem vazokonstriksiyon ve hemde vazodilatatör bir maddedir (Levin ve ark., 1995). Endotelin, parakrin etki yoluyla endotel altında yer alan düz kas hücrelerine etki ederek vazokonstriksiyona ve kan basıncının artmasına neden olmaktadır (Ergül ve ark., 1996).

2.1.4.5. Arteriyel Sertlik

Yaşlanma nedeniyle damarlarda elastikiyet azalmaktadır. Bu durum, nabız basıncının ve sistolik kan basıncının artmasına neden olmaktadır (O'Rourke ve ark., 2000). Endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salınımının azalması arteriyel sertliğe sebep olmaktadır. Genellikle yaşlı bireylerde, arteriyel sertliğin artması nabız dalga hızının artmasına sebep olmakta ve nabız basıncının yükselmesine katkı sağlamaktadır (Safar ve ark., 1999).

2.1.4.6. Diğer Faktörler

İnsülin direnci ve obez olan kişilerde hipertansiyon daha sık görülmektedir. Bu kişilerde sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması sonucunda kan basıncı artmaktadır. Hipertansiyona katkıda bulunan diğer faktörlerden biri de obstruktif uyku apnesidir. Obstruktif uyku apnesi sempatik aktivite artışına ve hipoksemiye sebep olmakta ve endotelin salınımını artırarak hipertansiyona sebep olmaktadır. Sigara kan basıncı yüksekliğine neden olan bir diğer faktördür. Sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını artırmaktadır. Sigara kullanan kişilerin günlük ortalama kan basınçları yüksek bulunmuştur. Sedanter yaşam tarzı da kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Tuz, vazokonstriksiyon ve plazma hacminde artışa neden olarak kan basıncını yükseltmektedir. Hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Hipertansif hastaların tuzlu gıdalardan uzak durması önerilmektedir.

2.1.5. Kan Basıncı Ölçümü ve Klinik Değerlendirme

Kan basıncı ölçümü, hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılmasının yapılabilmesi için ilk basamaktır. Hipertansiyon tedavisinin yapılabilmesi için ilk

olarak doğru tanı koymak gerekmektedir. Farklı koşullarda birçok ölçüm yapılması durumunda sürekli değişen kan basıncı değerlerine tanı koymak oldukça zordur. Kan basıncı ölçümü çoğu kez hatalı yapılabilmektedir. Hipertansiyonun doğru tanı ve tedavisinin yapılabilmesi ofis dışı birçok ölçüm yapılması gerekmektedir. Her hasta evde veya iş yerinde kendi kan basıncı düzenli olarak takip etmesi önerilmektedir (Ogedegbe ve ark., 2008).

Evde kan basıncı ölçümü, ayaktan kan basıncı monitorizasyonu ve ofis veya klinik kan basıncı ölçümleri yapılarak hipertansiyon tanısı konulmaktadır.

2.1.5.1. Ofis veya Klinik Kan Basıncı Ölçümü

Klasik oskülatuar yöntemle veya otomatik ya da elektronik (dijital göstergeli) uygun manşonlu tansiyon ölçüm aletleri kullanılarak hekim tarafından hastanın kolundan ölçüm yapılmalıdır. HT tanısı en az iki kan basıncı ölçümü yapılmasına dayanmaktadır. Şiddetli olan vakalarda tanı tek ölçümle konulabilmektedir. Kan basıncı ölçümünde kullanılan cihaz kalibre edilmiş olmalıdır. Manşonun boyutları hastaya uygun olmalıdır. Ölçüm yapan sağlık personeli bu konuda eğitilmiş olması gerekmektedir.

Kan basıncı ölçümünü etkileyen pek çok durum vardır. Bu durumlar hastaya, ölçene ve ölçüm yöntemine ait faktörlerdir. Ölçümün günün hangi saatinde, hangi koldan yapıldığı ve diyastolik/sistolik kan basınçları kaydedilmelidir.

Egzersiz ya da yemek sonrası alınan ölçümler genellikle normalden düşük çıkabilmektedir. Sigara ya da kafein alımı sonrasında ise ölçümler normalden daha yüksek ölçülmektedir. Bu nedenle, ölçüm öncesinde hasta 30 dakikalık süre boyunca çay, sigara veya kahve içimi ve yemek yememiş olması gerekmektedir. Hastanın adrenerjik uyarı veren maddeler kullanmamış olması gerekir. Bu durum kan basıncı ölçümünün hatalı ölçülmesine neden olmaktadır. Hasta en az 5 dakika istirahat yaptıktan sonra ölçüme başlanmalıdır. Ölçüm yapılırken hasta sessiz olmalı ve rahat bir yere oturmuş olmalıdır. Hastanın bacak bacak üstüne atmaması gerekmektedir. Ölçüm odası ne sıcak ne soğuk olmalıdır. Kol kalp seviyesine doğru tutulmalı ve dirsek el ile desteklenmelidir. Hastanın iki kez kan basıncı ölçümü alınmalıdır. En az iki dakika ara ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalamasını kaydedilmelidir. İlk iki ölçüm sonuçları birbirinden 5 mm Hg'den daha fazla farklı ise ek ölçümlerin yapılması

önerilmektedir. İlk muayene olan hastanın iki kolundan da ölçüm gerçekleştirilmelidir. İki koldan yapılan kan basıncı ölçümleri arasında belirgin bir fark varsa ölçümler tekrardan yapılmalıdır. Fark hala devam ediyorsa sonraki kan basıncı ölçümleri yüksek değer kaydedilen koldan yapılmalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda serbestçe durmalıdır. Kan basıncı ölçümü yapılırken stetoskopun manşonun altına sıkışmamasına dikkat edilmelidir. Kan basıncını ölçen hekim ölçtüğü değer ve periyodik ölçümlerin ne kadar zamanda bir tekrarlanacağı hakkındaki bilgileri hastaya belirtmelidir. (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018)

Aritmi olan hastalarda otomatik cihazlarla kan basıncı ölçümünün yapılması hatalı olabilmektedir. Bu hastalarda kan basıncı değerlendirilmesi mutlaka palpasyon ile nabız değerlendirilmesi gerekmektedir. Düzensizlik varsa stetoskop kullanılarak kan basıncı ölçümünün yapılması önerilmektedir.

İlk muayenede kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan hastalar mutlaka doğru tanının yapılabilmesi için ikinci muayeneye çağırılması gerekmektedir. İkinci muayeneye kadar geçen zamanda, hastaların ambulatuvar veya ev kan basıncı ölçümleri yapılması gerekmektedir.

Kan basıncı ölçümleri evre 1 düzeyinde olan hastalar tekrardan muayeneye 2-4 hafta içerisinde çağırılmalıdır. Evre 2 düzeyinde olan hastaların en geç 1-2 hafta sonra tekrardan muayene olmaları gerekmektedir. Evre 3 düzeyinde olan hastaların ise hedef organ hasarı riskleri fazla olduğu için hemen tedaviye başlanmalıdır.

2.1.5.2. Evde Kan Basıncı Takibi

Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış ölçüm yapan cihazlar kullanılmaktadır. Hastanın evde kan basıncı ölçümleri en az 5 gün, tercihen 7 gün istenmelidir. Evde ölçülen kan basıncı ölçüm değerleri ilk günkü ölçümlerin dışlanarak diğer ölçümlerin ortalamasının alınması önerilmektedir. Hasta evde kan basıncı ölçümüne başlamadan önce en az 5 dakika istirahat etmelidir. Sabah ve akşam saatlerinde kan basıncını ölçmelidir. Hipertansiyon tanısının konulabilmesi için evde KB ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mm Hg olmalıdır (Türk Kardiyol Dern Arş - 2015).

Maskeli hipertansiyon veya beyaz önlük hipertansiyonlu bireylerin saptanmasını kolaylaştırmakta ve maliyeti de düşük olduğu için birçok avantaja sahiptir. Yanlış ölçüm yapan cihazların olması, ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile kıyasla yapıldığında yeterli düzeyde olmaması gibi dezavantajlara sahiptir (Parati ve ark. 2008, Mallick ve ark. 2009).

2.1.5.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

24 saat süreyle özel bir cihazın hasta üzerinde taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında kan basıncı ölçüm değerlerinin kayıt altına alınması ile yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümü hipertansiyonun tedavi takibinde ve tanısında kullanılan en ideal yöntemlerden biridir. Nokturnal hipertansiyon şüphesi, klinik ölçüm ve evde ölçülen kan basıncı ölçümleri arasında bir uyumsuzluk olması, dipping varlığının araştırılması gibi durumlarda ambulatuvar kan basıncı ölçümünden yararlanır (Mancia ve ark., 2013).

Öncesinde hastalara cihaz hakkında eğitim verilerek cihazın takıldığı gün normal aktivitelerine devam etmeleri, manşon şiştiğinde hareket etmemeleri, konuşmamaları ve kollarını kalp hizasında tutmaları söylenir.

Cihazın takıldığı gün hastalara normal aktivitelerine devam etmeleri ve manşon şiştiğinde konuşmamaları ve hareket etmemeleri gerektiği, kollarını kalp hizasında tutmaları hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Hastadan ilacını aldığı saat, yatış ve uyanış saatleri ve öğünlerin saatini kaydetmeleri istenmektedir. Cihazın manşonu hastanın sık kullandığı koluna bağlanmaktadır. Gündüz 15-30 dakika, gece ise 30-60 dakikalık periyotlarda cihaz kan basıncı ölçümü yapmaktadır. Bu nedenle, hastanın hem aktif hem de uyku döneminde kan basıncı ölçümü verileri kaydedilmektedir (Di Rienzo ve ark., 1983, White ve ark., 1993, Pickering ve ark. 2006). Cihaz verileri bilgisayar ortamına aktarılmakta ve sonrasında çeşitli analizler yapılır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekmektedir.

ESH/ESC kılavuzlarına 2003 yılında AKBM ile ilgili öneriler eklenmiştir. ESH/ESC 2011 kılavuzunda ambulatuvar kan basıncı ölçümünün tüm hastalara yapılması gerektiği önerilmektedir (O'Brien ve ark., 2013).

Bu yöntemin kullanılma avantajları, preeklampsi, maskeli hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyon, dirençli hipertansiyon ve non-dipper hipertansiyon tanılarının rahatça konulabilmesidir. Maliyetinin yüksek olması, eğitilmiş sağlık personeli gerektirmesi ve yanlış okuma olasılığı açısından dezavantajlara sahiptir. Ölçüm yöntemlerinin kıyaslaması Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Farklı KB ölçüm yöntemleri ile KB komponentlerinin ölçüm doğruluğu

DEĞİŞKENLİK	AKBÖ	OFİS KB	EV KB
ORTALAMA KB	+	?	+
DİURNAL KB	+	-	-
DİPPİNG	+	-	-
KB DEĞİŞKENLİĞİ	+	-	?
İLAÇ ETKİSİ SÜRECİ	+	-	+

Kişinin uyanık olduğu saatlerde ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri ortalaması $\geq 130/80$ mmHg olduğunda muhtemel hipertansiyon tanısı konulabilmektedir. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Kan Basıncı Ölçümü. Mevcut: <http://www.turkhipertansiyon.org/dogruKanBasinci.php>. Erişim 6 Mayıs 2019.

AKBÖ ölçümlerine göre önerilen normal kan basıncı değerleri gündüz $\leq 135/85$ mmHg, gece $\leq 120/70-75$ mmHg ve 24 saatlik ortalama KB $\leq 130/80$ mmHg’dir (O’Brien ve ark., 2001).

Tablo 5. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre hipertansiyon sınır değerleri (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018)

	SİSTOLİK KB (mmHg)		DİYASTOLİK KB (mmHg)
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar KB		ve/veya	
Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥80
Gece (veya uyurken)	≥120	ve/veya	≥70
24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev KB	≥135	ve/veya	≥85

2.1.5.4.Maskeli Hipertansiyon

Maskeli hipertansiyon, kişinin klinik kan basıncı ölçümleri normotansif fakat ev kan basıncı ve/veya AKBT ölçümlerinde hipertansif olması durumuna denilmektedir. Erişkinlerde maskeli hipertansiyon görülme sıklığı genellikle %10 civarında olduğu bilinmektedir. Sol ventrikül hipertrofi ve karotis arter ateroskleroz gibi hedef organ hasarı sıklığı maskeli hipertansif bireylerde artmıştır. Bu hastalarda kan basıncının düşürülmesi bu nedenle çok önemlidir (Shiller ve ark. 1989, Mancia ve ark. 2006).

2.1.5.5. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu veya izole klinik hipertansiyon, kan basıncı değeri gün boyunca veya ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde normal değerlerde olup sadece muayene esnasında yüksek olması durumu olarak tanımlanmaktadır (Pickering ve ark., 1988). Beyaz önlük hipertansiyon veya izole klinik hipertansiyon kardiyovasküler hastalık riski diğer hipertansiyon türleri ile kıyaslandığında düşük olduğu bilinmektedir (Pickering ve ark., 1988). Beyaz önlük hipertansiyon tanısı konulabilmesi için kişinin en az üç ofis kan basıncı ölçümünde kan basıncı ≥140/90 mm Hg ve AKBT normal aralıkta olmalıdır. Hastaya beyaz önlük hipertansiyon tanısı

konulduktan sonra metabolik risk faktörleri ve organ hasarı olup olmadığı da araştırılmalıdır. Yüksek kardiyovasküler risk profili gösteren hastalar ilaç tedavisine alınmalıdır.

2.2. Dipper ve Non-Dipper Hipertansiyon

AKBT’de kullanılan cihazlar kalp ritmi ile kan basınçlarının sirkadiyen değişiklikleri hakkında bilgi vermektedir. Literatüre AKBT sonucu "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon terimleri ilk kez 1988’de girmiştir. Normotansif kişilerden elde edilen AKBM verilerine göre, kan basıncı en yüksek değerlere sabah saatlerinde ulaşmaktadır. Gün içerisinde azalma göstermekte ve gece boyunca ise en düşük değerlerde seyretmektedir. Kalp hızı, koroner tonus ve kan basıncı gün boyunca sirkadyen ritim ile değişmektedir (O’Brien ve ark., 2013). Sirkadyen ritim kardiyovasküler ve metabolik değişikliklere sebep olmaktadır (Flack ve ark., 2011). Gece kan basıncında düşme oranı kişiden kişiye değişiklik göstermektedir.

Kan basıncında meydana gelen bu değişme yeni bir sınıflandırmanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kişiden kişiye gece kan basıncında düşme oranı değişkenlik göstermektedir. Genellikle %10-20 arasında değişmektedir. Gece kan basıncı düşme oranı \geq %10 olan gruba "dipper" denilmektedir. Gece kan basıncı düşme oranı $<$ %10 olan gruba ise "non-dipper" denilmektedir. Normal dipping de gece boyunca kan basıncı \geq 10% (dipper) azalma olması daha fazla dipping kategorisi önerilmesine neden olmuştur. Gece kan basıncı düşüşünün $>$ %20 olduğu kategori "aşırı (extreme) dipper" denilmektedir. Geceki değerlerin gündüzdeki değerlerden yüksek olduğu kategori ise "ters (reverse) dipper" olarak adlandırılmaktadır (Jerrand ve ark., 2007). Tablo 7’de kan basıncı ve dipping paterni gösterilmektedir.

Tablo 6. Kan basıncı ve dipping paterni

DİPPİNG PATERN	GÜNDÜZ/GECE KB FARKI %
NORMAL	10-20%
NON-DİPPİNG	<10%
AŞIRI DİPPİNG	>20%
TERS DİPPİNG	<0%

Gece kan basıncı düşüşünün olmamasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Uyku apne sendromu, aşırı tuz tüketimi, kronik böbrek yetmezliği, yaşlanma, otonomik disfonksiyon gibi mekanizmalarının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (Kanbay ve ark., 2008). Non-dipper hipertansiyona sahip olan olgularda hedef organ hasarı riskinin arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Nondipper hipertansifler de kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlıkları daha fazladır (Ingelsson ve ark. 2006, Fan ve ark. 2010). Bunun yanında non dipper hipertansiflerin renal tutulum, diabetes mellitus ve inme gibi hastalıkların gelişme riskleri yapılan çalışmalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Lurbe ve ark. 2002).

Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Non-dipper hipertansiflerin daha güçlü antihipertansif tedavi ihtiyacının olduğu ve daha ciddi hastalıklara yatkınlıklarının olduğu gösterilmiştir (De la Sierra ve ark. 2009). Non dipper hipertansiflerde kardiyovasküler risk faktörü olan insülin direncinin daha yüksek oranda bulunmaktadır (Anan ve ark., 2003).

2.3. Poligenik Multifaktöriyel Hipertansiyon ile ilişkili Genler

Tablo 7. Fenotip-Gen İlişkileri (<https://www.omim.org/entry/145500/> Erişim Tarihi: 15.06.2019)

LOKUS	FENOTİP	GEN/LOKUS	GEN MIM SAYISI
1p36.12	Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık)	ECE1	600423
1q23.3	(Kan basıncı düzeni QTL)	RGS5	603276
1q24.2	(Kan basıncı düzeni QTL)	ATP1B1	182330
1q42.2	Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık)	AGT	106150
2p25-p24	Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık), 3	HYT3	607329
3q24	Hipertansiyon, Esansiyel	AGTR1	106165
4p16.3	Hipertansiyon, Esansiyel, Tuz hassasiyeti	ADD1	102680
5p13-q12	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık, 6)	HYT6	610262
7q22.1	(Hipertansiyon, tuz hassasiyeti, Esansiyel, yatkınlık)	CYP3A5	605325
7q36.1	(Hipertansiyon, yatkınlık)	NOS3	163729
12p13.31	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık)	GNB3	139130
12p12.2-p12.1	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık, 4)	HYT4	608742
15q	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık, 2)	HYT2	604329
17q	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık, 1)	HYT1	603918
17q11.2	(Hipertansiyon, yatkınlık)	NOS2A	163730
20q11-q13	(Hipertansiyon, Esansiyel , yatkınlık, 5)	HYT5	610261
20q13.13	Hipertansiyon, Esansiyel	PTG1S	601699

2.4. Tek Genli Kalıtılan Hipertansiyon ve İlişkili Genler

Lifton (1996), insan kan basıncı varyasyonunun moleküler genetiğini gözden geçirmiştir. En az 10 genin kan basıncını değiştirdiğini gösterdiğini belirtti. Bunların çoğu, kan basıncını yükselten ya da düşüren büyük nicel etkiler sağlayan nadir mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, kan basıncını ortak bir yoldan değiştirerek, böbreklerde tuz ve su emilimini değiştirir. Bu kategoriye giren bozukluklar arasında glukokortikoidle düzeltilebilir aldosteronizm, görünür minerakortikoid fazlalığı sendromu ve renal epitel sodyum kanalının beta alt ünitesindeki ya da gamma alt ünitesindeki bir mutasyonun neden olduğu bilinen Liddle sendromu'dur. Yukarıdaki koşulların aksine, hipotansiyon, aşağıdaki mendelian bozukluklarını karakterize eder: Liddle sendromunda yer alan aynı epitelyal sodyum kanalının alfa alt biriminde veya beta alt biriminde mutasyonla üretilebilen psödohipoaldosteronizm tip 1 (264350); ve Tiazide duyarlı Na-Cl cotransporter'daki mutasyonların neden olduğu Gitelman sendromu 'dir.

Lifton ve ark. (2001), mendelian kalıtım gösteren nadir görülen sendromik hiper- ve hipotansiyon formlarını gözden geçirmişlerdir. Bunların bazıları, bazal mutasyonların pozisyonel klonlama ve aday gen analizleri ile tanımlandığını göstermiştir. Bu genlerin tümü, renal tuzun yeniden emilimini düzenlemektedir. Guyton (1991) ve diğerlerinin çalışmalarına uygun olarak böbreğin kan basıncı regülasyonunda merkezi bir rol oynadığı tespit edildi.

2.4. VİTAMİN D

D vitamini, yağda çözünen bir steroid grubu olarak bilinmekte ve kalsiyum, demir, magnezyum, fosfat ve çinkonun bağırsak emilimini artırarak raşitizm veya osteomalazinin önlenmesinden sorumludur (Holick 2006). Bununla birlikte, son yıllarda iskelet homeostazının yanı sıra, D vitamininin çoklu organ sistemlerinde pleiotropik etkilerini anlamada önemli bir gelişme olmuştur. Aslında, D vitamininin aktif formu olan 1, 25-dihidroksivitamin D reseptörleri çoğu insan dokusunda tanımlanmıştır (Holick 2007).

2.4.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

İnsanlarda D vitamini grupları arasında D3 vitamini (kolekalsiferol)) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) olarak bilinen iki önemli bileşik vardır. Kolekalsiferol ve ergokalsiferol bazı yiyecek türlerinde bulunur. Bu nedenle, güneş ışığına maruz kalma insanlar için takviye dışındaki diğer D vitamini kaynağıdır (Calvo ve ark., 2005, Holick ve ark., 2007, Norman ve ark., 2008). İnsan vücudunun ihtiyacı olan D vitamini %95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. Solar ultraviyole B radyasyonu (dalga boyu, 290 - 315nm) cilde nüfuz eder. 7-dehidrokolesterol previtamin D3'ü dönüştürülür. Previtamin D3 kendiliğinden vitamin D3 (kolekalsiferol) dönüşmektedir.

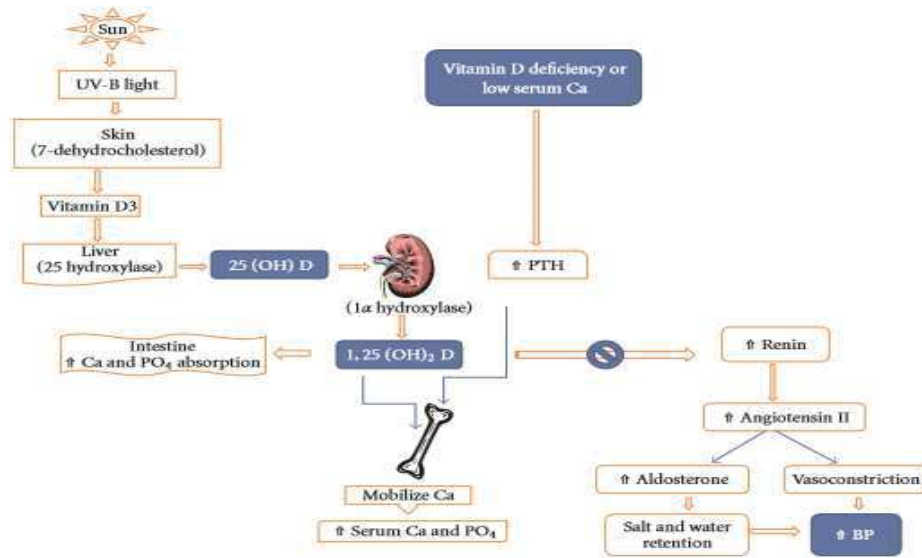
Diyet ile alınan ve deriden sentezlenen D vitamini dolaşıma geçmektedir. D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) ve az miktarda albümine bağlı olarak taşınmaktadır. D Vitamini Bağlayıcı proteinler (DBP) hepatositlerde sentezlenir ve D vitamini hedef organlara taşınmasına yardımcı olur (Agnello ve ark., 2017). DBP, D vitamini bütün şekillerini bağlanmaktadır.

Fotosentez veya yiyecek alımından kaynaklanan DBP'ye bağlı vitamin D karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi (CYP2R1) tarafından 25-hidroksivitamin'e metabolize edilir ve daha sonra renal proksimal tübüllerde 1 α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile biyolojik olarak aktif form 1, 25-dihidroksi-D vitamini (1,25 (OH) 2D, kalsitriol)'e hidroksile edilir. Şekil 1'de vitamin D sentez metabolizması gösterilmektedir. 1,25 (OH) 2D, bağırsak kalsiyum Emilimini arttırmaktadır. D vitamini eksikliği diyet kalsiyum ve fosforun Emilimini azalttığına paratiroid hormonunun (PTH) seviyesi artmaktadır (Holick ve ark., 2005, Lips ve ark., 2006). Yeterli D vitamini kalsiyum ve fosfor Emilimini sırasıyla % 30-40 ve % 80 uyarır. D vitamini olmadan, % 10 - 15'ten fazla diyet kalsiyum ve % 60'dan fazla fosfor Emilmez (Lappe ve ark., 2007).

1,25 (OH) 2D' nin renal üretimi, 1, 25-dihidroksi D vitamini kendisi, kalsiyum homeostazının bir sinyali olarak plazma PTH seviyeleri ve fosfat durumunun bir işareti olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23) tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (Deluca ve ark., 2004). Serbest 1,25 (OH) 2D, D vitamini reseptörü VDR ile kompleks oluşturabilir ve CYP27B1'in (1 α -hidroksilaz) transkripsiyonunu

azaltabilir (Henry ve ark., 2011). PTH, paratiroid bezleri tarafından salgılanan, kemik, böbrek ve bağırsak üzerindeki etkileriyle serum kalsiyumunu düzenleyen bir hormondur (Coetzee ve ark., 2004). Serum kalsiyum seviyesi düştüğünde, paratiroid bezinde PTH üretimi artar ve kemikten ve renal tübüler sıvının kalsiyum rezorpsiyonuna yol açar (Poole ve ark., 2015, Blaine ve ark., 2015). Ek olarak, PTH 1 α -hidroksilaz enzimini düzenler, inaktif D vitaminini 1,25 (OH) 2D 60) 'a çevirir. FGF 23 osteositler tarafından salgılanır. Artmış olan 1,25 (OH) 2D cevap olarak plazma fosfor seviyelerini artırmaktadır (Juppner 2011). FGF23 1,25 (OH) 2D üretimini inhibe eder ve 1,25 (OH) 2D2) 'nin parçalanmasını desteklemektedir (Deluca ve ark., 2004).

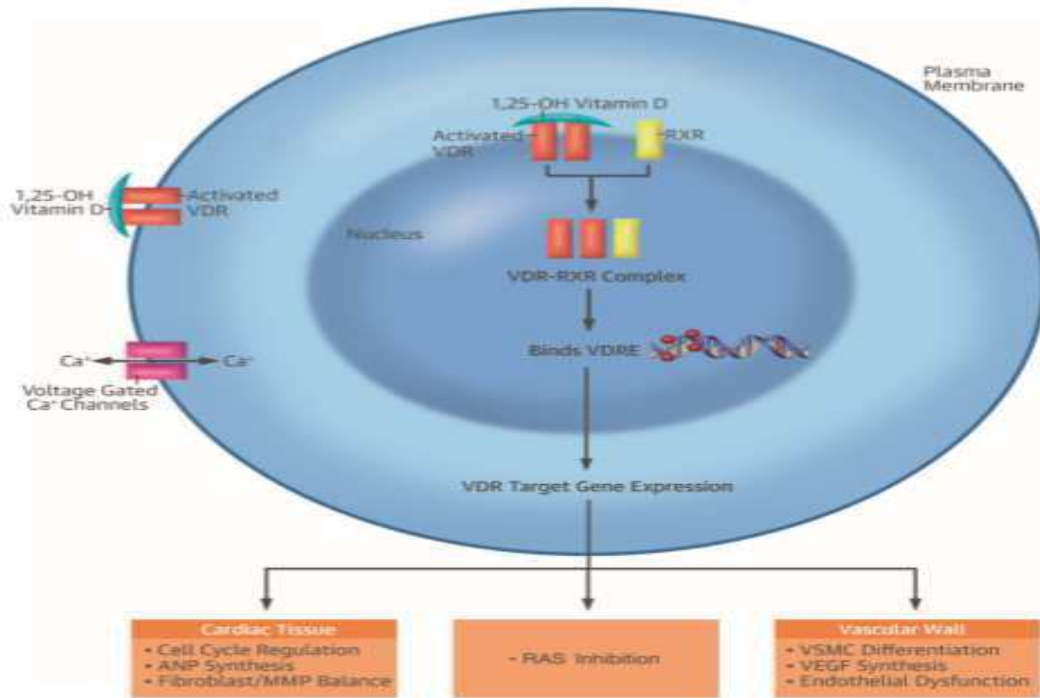
D vitaminin parçalanması 24-hidroksilaz enzimi tarafından gerçekleşmektedir. 1,25(OH)₂D₃, 24-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) tarafından 24,25(OH)₂D₃'e dönüşmektedir. Bu metabolit 1 α -hidroksilaz enzimini inhibe etmektedir.



Şekil 1. D vitamini metabolizmasının yolu ve PTH ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişkisi (Ullah ve ark., 2010).

D vitaminin en aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D₃, vitamin D'in reseptör düzeyinde etkisini sağlamaktadır. Nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek bu etkisini göstermektedir (Kocatürk ve Kasap 2011). D vitamini, reseptör düzeyindeki etkisini D vitaminin en aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D₃ ile sağlar. Bu etki, diğer steroid hormonlara benzer olarak nükleer VDR üzerinden gen

transkripsiyonunu regüle ederek gerçekleştirilir (Kocatürk ve Kasap 2011). Bu genomik etki, saatler veya günler içinde gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin total genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini göstermektedir (Güleken 2012). VDR; steroidler, retinoik asit ve tiroid hormon reseptörlerini kapsayan transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. Reseptör üzerinde bulunan DNA bağlayıcı bölge ve Transkripsiyon aktive edici bölge birlikte genomik etkiyi ortaya çıkarır. VDR geninin hedef gende ifade edilebilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile RXR-VDR kompleksi oluşturması gerekir. Böylece, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (vitamin D response element VDRE), olarak tanımlanan bölgeye 1,25(OH)₂D-DVR-RXR-VDRE bağlanır ve genomik cevap oluşturulur (Şekil 2) (Mheid ve ark., 2017, Bouillon ve ark., 2008). D vitamininin aktif metaboliti olan kalsitriol (1,25(OH)₂D₃), hedef dokulardaki etkilerini, vitamin D reseptörü (VDR) ve hedef genin promotör bölgesindeki özel vitamin D cevap elementine (VDRE) bağlı gerçekleştirmektedir.



Şekil 2. D Vitaminin moleküler mekanizması ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi (Mheid ve ark., 2017)

2.4.2. Vitamin D kaynakları:

Deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere vitamin D'in iki kaynağı bulunmaktadır. İkisi de aynı metabolik yolu kullandıkları için vitamin D olarak adlandırılır. Güneş ışınlarının etkisiyle D vitamini sentezi insanlarda %90-95'i sentezlenmektedir (Hochberg 2003). İlk olarak, nispeten daha az önemli olan gıda ürünleri(eksojen) kaynaktır. Kolekalsiferol en zengin olarak somon balığı, ringa balığı veya uskumru gibi yağlı balıklarda bulunmaktadır. Balina yağı ve kurutulmuş mantarlar ayrıca yüksek miktarda D vitamini içermektedir (Garattini ve ark., 2001). Tereyağ, yumurta sarısı, süt, maydonoz, brokoli gibi besinlerde de vitamin D bulunmaktadır (Holick 2006). Bununla birlikte, bu ürünler, güneş ışığının etkisiyle ciltteki endojen kolekalsiferol üretimi olan ikinci D vitamini kaynağından daha az öneme sahiptir. Bunun nedeni, 15 dakikalık güneş ışığına maruz kaldıktan sonra elde edilen D vitamini, yukarıda belirtilen gıdaların yaklaşık 400 gramının alımına eşdeğerdir. Bu yüzden güneş ışığı sayesinde vitamin D alımı daha fazla miktarda olmaktadır. D vitamini sentezinin etkinliği, coğrafi bölge, enlem ve mevsime ek olarak güneş kremi, cilt pigmentasyonu ve yaş gibi faktörlere de bağlıdır (Hou ve ark., 2002, Adorini ve ark., 2003). D vitaminin günlük alınması gereken miktar konusunda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Güneş ışınlarından faydalanılmadığı kış aylarında, gebelik döneminde ve çocukluk yılları gibi ihtiyacın arttığı dönemlerde vitamin D takviyesi alınması önerilmektedir (Holick 2005).

2.4.3. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

D vitamini eksikliği, yüksek güneşe maruz kalan bölgelerde bile daha yaygın bir problem haline geliyor. Birçok ülkede, bu fenomen nüfusun yaklaşık% 50'sinde zaten mevcuttur ve nedenleri genellikle karmaşık ve tanımlanması zordur (Marcinkowska ve ark., 2010). D vitamini eksikliğinin sebeplerinden biri, D vitamininin ana kaynağı olan derideki D vitamini sentezindeki problemdir. Bunun başlıca nedeni coğrafi enlem, bulutlu hava, artan hava kirliliği, aşırı UVB filtrelerinin kullanılması, içeride kalmak, ışığa maruz kalmaktan bilinçli olarak kaçınmak - özellikle yaşlı insanlar, yaşam tarzı ve yaşlanma sürecidir (Cantorna ve ark., 1998). Yetersiz beslenme alımı, emilim bozukluğu, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve şişmanlık veya koyu ten rengi de D

vitamini eksikliğine yol açabilir. Deride bulunan melatonin güneşten koruyucu olarak işlev görür, bu nedenle koyu tenli insanlar için yeterli miktarda 25 (OH) D₃ üretmek üzere ultraviyole daha uzun süre maruz kalmaları gerekir (Adorini 2003).

D vitamini eksikliği yaşlı kişilerde en sık görülür, çünkü karaciğerde ve böbreklerde D vitamini metabolitlerinin daha az aktive olması, özellikle organ yetmezliği ile birlikte, tüm organlardaki 25 hidroksilaz enzim aktivitesinin azalması ve VDR reseptör yoğunluğunun azalması nedeniyle daha az D vitamini metabolitlerinin aktivasyonu vardır. 70 yaşın üzerindeki bireylerde, ciltte D vitaminin öncüsü olan 7dehidrokolesterol konsantrasyonu% 75'e kadar daha düşük olabilir (Diaz ve ark., 2000). Daha yaşlı bireylerin de, ciltteki D vitamini sentezini önemli ölçüde azaltan güneş ışınlarına maruz kalmamaları daha olasıdır.

Obezite, D vitamininin yağda yüksek çözünürlüğü ve yağ dokusunda depolanması ve bunun sonucunda dolaşımda yavaş salınması nedeniyle D vitamini eksikliği için önemli bir risk faktörüdür. Tedavi edilmeyen D vitamini eksikliğinin sonuçları diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi diğer altta yatan hastalıkların tedavi başarısını düşürmektedir (Zittermann ve ark., 2009).

D vitamini eksikliğinin derecesini belirlemek için, serumdaki 25(OH)D₃ konsantrasyonunun belirlenmesi gerekir. 25(OH)D₃, yarı ömrü 2-3 hafta kadardır ve dolaşımda bol miktarda bulunmaktadır. Vitamin D'in aktif formu, 1,25-(OH)₂D₃ yarı ömrü 4-6 saattir. Dolaşımdaki düzeyi 25(OH)D₃'e göre 1000 kat daha düşük olması gibi dezavantajları mevcuttur (Holick 2009). Kabul edilen alt limit 30 ng / ml'dir. Vitamin konsantrasyonu standardın altındaysa kemikten kalsiyum salınımını artıracak ve paratiroid bezlerini uyaracaktır. Zehirlenme belirtileri 150 ng / ml'nin üzerinde ortaya çıkabilir (Głuszko ve ark., 2010). Zittermann ve ark. (2012) kardiyovasküler mortalitesini önlemek için en iyi seçenek olarak 30-35 ng / L D vitamini düzeyini bulmuştur. D vitamini yeterli [25 (OH) D 30 ng / mL (veya 75 nmol / L)]; D vitamini yetersiz [25 (OH) D 20–30 ng / mL (veya 50-75 nmol / L)]; veya D vitamini eksikliği [25 (OH) D <20 ng / mL (veya <50 nmol / L)]. Bu değerler şu anda D vitamini durumu için en yaygın kullanılanlardır (Holick 2007). D vitamini eksikliği için 20 ng / mL eşiği yakın zamanda Tıp Enstitüsü tarafından onaylanmıştır, ancak bu öneri hakkında bazı tartışmalar mevcuttur (Holick ve ark., 2011). 2009 yılında, Çocuk

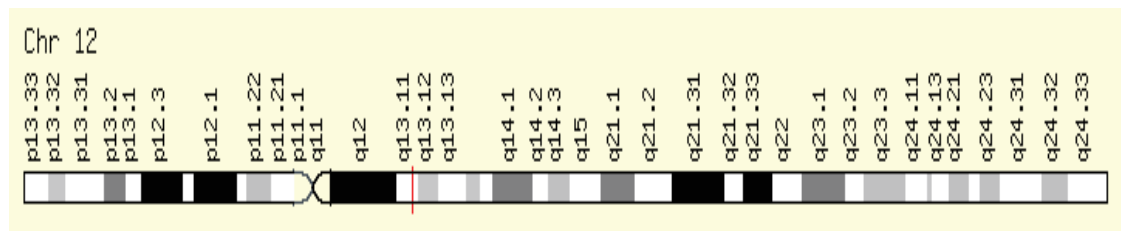
Sağlığı Merkezi, Neonatoloji, Patoloji ve Yenidoğan Yoğun Bakım Bölümü, Çocuklarda, ergenlerde ve erişkinlerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi için önerilerde bulunmuştur (Tablo 9) (Dobrzańska ve ark., 2009).

Table 8. Vitamin D eksikliği için önerilen doz miktarları (Dobrzańska ve ark., 2009)

	Çocuklar ve Gençler	Yetişkinler
Vitamin D'nin İdeal Konsantrasyonu	20-60 ng/ml	30-80 ng/ml
Ciddi Eksiklik Durumunda Önerilen Takviye	Maks.5000 IU/günlük	Maks.7000IU/günlük

2.5. VİTAMİN D RESEPTÖR GENİ

VDR geni, 12q13.1'de haritalanmıştır. 75 kb DNA boyutunda büyük bir gen dir. 11 ekzondan meydana gelmiştir. 5' ucunda yani kodlama yapılmayan bölgede 1A,1B,1C ekzonları bulunmaktadır. 8 ekzon (2-9) tarafından gen ürünü olan proteini kodlanmaktadır. Nükleusta ve sitoplazma membranında bulunan Kalsitriol bağlayan reseptörü kodlamaktadır. VDR geninin lokalizasyonu, kollojen tip II alfa 1 (COL2A1) geninin hemen yanında bulunmaktadır. Ancak bu iki gen arasında halen bilinmeyen bir bölge bulunmaktadır (Uitterlinden ve ark., 2004). VDR geninde 470'den fazla sayıda SNP olduğu bilinmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment lenght polimorfizm (PCR-RFLP) metodu ile VDR genindeki SNP'ler saptanmaktadır.



Şekil 3. VDR geni sitogenetik lokusu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VDR/> Erişim Tarihi: 06.06.2019)

2.5.1.Vitamin D ile İlişkili Gen Polimorfizmleri

Alel, bir genin DNA dizisi olarak birbirinden farklı olan formları olarak tanımlanmaktadır. Aleller arasındaki fark sadece tek bir nükleotitin farklı olmasından meydana geliyorsa Tek nükleotit polimorfizmi (SNP) olarak adlandırılmaktadır. Bu farklılık insanlarda etnik ve coğrafi durumlara göre değişmektedir. Genel olarak her 1000 bazda bir görülmektedir (Serin, Canan ve Ulubay, 2016). Polimorfizm olarak kabul edilebilmesi için toplumda görülme frekansının %1'den fazla olması gerekmektedir. 2003 yılında açıklanan İnsan Genom Projesi sonuçlarına göre insanların DNA dizilerinin %99.9' un ortak olduğu ve tüm genomumuzun 0,001'lik bir kısmı sayesinde insanların birbirinden farklılık gösterdiği açıklanmıştır. Bu farklılığın ana sebebi ise SNP farklılıkları olduğu belirtilmiştir.

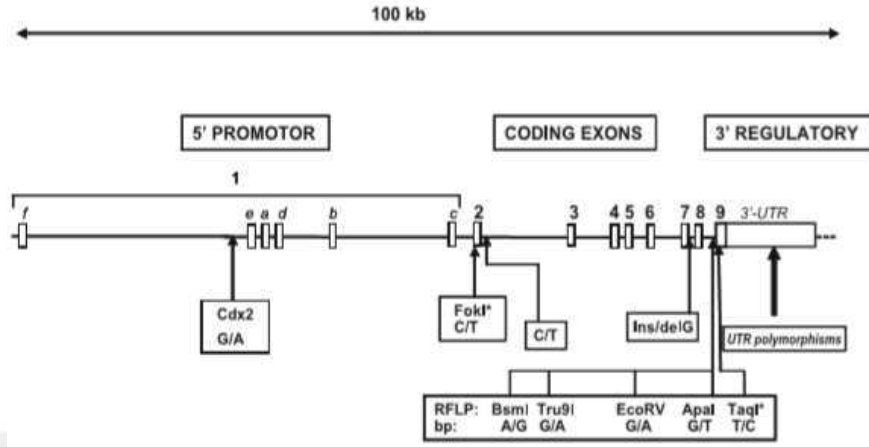
SNP'lerin etkileri genin hangi bölgesinde bulunmasına bağlı olarak değişmektedir. Genin ekzon bölgesinde bulunması durumunda SNP protein ürününü değiştirebilmektedir. Bir diğer protein ürününü değiştirmesi SNP'in kırılma (splicing) bölgesinde olmasıdır. Bir SNP, genin promotor bölgesinde olması durumunda genin aktivitesini ve ifade edilmesini değiştirmektedir. Buna örnek olarak, Cdx2 polimorfizmi VDR geninin promotor bölgesinde bulunduğu için genin aktivitesini ve ifade edilmesini değiştirmektedir. VDR gen polimorfizmlerin biri olan BsmI polimorfizmi VDR geninin intronik bölgesinde bulunmaktadır. İtronik bölgede bulunduğu için protein dizisine bir etkisi bulunmamaktadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu polimorfizmin VDR mRNA seviyesini düşürdüğü ve VDR'in hedef genlerindeki aktivitesini değiştirdiği bulunmuştur (Luo ve ark., 2012).

Mutasyonlardan farklı SNP'ler hastalıklara neden olmamaktadırlar. SNP'lerin etkisi hastalıklara yatkınlığa sebep olmalarıdır. Birliktelik çalışmalarında kullanılmaktadırlar. Hastalığa yatkınlık oluşturan herhangi bir SNP, birbirinden fenotip olarak ayrılmış olan hasta veya kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilebilecek düzeyde farklı sıklıklarda görülüyorsa genetik marker olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda SNP'lerin kardiyovasküler hastalıklar, migren, kanser gibi poligenik kalıtıma sahip olduğu düşünülen hastalıklarla birliktelik çalışmaları önem kazanmıştır.

Vitamin D metabolizmasında bulunan gen polimorfizmleri, CYP24A1 (rs2209314, rs2762939) gen polimorfizmi ve CYP3A4 (rs2242480) gen polimorfizmi'dir. CYP24A, 24-hidroksilaz enzimidir. Kromozom 20q13.2 bölgesinde kodlanmaktadır. CYP24A1 geni, 20,5 kb uzunluğunda ve 12 ekzon içermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, vitamin D metabolizmasında bulunan bu iki gen polimorfizminin, D vitamini yetersizliği ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Al Anouti, Ell Hajj Chehadeh, Osman, El Ghazali and Al Safar 2017). CYP3A4 geni, yani 25-hidroksilaz enzimini kodlayan genidir. Kromozom 7q21.1 lokasyonunda bulunmakta ve 14 ekzonludur. CYP3A4 geni, karaciğer ve bağırsakta bulunan önemli bir enzim olan sitokrom P450'yi kodlamaktadır. CYP3A4 geninin kodladığı 25-hidroksilaz enzimi, biyolojik olarak aktif olmayan Previtamin D'yi karaciğerde hidroksilleyerek 25(OH)D'ye dönüştürmektedir (Akkoyun ve ark 2014). Shao ve ark. (2017) yapmış olduğu çalışmada, CYP3A4 geninin rs2242480 allelinde meydana gelen polimorfizmin 25(OH)D düzeyi ile anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi için, geleneksel olarak RFLP-PCR (PCR bağlantılı restriksiyon fragment polimorfizmi) tekniği kullanılmaktadır. VDR'de RFLP tekniği ile birçok polimorfizm tanımlanmıştır (Gennari et al 2002). Fok I kesme bölgesi (T>C rs2228570), Ekzon 2'de translasyon başlangıç kodonunun yakınında yer almaktadır. Bu polimorfizm translasyonun başlamasını geciktirmektedir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlamaktadır. Fok I (rs-2227580) polimorfizmi ile farklı boyutta protein üretimi meydana gelmektedir. Proteinin kısa formunun (424 aminoasit) uzun formundan (427 aminoasit) daha aktif olduğu bilinmektedir. Apa I ve Bsm I polimorfizmleri genin 3' ucunda bulunan ekzon 8 ve 9 arasındaki intron bölgesinde bulunmaktadır. Taq I ise ekzon 9'da yer almaktadır. Bsm I (rs-1544410) polimorfizminde A/G yer değişikliği, Apa I (rs-7975232) polimorfizminde A/C yer değişikliği ve Taq I (rs-731236) polimorfizminde ise T/C yer değişikliği meydana gelmektedir. Taq I polimorfizmi ATT ve ATC kodonunun ikisi de izolösini kodlamaktadır. Bu polimorfizmlerde VDR proteini üzerinde yapısal değişiklikler meydana gelmemektedir. Bsm I 3 tekrarlı polyA kuyruğu ile kuvvetle ilişkilidir; VDR mRNA kararlılığını azaltıcı etki gösterebilir. Bu durum hedef hücrede daha az VDR ekspresyonu ve D vitaminine daha az yanıt verilmesi anlamına gelebilir (Uitterlinden

ve ark., 2004).VDR geninin ekzon-intron yapısı ve bilinen polimorfizmlerin konumu Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. VDR geninde intron ve ekzon bölge ve polimorfizmleri (Uitterlinden ve ark., 2004)

2.5.2. VDR Cdx2 Polimorfizmi

Rs11568820

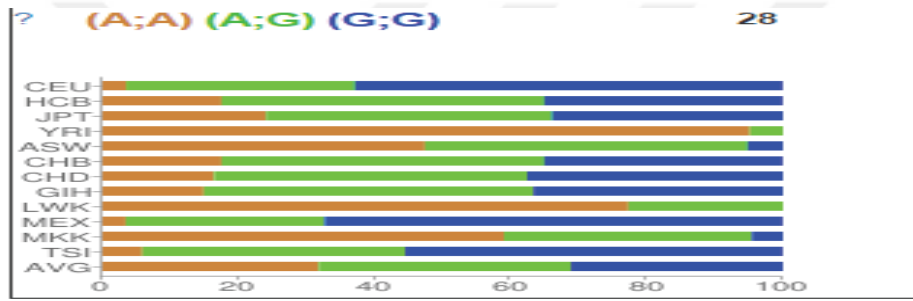
cdx2(A/ G)

Tablo 9.VDR Cdx2 polimorfizminin metolojilerdeki farklı isimleri

HGVS isimleri
NC_000012.11:g.48302545C>T
NC_000012.12:g.47908762C>T
NG_008731.1:g.1270G>A

Cdx2 polimorfizmi, Arai ve ark. (2001) ve Yamamoto ve ark. 'nın çalışmaları sonucunda tanımlanmıştır. G'den A'ya olan bu polimorfizm, 1e promotor bölgedeki bir Cdx2 bağlanma sahasında bulunmakta olduğu ve bu bölgenin, VDR geninin bağırsağa özgü transkripsiyonunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Bağırsak, kalsiyum emiliminin baskın alanı olduğundan, Cdx2 bölgesi kalsiyum emiliminin D vitamini regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir. A alleli, Cdx2 transkripsiyon faktörüne daha kuvvetli bir şekilde bağlanarak ve daha fazla transkripsiyonel aktiviteye sahip olarak (Arai ve ark., 2001), G allelinden daha "aktif" olduğunu göstermiştir. Böylece A

alelinin bağırsakta artmış VDR ekspresyonuna neden olduğu düşünülmektedir ve böylece, kalsiyum taşıma proteinlerinin transkripsiyonunu artırabilir (kalbindin 9K ve 28K, TRPV5, TRPV6 gibi). Bu, dolayısıyla bağırsağın kalsiyum Emilimini artırabilir ve böylece böbrek taşı riskinin artmasına neden olabilir. VDR polimorfizmleri bugüne kadar çoğunlukla Kafkasyalılarda ve daha düşük oranda diğer etnik gruplarda tanımlanmış ve analiz edilmiştir. Örneğin, Cdx2 polimorfizmi Japonlar tarafından keşfedilmiş (Arai ve diğerleri, 2001) ve ardından Kafkaslar'da analiz edilmiştir (Fang ve diğerleri, 2003). Cdx2 A allel frekansını, farklı etnik gruplar arasında geniş çeşitlilik gösterebilirken, A alleli Kafkasyada en düşük, popülasyonun yaklaşık % 19'unda ve en yüksek (% 74) Afrikalılar görülmektedir (Fang ve ark. 2003).



Şekil 5. VDR Cdx2 polimorfizmi farklı toplumlardaki sıklığı

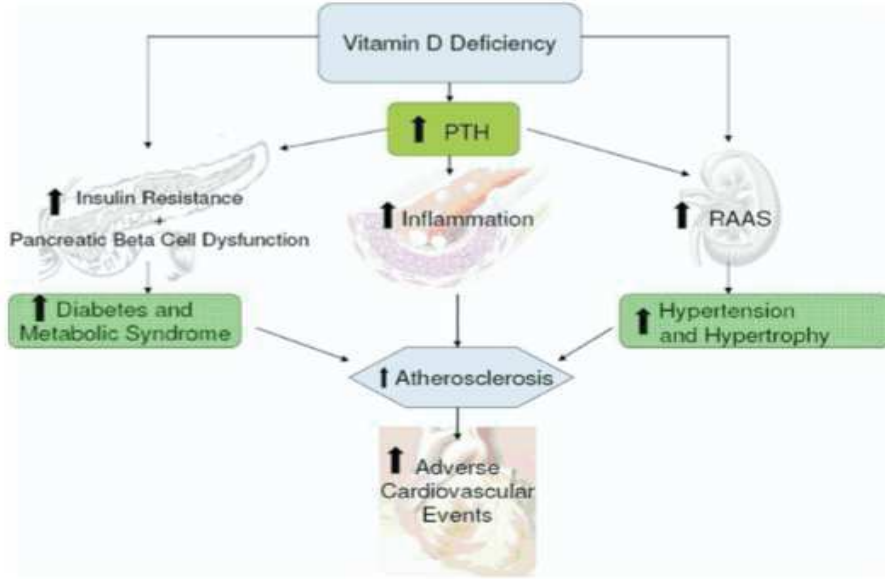
(<http://www.snpedia.com/index.php/Rs11568820> Erişim Tarihi: 15.06.2019)

CEU - Avrupalı, HCB – Çinli Han soyu, JPT - Japon, YRI - Yoruba Afrika, ASW -Afroamerikan, CHD –Çin kökenliAmerikalı, GIH - Gujarati yerlisi, LWK – Kenya, MEX –Mexikalı, MKK - Masai Kenya, TSI - İtalya, AVG- üsttekilerin ortalaması.

2.6. VİTAMİN D ve CVD İLİŞKİSİ

D vitamini uzun zamandır kemik fizyolojisinin temel bir faktörü olarak bilinmektedir. Mineral metabolizmasının ötesinde, D vitamini reseptörünün ifadesi kardiyovasküler (CV) sistem genelinde tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalar, D vitamininin kalp ve damarlar üzerinde olumlu etkilerini gösterdi, ancak hayvanlarda D vitamini zehirlenmesi de hiperkalsemi ve vasküler kalsifikasyona yol açmıştır. 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) seviyelerinin, artan bir KV risk ile ters ilişkili olduğunu, ayrıca ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve bunun gibi belirlenmiş KV risk faktörleriyle de ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik

çalışmalar gösterilmiştir. 1981 yılında Scragg R, UVB ışınlarının kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkisi ve koruyucu bir mekanizmaya sahip olduğunu belirtmiştir (Uçan ve Delibaşı 2015). CVD her zaman metabolik hastalıklarla eşlik etmektedir. Ratlarla yapılan çalışmalar sonucunda aktif D vitaminin kardiyomiyosit hücrelerinin gevşeme süresini hızlandırdığı bulmuşlardır. Aktif D vitaminin başka bir etkisi kalbin diyastolik fonksiyonlarını olumlu derecede etkilediğini belirtmişlerdir (Green ve ark., 2006). Son araştırmalar, çeşitli CVD koşullarında D vitamini eksikliğini önemini vurgulamıştır. D vitamini eksikliği, zayıf kalp kontraktilesi, artmış miyokard kollajen içeriği ve kardiyak doku olgunlaşması ile pozitif korelasyon göstermiştir (Weishaar ve ark., 1989, Wang ve ark., 2014). VDR'ler vasküler düz kas, endotel ve kardiyomiyositleri içeren geniş bir doku dağılımına sahiptir (Holick ve ark., 2006). CVD'ye bağlı ölümlerin meydana gelmesinin, coğrafi enlem, yükseklik, mevsim ve ikamet yeri (kentsel veya kırsal) gibi çevresel faktörlerle güçlü bir ilişkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. İlginç bir şekilde, tüm bu faktörlerin UVB maruziyeti ve dolayısıyla serum D vitamini düzeyi ile güçlü bir ilişkisi vardır (Zittermann ve ark., 2005). Bu nedenle, D vitamininin kardiyovasküler sağlığı korumada kritik bir rolü olduğu şüphesizdir. RAAS 'nın baskılanması, vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu, vasküler kalsifikasyon'un baskılanması, anti-enflamatuar sitokinlerin yeniden düzenlenmesi gibi Proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve sekonder hiperparatiroidizm'in önlenmesi gibi D vitaminin kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde geniş bir mekanizma yelpazesi rol oynamaktadır (Al-Dujaili ve ark., 2016) (Şekil 5). D vitamini eksikliğini ve CVD olayı oluşumunu destekleyen bir çalışmada, 16 hafta boyunca aylık 60.000 IU oral D vitamini takviyesinin, 45 Afrikalı-Amerikalı erişkinde vasküler endotel fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği bildirildi. Vimalleswaran ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, vitamin D takviyesinin CVD gelişme riskini azalttığını ve nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir. VDR, kardiyovasküler dokular dahil olmak üzere geniş çapta dağılmış görünmektedir. Bununla birlikte, mevcut araştırmaların, D vitamini eksikliği ile KVH ile ilişkili ölümler arasındaki bağlantıyı belirlemek için henüz yeterli olmadığı düşünülmektedir.



Şekil 6. Ateroskleroz ve Kardiyovasküler olaylarda D vitamini eksikliğinin yeri. (RAAS: Renin anjiotensin Aldesteron sistemi, PTH: Parathormon) (Lee ve ark., 2008)

2.7. VİTAMİN D ve HİPERTANSİYON

D vitamini çoklu organ sistemlerinde pleiotropik etkilere sahiptir ve önceki raporlara göre D vitamini eksikliğinin yüksek tansiyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bazı girişimsel çalışmalar D vitamini takviyesinin yüksek tansiyon hastaları üzerindeki etkisini incelemiştir, ancak sonuçlar tutarsız olmuştur. Öncelikle, D vitamini, yağda çözünen bir steroid grubu olarak bilinir ve kalsiyum, demir, magnezyum, fosfat ve çinkonun bağırsak emilimini artırarak raşitizme veya osteomalazinin önlenmesinden sorumludur (Holick ve ark., 2006). Bununla birlikte, son yıllarda iskelet homeostazının yanı sıra, D vitamininin çoklu organ sistemlerinde pleiotropik etkilerini anlamada önemli bir gelişme olmuştur (Holick ve ark., 2007). Aslında, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D reseptörleri çoğu insan dokusunda tanımlanmıştır (Holick ve ark., 2007).

Yüksek tansiyon olarak da bilinen hipertansiyon, yaygın bir kronik hastalıktır ve sessiz bir katil olarak kabul edilir, çünkü nadiren semptomlara neden olmaktadır (Lackland ve ark., 2015). İlginç bir şekilde, birçok hayvan modeli ve gözlemsel araştırmalar, D vitamini eksikliğinin, kalp-damar hastalıkları, özellikle de hipertansiyon ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koydu (Forman ve ark. 2007,

Sypniewska ve ark. 2014). Ayrıca, birkaç girişimsel çalışma, sonuçlar tutarsız olmasına rağmen, vitamin D takviyesinin hastalarda yüksek tansiyon üzerindeki etkisini incelemiştir (Lind ve ark. 1987, Forman ve ark. 2007, Witham ve ark. 2014). Genellikle, yaşlılık, düşük gelir ve daha yüksek vücut kitle indeksi, hipertansiyon riski ile ilişkili faktörler olarak belirtilmiştir (Jo ve ark., 2001).

D vitamini reseptörü (VDR) otuz altı dokuda ve ayrıca en az 10 dokuda bulunur. Bu gerçekler, çeşitli dokulardaki hücrelerin biyolojik eylemleri sırasında D vitaminine ihtiyaç duyduğu anlamına gelir (Nair ve ark., 2012) Hipertansiyonun patogenezinde çeşitli mekanizmalar bulunduğu öne sürülmüştür (Qi ve ark. 2007, Beveridge ve ark. 2015). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) uygunsuz aktivasyonu, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan önemli faktör olarak bilinmektedir (Te Riet ve ark., 2015). Bu nedenle, renin inhibitörleri, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistleri ve mineraokortikoid reseptör antagonisti gibi RAAS blokerleri, hipertansiyon tedavisinde çok önemli ilaçlardır (Te Riet ve ark., 2015).

Şaşırtıcı bir şekilde, D vitamini, güneş ışığı hormonunun RAAS'ı hayvanlarda ve insan çalışmalarında klinik, patofizyolojik ve moleküler seviyelerde düzenlediği gösterilmiştir (Forman ve ark. 2010, Santoro ve ark. 2015). İlk epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D ile renin düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu öne sürdü, 20 yıldan daha önce yayınlandı (Burgess ve ark., 1990). Son zamanlarda, Forman ve ark. (2010) bu ilişkiyi 184 normotansif bireyde doğrulandı. Suboptimal D vitamini seviyesine sahip bireylerin, dolaşımdaki anjiyotensin II seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Forman ve ark., 2010). D vitamini sinyalinin olmayışı, VD bulunmayan farelerde renin gen ekspresyonunda ve plazma anjiyotensin II'de bir artışa neden olduğunu belgelemiştir. (Li ve ark., 2002) Sonuç olarak, VDR null fareler yüksek tansiyon, kardiyak hipertrofi ve artan su alımını göstermişlerdir. Aynı şekilde, 1-a hidroksilaz içermeyen farelerin kullanıldığı diğer hayvan çalışmaları, VDR null farelerle benzer fenotipler göstermiştir (Zhou ve ark., 2008). D vitamininin renin üzerindeki baskılayıcı etkisi, hücre dışı kalsiyum veya fosfordan bağımsızdı (Li ve ark. 2002, Zhou ve ark. 2008). Fare Ren-1c gen promotörü kullanılarak yapılan mekanik çalışma, 1,25 (OH) 2D3'ün VDR'ye bağlandığını göstermiştir. ve daha sonra

ligandlanmış VDR, renin geninin promotör bölgesinde cAMP-cevap elemanı bağlayıcı protein komplekslerinin oluşumunu bloke eder ve gen ifadesinin aşağı regülasyonuna yol açar (Yuan ve ark., 2007).

2.7.1. D Vitamini Takviyesi ve Hipertansiyon Üzerine Etkisi

Bugüne kadar birçok girişimsel çalışma yapılmış olmasına rağmen, D vitamini takviyesinin insanda kan basıncını düşürme üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır (Lind ve ark., 1987, Forman ve ark., 2007, Witham ve ark., 2014) .

Lind L ve ark. (1988,1997) 1900'ların sonlarında hiperkalsemili (n = 29) veya primer hiperparatiroidizm (n = 33) hastalarında altı aylık, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma sırasında aktif bir D vitamini sentetik analogu olan 1µg alfakalcidol tedavisi ile diyastolik kan basıncının azaldığını gösterdi. Bununla birlikte, alfalcidolün, glukoz toleransı bozuk olan hastalarda (n = 16) aynı saatte hipertansiyona etkisini kanıtlayamamışlardır. Krause ve ark., (1988), Kısa süreli ultraviyole B'ye maruz kalmanın, tedavi edilmemiş hafif hipertansiyonu olan hastalarda plazma 25 (OH) D konsantrasyonu artışıyla kan basıncını düşürmede etkisi olduğunu bildirmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, tek bir yüksek dozda aktif D vitamini (100.000 IU) tip 2 diyabet hastalarında SBP'de iyileşme gösterdi (Sugden ve ark. 2008, Witham ve ark. 2010). Öte yandan, en yüksek tekli D3 dozu (300.000 IU), tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncını düşürmedi (Heshmat ve ark., 2012). Günlük D3 vitamini takviyesi (1.000-5.000IU) kan basıncı üzerindeki etkisini kanıtlayamadı (Breslavsky ve ark.,2013, Yu ve ark. 2013, Strobel ve ark. 2014). Bununla birlikte, Sharb-Bidar S ve ark. D3 vitamini ve kalsiyum takviyesi kombinasyonunun tip 2 diyabetli 100 hastada SBP ve DBP'yi etkilediğini bildirmiştir. (Shab-bidar ve ark., 2011).

Sekiz hafta D3 vitamini artı kalsiyum yaşlı kadınlarda kan basıncını arttırdı. (Pfeifer ve ark., 2001). Bununla birlikte, randomize bir çift kör modası olan ve 36.282 postmenopozal kadında yapılan, randomize, çift kör bir moda olan Kadın Sağlığı Girişimi Kalsiyum / Vitamin D Deneyi16) günlük D3 (400 IU) artı kalsiyumun (1.000 mg) günlük takviyesinin, kan basıncının düşmesinde ya da kan basıncının düşmesinde etkisiz olduğunu göstermiştir. 7 yıllık ortanca takip süresi boyunca hipertansiyon gelişme riski. D vitamini diğer belirli ırk / etnik gruplarda kan basıncını düşürebilir.

Ten rengi dolaşımdaki 25 (OH) D seviyelerinde bir faktördür. Afrika kökenli Amerikalıların genellikle beyazlardan daha yüksek oranda hipertansiyon gösterdiği bilinmektedir (Forman ve ark., 2013). Normotensif Afrikalı-Amerikalılarda 33 ay boyunca SBP'nin D3 vitamini takviyesinden sonra 3 ay süreyle plaseboya kıyasla azaldığını bildirmiştir. İlginç bir şekilde, D vitamini düzeyi düşük olanlarda (<20 nM / mL) daha fazla SBP azalması gözlemlendi. Buna karşılık, Scragg R ve ark. (2014) yapmış olduğu çalışmada, 18 ay boyunca, ağırlıklı olarak beyaz olan sağlıklı erişkinlerde tansiyon kontrolünde yüksek doz D3 vitamini etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, beyaz olmayan popülasyonların diğer kısa süreli çalışmaları, D vitamininin BP üzerindeki etkisini kanıtlayamamış ancak bu, küçük örneklem büyüklüklerinden dolayı düşük istatistiksel güçlerinin bir sonucu olabilir.

Son zamanlarda, D vitamini takviyesinin hipertansiyon üzerindeki etkisi hakkında birkaç meta-analiz bildirilmiştir (Wu ve ark., 2010, Beveridge ve ark. 2015, Qi ve ark., 2017). Wu'nun normotensif veya hipertansif bireylerde (429 katılımcı) dört çift-kör randomize kontrollü çalışma (RCT) D vitamini takviyesi içeren bir meta-analizinde, D vitamini SBP'yi anlamlı bir şekilde 2.44 mmHg azalttı ancak DBP anlamlı bir azalma olmamıştır (Sypniewska ve ark., 2014). Bununla birlikte, diğer meta-analizler, D vitamini takviyesinin kan basıncı kontrolü için yararlı olmadığını göstermiştir (Kunutsor ve ark. 2014, Beveridge ve ark. 2015, Qi ve ark. 2017). Kunutsor ve ark. (2014), RCT oral D vitamini (D2 veya D3 vitamini) denenmiş ve D vitaminin kan basıncını düşürücü etkisi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu arada, alt grup analizi, kardiyometabolik hastalığı olan katılımcılar arasında DBP'de anlamlı bir azalma gösterdi (Lind ve ark., 1989). Beveridge KA ve diğ. deneme düzeyinde meta-analizde 46 RCT (4,541 katılımcı) ve 4 haftadan daha uzun bir süre boyunca D vitamini veya D vitamini analoglarının aktif veya inaktif formlarını kullanan RCT'den (3.092 katılımcı) elde edilen bireysel veriler dahil edildi (Salehpour ve ark., 2012). Deneme düzeyinde ve bireysel verilerde D vitamini tedavisinin KB üzerinde bir etkisi gözlenmedi. Aktif vitamin D'yi 3 aydan fazla kullanan sekiz RCT'den toplam 917 kişi analiz edildi. Meta-analizleri kan basıncında hafif ancak anlamlı bir azalma bulmamıştır (Qi ve ark., 2017).

Bugüne kadar, RKÇ'lerin sonuçları ve bunların meta-analizi, D vitamini veya analoglarının hipertansiyon için bireysel bir hasta tedavisi olarak veya BP'yi düşürmek için popülasyon düzeyinde bir müdahale olarak kullanılmasını desteklememektedir. Bu tutarsızlıklar, hastanın temel özelliklerinin heterojenliği, örneklem büyüklüğü ve takip sürelerindeki farklılıklar ve farklı D vitamini dozlarından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışma, BP'nin kontrolünde çeşitli şekillerde D vitamini rolünün olası olduğunu göstermiştir (Beveridge ve ark. 2015, Qi ve ark. 2017). D vitamininin kan basıncını düşürme üzerindeki gerçek etkisini doğrulamak ve uygulanacak en uygun dozu, doz aralığını ve D vitamini tipini tanımlamak için daha fazla RKÇ gerekmektedir.

2.8. REAL TIME PCR

Spesifik bir DNA parçasının primerler ve enzimler kullanılarak in vitro ortamda sentezlenmesi PCR işlemidir. PCR döngüsü, ilk olarak denatürasyon (denaturation) ile başlamaktadır. İkinci basamak bağlanma (annealing) sonrasında uzama (extention) aşamaları gerçekleşmektedir. DNA molekülünün ısı ile denatüre edilmesi sonucu oluşan tek iplikli kalıp DNA'lara, kısa oligonükleotidlerin bağlanmaktadır. Sonraki evreyi yüksek sıcaklıklara kadar dayanabilen Taq polimeraz enzimi devam ettirmektedir. 'Thermus Aquaticus' adlı bakteriden Taq polimeraz enzimi elde edilmektedir. Uzamanın gerçekleştirilmesinde, kofaktör magnezyum iyonu (Mg^{+}) ve dNTP (deoksiribonükleosid trifosfat) çok önemlidir (Lorenz TC 2012). Ticari olarak satılan dNTP'ler ayrı ayrı olarak ya da mix halinde kullanılabilir. Mg iyonları dNTP'ler ile kompleksler oluşturduğu için polimeraz aktivitesini artırır. Mg iyonlarının çift iplikli DNA'nın Tm değerini artırma etkileri de mevcuttur (Kahya S, Buyukcangaz E ve Carlı KT 2013).

Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu moleküler biyolojik temelli çalışmalarda kullanılmaktadır. Son yıllarda en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Belli bir genin kantitatif olarak genom içerisindeki miktarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Heid ve ark., 1996, Snider ve ark., 2001). Real time PCR yöntemi geleneksel PCR yöntemi ile gen analizinin birleşmesi sonucunda ortaya çıkmıştır. Real time PCR, çoğaltılan hedef dizinin floresan sinyal oluşturmasıyla meydana gelmektedir. SYBR green gibi bir boya çift zincirli DNA'ya bağlanarak floresan bir

sinyal oluşturmaktadır. Gerçek zamanlı olarak DNA amplifikasyonunun görüntülenmesini sağlamaktadır. Real time PCR'de genotipleme işleminde erime eğrisi analizi ile tek baz değişiklikleri tespit edilerek polimorfizmlerin analizi yapılmaktadır. Real time PCR'in avantajı sıcaklık siklusları ve florasan okunması aynı tp ve cihazda eř zamanlı gerçekleştiği için elektroforez kullanılmadan hedef alınan bölge kısa bir sürede tespit edilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. YÖNTEM

Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından 2016/21 sayılı numarayla onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ve kontrol grubundan onam formu alındı.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniğine ayakta başvuran 2014-2017 yılları arasında takip edilen ve çeşitli endikasyonlar ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (KB) monitörizasyonu yapılan 150 holter takılan hastaların dosyaları incelendi. Hastalara takılan ambulatuvar kan basıncı takip cihazı Microlife Watch-BP Analyzer O3 marka Holter cihazı olup hastalara 24 saatlik ambulatuvar KB takibi yapılmıştır. Holter ölçüm başarısı en az %70 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Holter sonuçları tek tek incelenerek dipper ve non-dipper patteredine sahip olan hastalar belirlendi ve hastalar dipper ve non-dipper olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca uygun yaş grubundan normotansif kontrol grubu alındı. Çalışma kriterlerine uyan bu hastaların telefon numaralarına ulaşıldı, çalışma hakkında bilgi verildi ve sözlü onamları alındı. Sözlü onam veren hastalar Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Aile Hekimliği polikliniğine davet edildi ve daveti kabul ederek polikliniğe gelen hastaların yazılı onamları poliklinikte alındı. 41 soruluk sosyodemografik veri formu yüz yüze görüşme tekniği ile uygulandı.

Çalışmaya toplam 50 kişi dahil edildi. Çalışmayı kabul eden çeşitli sebeplerle (telefon numarasına ulaşılamama, vefat etmiş olma, yurt dışında olma..vb) ulaşılamayan hasta ve hasta yakınlarından kan örnekleri alınamadı. Kan örneklerinin temini Mart 2016- Mayıs 2016 tarihleri arasında yapıldı. 33 hipertansiyon hastası ve 17 sağlıklı birey çalışmamıza dahil edildi. Retrospektif olarak hasta ve gönüllerin vitamin D düzeyleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansiyon tanısı alan 33 kişinin AKMI yapılarak 14 Non Dipper hipertansiyona sahip olan ve 19 Dipper hipertansiyona sahip olanlar olmak üzere ayrılmıştır. Kontrol grubuna AKMI yapılarak 8 dipper kontrol grubu ve 9 non dipper kontrol grubu olarak ayrıldı. Dahil edilen bireyler dipper hipertansiyona sahip ve dipper kontrol, non dipper hipertansiyona sahip ve non dipper kontrol, non dipper patentine sahip olanlar ve dipper patentine sahip olanlar, non dipper hipertansiyon ve dipper hipertansiyon olarak gruplandırıldı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük
- Son 3 yılda Aile hekimliği polikliniklerinde tansiyon holter cihazı takılan

hastalar

- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar.
- Gebe olmaması

18-70 yaş arası, gebe olmayan ve hipertansiyon tanısı olmayan ve AKB takılan sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Engelli hastalar
- Gebe olması
- AKB sonucu bulunmayan hastalar belirlendi

18 yaşından küçük gebe olan ve AKB sonucu bulunmayan ve çalışmayı kabul etmeyen gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız 4 aşamada gerçekleştirildi;

3.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma için; hipertansiyon hastalığına sahip kişilerden ve kontrol grubu olarak da yukarıda sayılan kriterlere sahip sağlıklı gönüllülerden 2 cc venöz kan örnekleri Edta'lı tüplere alındı.

Kan örnekleri toplandıktan sonra, alınan kanlardan DNA'nın izole edilmesi, DNA konsantrasyonunun ölçümü ve genotipleme işlemleri gerçekleştirildi.

Toplamda 32 hipertansiyon hastası ve 18 sağlıklı gönüllü bireylerden kan alındı. Vitamin D reseptör gen Cdx2 polimorfizm için yeterli DNA konsantrasyonu elde edebildiğimiz ve genotipleme işlemine yanıt verebilen örnekler istatistiksel olarak incelendi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında testler yapılana kadar kan örnekleri -80 derecede saklandı.

3.1.2. DNA İzolasyonu

200 µl kan örneği üzerinde Roche Manual Dna izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. DNA'ların izolasyon basamaklarını içeren protokol aşağıdaki

basamaklar uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Her hasta kanının izole edildiği DNA izolasyon kiti, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda kayıt altına alınmaktadır.

1. Elution Buffer 70 derecedeki ısıtıcıya konuldu.
2. Hasta sayısı kadar ependorf hazırlandı.
3. Her birine 40 µl proteinaz K konuldu.
4. Üstüne 200 µl kan ilave edildi.
5. Binding buffer'dan her hastaya 200 µl eklendi ve pipetaj yapıldı
6. Ependorflar yüksek hızda vortekslendi. Kenarlarına buluşmaması için kısa spin yapıldı.
7. Hazırlanan tüpler 70 derecede etüvde 10 dakika bekletildi.
8. Collection tüpler hazırlandı. Her birine spin filtreler tüplere konuldu.
9. Etüve konulan tüpler alındı ve üstüne 100 µl izopropil alkol konuldu.
10. Hazırlanan karışım filtreli tüplere aktarıldı
11. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı
12. Santrifüjden çıkarılan collection tüpler atıldı
13. Filtreli tüpler yeni collection tüplere atıldı
14. 500 µl Removal buffer konuldu.
15. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı
16. Santrifüjden çıkarılan collection tüpler atıldı
17. Filtreli tüpler yeni collection tüplere alındı
18. 500 µl wash buffer konuldu
19. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı
20. Filtre yeni collection tüpe konuldu.
21. 500 µl Wash buffer konuldu
22. 1000 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı.
23. Santrifüjden çıkarılan collection tüpler atıldı
24. Filtre tüpler kesilmiş olan ependorf tüplere alındı
25. Her birine 100 µl elution buffer eklenir ve 2 dakika beklendi
26. 8000 rpm de 1 dakika santrifüj sonrasında filtreli tüpler atıldı ve ependorfun kapağı kapatıldı. +4 derecede ya da -20 derecede DNA'lar saklandı.

3.1.3. DNA Konsantrasyonun Ölçülmesi

DNA miktarı ve saflığını nanofotometre cihazında (Nanodrop Implen P330) ölçülmüştür. 260 nm ve 280 nm dalga boylarında spektrometre yapılan ölçümlerde DNA'nın konsantrasyonu ve saflığı belirlenmektedir. O.D 260 / O.D 280 oranı 1.7-1,8 olan ölçümlerde DNA'ların kontaminasyona uğramadığı ve saf olduğu kabul edilmektedir.

3.1.4 Genotipleme

Genotipleme işlemi için aşağıdaki karışım hazırlandı;

Tablo 10. Genotipleme İşlemi için Kullanılan Karışım Tablosu

Faststart DNA Master mix	2.0 µl
Reagent Mix	1.0 µl
MgCL2 (25mM)	1.6 µl
H2O	12.6 µl
DNA	2.8 µl
	Toplam 20 µl

Pipetaj yapılan karışım LightCycler 2.0 Real Time cihazına yüklenilerek genotipleme reaksiyonu gerçekleştirildi.

PCR profili aşağıdaki gibidir:

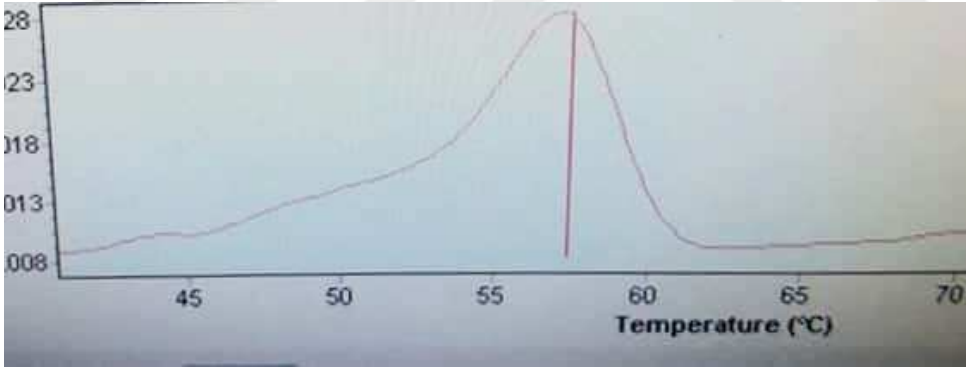
- 95 derecede 10 dk
- 60 derecede 10 dakika
- 72 derecede 15 dakika

45 döngü çalışıldı.

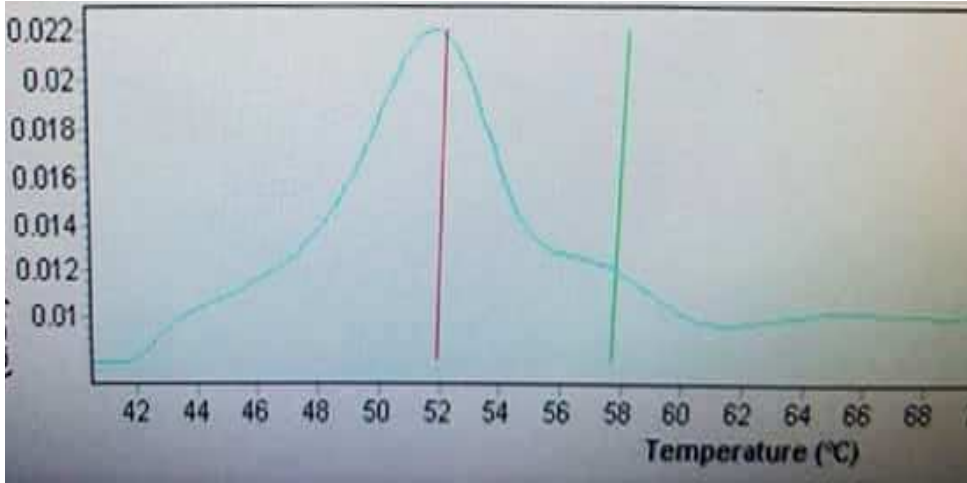
Sonuçlar cihazın step-one software'inden alındı. İstatistiksel olarak analizleri gerçekleştirildi.



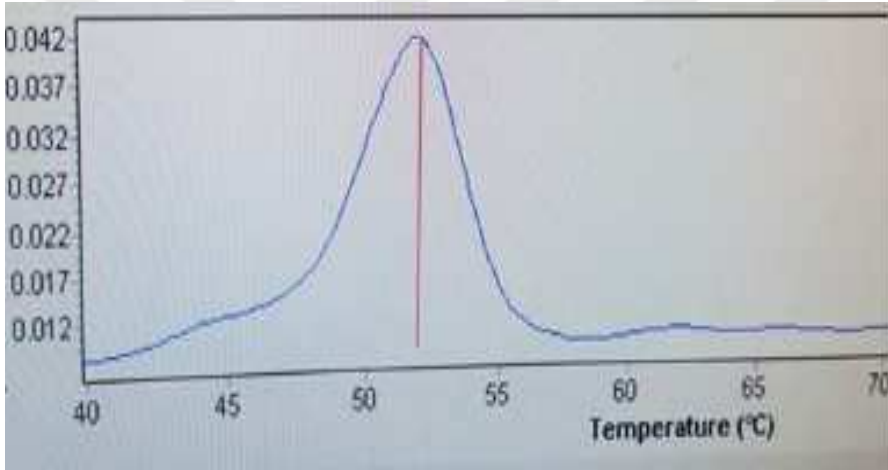
Şekil 7a. PCR ve DNA karışımının LightCycler 2.0 Real Time PCR cihazına yüklenmesi **7b.** LightCycler 2.0 Real Time PCR Cihazı



Şekil 8. Cdx2 polimorfizmi mutant genotipi (AA aleli)



Şekil 9. Cdx2 polimorfizmi heterozigot genotipi (GA aleli)



Şekil 10. Cdx2 polimorfizmi homozigot genotipi (GG aleli)

4.BULGULAR

Çalışmanın tanımlayıcı bulgularına bakacak olursak çalışmaya toplamda 50 kişi dahil edilmiş olup çalışmaya katılanların yaş ortalamaları $53,8 \pm 12,7$. Çalışmaya katılanların %70'i (n=35) kadın %30'u (n=15) erkekti. Katılımcıların sosyodemografik verileri Tablo 1.de gösterilmiştir. Katılımcıların %64'ü (n=32) hipertansiyon hastası iken %36'sı (n=18) hipertansiyon tanısı yoktu. Hipertansiyonu olanları $13,8 \pm 5,2$ yıldır hipertansiyon tanıları mevcuttur. Ailede hipertansiyon öyküsüne bakıldığında katılımcıların %60'nın (n=30) birinci derece akrabasında hipertansiyon öyküsü olduğu görüldü. Hipertansiyon dışı kronik hastalık varlığı sorgulandığında katılımcıların %56'sının (n=28) hipertansiyon dışı bir kronik hastalığa sahip olduğu belirlendi. Katılımcıların %68'i (n=34) düzenli olarak ilaç kullanıyordu. Çalışmaya katılanların yalnızca 1'i serebrovasküler hastalık (SVO) geçirme öyküsüne sahipken ailede serebrovasküler hastalık (SVO) geçirme öyküsü sorgulandığında katılımcıların %32'sinin (n=16) birinci derece akrabasında SVO geçirme öyküsü olduğu belirlendi. Ayrıca hastaların birinci derece akrabalarında kanser varlığı sorgulandığında katılımcıların %28'sinin (n=14) birinci derece akrabasında kanser tanısı olduğu bulundu. Çalışmaya katılan hastaların hastalık durumları, ilaç kullanma durumları ve akrabalarında hastalık varlığı ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir.

Katılımcıların 25- Hidroksi D vitamini sentezlerini etkileyebilecek yaşam tarzı alışkanlıkları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik veriler		N (%) Ortalama \pm Std. Sapma
Yaş		53,8 \pm 12,7
Cinsiyet	Kadın	35 (70)
	Erkek	15 (30)
Eğitim Durumu	8 yılın altı	23 (46)
	8 yılın üstü	27 (54)
Medeni Durum	Evli	41 (82)
	Bekar	9 (18)
Evde Yaşanan Kişi	Yalnız	9 (18)
	Eşi ile	19 (38)
	Eşi ve çocuk (ları) ile	22 (44)
Çocuk Sayısı		1,8 \pm 1,1
Sigara Kullanımı	Evet	9 (18)
	Hayır	41 (82)
Alkol Kullanımı	Evet	14 (28)
	Hayır	36 (72)
İşinden Memnun Olma	Evet	46 (92)
	Hayır	4 (8)
Sosyal Hayattan Memnun Olma	Evet	48 (96)
	Hayır	2 (4)
Gelir Algısı	Yeterli	11 (22)
	Yeterli değil	39 (78)
Hipertansiyon Dışı Bilinen Kronik Hastalık	Var	
	Yok	
Hipertansiyon Varlığı	Var	
	Yok	
Hipertansiyon Türü	Var	
	Yok	

Tablo 12. Çalışmaya katılan hastaların hastalık durumları, ilaç kullanma durumları ve akrabalarında hastalık varlığı

		N (%)
		Ortalama ± Std. Sapma
Hipertansiyon varlığı	Var	32 (64)
	Yok	18 (36)
Hipertansiyon yılı		13,8 ± 5,2
Hipertansiyon Türü	Dipper	27 (54)
	Non-Dipper	23 (46)
Hipertansiyon Dışı Kronik Hastalık	Var	28 (56)
	Yok	22 (44)
Düzenli İlaç Kullanımı	Kullanıyor	34 (68)
	Kullanmıyor	16 (32)
Ailede Hipertansiyon Öyküsü	Var	30 (60)
	Yok	20 (40)
Ailede Serebrovasküler Hastalık Geçirme Öyküsü	Var	16 (32)
	Yok	34 (68)
Ailede Kanser Öyküsü	Var	14 (28)
	Yok	36 (72)

Tablo 13. Katılımcıların 25- Hidroksi D vitamini sentezlerini etkileyebilecek yaşam tarzı alışkanlıkları

		N (%) / Ortalama \pm Std. Sapma
Bir günde güneşte kalınan saat		2,4 \pm 1,3
Vücutu Örtten Kıyafet Giyme	Evet	20 (40)
	Hayır	30 (60)
Düzenli Beslenme	Evet	35 (70)
	Hayır	15 (30)
Hazır Besin Tüketme	Evet	10 (20)
	Hayır	40 (80)
Düzenli Süt Tüketme	Evet	36 (72)
	Hayır	14 (28)
Düzenli Tereyağı Tüketme	Evet	37 (74)
	Hayır	13 (23)
Düzenli Peynir Tüketme	Evet	48 (96)
	Hayır	2 (4)
Düzenli Kaymak Tüketme	Evet	45 (90)
	Hayır	5 (10)
Düzenli Yumurta Tüketme	Evet	48 (96)
	Hayır	2 (4)
Düzenli Balık Eti Tüketme	Evet	47 (94)
	Hayır	3 (6)
Düzenli Tavuk Eti Tüketme	Evet	42 (84)
	Hayır	8 (16)
Düzenli Lahana Tüketme	Evet	47 (94)
	Hayır	3 (6)
Düzenli Ispanak Tüketme	Evet	49 (98)
	Hayır	1 (2)
D Vitamini Dışında Vitamin Kullanma	Evet	8 (16)
	Hayır	42 (84)
Omega-3 Kullanma	Evet	3 (6)
	Hayır	47 (94)
Güneş Koruyucu Krem Kullanma	Evet	3 (6)
	Hayır	47 (94)

Çalışmaya katılanların VDR geninin Cdx2 polimorfizmine baktığımızda %28'i (n=14) GA heterozigot polimorfizme sahipken, %6 (n=3) AA homozigot polimorfizme sahipti ve %66 (n=33) hasta Cdx2 polimorfizmi açısından GG wild genotipte olarak saptandı. Nondipper HT, Dipper HT, Nondipper Kontrol ve Dipper Kontrol gruplarında VDR geni Cdx2 polimorfizminin dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama 25-Hidroksi Vitamin D düzeyleri ise $18,9 \pm 10,7$ idi. GA veya AA genotipine sahip hastaların ortalama D vitamini düzeyleri $18,6 \pm 10,1$ iken, GG normal alellere sahip olan hastaların ortalama D vitamini düzeyleri $19,5 \pm 12$ idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p= 0,793$). GA veya AA genotipine sahip hastaların %88,2'si (n=15) hipertansiyon hastası iken GG normal alellere sahip olan hastaların %51,5'i (n=17) hipertansiyon hastasıydı ve hipertansiyon varlığı ile Cdx2 polimorfizmi birlikteliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,010$). GA veya AA genotipine sahip hastaların %52,9'u (n=9) Non dipper tansiyon paternine sahipken GG normal alellere sahip olan hastaların %42,4'ü (n=14) Non dipper tansiyon paternine sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,557$). GA veya AA genotipine sahip hastaların %82,4'ü (n=14) kadın %17,6'sı (n=3) erkek hastalardan oluşmasına rağmen aralarında anlamlı fark yoktu. ($p=0,209$). Bunun sebebi çalışma örneklem sayısının yetersizliğine bağlanmaktadır. Diğer sosyodemografik veriler ve genetik polimorfizm varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Genetik polimorfizm varlığı ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki sonuçları Tablo 15.'te verilmiştir.

Tablo 14. Nondipper HT, Dipper HT, Nondipper Kontrol ve Dipper Kontrol gruplarında VDR geni Cdx2 polimorfizminin dağılımı

Polimorfizm	Genotip	Non Dipper Hipertansiyon N: 13	Non dipper kontrol n:9	Dipper Hipertansiyon N:19	Dipper kontrol N:8	Nondipper paternine sahip olanlar	Dipper paternine sahip olanlar	Nondipper Hipertansiyon	Dipper Hipertansiyon
Cdx2	GG	5	8	12	7	14	19	6	12
	GA	6	0	7	1	6	8	6	7
	AA	2	1	0	0	3	0	2	0
	G	16	16	31	1	34	46	18	31
	A	10	2	7	1	12	8	10	7
	AA+GA/GG (Dominant)	A aleli dominant içeren genotiplere (AA, GA) göre Nondipper HT için 12,8 kat risk getirmektedir. p=0,0342		A aleli dominant içeren genotipler için Dipper hipertansiyon için 3,0625 kat risk getirmektedir. p = 0,0311		A aleli dominant içeren genotipler için Non dipper patentine sahip olan için 1,7813 kat risk getirmektedir. p=0,0343		A aleli dominant içeren genotipler için Non dipper hipertansiyon için 1,9592 kat risk getirmektedir. P = 0,0324	
	AA/GG	AA homozigotluğu Non dipper HT 3,2 risk getirmektedir p = 0,0542		AA homozigotluğu dipper hipertansiyon için 0,6 kat risk getirmektedir. p=0,8035		AA homozigotluğu Nondipper patente sahip olanlar için 9,4138 kat risk getirmektedir. P=0,1483		AA homozigotluğu Nondipper hipertansiyon için 41,6557 kat risk getirmektedir. P = 0,0109	
	AA/AG+GG (Resesif)	Resesif model Nondipper HT için 1,45 kat risk getirmektedir p= 0,0431		Resesif model Dipper hipertansiyon için 0,43 kat risk getirmektedir. p = 0,6842		Resesif model Non dipper patentine sahip olanlar için 9,3902 kat risk getirmektedir. p=0,1458		Resesif model Non dipper hipertansiyon için 33,1488 kat risk getirmektedir. p= 0,0163	

Tablo 15. Genetik mutasyon varlığı ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki sonuçları

Sosyodemografik Veriler		Cdx2 GG	Cdx2 GA, AA	P Değeri
		N (%) / Ortalama±Std.Sapma	N (%) / Ortalama± Std.Sapma	
Yaş		52,6 ± 14,5	56 ± 7,8	0,286
Cinsiyet	Kadın	21 (60)	14 (40)	0,209
	Erkek	12 (80)	3 (20)	
Güneşte Kalınan Saat		2,5 ± 1,4	2,1 ± 1,3	0,340
Düzenli İlaç Kullananlar		19 (55,9)	15 (44,1)	0,053
Hipertansiyon Hastası Olanlar		17 (51,5)	15 (88,2)	0,010
Tansiyon Türü	Dipper	19 (70,4)	8 (29,6)	0,557
	Non-Dipper	14 (60,9)	9 (39,1)	
D Vitamini Düzeyi		19,5 ± 12	18,6 ± 10,1	0,793

p<0.05, **p<0.01, *p<0.001*

Çalışmaya katılan hastalar hipertansiyon tanısı varlığına göre incelendiğinde kadın hastaların %68,6'sında (n=24) hipertansiyon tanısı mevcutken erkek hastaların %53,3'ü (n=8) hipertansiyon tanısına sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,238). Ailede hipertansiyon öyküsü incelendiğinde hipertansiyonu olmayan hastaların %60'ının (n=12) hipertansiyon tanısı olduğu, ailesinde hipertansiyon öyküsü olan hastaların ise %65,5'inin (n=19) hipertansiyon tanısı olduğu görüldü ve aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,694). D vitamini Cdx2 polimorfizmi varlığına bakıldığında ise D vitamini genetik polimorfizm olmayan hastaların %51,5'i (n=17) hipertansiyon hastasıyken, homozigot AA veya heterozigot polimorfizme sahip olan hastaların %88,2'si (n=15) hipertansiyon tanısına sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,010). Diğer sosyodemografik veriler ile hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hipertansiyon tanısı varlığına göre hastaların sosyodemografik verilerinin incelenmesi sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 16'de verilmiştir.

Tablo 16. Hipertansiyon Varlığı ile Hastaların Sosyodemografik Verileri Arasındaki İlişki Sonuçları

Sosyodemografik Veriler		Hipertansiyon Yok N (%) / Ortalama ± Std. Sapma	Hipertansiyon Var N (%) / Ortalama ± Std. Sapma	P Değeri
Cinsiyet	Kadın	11 (61,1)	24 (75)	0,2
	Erkek	7 (38,9)	8 (25)	38
Ailede Hipertansiyon Öyküsü	Yok	8 (44,4)	12 (37,5)	0,6
	Var	10 (55,6)	20 (62,5)	94
Cdx2 Polimorfizm Varlığı	Yok	16 (89,9)	17 (53,1)	0,0
	Var	2 (11,1)	15 (46,9)	10
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$				

Çalışmaya katılan hastalar Dipper ve Non-Dipper tansiyon türüne göre incelendiklerinde kadın hastaların %45,7'sinde (n=16) Non-Dipper Hipertansiyon paterni mevcutken erkek hastaların %46,7'si (n=7) Non-Dipper Hipertansiyon paternine sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,596).

Ailede hipertansiyon öyküsü incelendiğinde ailesinde hipertansiyonu olmayan hastaların %45'inin (n=9) Non-Dipper tansiyon paterni olduğu, ailesinde hipertansiyon öyküsü olan hastaların ise %46,6'sının (n=14) Non-Dipper tansiyon paternine sahip olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,631).

D vitamini Cdx2 polimorfizm varlığına bakıldığında ise GG normal alellere sahip olan hastaların %42,4'ü (n=14) Non-Dipper tansiyon paternine sahipken, GA veya AA genotipine sahip hastaların %52,9'u (n=9) Non-Dipper tansiyon paternine sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,341). Dipper hipertansiyon hastalarının vitamin D düzeyleri $24,96 \pm 10,72$ iken Non dipper hipertansiyon hastaların vitamin D düzeyleri $26,13 \pm 8,98$ bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar birbirine çok yakındır. Tansiyon türüne göre hastaların sosyodemografik verilerinin incelenmesi sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 17'da verilmiştir.

Tablo 17. Hipertansiyon Türü ile Hastaların Sosyodemografik Verileri Arasındaki İlişki Sonuçları

Sosyodemografik Veriler		Dipper Hipertansiyon	Non-Dipper Hipertansiyon	P Değeri
		N (%) / Ortalama ± Std. Sapma	N (%) / Ortalama ± Std. Sapma	
Cinsiyet	Kadın	19 (46,7)	16 (53,3)	0,596
	Erkek	8 (53,3)	7 (46,7)	
Eğitim durumu	8 yılın üstü	14 (51,9)	13 (56,5)	0,482
	8 yılın altı	13 (48,1)	10 (43,5)	
Ailede Hipertansiyon Öyküsü	Yok	8 (44,4)	9 (39,1)	0,631
	Var	10 (55,6)	14 (60,9)	
Cdx2 Polimorfizm Varlığı	Yok	19 (89,9)	14 (60,9)	0,341
	Var	8 (29,6)	9 (39,1)	
D vitamini düzeyi		24,96±10,72	26,13 ± 8,98	0,778

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

İstatistik analiz:

Çalışmada verilerin değerlendirilmesi için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Veriler, her maddenin özelliklerine bağlı olarak tanımlayıcı ölçütlerden sayı, yüzde, ortanca (minimum, maksimum) ve aritmetik ortalama ± standart sapma kullanılarak sunulmuştur. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi, t test, ANOVA ve Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Nondipper hipertansiyon, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. D vitamini eksikliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. D vitamini eksikliği, kardiyovasküler sistemi etkileyen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini harekete geçirir. Bu nedenle vitamin D eksikliği ile non dipper hipertansiyon arasındaki bir ilişki olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliği, gözlemsel çalışmaların çoğunda yüksek kan basıncı seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (Witham ve ark. 2009, Pilz ve ark. 2010, Burgaz ve ark. 2011). D vitamini ve tansiyon ilişkisi için olası mekanizmalar, D vitamini seviyelerinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesi ile ters ilişkilerini, endotel fonksiyonunu iyileştirici etkisini ve sekonder hiperparatiroidizmi önlemeyi içermektedir (Forman ve ark. 2010, Brewer ve ark. 2011). Daha önceki çalışmalarda, D vitamininin çeşitli kohortlarda kan basıncı düzeylerine etkisini değerlendirmek ve D vitamininin kan basıncını düşürmedeki rolünü de içeren farklı sonuçlar göstermek için birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (Larsen ve ark., 2012, Wood ve ark. 2012). Son zamanlarda yayınlanan 46 çalışmanın meta-analizi, D vitamini desteğinin sistolik kan basıncı (SBP) ve diyastolik kan basıncı (DBP) seviyeleri üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir (Beveridge ve ark., 2015). Hipertansif bireylerin, gece kan basıncı paternlerinde % 10 azalma olarak iki gruba bölündüğü bilinmektedir: dipper ve nondipper hipertansifler (O'Brien ve ark., 1988). Nondipper hipertansifler, daha yüksek kardiyovasküler risk taşır ve dipper ile karşılaştırıldığında daha büyük subklinik hedef organ hasarı ile bağlantılıdır. (Pickering ve ark. 1990, Izzedine ve ark. 2006)

Non dipper hipertansiyon ile vitamin D seviyeleri ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur. Non dipper hipertansiyon ile vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkiyi irdeleyen çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Pubmed 'Non dipper' ve 'vitamin D' terimleri tarandığında Mart 2019 itibariyle dört çalışmaya ulaşılmaktadır. Çalışmamız konu ile ilgili Türkiye'den yapılan dördüncü çalışmadır.

Demir ve ark. (2012) yılında yapmış olduğu çalışmada dipper ve non-dipper hipertansif hastalar arasında 25-OH vitamin D seviyesini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 80 hipertansif hasta dahil edildi ve bunlar iki gruba ayrıldı: 50 dipper hastası ve 30 non dipper hastası. Hipertansif dipper hastalarının ortalama PTH düzeyi

non dipper hastalardan daha düşük bulunmuştur. Dipper hipertansiflerde ortalama 25-OH D vitamini düzeyi non dipper hipertansiflerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dipper hastalarında sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kütle indeksi non dipper hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, D vitamini eksikliğinin kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve D vitamini eksikliğinin non-dipper hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. D vitamini ölçümü, hipertansiyonla ilgili kardiyovasküler olay riskinin arttığını göstermek için kullanılabilir.

Yılmaz ve ark. (2015) yılında yapmış olduğu çalışmada 200 esansiyel hipertansif hasta ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılarak 100 dipper hasta ve 100 non dipper olarak ayrılmıştır. Klinik kan basıncı, non dipper hastalarda, dipper hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Non dipper hastalar, dipper hastalarla ile karşılaştırıldığında daha düşük D vitamini düzeyleri göstermişlerdir. D vitamini ile nokturnal sistolik ve diyastolik kan basıncı düşme oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme ve böbrek yetmezliği gibi hastalıkların oluşması için önemli bir risk faktörüdür (Kannel ve ark., 1996). Hipertansif bireylerde, gece kan basıncında yeterli azalma olmaması, daha yüksek kardiyovasküler risk ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Verdecchia ve ark. 1994, Izzedine ve ark. 2006). Her ne kadar kan basıncında gece düşüşünün olmamasından sorumlu altta yatan nedensel mekanizmalar henüz tamamen açıklanmamasına rağmen, önceki çalışmalarda, nondipperlerin daha yaşlı, obez ve daha düşük uyku kalitesine sahip olduklarını, otonomik disfonksiyonu ve daha yüksek sempatik aktivite ve enflamasyona sahip olduğunu ortaya koymuştur (De la Sierra ve ark. 2009, Sherwood ve ark. 2011). Ayrıca, NHANES 2003-2006'da kan basıncı ilaçları almayan 5414 yetişkinden 5414'üne ait kesitsel veriler, artmış serum D vitamini düzeyleri ile hipertansiyon ve prehipertansiyon prevalansının lineer olarak azaldığını göstermiştir (Zhao ve ark., 2010).

Karadağ ve ark. (2017) yılında yapmış olduğu çalışmada Tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda vitamin D ve PTH düzeyleri ile nondipper hipertansiyon ve nokturnal düşüş arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışma toplam 73 hipertansif ve 34 normotansif katılımcıyı içermektedir. 40 nondipper hasta, 33 dipper hasta ve 34 normotansif katılımcı üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada, nondipper

hastalarda vitamin D düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. PTH düzeyleri, nondipperlarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. D vitamini düzeyi pozitif, PTH düzeyi ise nokturnal düşüşle negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Zhang ve ark. (2017) yılında yapmış oldukları çalışmada, D vitamini eksikliği, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ettiğinden, bu vitaminin non dipper hipertansif hastalarda kan basıncını (BP) etkilemek için RAAS ile etkileşime gireceğini varsayarak hipertansiyonlu (HTN) 1.007 poliklinik hastasının kesitsel bir analizini yapmışlardır. Tüm çalışma popülasyonunda ortalama 25 OHD konsantrasyonu 12.3ng / dL ve D vitamini eksikliği prevalansı % 87.0 olarak bulunmuşlardır. 25OHD seviyeleri, dipper ve nondipper HTN grupları arasında benzerlik göstermiştir. Diyastolik KB'nin gece düşüşü, 25-OHD seviyeleri ve ayakta PRA(plazma renin aktivitesi) ile pozitif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Gece DBP düşüşünün 25OHD seviyeleri ve ayakta PRA seviyeleri ile zayıf bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliği ile nondipper HTN arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan hastaların ortalama 25-Hidroksi Vitamin D düzeyleri ise $18,9 \pm 10,7$ idi. Çalışmamızdaki hastaların vitamin D seviyeleri düşük olduğu bulunmuştur. Non dipper hipertansiflerin 25-Hidroksi Vitamin D düzeyleri $24,96 \pm 10,72$. Dipper hipertansiflerin 25-Hidroksi Vitamin D düzeyleri $26,13 \pm 8,98$ bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. 25OHD seviyeleri, dipper ve nondipper HTN grupları arasında benzerlik göstermiştir. Sonuçlarımız Zhang ve ark. (2017) yapmış olduğu çalışmayla benzer sonuçlar göstermektedir. Nondipper HTN ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki bulunamamıştır.

D vitamini reseptörü (VDR) geni, çeşitli hastalıklara yatkınlık için iyi bir aday gen görevi görür. VDR, kan basıncının düzenlenmesini etkileyen renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Bu nedenle VDR polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon ile ilişkisinin belirlenmesinin risk değerlendirmesinde yardımcı olması beklenmektedir. Esansiyel hipertansiyon, karmaşık, çok faktörlü ve poligenik özelliklere sahiptir. Büyük olasılıkla, insanlar arasındaki kan basıncındaki değişimin % 30 ila % 50'sine katkıda bulunan birkaç nedensel gen olması muhtemeldir (Ward ve ark., 1990). Bu genetik belirleyiciler, son hastalık fenotipini üretmek için çevresel faktörlerle etkileşime girer. Hipertansiyona

katkıda bulunan gen varyantlarının tanımlanması sadece hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakla kalmayabilir, aynı zamanda duruma duyarlılığa neden olan çeşitli risk faktörlerini bağlayan biyokimyasal ve fizyolojik yolları aydınlatılabilir. Genomik ve istatistiksel metodolojilerde kaydedilen önemli ilerlemeye rağmen, insan esansiyel hipertansiyonunun genetik faktörünün açıklanması hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Artan kanıtlar, D vitamininin tansiyon ile önemli bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. D vitamini ayrıca, rennin anjiyotensin sistemini (RAS) düzenlemek için renin biyosentezinin güçlü bir endokrin baskılayıcısı olarak kabul edilir (Li ve ark., 2004). D-Vitamini, steroid reseptör ailesinin bir üyesidir ve aktif metabolit 1, 25 (OH) 2 vit D3'ün etkilerine bir dizi farklı hücrel genin transkripsiyonunu düzenleyerek aracılık eder. D vitamini etkisine nükleer reseptöre (VDR) bağlanması aracılık eder. Çalışmalar, vitamin D reseptörlerinin aort endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunduğunu ve ayrıca VDR polimorfizmlerinin koroner arter hastalığına yatkınlığı etkilediğini göstermiştir (Merke 1987,1989). 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25 (OH) 2D3], VDR'ye bağlanır ve aktive edilmiş VDR, D vitamini duyarlı genlerin transkripsiyon oranını düzenler (Brown ve ark., 1999). RAS'ın uygunsuz uyarılması, hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, hipertansiyon riskini artırabilir ve D vitamini takviyesi, kardiyovasküler sistem için faydalı olabilir.

Genetik faktörlerin hipertansiyona katkısı inkar edilemez. Kulah ve ark. (2006) D vitamini reseptörü (VDR) gen polimorfizmleri (Bsm-I, Apa-I ve Fok-I) ile esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler. 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. FF olmayan grupta 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile D vitamini düzeyleri ile gündüz-zaman aralığı ve sabah erken kan basıncı ortalaması arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.

Swagna ve ark. (2011) yılında yaptıkları çalışmada, VDR Fok I polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyona genetik duyarlılık arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 280 hipertansiyon hastası ve 200 normotansif kontrol alındı. Fok I (T / C) 'nin genotip dağılımı ve alel frekansları [rs2228570] VDR polimorfizmi hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdi. VDR geni Fok I polimorfizminin esansiyel hipertansiyon gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, Vural ve ark. (2012) yapmış olduğu çalışmada RT-qPCR kullanılarak Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve hipertansiyonu olan 100 Türk hastasında ve 100 sağlıklı denekle karşılaştırılarak D vitamini reseptörü (VDR) geni TaqI polimorfizmi açısından duyarlılık genlerinden biri olarak kabul edilip edilmeyeceğine belirlenmek için bu çalışmayı yapmışlardır. TaqI polimorfizmi açısından T2DM ile hipertansiyon hastaları ve kontrolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamıştır

Jian ve ark. (2014) yılında yapmış oldukları çalışmada Çin Han popülasyonunda D vitamini reseptörü (VDR) gen polimorfizmi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir çalışma yapmışlardır. Yazarlar, VDR geninin 3 tagSNP'lerini (rs11574129, rs2228570 ve rs739837), hipertansiyonlu 2409 hasta ve 3063 kontrol içeren bir vaka kontrol çalışmasında TaqMan deneylerini kullanarak genotiplendirmiştir. rs2228570'in, erkek hipertansiyonu riskinin azalması ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. rs2228570'in TT genotipli tedavi edilmeyen vakaların, TC / CC genotipine göre daha yüksek sistolik kan basıncı gösterdiğini göstermiştir (P = 0,015). VDR genetik polimorfizminin rs2228570'in Çinli erkeklerde ve sigara içenlerdeki hipertansiyon riskinin azalması ile önemli derecede ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hajj ve ark. (2016) yapmış olduğu çalışmada VDR polimorfizmleri ile çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ve adiponektin arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 369 sağlıklı öğrenci rastgele seçilerek beş VDR polimorfizmi genotiplenmiştir. Erkeklerde BsmI, ApaI ve TaqI, BMI ve WC ile ilişkilendirildi. FokI trigliseritler ve yüksek yağlıklı lipoprotein seviyeleri (p = 0.0036; p = 0.005) ile ilişkili olduğu; BsmI ve Cdx2 ise adiponektin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda ApaI sistolik kan basıncı ile ilişki olduğu bulunmuştur. Çalışmada, VDR SNP'ler ile çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ve adiponektin arasında cinsiyete özgü bir farklılık gösterdiği gösterilmiştir.

VDR geninin keşfedilmesinden bu yana, VDR kodlayan gende yaygın tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) tanımlanmıştır. Daha önce genom çapında birleşme çalışması (GWAS), VDR genindeki SNP FokI'nin (rs2228570) Fransız popülasyonunda hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Ndiaye ve ark., 2013). Muray ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışma, sağlıklı İspanyol hastaları üzerinde

yapılmıştır. BsmI((rs1544410) polimorfizmi ile BP ilişkisini vurgulayan ilk çalışmalardan biriydi ve görünüşe göre sağlıklı erkeklerde SBP değerlerinin diğer TC veya TT genotiplerden daha yüksek olduğunu gözlemledi. Bununla birlikte, sağlıklı kadınlarda genotipler BP ile ilişkili değildi. Aksine, bir Kore çalışmasında, BsmI T allel taşıyıcıları SBP, yüksek diyastolik kan basıncı (DBP) ve yüksek tansiyon prevalansı CC taşıyıcılardan daha yüksek bulunmuştur

Vaidya ve ark (2011) Fok1 D vitamini reseptörü gen polimorfizmi, Kafkasyalılarda plazma renin aktivitesi ile ilişkilidir. VDR'deki Fok1 polimorfizminde genetik varyasyonun plazma renin aktivitesiyle (PRA) ilişkili olup olmadığını değerlendirildi. Çalışma 375 hipertansif ve 146 normotensif bireyler üzerinde yapılmıştır. Fok1 polimorfizmindeki küçük allel (T), hipertansiflerde düşük PRA ile belirgin bir şekilde ilişkiliydi Bu bulgular, insanlarda renin aktivitesinin potansiyel bir düzenleyicisi olarak VDR- D vitamin kompleksini desteklemektedir.

Wang ve ark. (2014) D vitamini BP regülasyonu ve hipertansiyon gelişimindeki rolünü daha fazla ele almak için, BP ile ilgili olarak toplam 24 gen içeren genişletilmiş D vitamini yolundaki genetik varyantları araştırmak için kapsamlı bir dernek çalışması yapmışlardır. Bulgular, D vitamini yolundaki yaygın genetik varyasyonun, D vitamini ve BP arasındaki ilişkiyi büyük ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Kadın Genomu Sağlık Çalışması (WGHS) 'da, Avrupa soyunun 23.294 kadını arasında genom çapında genotip verileri ve genom çapında meta-analiz sonuçlarıyla 69.395 erkekten Uluslararası Kan Basıncı Konsorsiyumu (ICBP) arasında kapsamlı bir genetik ilişki çalışması yürütülmüştür. Seçilen D vitamini ilişkili 5 aday tek nükleotid polimorfizminin (SNP) hiçbirinin sistolik BP (SBP) veya diyastolik BP (DBP) ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Fakat, D vitamini metabolizması ve sinyallemesine katılan 61 aday SNP'de, rs1507023 (RBFox1'de) ve rs2296241 (CYP24A1'de) SBP, DBP, ortalama arter basıncı veya nabız basıncı ile önemli ilişkiler göstermiştir. D vitamini yolundaki 24 aday gen arasında, NCOA3 (rs2235734), RXRA (rs875444), DHCR7 (rs1790370), VDR (rs2544037) ve NCOR2 (rs1734370), VDR (rs2544037) ve NCOR2 (rs2235734) için BP ile ilişkilendirmeler bulunmuştur.

Cottone ve ark. (2015) yapmış olduğu çalışmada 71 EH hastası çalışmaya Hastalara klinik BP, 24 saat ambulatuvar BP izleme, 25 [OH] D ve plazma renin aktivitesi (PRA) değerlendirmeleri yapıldı. FokI ve BsmI VDR polimorfizimleri analiz

edildi ve 72 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. EH hastalarında 25 [OH] D düzeyi 30 ng/ml 'den düşük bulunmuştur. 25 [OH] D ve 24 saat sistolik BP arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu. 25 [OH] D ve PRA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. FokI ve BsmI VDR polimorfizmleri hipertansif durum veya PRA ile ilişkisi bulunamamıştır.

Hipertansiyon gelişimi ile FokI ve BsmI VDR polimorfizmleri arasındaki ilişkinin var olduğu, Wang ve ark.(2013) tarafından başlangıçta hipertansiyonu olmayan 1211 erkekte 15.3 yıl boyunca takip edilen ileriye dönük bir çalışmada da gösterilmiştir. BB veya Bb genotipli denekler, BB genotipine kıyasla 1.25'lik hipertansiyon için tehlike oranına sahipti; FokI ile ilgili olarak, ff genotipli erkeklerin, FF ve Ff taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında, tehlike oranı 1.32 olarak bulunmuştur. Aynı kohortta, 25OHD ile hipertansiyon riski arasında ters bir ilişki olduğu da gözlenmiştir. yüksek bazal plazma 25 (OH) D konsantrasyonu olan erkeklerin hipertansiyon geliştirme riskinin daha düşük olduğuna dair anlamlı kanıtlar bulunmuştur. Ek olarak, VDR Bsm I polimorfizminin Bb veya BB genotipinin ve VDR Fok I polimorfizminin ff genotipinin hipertansiyon yüksek riski ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Sun ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada Çin kırsal popülasyonunda serum D vitamini eksikliği ve D vitamini reseptörü gen polimorfizmi artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Son araştırmalarda, hem D vitamini seviyesinin hem de D vitamini reseptöründeki (VDR) SNP'lerin, potansiyel risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmanın sonunda da VDR SNP'lerin CVD patogenezi ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bazı çalışmalar D vitamini eksikliği, D vitamini reseptör (VDR) polimorfizmi ve hipertansiyon riski arasında çelişki bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Literatürde VDR polimorfizmleri ile Nondipper hipertansiyon arasındaki ilişkiyi irdeleyen hiç bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, VDR Cdx2 polimorfizmi ile Non dipper hipertansiyon ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Vaka grubumuzun büyük çalışma kısmında D vitamini eksikliği mevcuttur. Bu çalışmanın D vitamin normal seviyelerde ve yüksek seviyelerde olan HT ve kontrol gruplarıyla tekrarlanması Cdx2 polimorfizminin getirdiği riskin D vitamin takviyesi ile ortadan kaldırıp kaldırılamayacağını gösterecektir.

Vaka sayımız az olmasına rağmen Cdx2 polimorfizmi özellikle Nondipper HT için daha belirgin olarak D vitamin düzeyinden bağımsız bir şekilde anlamlı bir risk faktörü olarak görülmektedir.

D vitamini Cdx2 polimorfizmi olan hastaların %88,2'si (n=15) hipertansiyon hastası iken genetik polimorfizmi olmayan hastaların %51,5'i (n=17) hipertansiyon hastasıydı ve hipertansiyon varlığı ile Cdx2 polimorfizmi birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı olarak bulduk. (p= 0,010). Hipertansiyon varlığı ile Cdx2 polimorfizmi birlikteliği anlamlı olduğu bulunmuştur. GA veya AA Cdx2 polimorfizme sahip olan hastaların hipertansiyon tanıları daha fazla bulunmuştur.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda vitamin D seviyesi düşük bulunmuştur. D vitamin yetersizliğinin oldukça yaygın bir sağlık sorunu olduğu düşünüldüğünde D vitamin durumunun iyileştirilmesinin hipertansiyon hastalığını önlemek için etkili bir strateji olup olmadığını belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklarından birisi olgu sayısının az olmasıdır. Çalışma gruplarımızın büyüklüğü gerekli minimum örnek sayısı yeterliliğini temin edebilmektedir. Olgu sayımızın daha fazla artması sonuçların yeterliliğinin artmasını sağlayabilir.

Polimorfik A alleli ile Nondipper hipertansiyon arasında, hem hasta hem de kontrol grubu dahil olmak üzere birbirlerini belirgin olarak destekleyen bir ilişki gözlenmiştir.

Bazı çalışmalar VDR polimorfizmleri ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin varlığını doğrulamış olsa da kapsamlı sonuçlar kesin görünmemektedir ve bu ilişkiyi netleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipertansiyon varlığı ile Cdx2 polimorfizmi birlikteliği anlamlı olduğu bulunmuştur. VDR polimorfizmlerinin durumunu bilmek, hipertansif hastalarda hedef organ hasarını önlemede yardımcı olabilir.

VDR Cdx2 polimorfizm ile birlikte başka SNP'lerle kombine edilerek oluşturulacak haplotiplerle, Non dipper hipertansiyon birliktelik çalışmaları yapılması önerilmektedir.

7.KAYNAKÇA

- A Global Brief on Hypertension. Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf (accessed on 30 October 2017).
- Al-Dujaili EA, Munir N, Iniesta RR. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk factors and exercise performance in healthy participants: a randomized placebo-controlled preliminary study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:153-65.
- Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, 987, 258-26
- Anan F, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Saikawa T, Yoshimatsu H. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2003;26(9):669–676.
- Anna Dobrzańska; Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D, 2009.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M: Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1257-1272, 2015
- Breslavsky A, Frand J, Matas Z, et al.: Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 32:970-975, 2013
- Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015; 175:745–754.
- Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011; 12:54–60.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol.* 1999;277:F157–75. [PubMed]
- Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 1973; 32: 99-105.
- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29:636–645.
- Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M: Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 3:903- 905, 1990
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840-4.
- Cantorna, M.T.; Woodward, W.D.; Hayes, C.E.; DeLuca, H.F. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two antiinflammatory cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J. Immunol.*, 1998, 160, 5314-5319.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40:892-6.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN: Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 135:310- 316, 2005
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- Coetzee M, Kruger MC: Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand ratio: a new approach to osteoporosis treatment? *South Med J* 97:506-511, 2004

- Comroe JH. Exploring the Heart: Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure, New York: Norton, 1983.
- Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300.
- De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al; for Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53(3):466-472.
- DeLuca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689s- 1696s, 2004
- Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin deficiency and non dipper hipertensiyon. *Clin Exp Hypertens*. 2013; 35(1): 45-9. doi: 10.3109/10641963.2012.689045.
- Diaz, G.D.; Paraskeva, C.; Thomas, M.G.; Binderup, L.; Hague, A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res.*, 2000, 60, 2304-2312.
- Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-97
- Di Rienzo M., Grassi G., Pedotti A. ve diğ. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension*. 1983; 5(2): 264-9.
- Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA). diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60: 48-51.
- Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28:652-5.
- Eugene B, Libby P, Douglas PZ. *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th Edition Eugene Braunwald. Elsevier Health Sciences, 2001.
- Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28: 2036-45.
- Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:777-787.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 49:1063-1069, 2007
- Forman JP, Scott JB, Ng K, et al.: Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 61:779-785, 2013
- Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55:1283-1288.
- Garattini, E.; Terao, M. Cytodifferentiation: a novel approach to cancer treatment and prevention. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001, 1, 358-363. 1991.
- Głuszko, P. Znaczenie witaminy D dla rokowania sercowonaczyniowego i sprawności osób starszych. *Gerontologia Polska*, 2010; Vol. 18, 2, 66-70.
- Guyton, A. C. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252: 1813-1816,
- Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU and Westfall MV. (2006). Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol*, 41(2):350-9.
- He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin Nam* 1997; 81: 1077-1097

- Heid, C.A., et al., Real time quantitative PCR. *Genome Res*, 1996. 6(10): p. 986- 94. 81. Snider, J.V., M.A. Wechsler, and I.S. Lossos, Human disease characterization: real-time quantitative PCR analysis of gene expression. *Drug Discov Today*, 2001. 6(20): p. 1062-1067.
- Henry HL: Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:531-541, 2011
- Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahramjani S, et al.: Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *Daru* 20:10, 2012
- Higashi Y, Oshima T, Ozono R. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 8-15.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al.: Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215-3224, 2005
- Holick MF: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353-373, 2006
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–81.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281, 2007
- Hou M.F.; Tien Y.C.; Lin G.T.; Chen C.J.; Liu C.S.; Lin S.Y.; Huang T.J. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with sporadic breast cancer in Taiwanese patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2002, 74, 1-7.
- <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VDR/> Erişim Tarihi: 06.06.2019
- <https://www.omim.org/entry/145500/> Erişim Tarihi: 15.06.2019
- Ingelsson E, Bjorklund-Bodegard K, Lind L, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859-66.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. A normal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol* 2006; 107:343–349.
- Jerrard-Dunne P., Mahmud A., Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007; 25(6): 1233-9.
- Jo I, Ahn Y, Lee J, et al.: Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens* 19:1523-1532, 2001
- Juppner H: Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl*: S24-27, 2011
- Kahya S, Buyukcangaz E ve Carlı KT. (2013). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Optimizasyonu. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*, 32 (2013), 1: 31-38
- Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, et al. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 585-97.
- Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore, Willams & Wilkins, 1998
- Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011; 58: 522-38.

- Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011; 58: 522-38.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM: Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352:709-710, 1998
- Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H: Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol* 29:1-14, 2014
- Lackland DT, Weber MA: Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core. *Can J Cardiol* 31:569-571, 2015
- Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25:1215-1222.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586-1591, 2007
- Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229-238, 2002
- Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mole Biol.* 2004;89:90-92.[PubMed] [Google Scholar
- Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: High Blood Press Cardiovasc Prev 2014: 25.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular genetics of Hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
- Lifton, R. P. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 272: 676-680, 1996.
- Lifton, R. P., Gharavi, A. G., Geller, D. S. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104: 545-556, 2001.
- Lind L, Wengle B, Ljunghall S: Blood pressure is lowered by vitamin D(alphacalcidol) during long-term treatment of patients with intermittent hypercalcaemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Med Scand* 222: 423-427, 1987
- Lind L, Pollare T, Hvarfner A, et al.: Long-term treatment with active vitamin D(alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 11:141-147, 1989
- Lind L, Wengle B, Wide L, Sorensen OH, Ljunghall S: Hypertension in primary hyperparathyroidism--reduction of blood pressure by long-term treatment with vitamin D(alphacalcidol). A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1:397-402, 1988
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al.: The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 260:245-254, 2006
- Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertension*, 1998;16:1871.
- Luo XY, Yang MH, Wu FX, Wu LJ. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus*. 2012;211:53-9. Epub 2011 Oct 17

- Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
- Lorenz TC. (2012). Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. *J Vis Exp*, (63): 3998.
- Mallick S., Kanthety R., Rahman M. Home blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med*. 2009; 122(9): 803-10.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for 48 the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159– 219. 11. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159– 219.
- Marcinkowska-Suchowerska, E.; Kozłowska-Wojciechowska, M.; Filipiak, K.J. Suplementacja witaminy D u dorosłych. *Terapia*, 2010, 1, 3-7.
- Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008;52:847-55.
- Merke J, Milde P, Lewicka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest*. 1989;83:1903–15.[PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:547-59.
- Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D3 receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1987;41:112–4. [PubMed] [Google Scholar]

- Murray S, Parisi E, Cardús A, Craver L, Fernández E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens* 2003; 21(11): 2069–2075.
- Murray S, Parisi E, Cardus A, et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens*. 2003;21:2069–2075.
- Nair R, Maseeh A: Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 3:118-126, 2012
- Ndiaye NC, Said el S, Stathopoulou MG, et al. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation. *BMC Med Genet*. 2013;14:2.
- Norman AW: From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88:491s-499s, 2008
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 21:394–397.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension*. 2013; 62(6): 988-94.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension*. 2013; 62(6): 988-94.
- O'Rourke MF, Hayward CS, Lehmann ED. Arterial stiffness. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:134-51.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397-
- O'Brien, Eoin, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *British Medical Journal*, 322.7285 (2001): 531.
- Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2459-2465.
- Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am Fam Physician* 2003; 67: 67-
- Parati G., Stergiou G. S., Asmar R. ve diğ. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26(8): 1505-26.
- Park, Jeong Bae, François Charbonneau, and Ernesto L. Schiffrin. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *Journal of hypertension*, 19.3 (2001): 415-420.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C: Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1633-1637, 2001
- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Lareng JH, How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-228.
- Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and non-dippers. *Circulation* 1990; 81:700–702.
- Pickering T. G., Shimbo D., Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006; 354(22): 2368-74.
- Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:1599–1608.

- Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55: 221-232.
- Poole KE, Reeve J: Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol* 5:612- 617, 2005
- Qi D, Nie X, Cai J: The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 227:177- 186, 2017
- Qi D, Nie X, Cai J: The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 227:177- 186, 2017
- Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, et al. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986; 73: 401-2.
- Safar ME. Hypothesis on isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens.* 1999;13:813-5.
- Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, et al.: Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 108:1866-1873, 2012
- Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, et al.: Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin sys- tem. *Biomed Res Int* 2015:145828, 2015
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
- Scragg R, Slow S, Stewart AW, et al.: Long-term high- dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hyperten- sion* 64:725-730, 2014
- Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction–volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
- Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, et al.: Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink(Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Med* 9:125, 2011
- Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle’s syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994;79:407-14
- Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, et al.: Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 46:54-58, 2014
- Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD: Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 25:320-325, 2008
- Swapna N, Vamsi UM, Usha G, et al. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet.* 2011;17:201–206.

- Sypniewska G, Pollak J, Strozecki P, et al.: 25-hydroxy- vitamin D, biomarkers of endothelial dysfunction and subclinical organ damage in adults with hypertension. *Am J Hypertens* 27:114-121, 2014
- Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH: Hypertension: renin-angiotensin-aldo- sterone system alterations. *Circ Res* 116:960-975, 2015
- Tokgozoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E et al. ACE gene polymorphism and risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coronary Artery Disease* 1997; 8: 137-41.
- Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Kan Basıncı Ölçümü. Mevcut: <http://www.turkhipertansiyon.org/dogrúKanBasıncı.php>. Erişim 10 Haziran 2019.
- Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2015;43(4):402–409
- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018:2
- Uçan B, Delibaşı T. (2015). Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık. *Abant Med J*, 4(4): 428-435.
- Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997;96:1859-62.
- Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: Association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J*. 1998;12:1409–17. [PubMed] [Google Scholar]
- Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ; LifeLines Cohort Study investigators, Jorde R, Dieffenbach AK, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:719-29.
- Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107: 479- 487.
- Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD: the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:175-86.
- Wang L, Ma J, Manson JE, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr*. 2013;52:1771–1779.
- Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven; 1990. pp. 811–100. [Google Scholar]
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14–26.
- Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 1):E134-42.
- When G, Mahata SG, Cadman P. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 197-207.
- White M, Fournay A, Mikes E, et al. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alpha-1 agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens* 1999; 12: 151-2.
- White W. B., Mansoor G. A. Ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2(6): 928-34.

- Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, et al.: The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 53:2112-2119, 2010
- Witham MD, Ireland S, Houston JG, et al.: Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension* 63:706-712, 2014
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948–1954.
- Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroeydi A, et al . Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3557–3568.
- Wu SH, Ho SC, Zhong L: Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 103:729-737, 2010
- Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, Temizhan A, Topaloglu S, Aras D, Aydogdu S. The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension. *Blood Press Monit.* 2015 Dec;20(6):330-4. doi:10.1097/MBP.000000000000146.
- Yiu YF, Yiu KH, Siu CW, et al.: Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 227:140- 146, 2013
- Yuan W, Pan W, Kong J, et al.: 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic CAMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 282:29821-29830, 2007
- Zhou C, Lu F, Cao K, et al.: Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angio- tensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 74:170-179, 2008
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-92.
- Zittermann A.; Gummert J.F.; Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2009, 12, 634639.
- A. Zittermann, S. Iodice, S. Pilz, W. B. Grant, V. Bagnardi, and S. Gandini, “Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies,”*The American Journal of Clinical Nutrition*, vol.95,no. 1,pp.91–100,2012

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Elif Atagül	Soyadı	DEMİRCİ
Doğum Yeri	Üsküdar	Doğum Tarihi	24.12.1988
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	16276887498
E-mail	elifademirci.89@gmail.com	Tel	05354621863

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	2014-2019
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2007-2012

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1 YL Öğrencisi	ÇOMÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi	-2 yıl

Yabancı Dil sınav Notu#


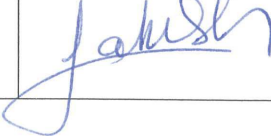
KPDS	ÜDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFLPB T	TOEFLCB T	FCE	CAE
		60						

9. EKLER

EK. 1

SPİRALLİ TEZ KONTROL FORMU


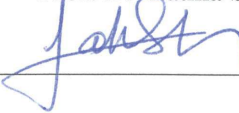
	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.	X	
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.	X	
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.	X	
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.	X	
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.	X	
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)	X	
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.	X	
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.	X	
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.	X	
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.	X	
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlenin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.	X	
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.	X	

Tarih: 02 / 08 / 2019 Öğrenci Elif Atagül DEMİRCİ 	Tarih: 02 / 08 / 2019 Danışmanın Prof. Dr. Fatma SILAN 
--	--

EK. 2

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLİ/CİTLİ TEZ YAZIM KONTROL LİSTESİ

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	UYGUN	UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	UYGUN	UYGUN
Kapak sayfası düzeni	UYGUN	UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	UYGUN	UYGUN
Onay sayfası düzeni	UYGUN	UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	UYGUN	UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	UYGUN	UYGUN
Teşekkür sayfası	UYGUN	UYGUN
Türkçe özet	UYGUN	UYGUN
İngilizce özet	UYGUN	UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	UYGUN	UYGUN
Şekiller dizini	UYGUN	UYGUN
Tablolar dizini	UYGUN	UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	UYGUN	UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	UYGUN	UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	UYGUN	UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	UYGUN	UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	UYGUN	UYGUN
Yöntem ve Gereç	UYGUN	UYGUN
Bulgular	UYGUN	UYGUN
Tartışma	UYGUN	UYGUN
Sonuç ve Öneriler	UYGUN	UYGUN
Kaynaklar	UYGUN	UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	UYGUN	UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	UYGUN	UYGUN
Tez planı	UYGUN	UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	UYGUN	UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	UYGUN	UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	UYGUN	UYGUN

Tarih: 02 / 08 / 2019 Öğrenci Elif Atagül DEMİRCİ 	Tarih: 02 / 08 / 2019 Danışmanın Prof. Dr. Fatma SILAN 
--	--

EK. 3

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04/E.136186

05.12.2016

Konu :Başvuru İncelemesi

Sayın Prof. Dr. Fatma SILAN

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Non Dipper Hipertansiyon İle Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki" başlıklı 2011-KAEK-27/2016-E.107035 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 30/11/2016 tarih ve 21-01 nolu karar aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :30.11.2016 14:00

Karar No :2016-21

Karar-01)2011-KAEK-27/2016-E.107035 nolu araştırmaya ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Prof.Dr. Fatma SILAN'ın çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup yapılan oylamada "ETİK KURUL ONAYINI ALIR" kararı verilmiştir. (Doç. Dr. Coşkun SILAN projede yer alan Prof. Dr. Fatma SILAN'ın eşi olduğundan dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)

 e-İmza

Prof. Dr. Ömer ÖZDEMİR
Başkan



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form- 11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

1. Çalışmanın adı: Non Dipper Hipertansiyon ile Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.
Biyolog Elif Atagül DEMİRCİ 0286 220 02 05

Prof. Dr. Fatma SILAN

Doç. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Arş. Gör. Dr. Meryem AŞKIN

3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Evde 24 saat tansiyon holter ölçümü ile yapılan sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanır. Non-dipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda beyin-damar ve kalp-damar hastalığı görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda vitamin D seviyeleri dipper tansiyona sahip hastalardan daha düşük bulunmuştur. Vitamin D seviyesindeki düşüklüğün tansiyonda yükselmeye yol açtığı belirtilmektedir. Biz bu çalışmada non-dipper hipertansiyon (NDHT) paternine sahip hastalar ile dipper hipertansiyon (DHT) paternine sahip hastalar arasında vitamin D reseptör gen polimorfizmi açısından anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

Çünkü hipertansiyon hastaları üzerine bu çalışmayı yapmaktayız.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır zorunda değilsiniz. Araştırmadan istediğiniz zaman tarafımıza müracaat ederek çıkabilirsiniz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Çalışmayı kabul ederseniz Aile Hekimliği Polikliniğinde size yüz yüze anket uygulanacak ardından Kan Alma Laboratuvarında kanlarınız alınacak.

7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Çalışmada istenmeyen etkiler arasında kan verme sırasında yaşanabilecek ağrı sayılabilir. Ayrıca kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Genetik sonuçlarınız hakkında bilgilendirileceksiniz. Gerekli ise tedavi altına alınacaksınız.

10. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var?

Hayır araştırmanın sizin için hiçbir maddi bedeli olmayacak.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kimlik ve elde edilen bilgileriniz tarafımızdan saklanacak ve doktorunuz dışında kimse ile paylaşılmayacaktır.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Talebiniz olmadığı sürece araştırma sonunda size bilgi verilmeyecektir.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Tez çalışması için kullanılacaktır. Ayrıca bilimsel makale olarak tıbbi dergilerde ve sunum olarak tıp kongrelerinde tıp dünyası ile sonuçlar paylaşılacaktır. Diğer laboratuvar çalışmaları için de kullanılacaktır.

**14. Daha ayrıntılı bilgi için,
Biyolog Elif Atagül DEMİRCİ**

15. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

NON DİPPER HİPERTANSİYON İLE VİTAMİN D GEN POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ.
Sosyodemografik Veri Anketi

1.İsim – Soyisim:

2.cinsiyet:

3.Boy – Kilo:

4. Yaş:

5. Eğitiminiz nedir?

a) 8 yıl <

b) 8 yıl >

6. Mesleğiniz nedir?

.....

7.Kaç yıldır çalışıyorsunuz?

.....

8. Günde kaç saat çalışıyorsunuz?

.....

9. İşinizden memnun musunuz?

a) Hayır b) Evet

10.Sosyal hayatınızdan memnun musunuz?

a) Hayır b) Evet

11. Medeni hali:

a) Bekar b) Evli

12.Kaç çocuğunuz var?

a) Yok b) Var (Var ise yazınız.....)

13.Evde kiminle yaşıyorsunuz?

a) Yalnız b) Eşimle c) Eşim ve çocuk(larımla) d) Daha kalabalık

14. Sizce Gelir Düzeyinizi nasıl?

a) Gelirim yeterli değil b) Gelirim yeterli

15. Sigara Kullanıyor musunuz?

a) Hayır b) Evet c) Bıraktım

16. Alkol kullanıyor musunuz?

a) Hayır b) Evet c) Bıraktım

17. Bilinen hastalığınız var mı?

a) Yok b) Var (Var ise yazınız.....)

18. Hastalığınız var ise kaç yıldır tanınız mevcut? (İlk tanı yaşıınız nedir?)

.....

19. Ailenizde hipertansiyonu olan var mı? (1.derece akraba)

a) Yok b) Var (Var ise yazınız.....)

20. İlaç kullanıyor musunuz?

a)Hayır b)Evet(Evet ise yazınız.....)

21. Serebro vasküler olay geçirdiniz mi?

a)Hayır b)Evet(Evet ise yazınız.....)

22. Aile de Serebro vasküler olay geçiren var mı?

a)Hayır b)Evet(Evet ise yazınız.....)

23. Aile de kanser tanısı alan var mı? (1.derece akraba)

a)Hayır b)Evet(Evet ise yazınız.....)

24. Baş ağrısı yaşar mısınız?

a) Hayır b) Evet

25. Ne kadar sıklıkla baş ağrısı yaşarsınız?.....

26. Baş ağrınızın süresi nedir?.....

27. Düzenli spor yapıyor musunuz?

a) Hayır b)Evet

28. Günde kaç saat uyuyorsunuz?

.....

29. Günde 3 öğün düzenli besleniyor musunuz?

a) Hayır b) Evet

30. Öğünlerinizde ne sıklıkla hazır besin, fast food, dondurulmuş gıda vs. tüketiyorsunuz?

.....

31.Gün içinde genelde vücudunuzu örten kıyafetler mi giyersiniz?

a) Hayır b) Evet

32. Günde kaç saat güneşte kalıyorsunuz?

.....

33. Ne sıklıkla süt ürünleri tüketiyor sunuz?

Süt:.....,

Tereyağı:.....

Peynir:.....

Kaymak:.....

Yumurta:.....

34. Ne sıklıkla balık ve deniz ürünü tüketirsiniz?

.....

35. Ne sıklıkla beyaz et tüketirsiniz?

.....

36. AŖađıdaki bitkileri ne sıklıkla tüketirsiniz?

Lahana:.....

Ispanak:.....

Mısır yağı:.....

37. Vitamin takviyesi alıyor musunuz? (son 2 ay)

a) Hayır b) Evet

38. Balık yağı kullanıyor musunuz? (son 2 ay)

a) Hayır b) Evet

39. GneŖ koruyucu krem kullanıyor musunuz?

a) Hayır b) Evet

40. Yaygın vücut ağrılarınız var mı?

a) Hayır b) Evet

41. Genelde halsiz hissediyor musunuz?

a) Hayır b) Evet

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: Non Dipper Hipertansiyon ile Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih: