

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

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN
ERİŞKİNLERDE, SERUM 25 OH D VİTAMİN
DÜZEYLERİNİN, 24 SAATLİK KAN BASINCI İZLEMİ
PARAMETRELERİ VE ATEROSKLEROZLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi BULUT

EDİRNE- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden beri tecrübe, bilgi ve ilgisini esirgemeyen, daha iyiye ulaşmam için yüreklendiren tez hocam çok değerli Dr. Öğretim Üyesi Ayten ÜSTÜNDAĞ'a,

Bilgi ve deneyimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL olmak üzere, tüm İç Hastalıkları A.D. hocalarıma,

2022/05 numaralı tez projeme destekleri için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne,

İhtisas dönemim boyunca bana abla ve abi olan uzmanlarıma,

Neşeyi, üzüntüyü, zorluğu, yorgunluğu paylaştığım, dört senemi unutulmayacak bir anı yapan arkadaşlarıma,

Emekleriyle bütünü güzelleştiren hastanemiz hemşire, sekreter ve personeline,

Geldiğim noktada en büyük payı olan, evlatları olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum, emek verilmeden kazanılan hiçbir şeyin kıymetli olmadığını bana öğreten biricik annem ve babama,

En stresli zamanlarımda bile beni anlayışla karşılayan ablalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HİPERTANSİYON TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ, SINIFLANDIRMASI VE FİZYOPATOLOJİSİ.....	3
HİPERTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI VE SİSTEMİK ETKİLERİ	8
KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ	10
DİPPER VE NON-DİPPER KAN BASINCI KAVRAMLARI	11
D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ	12
ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI.....	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	37
SONUÇLAR.....	45
ÖZET	48
SUMMARY	50
KAYNAKLAR.....	52
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AT-1	: Anjiotensin tip 1
AT-2	: Anjiotensin tip 2
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACE-i	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKBÖ	: 24 saat ambulator kan basıncı ölçümü
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
BB	: Beta blokör
BÖH	: Beyaz önlük hipertansiyonu
CIMT	: Karotis intima media kalınlığı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DHT	: Dipper hipertansiyon
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EKBÖ	: Evde kan basıncı ölçümü
ESH/ESC	: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü 23
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi
HT	: Hipertansiyon
JNC	: Joint national committee (Birleşik ulusal komite)
JG	: Jukstaglomerüler

KB	: Kan basıncı
KBH	: Kronik böbrek hasarı
KKB	: Kalsiyum kanal blokör
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
M- CIMT	: Maksimum karotis arter intima media kalınlığı
MH	: Maskeli hipertansiyon
NDHT	: Nondipper hipertansiyon
NHANES	: National health and nutrition examination survey
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
OAB	: Ortalama arter basıncı
O-CIMT	: Ortalama karotis arter intima media kalınlığı
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
VDR	: Vitamin D reseptörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, dünya çapında her üç yetişkinden birinde kan basıncı (KB) yüksek izlenmiş olup, bu durum inme ve kardiyovasküler (KV) kaynaklı tüm ölümlerin yaklaşık yarısına neden olmaktadır (1). Hipertansiyon (HT), tüm dünyada hastanelere en sık başvuru sebeplerinden biridir. Günümüzde kullanılan farklı ve çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen, hipertansif hastalardaki KB kontrolü istenilen düzeyde olmayıp, morbi/mortalite oranı oldukça yüksektir (2). 2005 yılı verilerine göre, dünyadaki erişkinlerin yaklaşık %26,4'ünde HT vardır, 2025 yılında ise bu oranın %29,2'ye ulaşacağı ön görülmektedir (3). Abdominal obezite, fiziksel aktivite eksikliği ve aşırı tuz alımı HT ile ilişkili olduğu bilinen çevresel faktörlerden bazılarıdır. Son yıllarda, ileri sürülen bir başka sebep de D vitamini eksikliğidir (4-8).

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), gündüze kıyasla gece %10'dan fazla azalır. Bu sayede, gün içindeki yüksek KB ve KB dalgalanmaları nedeniyle endotelde oluşan vasküler hasar onarılır, endotel disfonksiyonu ve takipçisi olan aterosklerozun ortaya çıkması yavaşlatılmış olur. Bu günlük düzen normal kabul edilir ve "dipper" olarak tanımlanır. "Nondipper" terimi ise, KB bu günlük paterni göstermeyen kişileri ifade eder. Nondipper olmak KB yüksekliği, kalp yetersizliği, diğer KV komplikasyonların gelişimi ve hedef organ hasarı için bir risk faktörüdür (9-11). Nondipper durumun, normotansif bireylerde bile, hedef organ hasarına sebep olduğu bulunmuştur (12,13). Yapılan çalışmalarda, 24 saat ambulator KB ölçümünün (AKBÖ), KB'yi değerlendirmede ve HT tedavisini kontrol etmede, ayaktan yapılan KB izlemine göre, daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (14).

D vitamini, renin salgılanmasını ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemini (RAAS) inhibe ederek, vasküler oksidatif stresi azaltarak ve vasküler duvarın işlevini değiştirerek KB'yi düşürür (21-23). Gözlemsel veriler, düşük D vitamini düzeylerinin hipertansiyon risk artışıyla ilişkili olduğunu göstermiş olsa da (8,15-17), randomize kontrollü çalışmalar, D vitamini takviyesinin KB üzerindeki yararlı etkisine dair çok az destek sağlamıştır (9,18-21). Serum vitamin D düzeylerinin, nondipper hipertansiyon (NDHT) olgularında, dipper hipertansiyon (DHT)'lulara göre, daha düşük seviyede olduğu Demir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (22). Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini eksikliği ile NDHT arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (23).

Birçok çalışma, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık (KVH), kanser ve mortalite gelişimine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir (9-11). D vitamini KV korumada rol oynar, ancak vitamin D düzeyinin hipertansif hastalarda ateroskleroz üzerindeki doğrudan etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Karotis intima media kalınlığı (CIMT), aterosklerozun subklinik bir belirteci ve KV mortalitenin öngördürücüsüdür (24). Gündüz SKB değişkenliği, CIMT progresyonunu öngörmeye en iyi faktördür. KB değişkenliğindeki her 1 mmHg artış için 0,005 ile 0,012 mm/yıl ek CIMT progresyonu izlenmiş ve yükselen gündüz SKB ile erken ateroskleroz gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (25).

D vitamininin renin aktivitesindeki düzenleyici rolü ve RAAS'ın HT patofizyolojisindeki önemi göz önüne alındığında, D vitamini eksikliği ile NDHT ve ateroskleroz arasında bir ilişki olması muhtemeldir. Bu nedenle çalışmamızda, hipertansiflerden oluşan hasta grubumuzda, serum 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) düzeyleri ile 24 saatlik KB izlemi parametreleri ve aterosklerozun erken ve noninvaziv bir göstergesi olan karotis arter intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucunda, vitamin D düzeyleri ile dipper/nondipper kan basıncı paterni ve/veya CIMT ilişkili saptanırsa, önemli komplikasyonlara yol açabilen bir durumun önceden tespit edilip önlem alınması suretiyle, morbi/mortalite üzerinde olumlu katkılar sağlanacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ, SINIFLANDIRMASI VE FİZYOPATOLOJİSİ

Hipertansiyon Tanımı ve Epidemiyolojisi

"Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu" nda, 18 yaş üzerindeki erişkinlerde hekim tarafından yapılan, tekrarlanan klinik ölçümler ile SKB'nin ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nin ≥ 90 mmHg olması HT olarak tanımlanır (26). SKB, her kalp atımı sonrası atardamarları dolduran en yüksek basınçtır. DKB, ise her kalp atımı sonrasında kalp gevşemesi ve tekrar dolması sırasında atardamarlarda oluşan en düşük basınçtır. Yaşlanmanın bir parçası olarak, kan damarları genellikle sertleşir; böylece kan kalpten atardamarlara girdiğinde daha az genişleyebilirler. Bu nedenle SKB genellikle yaşla birlikte artar (27). Normal KB'nin korunması, kalp debisi ile periferik vasküler direnç arasındaki dengeye bağlıdır. Primer HT olan hastaların çoğunda kalp debisi normal, ancak periferik vasküler direnç yüksektir.

$KB = \text{Kardiyak output} \times \text{Periferik vasküler direnç}$ (28).

Hipertansiyon, gün geçtikçe önemi artan bir toplum sağlığı sorunudur ve dünyada önlenebilir mortalite nedenleri arasında ilk sıralardadır. Ofis KB ölçümlerine dayalı olarak, 2015 yılında küresel HT prevalansının 1,13 milyar olduğu tahmin edilmektedir (29). Yetişkinlerde HT genel prevalansı yüzde ile ifade edilecek olursa %30-45 civarındadır (30). 2015 yılında küresel yaşa standardize HT prevalansı erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %24 ve %20'dir. Bununla birlikte HT'nin ülkelere göre farklı prevalans sergilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Siyahlarda HT prevalansı, beyazlara, Asyalılara ve Hispanik

Amerikalılara göre daha yüksektir (28). İlerleyen yaşla birlikte HT giderek daha yaygın hale gelir ve >60 yaşındaki kişilerde prevalansı %60'ın üzerindedir (29). Nüfus yaşlandıkça, daha hareketsiz bir yaşam tarzı benimsendikçe, vücut ağırlığı, tuz ve alkol tüketimi arttıkça dünya çapında HT prevalansı artmaya devam edecektir. HT'li birey sayısının 2025 yılına kadar %15-20 oranında artarak 1,5 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (3). "Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES)" verilerine göre, 2017-2018'de ABD'li yetişkinlerin %45'inde HT olduğu ve prevalansın yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Sırasıyla yaşa göre prevalans:18-39 yaş %22,4, 40-59 yaş %54,5, 60 yaş ve üzeri %74,5 olarak saptanmıştır. 1999-2000'de %47,0 olan genel HT prevalansı, 2013-2014'te %41,7'ye düşmüş ve ardından 2017-2018'de %45,4'e yükselmiştir. (31). Bu rapor, 2017 Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği HT tanımını (32) ve yeni kılavuzları kullanarak 2017–2018 Amerika Birleşik Devletleri HT prevalansı tahminlerini sunmaktadır (33).

"Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışması, Türkiye'de hipertansiyon prevalansının gösterildiği ilk ve en kapsamlı çalışma olup, oran %33,7 olarak bulunmuştur (34). Ülkemizde 2004 yılında yayınlanan "Hastalık yükü çalışması"nda, ölümlerin yaklaşık %25'inden HT sorumlu tutulmuştur (35).

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği 2003 yılında, Türkiye'deki KB dağılımı, HT prevalansı, farkındalığı, tedavisi ve kontrolünü belirlemeyi amaçlayan, Türk yetişkin nüfusunu temsil eden bir örneklem üzerinde nüfusa dayalı bir kesitsel epidemiyolojik araştırma yürütmüştür. Bu çalışmada, genel yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış HT prevalansı %31,8 idi (36). Daha sonra "Patent 2" çalışması ise 2012 yılında, Türk yetişkin nüfusunu temsil eden bir örneklem üzerinde yürütülmüştür. Her iki çalışmada da HT prevalansı yaklaşık %30 oranında sabit olmasına rağmen, Türkiye'de HT farkındalığı, tedavi ve kontrol oranlarında iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Genel olarak iki çalışma kıyaslandığında, HT farkındalığının %40,7 den %54,7'ye, antihipertansif tedavi alan sayısının %31,1'den 47,4'ye, tedavi altında KB kontrol oranının %8,1'den 28,7'ye yükseldiği saptanmıştır (37).

Türkiye'de HT insidansını değerlendiren ilk çalışma ise Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafınca yapılan "Hypertension incidence in Turkey (HinT)" dir. İnsidans %21,3 saptanmış ve Türkiye gibi genç nüfus popülasyonuna sahip bir ülke için görece yüksek bir oran olarak yorumlanmıştır (38).

Tüm bu veriler ile HT'nin tanınması ve tedavisinde ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, Türkiye'de hala tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş büyük bir hipertansif popülasyon bulunmaktadır.

Hipertansiyon Sınıflandırması

1.Kan basıncı düzeyine göre hipertansiyon sınıflandırması: Hipertansiyon tanısını koymak için kullanılan kriterler zaman içinde değişiklik göstermiştir. HT'nin neden olduğu organ hasarına bağlı morbi/mortaliteyi önlemek, tedavi sürecine katkı sağlamak için çeşitli dernekler tarafından kılavuzlar oluşturulmuştur. Kılavuzlar, HT tanısının konulabilmesi için sınır KB değerlerine göre sınıflandırma yapmışlardır. İlk dönemlerde HT tanısını öngörmede DKB ölçümleri esas alınmakta olup, sınırlı klinik çalışma verilerine dayanarak, Joint National Committee (JNC)-1 "DKB 105 mmHg olan hemen hemen tüm kişilerin antihipertansif ilaç ile tedavi edilmesini" tavsiye etmiştir (39). İlk JNC raporlarında SKB tedavisinin faydalarının belirsiz olduğu vurgulanmış ve SKB'yi sınıflandırmak veya tedavi etmek için herhangi bir öneri sunulmamıştır (40). JNC-3 ile birlikte KB sınıflandırmasında SKB'nin önemi kabul edilmeye başlanmıştır (41). Daha önceki JNC raporlarını genişleten JNC- 6 raporunda, mutlak risk ve faydaya daha fazla vurgu yapılmış, tedavi stratejisinin bir parçası olarak risk sınıflandırması kullanılmış ve 130-139 mmHg sistolik ve 85-89 mmHg diyastolik KB değerleri yüksek normal olarak tanımlanmıştır (40). JNC-7 ile ilk kez prehipertansiyon evresi tanımlanmış, 120-139 mmHg sistolik ve 80-89 mmHg diyastolik KB değerleri prehipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Prehipertansiyon, hastalık evresinden ziyade HT geliştirme olasılığı yüksek bireylerin belirlenmesinde önem arz etmektedir (33). European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2003 kılavuzuna göre ise, hastanın sistolik ya da diyastolik kan basınçlarından hangisi yüksekse o kategoriye göre tedavi düzenlenmesi ve HT tedavisinin toplam KV riske göre planlanması gerektiği belirtilmiştir (42). NICE 2011 kılavuzunda, tanı basamağına AKBÖ ve evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) eklenmiştir (43).

Günümüzde, artan bilgi birikimine paralel olarak, HT tanı, sınıflandırma ve tedavi önerilerinin sunulduğu farklı güncel kılavuzlar bulunmaktadır. Bunlardan biri 2019'da yayınlanan "Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu" dur (Tablo 1) (26).

Tablo 1. Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu hipertansiyon sınıflandırması (26)

Kategori	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	ve/veya	≥100

2. Etiyolojiye göre hipertansiyon sınıflandırması: Sistemik HT, primer ve sekonder olarak iki temel sınıfa ayrılır. Primer HT, vakaların büyük çoğunluğundan (≥ 90) sorumludur; kötü beslenme, yetersiz fiziksel aktivite önemli ve potansiyel geri döndürülebilir çevresel nedenler gibi görünmektedir. HT'li yetişkinlerin yaklaşık %10'unda sekonder HT olarak adlandırılan spesifik, bazen tedavi edilebilir bir HT nedeni tespit edilebilir (44). Tedaviye zayıf yanıt (dirençli HT) olması, önceden stabil hipertansif hastada kontrolün kötüleşmesi, tanı anında Evre 3 HT, 20 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük kişilerde HT başlangıcı, hedef organ hasarı varlığı, ailede HT öyküsünün olmaması, ikincil bir nedene işaret eden öykü, fizik muayene veya laboratuvar testleri ile ilgili bulguların olması sekonder HT olasılığını akla getiren durumlardır (45).

Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Hipertansiyon, uzun vadede uç organ hasarına neden olan ve artan morbidite ve mortalite ile sonuçlanan kronik bir KB yükselmesidir. KB, kalp debisi ve sistemik vasküler direncin ürünüdür. Sistemik HT olan hastalarda kalp debisinde, sistemik vasküler dirençte veya her ikisinde birden artış olabilir (46). HT'ye sebep olan patofizyolojik faktörler genetik/konjenital nedenler, sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon, diyetle aşırı tuz alım, artmış renal tuz tutulumu, obezite, hiperinsülinemi, insülin direnci, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, vasküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon ve diğer diyet ilişkili çevresel faktörler ve toksinlerdir (47).

1. Genetik faktörler: Hipertansiyon, hem genetik yatkınlığın hem de çevresel etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir hastalık olarak kabul edilir (48,49). Günümüze kadar, KB'yi etkileyen 20'den fazla gene ait mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır (50). Pek çok çalışmadan elde edilen sonuçlara göre primer HT gelişiminde, genetik faktörlerin %20 ile %30 oranında rol oynadığı, diğer mekanizmaların hipertansif yanıtı yönlendirmede daha etkin olduğu gösterilmiştir (47). Primer HT poligenik bir bozukluktur. Hastalar, HT'ye yol açan farklı gen alt tiplerini, HT ile ilişkili farklı fenotipleri -örneğin obezite, dislipidemi, insülin direnci- taşıyor olabilirler (51). Bu genler sıklıkla KB ve tuz-su homeostazını kontrol eden RAAS'ı etkiler (52). Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin-1 (AT-1), aldosteron sentaz, kromogranin A, sodyum kanalları, sempatik sinir sistemini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar ve polimorfizmlerinin primer HT'de rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (52,53). Üç kuşak "Framingham Kalp Çalışması" katılımcısı ile yapılan bir çalışmada, HT'ye yatkınlık yalnızca ebeveynlerden çocuğa değil, büyükanne ve büyükbabadan

toruna da aktarıldığı tespit edilmiştir. Büyükanne ve büyükbabalarda erken başlangıçlı HT bulunmasının, ebeveynlerde HT durumu-diyetle tuz alımı-fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile, torunlarda HT varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49).

2. Fetal gelişim dönemi ile ilişkisi: Fetal dönemde edinilen nefron eksikliğinin, erişkin primer HT gelişiminde etkili bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Kalıtsal veya edinilmiş glomerül eksikliğinden kaynaklanan azalmış renal filtrasyonun, basınç natriürezisi ile KB regülasyonunu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür. Bu bireylerde, sodyum alımı ile atılımı arasındaki normal dengeyi korumak için KB'de bir artış gerektiğinden, HT geliştirmeye eğilimli oldukları düşünülmektedir (54). Yapılan diğer çalışmalar da, azalmış nefron sayısı ile primer HT arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (55,56).

3. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu: Sempatik sinir sisteminin (SSS), primer HT patogenezinde ve uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde birincil rol oynadığına dair kanıtlar vardır. SSS ile KB arasındaki bağlantı adrenerjik reseptörler ve nörotransmitterler (norepinefrin, epinefrin, dopamin) aracılığıyla gerçekleştirilir. Kronik SSS aktivasyonu, kalp debisi ve periferik vasküler direnç artışı üzerinden su ve tuz tutulmasına yol açar (57). SSS'nin glomerüler filtrasyon hızı (GFH), renal tübüler sodyum geri Emilimi üzerindeki düzenleyici etkisi ve renin salınımı da HT gelişimi üzerinde etkili diğer mekanizmalardır (58).

4. Renal sodyum atılımı: 1960'lı yıllarda ortaya atılan "Guyton paradigması", arteriyel basıncın renal tuz ve su atılımı üzerindeki doğrudan etkisini HT patogenezinin merkezine yerleştirir. Gerçekten de, tuza duyarlı HT'nin birçok modelinde ana anormallik, tuza dirençli hayvanlarda görülen, artan kalp debisine vazodilatör yanıtın başarısızlığı gibi görünmektedir. Roger ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Guyton'ın ilkesi desteklenmiştir: "HT, ancak böbrekteki intrinsik veya nörohumoral kontrolün değişmesiyle, boşaltım fonksiyonu bozulduğunda ortaya çıkabilir. Böylece günlük sodyum miktarının atılımını desteklemek için daha yüksek arter basıncı gerekir" (59). Başka bir çalışmada uzun süreli yüksek tuz tüketiminin HT riskini artırdığına, diyet tuz miktarının azaltılmasının bazı kişilerde KB'yi düşürdüğüne, böbrek hastalığının (azalmış GFH) insanları tuz duyarlılığına yatkın hale getirdiğine dikkat çekilmiştir (60).

5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci: Yüksek KB, tip 2 diyabetik hastaların üçte ikisinde bildirilmiştir. Bu ilişkinin altında birçok patofizyolojik mekanizma yatmaktadır. Bu mekanizmalar arasında nitrik oksit yolağındaki insülin direnci; hiperinsülineminin sempatik aktivite, düz kas büyümesi, sodyum-sıvı retansiyonu üzerindeki uyarıcı etkisi ve

hipergliseminin RAAS üzerindeki uyarıcı etkisi yer almaktadır (61). 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde, açlık insülini ve insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirme (HOMA-IR) değerleri yüksek olan kişilerde hipertansiyon görülme riskinin sırasıyla %54 ve %43 daha fazla olduğu gösterilmiştir (62).

6. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS): Renin anjiotensin aldosteron sistemi, KB'yi düzenleyen en önemli hormonal sistemlerden biridir. Arter basıncının kontrolüne ön planda, AT-2'nin vazokonstriktör ve aldosteronun tuz tutucu özellikleri ile katkıda bulunur (51). Renin, renal glomerulustaki jukstaglomerüler hücreler tarafından sentezlenir. Renin, aktive edildikten sonra, anjiotensinojeni AT-1'e çevirir. AT-1, daha sonra ACE tarafından aktif AT-2'ye hidrolize edilir. AT-2, esas olarak AT-1 ve AT-2 reseptörleri aracılığıyla etki eder. AT-2 reseptörü vazodilatasyona aracılık eder ve anti-proliferatif ve apoptotik etkiler yoluyla remodelingi engeller. AT-2 reseptörü böbrekte proksimal tübüler sodyum geri emilimini etkiler, prostaglandin yollarını düzenler ve artan renal perfüzyon basıncına natriüretik yanıtı yükseltir. AT-2 ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron, distal tübüllerde ve toplama kanallarında sodyum ve suyun geri emilimini artırır ve potasyum atılımını destekler (63). KB üzerine olan potansiyel etkilerinden bağımsız olarak aldosteron, kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetersizliğinde önemli rol oynar (51).

7. Endotel disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu, birçok KV hastalığının gelişiminde kritik bir rol oynar. Organ hasarlarının gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonunda NO biyoyararlanımı, hipertansiyonun yanı sıra diyabet veya aterosklerozun gelişmesi ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynuyor gibi görünmektedir (64). Endotelin-1, endotelden türetilen diğer bir güçlü vazokonstriktör peptittir. Endotelin-1'in güçlü kontraktıl ve proliferatif özelliklere sahip olması nedeniyle HT patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (65).

HİPERTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI VE SİSTEMİK ETKİLERİ

Hipertansif uç organ hasarı, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, proteinüri ve böbrek yetmezliği, vasküler ve hemorajik inme, retinopati ve damar sisteminde stenoz ve anevrizma gelişimi dahil aterosklerotik değişikliklerle kendini gösterir (66).

Hipertansiyonun Kardiyak Etkileri

Hipertansif kalp hastalığı sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon, konjestif kalp yetersizliği, aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı kan akımındaki bozukluklar, mikrovasküler hastalık ve kardiyak aritmilere ilerleyen yapısal ve işlevsel adaptasyonlar sonucu ortaya çıkar (51). Primer HT olan hastalarda, ekokardiyografideki sol ventrikül kitlesi ile KV morbidite ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları arasında güçlü bir doğrusal ilişki olduğu bilinmektedir (67). Sol ventrikül hipertrofisi, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm riskini üç ile beş kat artırır. Ayrıca, konsantrik hipertrofinin daha kötü bir KV prognoza neden olduğu bilinmektedir (68).

Hipertansiyonun Renal Etkileri

Hipertansiyon ve böbrek arasındaki ilişki iyi bilinen bir durumdur. HT, diyabetten sonra kronik böbrek hasarının ikinci en önemli nedenidir. HT ayrıca asemptomatik primer böbrek hastalığının ortaya çıkan bir özelliği de olabilir. HT'ye bağlı böbrek hasarının tespiti, azalmış renal fonksiyon bulgusuna ve/veya albüminürinin saptanmasına dayanır (69). Kronik böbrek hasarının nedeni ne olursa olsun, kontrolsüz hipertansiyon, glomerüler filtrasyon kaybını hızlandırır. Bununla birlikte, KB'nin yoğun bir şekilde düşürülmesinin glomerüler filtrasyon düşüşünü yavaşlatıp yavaşlatmadığı net değildir (70).

Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri

Hipertansiyon, uzun süreli sakatlığın bir nedeni olan aterotrombotik beyin enfarktüslerinin en yaygın ve güçlü öncüsüdür. Asemptomatik hipertansiflerin inme riski, normotansiflerin yaklaşık dört katı kadardır (71). Bu konuyu irdeleyen ve 37 bin hipertansifi kapsayan bir metaanalizde, DKB'de 5-6 mmHg'lik uzun vadeli bir düşüşün, yaklaşık %35-40 daha az inme ile ilişkili olduğu görülmüştür (72). Yaşlı hastalarda görülen bilişsel bozuklukların da kısmen hipertansiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (69).

Hipertansiyonun Oküler Etkileri

Hipertansiyon, retina, koroid ve optik sinir dolaşımını önemli ölçüde etkileyen bir dizi patofizyolojik süreci tetikler (73). Hipertansif retinopatinin yaygın kullanılan klasik sınıflaması, 1939 yılında tanımlanan Keith–Wagener–Barker (KWB) sınıflamasıdır ve buna göre retinal hasar dört derece ile tanımlanır. Birinci derece hasarda arteriyollerde hafif ve orta düzey daralma veya skleroz, ikinci derece hasarda arteriovenöz çaprazlaşma alanında

değişiklikler, üçüncü derece hasarda hemorajiler ve eksudalar, dördüncü derece hasarda ise üçüncü derece hasara ek olarak görülen papil ödem bulunur (74).

KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Hipertansiyon tanısı konularak uygun tedavinin başlanabilmesi için öncelikli olarak doğru tanı yönteminin uygulanması gereklidir. KB ölçümleri standart koşul ve protokollere göre valide edilmiş cihazlar ile yapılmalıdır (75). Her iki kol arasında tutarlı ve anlamlı bir SKB farkı (> 15 mmHg), artmış KVVH riski ile ilişkili bulunmuştur (76). Hastalar ofis KB ölçümlerine başlamadan önce 5 dakika sessiz bir ortamda rahat bir şekilde oturtulmalı ve 1-2 dakika arayla üç KB ölçümü kaydedilmelidir. İlk iki ölçüm arasında 10 mmHg'dan fazla bir fark varsa ek ölçümler yapılmalıdır. KB, son iki KB ölçümünün ortalaması olarak kaydedilir. Atrial fibrilasyonlu hastalarda KB ölçümü için çoğu otomatik cihaz valide edilmediğinden manuel oskültasyon yöntemlerinin kullanılması gerekir. Bu hastalarda olduğu gibi, aritmi nedeniyle KB değerleri stabil olmayan bireylerde ek ölçümler yapılması gerekebilir. Çoğu hasta için standart bir manşon (12-13 cm genişlik ve 35 cm uzunluk) kullanılmalı, ancak daha kalın (kol çevresi >32 cm) ve daha ince kollar için sırasıyla daha büyük ve daha küçük manşonlar kullanılabilir. Manşon, kas kasılmasını ve KB'de egzersize bağlı izometrik artışları önlemek için sırt ve kol desteklenerek, kalp seviyesinde konumlandırılmalıdır. Olası farklılıkları tespit etmek için, ilk ziyarette her iki koldan KB ölçülmelidir. Daha yüksek değere sahip kol referans olarak alınmalıdır. Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için ilk ölçümde tüm hastalarda oturur pozisyondan ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçülmelidir. Yaşlılar, diyabetikler ve ortostatik hipotansiyonun sıklıkla meydana gelebileceği diğer rahatsızlıkları olan kişilerde sonraki ziyaretlerde yatarak ve ayakta KB ölçümleri de dikkate alınmalıdır. Kalp atım hızı kaydedilmeli ve aritmiyi dışlamak için nabız palpasyonu kullanılmalıdır (69).

Ofis KB ölçümleri ne kadar standart şartlar altında yapılsa da, KB'nin gün içi değişkenliği, beyaz önlük etkisi gibi durumları göstermede yetersiz kalmaktadır. Bunun için ofis dışı ölçüm yöntemleri olarak EKBÖ ve AKBÖ kullanılmaktadır. AKBÖ avantajları; 24 saat boyunca nesnel sonuçlar sunar, beyaz önlük hipertansiyonu (BÖH) ve maskeli hipertansiyonu (MH) tespit eder, kontrolsüz ve dirençli hipertansiyonu doğrular, olağan günlük aktiviteler sırasında KB'yi değerlendirir, postural, postprandiyal ve ilaca bağlı hipotansiyonun değerlendirilmesini sağlar, tedavi edilen hastalarda antihipertansif ilaç etkinliğinin izlenmesini sağlar, gece hipertansiyonunu ve nondipper olan kişileri tespit eder (77,78).

Evde kan basıncı ölçümleri, kol için uygun manşonlu ve onaylı otomatik tansiyon ölçüm aleti kullanılarak, en az 5 gün yapılmalıdır. Evde kan basıncı ölçümü en az 5 dakika dinlendikten sonra yapılmalı ve ölçümden önceki 30 dakika içinde sigara veya kahve içilmemeli, egzersiz yapılmamalıdır. Bir dakika arayla iki ölçüm alınarak bu iki ölçümün ortalaması kaydedilmelidir (27). Ölçüm yöntemlerine göre HT tanısı için kullanılan sınır kan basıncı değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre hipertansiyon sınır değerleri (26)

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

Kan basıncı hem ofis hem de ofis dışı ölçümler kullanılarak değerlendirildiğinde hastalar dört kategoriye ayrılır: (77).

- 1- Normotansiyon: Normal ofis KB ve normal ofis dışı KB.
- 2- Sürekli hipertansiyon: Yüksek ofis KB ve yüksek ofis dışı KB.
- 3- Beyaz önlük hipertansiyon: Yüksek ofis KB ve normal ofis dışı KB.
- 4- Maskeli hipertansiyon: Normal ofis KB ve yüksek ofis dışı KB.

DİPPER VE NON-DİPPER KAN BASINCI KAVRAMLARI

Kan basıncı, uyku uyanıklık durumu tarafından modüle edilen sirkadiyen bir düzene sahiptir. KB, gece uyku sırasında düşerken, sabah uyanmadan kısa bir süre önce belirgin şekilde yükselir. Bu KB artışı, sabahın erken saatlerindeki akut serebrovasküler ve koroner olayların zirvesine tekabül eder (79). KB'deki normal varyasyon, gündüzden geceye KB’de %10-20'lik bir azalma ile karakterize edilir (73). Normotansif ve hipertansif kişilerde gece ortalama KB değerlerinin, gündüz ortalama KB değerlerinden %10 veya daha fazla düşük olması "dipper" olarak tanımlanırken; %10’dan az düşüş olanlar için "nondipper" tanımı kullanılmaktadır

(80,81). Gece KB ortalaması gündüz ortalamasından daha yüksekse bu hastalar reverse-dipper, gece KB düşüşü $\geq$ %20 ise bu alt grup ekstrem-dipper olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde bir alt sınıflama yapılmasının nedeni, uzun süre devam eden yüksek KB'nin hipertansif uç organ hasarının önemli bir belirleyicisi olmasıdır (82).

Jerrard ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, dipper durum ile aortik nabız dalga hızı (PWV) kullanılarak ölçülen arteriel sertlik arasındaki ilişki incelenmiştir. Nondipper olanların, dipperlerden daha yüksek PWV'ye sahip oldukları görülmüştür (83). HT'nin sık görülen kardiyak sonuçlarından biri de sol ventrikül hipertrofisidir. İlk olarak Verdecchia ve ark., nondipper grupta sol ventrikül hipertrofi sıklığının, dipper grubuna göre anlamlı ölçüde arttığını tespit etmişlerdir (84). Daha sonra yapılan bazı çalışmalar da bunu destekler niteliktedir (85,86).

Gece KB düşüşünün bozulmasının altında yatan birçok olası patofizyolojik mekanizma vardır: anormal nörohormonal düzenleme, fiziksel aktivite eksikliği, artan diyet sodyum alımı ve tütün kullanımı, beslenme faktörleri bunlardan bazılarıdır (87,88). Routledge ve ark. tarafından yapılan bir literatür incelemesinde nondipper durum ile ilgili olduğu görülen birkaç demografik, fizyolojik ve psikososyal faktör olduğu bildirilmiştir. Bunlar ileri yaş, Afrikalı-Amerikalı etnik köken, kadın cinsiyet, postmenopoz, sodyum duyarlılığı, uyku apnesi, uyku kalitesi, öfke, depresyon, stres, sosyal destek ve sosyoekonomik durumu içerir (89). İlişkili ve değiştirilebilir faktörlerin bilinmesi, gece KB kontrolü için yapılabilecek müdahaleler konusunda yardımcı olabilir.

D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ

Vitamin D3 (kolekalsiferol) diyetle alınır veya ultraviyole ışınlarıyla deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenir (90). D3 Vitamini, deride üretilen D vitamininin doğal şeklidir ve hastaların D vitamini durumunu göstermek için serumda ölçülmektedir. Bu previtamin D daha sonra karaciğerde 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D3]'e izomerize edilir. 25(OH)D3'ün kendisi metabolik olarak aktif değildir ve proksimal renal tübülde 25(OH)D3 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile hidroksillenerek hormonal aktif 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)₂D3]'e dönüştürülür (91). Aktif form 1,25(OH)₂D3, gen transkripsiyonunu modüle etmek ve mineral iyon homeostazını düzenlemek için vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. D vitamini, kemik sağlığının yanı sıra serum kalsiyum ve fosfat seviyelerini etkiler. Ayrıca, bağışıklık fonksiyonunu, hücre proliferasyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozunu değiştirebilir. D vitamini eksikliği, yetişkinlerde osteomalazi, kırık, düşme, kanser,

otoimmünite, bulaşıcı hastalık (tüberküloz, viral enfeksiyonlar, influenza vb.), tip 1 ve tip 2 diyabet, HT, kalp hastalığı ve multipl skleroz gibi çok sayıda durumla ilişkilendirilmiştir (92). D vitamini metabolizmasının fizyolojik düzenleyicileri kalsiyum, fosfat, parathormon (PTH), $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve fosfatürik bir faktör olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)'tür (93).

Tüm vücudu giysilerle örtmek, güneş kremi ve cam koruyucu kullanmak ciltte D vitamini üretimini önemli ölçüde azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir. Derideki D vitamini sentezini ve biyoyararlanımını engelleyen biyolojik faktörler arasında cilt pigmentasyonu, ilaç kullanımı, vücut yağ içeriği, yağ malabsorbsiyonu ve yaş yer alır. Artan deri pigmentasyonu kutanöz vitamin D3 üretimini %99,9'a kadar azaltabilir, bu da Afro-Amerikan popülasyonundaki yüksek D vitamini eksikliği prevalansını kısmen açıklamaktadır. Ek olarak, D vitamini reseptör geninin ve promotörünün etnik spesifik polimorfizmleri, bireysel kalsiyum emilimi dahil olmak üzere D vitamini etkisini etkileyebilir (93).

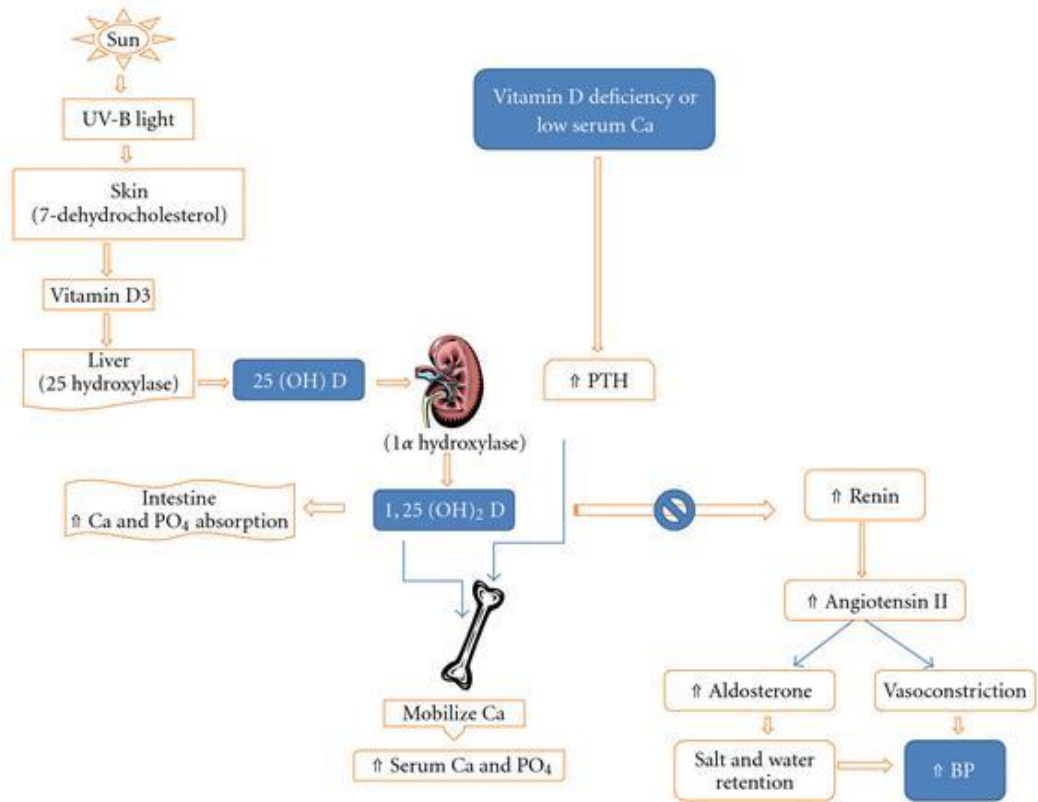
Yaklaşık 2 haftalık yarı ömrü ile $25(\text{OH})\text{D}_3$, D vitamininin dolaşımdaki ana formu ve en iyi göstergesidir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün yarı ömrü kısa ve kandaki konsantrasyonu $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ten 1000 kat daha düşüktür. Ayrıca D vitamini eksikliği olanlarda artmış PTH nedeniyle renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimi uyarılır ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kan düzeyi normal hatta yüksek bulunur. Bu nedenlerle, serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, D vitamini rezervlerini yansıtmaz ve hastaların D vitamini durumunun izlenmesinde yararlı değildir. $25(\text{OH})\text{D}$ vitamininin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu D vitamininin 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli olarak kabul etmektedir (94).

D vitamin reseptörü, osteoblastlar, miyositler, kardiyomiyositler, pankreas β -hücreleri, vasküler endotel hücreleri, nöronlar, kolonositler ve bağışıklık hücreleri gibi çok sayıda farklı hücrede bulunur (95). 2003 yılında, VDR (-/-) knockout farede yapılan bir hayvan deneyinde, renin ekspresyonu ve plazma AT-2 konsantrasyonlarının çarpıcı biçimde arttığı ve KB'nin yükseldiği izlenmiştir (96). Wang ve arkadaşları, VDR geni BsmI ve FokI polimorfizmlerinin Amerika popülasyonunda HT ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (17).

Hipokalsemi ve/veya yüksek PTH seviyeleri, HT gelişimine neden olan faktörler olsa da, D vitamini eksikliği ya da yetersizliği ile HT arasındaki bir diğer olası bağlantı, RAAS aktivasyonudur. RAAS'ın uygun olmayan şekilde uyarılması HT, miyokard enfarktüsü ve inme ile ilişkilendirilmiştir. RAAS'taki merkezi rolü nedeniyle, renin sentezi ve salgısının sıkı bir şekilde düzenlenmesi esastır (96). D vitamini, renin sekresyonunu inhibe etmede önemli bir rol oynar ve insanlarda RAAS aktivitesini düzenleyebilir. D vitamini, renin gen promotörünün aktivitesini azaltabilir ve ayrıca tüm vücutta renin salgılanmasını ve RAAS'ın aktivasyonunu

inhibe edebilir, böylece AT-2 seviyesini azaltabilir. Bu bulgular, D vitamininin RAAS'ı baskıladığını ve renin aktivitesini inhibe ederek KB'yi düşürdüğünü göstermektedir (97). D vitamini eksikliği ve RAAS aktivasyonu su ve sodyum tutulmasına neden olabilir, dolaşım kapasitesini ve KB'yi artırabilir (98). Ek olarak, RAAS aktivasyonu sempatik sistem aktivitesinin artmasına, periferik vazokonstriksiyona, vasküler endotel disfonksiyonuna, vasküler elastikiyet ve uyumun azalmasına yol açarak HT ve arterosklerozu daha da kötüleştirebilir (99). D vitamini sentezi, metabolizması ve RAAS ile ilişkisi Şekil 1'de gösterilmektedir (100).

D vitamini ile NDHT ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılan iki çalışmada, NDHT hastalarının 25(OH)D3 düzeyleri DHT hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. D vitamini eksikliği, azalmış endotel fonksiyonlarına, azalan RAAS aktivitesi inhibisyonuna ve artan sempatik aktiviteye neden olur, bunlar da NDHT nedenleridir. D vitamini ve HT paternleri arasındaki kesin ilişkiyi göstermek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır (22,101).



Şekil 1. D vitamini sentezi, metabolizması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişkisi (100)

ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Karotis arter intima media kalınlığı (CIMT), ultrason görüntüleme kullanılarak elde edilen, aterosklerotik plak dahil arter duvar kalınlığının noninvaziv bir ölçümüdür (102). CIMT, yaşam tarzından etkilenir. Ateroskleroz Regresyon Çalışmasında (MARS) kolesterol alımı, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımının CIMT'nin yıllık ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Plak Hipertansiyon Lipid Düşürücü İtalyan Çalışması (PHYLLIS), yaş, SKB ve nabız basıncının (NB), hipertansif hastalarda artan CIMT ile ilişkili en önemli faktörler olduğunu öne sürmüştür (104).

Karotis intima media kalınlık artışı, daha kalın bir intima, media veya her ikisinin bir sonucu olabilir. İntimal kalınlaşma ile ilgili süreçlerin büyük ölçüde aterosklerotik plakların patogenezi ve ilerlemesini taklit ettiği düşünülürken, medya tabakasının hipertrofinin esas olarak HT ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (105). Daha önce yapılan çalışmalarda, artan CIMT'nin inme ve myokard infarktüsü gibi KV olayların oluşumunu öngörmeye etkili olduğu defalarca gösterilmiştir (106-109). Klinik bulguların ortaya çıkmasından önce arter duvarında endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığında artış gibi birçok önemli değişiklik meydana gelir ve bu değişiklikler aterosklerozun erken tanısında faydalı olabilir (110).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) kılavuzuna göre CIMT >0.9 mm olması anormal kabul edilir, ancak normalin üst sınırı yaşa göre değişir (69). Sağlıklı ve KV risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada; ortalama CIMT erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, CIMT'nin yıllık artış hızının ise erkeklerde 0.034 mm ve kadınlarda 0.018 mm olduğu belirlenmiştir (111). Yapılan bir başka çalışmada, CIMT değerindeki değişkenliğin çeşitli faktörlere bağlanabileceğini belirtilmiştir. Bunlar yaş, cinsiyet, etnik köken gibi hastadan kaynaklanan değişkenlik ile cihazdan, gözlemciden, ölçüm protokolünden vb. kaynaklanan değişkenliklerdir (112). Amerikan Ekokardiyografi Derneği 2008 yılı bildirisinde, bir referans popülasyonun 75. persentil veya üzerindeki CIMT değerlerinin artmış KV riske işaret ettiğini öne sürmüştür (113). Bu anlamda, ilgili popülasyonun ortalama değerinin üzerinde CIMT düzeyine sahip olmak risk faktörü olarak değerlendirilmekle birlikte genel kabul, 0,75 mm üzerindeki değerlerin subklinik ateroskleroz olarak kabul edilmesidir. CIMT artıkça aşikar KV hastalık gelişimi ve morbi/mortalite riski artış göstermektedir (114-116).

D VİTAMİNİ İLE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Ateroskleroz patogeneğinde D vitamininin rolüne ilişkin deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir (6). Diyaliz dışı kronik böbrek hastalığı olanların dahil edildiği bir çalışmada, yüksek doz D vitamininin, endotel fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (117). Buna karşılık, vitamin D değerlendirme çalışmasında (ViDA study), üç yıl boyunca aylık 100.000 IU D vitamini bolus takviyesinin arteriyoskleroz da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (118). Yine başka bir çalışmada serum 25(OH)D3 düzeyinin, CIMT ölçümleriyle ilişkili olmadığı, subklinik aterosklerozun şiddeti ve ilerleme hızı için yararlı bir biyobelirteç olmadığı bildirilmiştir (119). D vitamini sinyalinin, izole kan monositlerinde TNF-alfa, IL-6, IL-1 ve IL-8'in ekspresyonunu azaltıp inflamatuvar yanıtı modüle ederek ateroskleroz patofizyolojisini etkileyebildiği düşünülmektedir (120). D vitamininin makrofajlarda kolesterol birikimini ve aterosklerozda LDL alımını azalttığı da gösterilmiştir (121).

KAN BASINCI PATERNİ İLE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Nondipper kan basıncı paterni ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin patogenetik mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır. Ancak, gündüz ve gece boyunca endotel hücrelerinde daha fazla KB yükü, endotel disfonksiyonu, prokoagülan değişiklikler, artmış trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar yanıt bu ilişkinin olası mekanizmaları olarak kabul edilebilir (122,123). Özdemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre CIMT'nin HT'li hastalarda normal bireylere göre ve nondipperlarda dipperlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (124). Erken evre primer HT'li ve antihipertansif tedavi almayan bireylerden oluşan bir hasta grubunda, Cuspidi ve ark. tarafından gerçekleştirilen kesitsel çalışmada ise CIMT'nin dipper ve nondipper gruplar arasında farklı olmadığı bildirilmiştir (125).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye BD polikliniklerine başvuran, 18 ve 80 yaş arası, çalışma için yazılı ve sözlü onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, güncel kılavuzlar eşliğinde primer HT tanısı almış 60 gönüllü dahil edildi.

Dışlama kriterleri <18 yaş ve >80 yaş, sekonder HT, diyabet, KBH (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, eGFH<60 ml/dak/1.73m²), kronik karaciğer hastalığı, malabsorbsiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik infektif/inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalıklar, endokrinolojik hastalık, malignite öyküsü, gebelik, emzirme, uzun süreli immobilizasyon, son üç ayda D vitamini ve kalsiyum alanlar, hipertansiyon tanısı olan ancak düzenli ilaç kullanmayanlar, D vitamini metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç (D vitamini içeren takviyeler, glukokortikoidler veya antikonvülsanlar) kullananlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler olarak belirlendi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu' nun 12.07.2021 tarihli 16/20 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmıştır. Hastaların geçmiş tıbbi hikayeleri ve demografik özellikleri hastaların kendilerinden alındı. Hastaların bel çevresi, boy, vücut ağırlıkları kaydedildi ve vücut kitle indeksleri (VKİ) kilo(kg)/boy(m)² formülü kullanılarak hesaplandı. Sigara, alkol tüketimi, HT süresi, kullanmakta olduğu ilaçlar, SKB, DKB, üre, kreatinin, açlık kan şekeri (AKŞ), ürik asit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), 25(OH)D₃ vitamini,

serum sodyum, potasyum, albümin ve total protein düzeyleri rutin takiplerinde bakılmış olup son iki ay içinde bakılan ölçüm değerleri çalışmaya dahil edildi. Kan alma işlemlerinde hastanemizin rutin kan alma prosedürü uygulanmış olup hastalardan çalışma için ek olarak kan numunesi alınmadı.

Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 15 dakika dinlendikten sonra, baskın olmayan koldan havalı manometre kullanılarak ölçüldü. Hastaların KB ölçümü, baskın olmayan kol üst kısmına uygun pozisyonda ve uygun büyüklükte manşon yerleştirilerek, 24 saatlik KB ölçümleri taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz ile yapıldı (IEM Mobil-O-Graph NG). Cihaz 08.02.2022 tarihinde 2022/05 proje numarası ile Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje kurulu tarafınca kabul edilmesi ile temin edildi. Cihaz ayarı KB'yi gündüz 15 dakikada bir, gece ise saat 00:00 ile 08:00 arası 30 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. Cihazın otomatik olarak hava inmesi 3 mmHg/sn hıza ayarlandı. Hastalara günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları ve ölçüm yapıldığı esnada hareketsiz durmaları gerektiği anlatıldı. Ayrıca hastalardan gün içerisindeki olağan dışı durumları gece uyku süresinin ne kadar olduğunu kaydetmeleri ve rutin kullandıkları ilaçları kullanmaya devam etmeleri istendi. Bu manşonla elde edilen ölçümlerin %70'inden fazlası olarak tanımlanan 24 saatlik etkin ambulator KB izlemi, manşon üreticisinin dahili kalite kontrol kriterlerine göre güvenilir olarak değerlendirildi.

Gece, gündüz ve tüm gün olmak üzere ortalama SKB ve ortalama DKB, 24 saatlik ayaktan KB ölçümlerinden cihaz yazılımı ile otomatik olarak hesaplandı. 24 saat ortalama arter basıncı (OAB) değerlerine göre gece KB'nin düşüş yüzdesi " $\text{Gece KB düşüşü (\%)} = (\text{Gündüz KB} - \text{Gece KB}) \times 100 / \text{Gündüz KB}$ " formülü ile hesaplandı. Gece OAB'leri, gündüz OAB'lerine göre %10 ve daha fazla düşüş olanlar dipper, %10'dan daha az düşüş olanlar nondipper kabul edildi (126,127). Hastaların 24 saatlik ortalama KB değerleri, minimum ve maksimum sistolik ve diyastolik KB değerleri, gündüz ve gece ortalama KB değerleri, gündüz ve gece maksimum ve minimum sistolik ve diyastolik KB değerleri, ortalama arter basıncındaki gece düşmelerinin yüzde olarak değeri, 24 saatlik ortalama nabız basıncı değerleri, gece ve gündüz nabız basıncı değerleri alındı.

Çalışmaya katılan gönüllülerde, ateroskleroz değerlendirmesi TUTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda ultrasonografik yöntemle CIMT kalınlığı ölçülerek gerçekleştirildi. Her bir olgunun CIMT ölçümü, Toshiba Aplio 500 marka cihazla B-Mod USG ve dublex doppler incelemeleri 7,5-18 MHz'lik lineer prob ile yapıldı. Bütün USG incelemeleri aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda

gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Tüm CIMT ölçümleri, ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü karotis kommunis arter bifurkasyonunun (ana karotis arter) 1 cm proksimalinden, plak olmayan kısımdan, arka duvardan intimanın lümenle arasındaki hiperekojen yansıma ile media tabakasının derinindeki hiperekojen yansıma arasından yapıldı. Her iki ölçüm sağ ve sol CIMT olarak kaydedildi, ayrıca iki ölçümün ortalaması (O-CIMT) ve daha kalın olan tarafın CIMT değeri maksimum (M-CIMT) değer olarak kayıt edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS PC Ver.22 (IBM© SPSS Inc. USA) software programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme aşamasında, öncelikle parametrik verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi yapılarak araştırıldı ve parametrik veriler normal dağılıyorsa iki farklı grup parametrik verileri arasındaki farklılıklar Bağımsız Student T Testi ile incelendi. Parametrik veriler normal dağılmıyorsa iki farklı grup arasındaki farklılık bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) kullanılarak araştırıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye polikliniklerine Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran, primer hipertansiyon tanılı olup dışlama kriterlerinin dikkate alındığı 60 hasta dahil edildi.

A. D VİTAMİNİ YETERSİZ OLAN İLE D VİTAMİNİ YETERLİ OLAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR, 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ, KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ:

Yaş ortalaması 52 yıl, %63'ü kadın olan çalışma grubu, serum 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini yetersiz (<20 ng/ml) ve D vitamini yeterli ($\geq$ 20 ng/ml) olarak iki gruba ayrıldı (93, 126). Hastaların %67'sinde D vitamin düzeyi yetersiz bulundu. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hasta grupları cinsiyet, yaş, HT süresi, VKİ oranı, bel çevresi, sigara ve alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar, subklinik ateroskleroz, dipper kan basıncı paterni açısından istatistiksel olarak benzerdi. Çalışmaya dahil olan hastaların demografik, klinik verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hastaların demografik, klinik verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	D VİTAMİNİ <20 ng/ml (Ort. ± SS) (n=40)	D VİTAMİNİ ≥20 ng/ml (Ort. ± SS) (n=20)	p=
Kadın, n (%) ^{##}	24 (%60)	14 (%70)	0,636
Erkek, n (%) ^{##}	16 (%40)	6 (%30)	
Yaş (yıl) [#]	50,92 ± 13,33	54,25 ± 7,94	0,309
HT süresi (ay) ^{###}	85,82 ± 123,42	107,85 ± 114,04	0,497
VKİ (kg/m ²) ^{###}	30,40 ± 5,42	28,43 ± 3,15	0,415
Bel çevresi (cm) ^{###}	102,28 ± 11,54	97,95 ± 10,41	0,350
Sigara, n (%) ^{##}	14 (%35)	3 (%15)	0,188
Alkol, n (%) ^{##}	5 (%12,5)	1 (%5)	0,648
ACE-i veya ARB, n (%) ^{##}	31 (%77,5)	16 (%80)	1,000
BB, n (%) ^{##}	12 (%30)	7 (%35)	0,772
KKB, n (%) ^{##}	11 (%27,5)	4 (%20)	0,752
Diüretik, n (%) ^{##}	15 (%37,5)	6 (%30)	0,774
Subklinik ateroskleroz (%) ^{##}	%37,5	%50	0,355
Dipper (%) ^{##}	%50	%45	0,715

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. # Independent t test; ## Ki kare test; ### Mann-Whitney U test.

Ort.: Ortalama; **SS:** Standart sapma; **n:** Örneklem sayısı; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü.

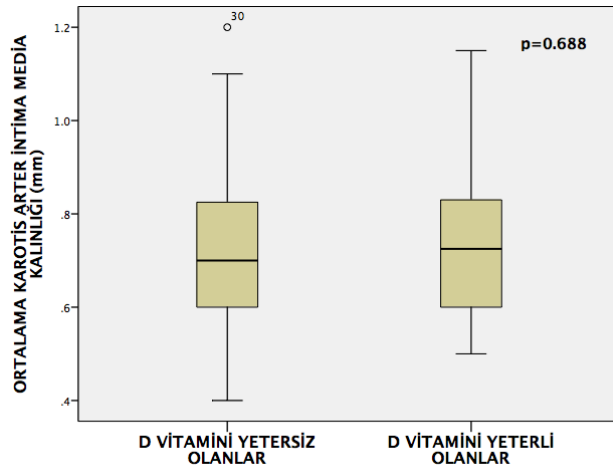
D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hasta gruplarının laboratuvar, karotis intima media kalınlık verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4'te özetlenmiştir. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan grupların lökosit, hemoglobin, trombosit, Na⁺, K⁺, LDL-C, HDL-C, TK, Ca⁺², P, Mg⁺² değerleri açısından istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü. Trigliserid düzeyleri D vitamini yetersiz hasta grubunda 182,104 ± 118,85 mg/dl, yeterli grupta 115,50 ± 49,85 mg/dl idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,015). D vitamin düzeyleri, yetersiz grupta 13,68 ± 4,62 ng/ml, yeterli grupta 27,16 ± 7,06 ng/ml ölçüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001). Sağ ve sol ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanan O-CIMT, D vitamini yetersiz hasta grubunda 0,72 ± 0,18 mm, yeterli grupta 0,74 ± 0,20 mm; M-CIMT D vitamini yetersiz grupta 0,78 ± 0,21 mm, yeterli grupta 0,80 ± 0,23 mm idi ve iki grubun O-CIMT ve M-CIMT değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Şekil 2).

Tablo 4. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hastaların laboratuvar, karotis intima media kalınlık verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	D VİTAMİNİ <20 ng/ml (Ort. ± SS) (n=40)	D VİTAMİNİ ≥20 ng/ml (Ort. ± SS) (n=20)	p=
Lökosit (10 ³ /μl) #	7,10 ± 1,58	6,79 ± 1,96	0,521
Hemoglobin (mg/dl) #	13,88 ± 1,36	13,54 ± 1,16	0,342
Trombosit (10 ³ /μl) ##	273,20 ± 73,28	261,00 ± 77,96	0,380
Na ⁺ (mmol/l) #	140,20 ± 2,30	140,25 ± 1,83	0,933
K ⁺ (mmol/l) #	4,42 ± 0,38	4,49 ± 0,37	0,497
LDL-C (mg/dl) #	132,55 ± 29,27	133,25 ± 41,56	0,940
HDL-C (mg/dl) ##	52,17 ± 19,05	55,00 ± 12,37	0,167
TK (mg/dl) #	207,00 ± 40,58	202,20 ± 46,05	0,682
TG (mg/dl) ##	182,10 ± 118,85	115,50 ± 49,85	0,015
Ca ⁺² (mg/dl) #	9,22 ± 0,35	9,08 ± 0,24	0,111
P (mg/dl) #	3,53 ± 0,51	3,60 ± 0,51	0,605
Mg ⁺² (mg/dl) ##	2,04 ± 0,12	2,01 ± 0,14	0,529
Albümin (g/dl) #	4,51 ± 0,21	4,53 ± 0,25	0,775
D Vitamini (ng/ml) ##	13,68 ± 4,62	27,16 ± 7,06	<0,001
O-CIMT (mm) ##	0,72 ± 0,18	0,74 ± 0,20	0,688
M-CIMT (mm) ##	0,78 ± 0,21	0,80 ± 0,23	0,634

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. # Independent t test; ## Mann-Whitney U test.

Ort.:Ortalama; SS: Standart sapma; n: Örneklem sayısı; Na⁺: Sodyum; K⁺: Potasyum; LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; TK: Total Kolesterol; TG: Trigliserid; Ca⁺²: Kalsiyum; P: Fosfor; Mg⁺²: Magnezyum; O-CIMT: Ortalama karotis intima media kalınlığı; M-CIMT: Maksimum karotis intima media kalınlığı.



Şekil 2. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hasta gruplarının ortalama karotis arter intima media kalınlıklarının (mm) karşılaştırılması

D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hasta gruplarına ait AKBÖ parametreleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 5’te özetlenmiştir. İki grup arasında 24 saat ortalama,

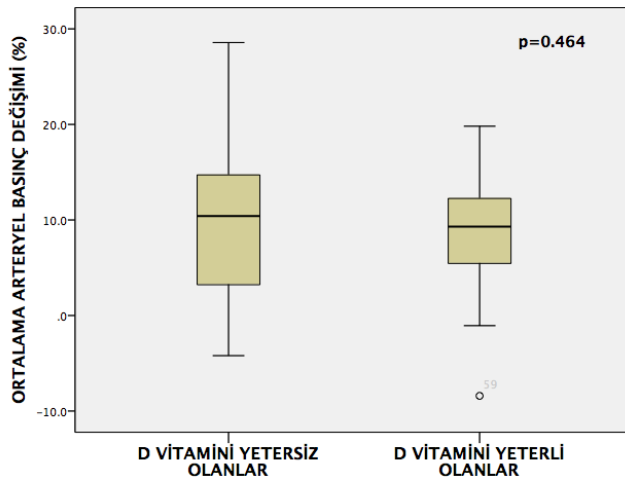
gündüz ortalama, gece ortalama ve yüzde noktural düşüş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. İki grupta tüm gün ortalama arter basıncı değişim yüzdeleri Şekil 3’te verilmiştir.

Tablo 5. D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hastaların 24 saat ambulator kan basıncı ölçüm parametre verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	D VİTAMİNİ <20 ng/ml (Ort. ± SS) (n=40)	D VİTAMİNİ ≥20 ng/ml (Ort. ± SS) n=20)	p=
24 Saat Ort. SKB (mmHg) ##	124,50 ± 14,00	125,95 ± 12,11	0,572
Gündüz Ort. SKB (mmHg) #	126,97 ± 13,80	127,85 ± 12,40	0,812
Gece Ort. SKB (mmHg) #	116,15 ± 15,50	118,40 ± 13,12	0,419
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%) #	8,47 ± 7,28	7,18 ± 7,04	0,518
24 Saat Ort. DKB (mmHg) #	76,97 ± 9,19	79,00 ± 9,24	0,425
Gündüz Ort. DKB (mmHg) #	79,30 ± 9,59	79,70 ± 9,52	0,879
Gece Ort. DKB (mmHg) #	69,95 ± 9,89	72,70 ± 10,78	0,345
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%) #	11,7 ± 9,22	9,65 ± 7,31	0,390
24 Saat Ort. AB (mmHg) #	98,75 ± 10,47	100,45 ± 9,67	0,546
Gündüz Ort. AB (mmHg) #	101,15 ± 10,60	102,25 ± 9,98	0,701
Gece Ort. AB (mmHg) #	91,03 ± 11,44	93,65 ± 11,14	0,402
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. AB (%) #	9,88 ± 7,77	8,36 ± 6,94	0,464
24 Saat Ort. NB (mmHg) ##	47,40 ± 10,35	47,05 ± 8,67	0,897
Gündüz Ort. NB (mmHg) ##	47,65 ± 10,12	47,30 ± 8,76	0,808
Gece Ort. NB (mmHg) ##	46,12 ± 11,36	45,75 ± 9,05	0,748
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%) ##	3,01 ± 9,29	3,09 ± 11,54	1

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. # Independent t test; ## Mann-Whitney U test.

Ort.:Ortalama; SS: Standart sapma; n: Örneklem sayısı; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; AB: Arter basıncı; NB: Nabız basıncı.



Şekil 3. D Vitamini yetersiz olan ile yeterli olan hasta gruplarının ortalama arteriyel basınç değişimlerinin (%) karşılaştırılması

Tüm çalışma grubumuzda, D vitamini düzeyi ile klinik, demografik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri incelendiğinde; D vitamini düzeyi ile cinsiyet, yaş, HT süresi, VKİ oranı, bel çevresi, alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar, AKBÖ parametreleri, lökosit, hemoglobin, trombosit, Na^+ , K^+ , LDL-C, TK, Ca^{+2} , P, Mg^{+2} , albümin, O-CIMT, M-CIMT ve AKBÖ parametre veri değerleri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. D vitamini düzeyi ile HDL-C arasında pozitif ($r=0,303$); sigara kullanımı ($r=-0,272$) ve trigliserid ($r=-0,419$) değeri arasında ise negatif doğrusal ilişki olduğu saptandı (Tablo 6). Tüm çalışma grubumuzda D vitamini ile TG ilişkisi Şekil 4’te, HDL-C ilişkisi Şekil 5’te gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm çalışma grubunda D vitamini ile demografik, klinik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

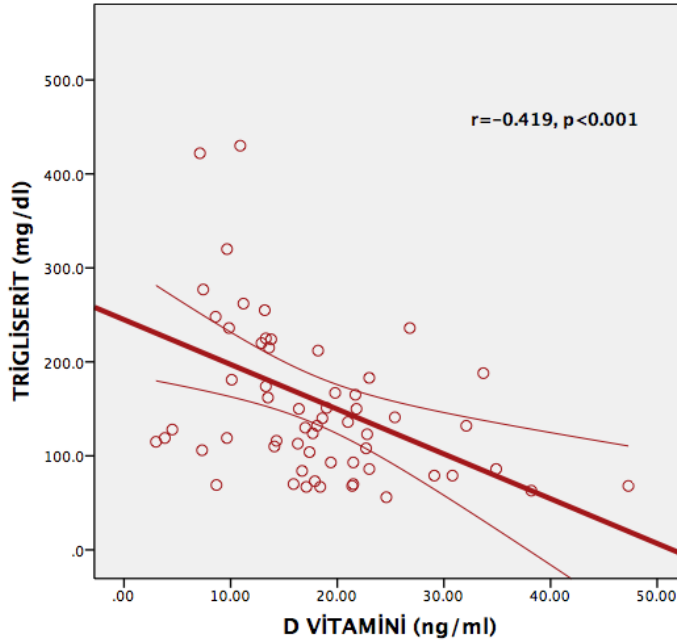
Veri	r=	p=
TG (mg/dl)	-0,419	<0,001**
HDL-C (mg/dl)	0,303	0,019
Sigara	-0,272	0,035
Vücut ağırlığı (kg)	-0,241	0,063
VKİ (kg/m^2)	-0,238	0,067
Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,229	0,078
Yaş (yıl)	0,233	0,073
Bel çevresi (cm)	-0,202	0,121
HT süresi (ay)	0,185	0,158
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,163	0,214
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,161	0,219
Ca^{+2} (mg/dl)	-0,160	0,223
Gündüz Ort. NB (mmHg)	-0,138	0,293
P (mg/dl)	0,136	0,300
Gündüz Ort. DKB (mmHg)	-0,122	0,355
TK (mg/dl)	-0,114	0,385
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%)	-0,111	0,397
BB	0,106	0,422
Gündüz Ort. SKB (mmHg)	-0,104	0,431
24 Saat Ort. NB (mmHg)	-0,098	0,456
Alkol	-0,098	0,457
O-CIMT (mm)	0,087	0,511
24 Saat Ort. SKB (mmHg)	-0,085	0,519
Mg^{+2} (mg/dl)	-0,075	0,571
M-CIMT (mm)	0,070	0,596
K^+ (mmol/l)	0,062	0,640
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,062	0,640
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%)	-0,062	0,638
Gündüz Ort. AB (mmHg)	-0,062	0,637
24 Saat Ort. AB (mmHg)	-0,061	0,644
24 Saat Ort. DKB (mmHg)	-0,053	0,687

Tablo 6. (Devamı) Tüm çalışma grubunda D vitamini ile demografik, klinik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

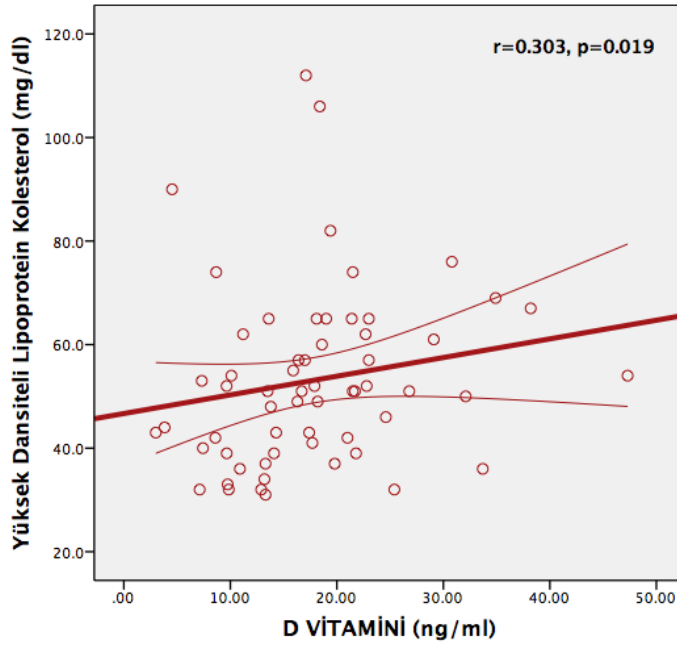
Veri	r=	p=
Cinsiyet	0,050	0,705
LDL-C (mg/dl)	-0,40	0,762
Gece Ort. AB (mmHg)	-0,031	0,815
Gece Ort. DKB (mmHg)	-0,024	0,858
Gece Ort. SKB (mmHg)	-0,023	0,860
Hemoglobin (g/dl)	-0,018	0,891
Diüretik	0,018	0,890
Albumin (g/dl)	0,010	0,940
Na ⁺ (mmol/l)	-0,003	0,981
ACE-i veya ARB	0,002	0,986
Gece Ort. NB (mmHg)	0,001	0,995
KKB	0,000	1
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. AB (%)	-0,070	0,595
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%)	-0,068	0,607

Spearman's rho analizi, r=korelasyon katsayısı, **. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır, *. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır. p değeri<0.05 olan yerlerde korelasyonla ilgili yorum yapmak için r=0.00-0.19 İlişki yok ya da önemsenmeyecek seviyede düşük ilişki; r=0.20-0.39 Zayıf ilişki; r=0.40-0.69 Orta seviyede ilişki; r=0.70-0.89 Kuvvetli ilişki; r=0.90-1.00 Çok kuvvetli ilişki.

Ort: Ortalama; **O-CIMT:** Ortalama karotis intima media kalınlığı; **M-CIMT:** Maksimum karotis intima media kalınlığı; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü; **LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; **TG:** Trigliserid; **TK:** Total kolesterol; **Na⁺:** Sodyum; **K⁺:** Potasyum; **Ca²⁺:** Kalsiyum; **P:** Fosfor; **Mg²⁺:** Magnezyum; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı.



Şekil 4. Tüm hasta grubunda D vitamini (ng/ml) düzeyi ile serum trigliserid (mg/dl) düzeylerinin ilişkisi



Şekil 5. Tüm hasta grubunda D vitamini (ng/ml) düzeyi ile serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dl) düzeylerinin ilişkisi

B. DİPPER HİPERTANSİYON İLE NONDİPPER HİPERTANSİYON GRUPLARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR, 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ, KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ:

Tüm hasta grubunda gerçekleştirilen AKBÖ değerlendirmeleri sonuçlarına göre, gece OAB'leri, gündüz OAB'lerine göre %10 ve daha fazla düşüş olan hastalar dipper, %10'dan daha az düşüş olanlar nondipper kabul edildi (125). Dipper grupta 12'si erkek 17'si kadın 29 hasta, nondipper grupta 10'u erkek 21'i kadın 31 hasta yer almaktaydı ve iki grup cinsiyet, yaş, HT süresi, VKİ oranı, bel çevresi, sigara ve alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Dipper ile nondipper hasta gruplarına ait demografik, klinik veriler ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Dipper ile nondipper hastaların demografik ve antihipertansif ilaç kullanımı verilerinin istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	DHT (Ort. $\pm$ SS) (n=29)	NDHT (Ort. $\pm$ SS) (n=31)	p=
Kadın, n (%) [#]	17 (%58,62)	21 (%67,75)	0,642
Erkek, n (%) [#]	12 (%41,38)	10 (%32,25)	
Yaş (yıl) ^{##}	50,41 $\pm$ 12,56	53,54 $\pm$ 11,12	0,310
HT süresi (ay) ^{###}	98,75 $\pm$ 142,09	87,93 $\pm$ 96,70	0,894
VKİ (kg/m ²) ^{##}	29,49 $\pm$ 4,92	29,98 $\pm$ 4,83	0,717
Bel çevresi (cm) ^{##}	100,17 $\pm$ 12,68	101,45 $\pm$ 9,95	0,664
Sigara, n (%) [#]	10 (%34,5)	7 (%22,6)	0,462
Alkol, n (%) [#]	4 (%13,8)	2 (%6,5)	0,417
ACE-i veya ARB, n (%) [#]	23 (%79,3)	24 (%77,4)	1
BB, n (%) [#]	9 (%31)	10 (%32,3)	1
KKB, n (%) [#]	8 (%22,6)	7 (%27,6)	0,881
Diüretik, n (%) [#]	9 (%31)	12 (%38,7)	0,725

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. # Ki-kare test; ## Independent t test; ### Mann-Whitney U test.

Ort.: Ortalama; **SS:** Standart sapma; **n:** Örneklem sayısı; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü.

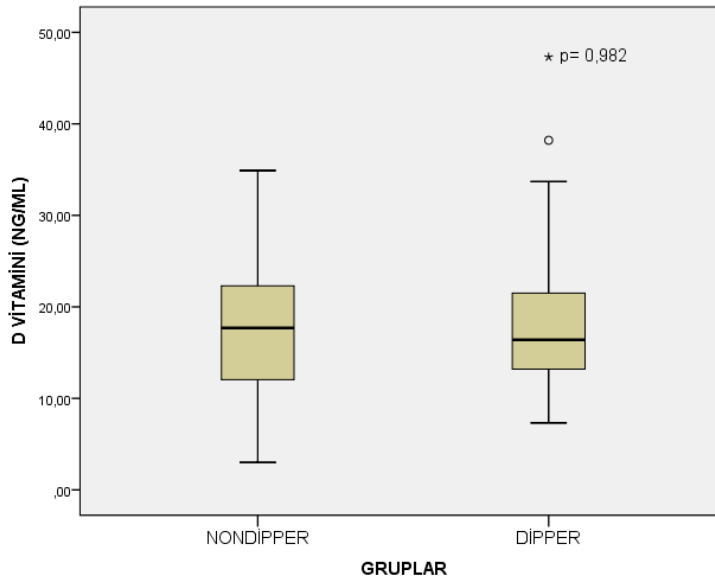
Dipper ile nondipper HT grupları lökosit, hemoglobin, trombosit, Na⁺, K⁺, LDL-C, HDL-C, TK, TG, Ca⁺², P, Mg⁺² ve D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak benzer bulundu. Albümin düzeyleri dipper hasta grubunda 4,58 $\pm$ 0,21 g/dl, nondipper grupta 4,46 $\pm$ 0,21 g/dl idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,032). Sağ ve sol ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanan O-CIMT dipper hasta grubunda 0,73 $\pm$ 0,20 mm, nondipper grupta 0,74 $\pm$ 0,18 mm idi. M-CIMT dipper grupta 0,77 $\pm$ 0,23 mm, nondipper grupta 0,81 $\pm$ 0,21 mm bulundu. Her iki grup arasında O-CIMT ve M-CIMT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8). Dipper ile nondipper HT hasta gruplarının serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırması Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Dipper ile nondipper hastaların laboratuvar ve karotis intima media kalınlık verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

Veri	DHT (Ort. ± SS) (n=29)	NDHT (Ort. ± SS) (n=31)	p=
Lökosit (10 ³ /µl) ^{##}	7,01 ± 1,77	6,98 ± 1,66	0,756
Hemoglobin (g/dl) [#]	13,95 ± 1,21	13,59 ± 1,38	0,287
Trombosit (10 ³ /µl) ^{##}	261,79 ± 76,80	276 ± 73,3	0,307
Na ⁺ (mmol/l) [#]	140,34 ± 2,07	140,09 ± 2,22	0,658
K ⁺ (mmol/l) [#]	4,42 ± 0,44	4,46 ± 0,31	0,704
LDL-C (mg/dl) [#]	126,50 ± 29,6	138,0 ± 36,26	0,163
HDL-C (mg/dl) ^{##}	52,31 ± 13,58	53,80 ± 19,97	0,142
TK (mg/dl) [#]	196,86 ± 37,60	213,0 ± 45,45	0,132
TG (mg/dl) ^{##}	152,31 ± 76,31	167,0 ± 127,93	0,813
Ca ⁺² (mg/dl) [#]	9,14 ± 0,32	9,19 ± 0,32	0,547
P (mg/dl) [#]	3,5 ± 0,57	3,6 ± 0,44	0,447
Mg ⁺² (mg/dl) ^{##}	2,03 ± 0,13	2,03 ± 0,12	0,429
Albümin (g/dl) [#]	4,58 ± 0,21	4,46 ± 0,21	0,032
D Vitamini (ng/ml) ^{##}	18,65 ± 9,59	17,08 ± 7,68	0,982
O-CIMT (mm) ^{##}	0,73 ± 0,21	0,74 ± 0,18	0,882
M-CIMT (mm) ^{##}	0,77 ± 0,23	0,81 ± 0,21	0,467

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. [#] Independent t test; ^{##} Mann-Whitney U test.

Ort.: Ortalama; **n:** Örneklem sayısı; **SS:** Standart sapma; **Na⁺:** Sodyum; **K⁺:** Potasyum; **LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; **TK:** Total Kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Ca⁺²:** Kalsiyum; **P:** Fosfor; **Mg⁺²:** Magnezyum; **O-CIMT:** Ortalama karotis intima media kalınlığı; **M-CIMT:** Maksimum karotis intima media kalınlığı.



Şekil 6. Dipper ile nondipper hastaların serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Dipper ile nondipper HT grupları AKBÖ verileri açısından karşılaştırıldığında, 24 saat ortalama SKB, gündüz ortalama SKB, 24 saat ortalama DKB, gündüz ortalama DKB, 24 saat ortalama arter basıncı, gündüz ortalama arter basıncı, 24 saat ortalama nabız basıncı, gündüz

ortalama nabız basıncı ve gece ortalama nabız basıncı değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulundu.

Dipper ve nondipper hipertansiyon tanımına uygun olacak şekilde, nondipper HT grubunda, gece ortalama SKB ($p= 0,007$), SKB nokturnal düşüş yüzdesi ($p<0,001$), gece ortalama DKB ($p= 0,016$), DKB nokturnal düşüş yüzdesi ($p<0,001$), gece ortalama arter basıncı ($p= 0,006$), ortalama arter basıncı nokturnal düşüş yüzdesi ($p<0,001$) ve ortalama nabız basıncı nokturnal düşüş yüzdesi ($p=0,006$) dipper HT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Dipper ve nondipper HT gruplarının AKBÖ parametreleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Dipper ile nondipper hastaların 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçüm parametre verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	DHT (Ort. $\pm$ SS) (n=29)	NDHT (Ort. $\pm$ SS) (n=31)	p
24 Saat Ort. SKB (mmHg) ^{##}	125,58 $\pm$ 13,72	124,41 $\pm$ 13,12	0,738
Gündüz Ort. SKB (mmHg) ^{##}	129,55 $\pm$ 13,90	125,12 $\pm$ 12,50	0,222
Gece Ort. SKB (mmHg) ^{##}	111,96 $\pm$ 12,35	121,51 $\pm$ 15,46	0,007
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%) [#]	13,57 $\pm$ 4,05	2,86 $\pm$ 5,33	<0,001
24 Saat Ort. DKB (mmHg) [#]	78,41 $\pm$ 9,50	76,93 $\pm$ 8,96	0,538
Gündüz Ort. DKB (mmHg) [#]	81,8 $\pm$ 9,46	77,19 $\pm$ 9,10	0,058
Gece Ort. DKB (mmHg) [#]	67,62 $\pm$ 9,92	73,90 $\pm$ 9,62	0,016
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%) ^{##}	17,53 $\pm$ 6,32	4,91 $\pm$ 5,42	<0,001
24 Saat Ort. AB (mmHg) [#]	100,03 $\pm$ 10,80	98,65 $\pm$ 9,65	0,601
Gündüz Ort. AB (mmHg) [#]	103,72 $\pm$ 10,91	99,45 $\pm$ 9,46	0,110
Gece Ort. AB (mmHg) [#]	87,79 $\pm$ 10,5	95,74 $\pm$ 10,84	0,006
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. AB (%) ^{##}	15,37 $\pm$ 4,28	3,76 $\pm$ 5,08	<0,001
24 Saat Ort. NB (mmHg) ^{##}	47,13 $\pm$ 8,32	47,41 $\pm$ 11,06	0,813
Gündüz Ort. NB (mmHg) ^{##}	47,79 $\pm$ 8,76	47,25 $\pm$ 10,48	0,646
Gece Ort. NB (mmHg) ^{##}	44,27 $\pm$ 6,94	47,61 $\pm$ 13,01	0,321
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%) [#]	6,62 $\pm$ 8,75	-3,160 $\pm$ 10,05	0,006

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı. [#] Independent t test; ^{##} Mann-Whitney U test.

Ort.: Ortalama; **n:** Örneklem sayısı; **SS:** Standart sapma; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı.

Tüm çalışma grubunda, dipper ve nondipper durum tanımı için çalışmamızda temel alınan ortalama arter basıncındaki nokturnal değişim düzeyi ile demografik, klinik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri incelendiğinde; ortalama AB değişim düzeyi ile cinsiyet, HT süresi, VKİ oranı, bel çevresi, sigara ve alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar, lökosit, hemoglobin, trombosit, Na^+ , K^+ , LDL-C, HDL-C, TK, Ca^{+2} , P, Mg^{+2} , albümin, D vitamini, O-CIMT ve M-CIMT değeri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Ortalama arter basıncındaki

noktöurnal değişim düzeyi ile hasta yaşı arasında negatif doğrusal ($r=-0,275$) bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 10). Tüm çalışma grubumuzda ortalama arter basıncındaki noktöurnal değişim düzeyi ile yaş ilişkisi Şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Tüm çalışma grubunda ortalama arter basıncındaki noktöurnal değişim düzeyi ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

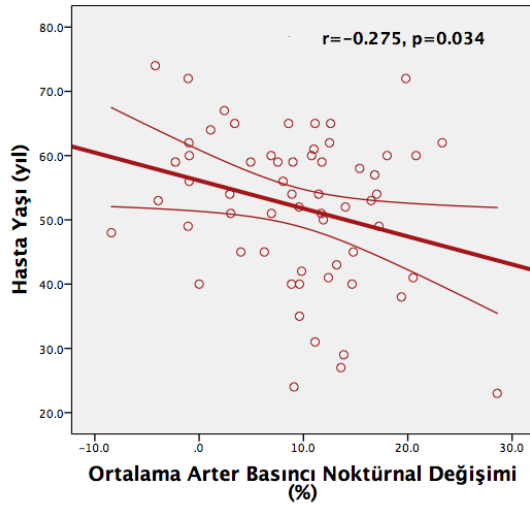
Veri	r=	p=
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%) ^p	0,970	<0,001
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%) ^p	0,954	<0,001
Gece Ort. AB (mmHg) ^p	-0,570	<0,001
Gece Ort. SKB (mmHg) ^s	-0,495	<0,001
Gece Ort. DKB (mmHg) ^p	-0,478	<0,001
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%) ^p	0,477	<0,001
Yaş (yıl) ^p	-0,275	0,034
Gündüz Ort. DKB (mmHg) ^p	0,253	0,052
Albumin (g/dl) ^s	0,239	0,066
Gece Ort. NB (mmHg) ^s	-0,217	0,096
TK (mg/dl) ^p	-0,182	0,165
Cinsiyet ^s	-0,173	0,187
Sigara ^s	0,162	0,215
Na ⁺ (mmol/l) ^p	-0,150	0,252
Gündüz Ort. SKB (mmHg) ^s	0,137	0,295
Nötrofil (10 ³ /µl) ^s	0,133	0,311
Hemoglobin (g/dl) ^p	0,132	0,315
Gündüz Ort. AB (mmHg) ^p	0,131	0,317
K ⁺ (mmol/l) ^p	-0,124	0,343
LDL-C (mg/dl) ^p	-0,113	0,395
M-CIMT (mm) ^s	-0,101	0,443
Lökosit (10 ³ /µl) ^p	0,091	0,488
KKB ^s	0,090	0,494
HT süresi (ay) ^p	-0,084	0,523
Ca ⁺² (mg/dl) ^p	-0,083	0,529
24 Saat Ort. SKB (mmHg) ^p	-0,083	0,527
ACE-i veya ARB ^s	0,082	0,535
Alkol ^s	0,075	0,567
TG (mg/dl) ^s	0,073	0,581
HDL-C (mg/dl) ^s	-0,073	0,578
Mg ⁺² (mg/dl) ^s	0,070	0,594
D Vitamini (ng/ml) ^s	-0,070	0,596
Trombosit (10 ³ /µl) ^s	-0,066	0,619
Bel çevresi (cm) ^s	-0,063	0,630
O-CIMT (mm) ^s	-0,048	0,714
Diüretik ^s	-0,047	0,719
24 Saat Ort. AB (mmHg) ^p	-0,042	0,750
BB ^s	-0,041	0,754
P (mg/dl) ^p	-0,033	0,804

Tablo 10. (Devamı) Tüm çalışma grubunda ortalama arter basıncındaki noktöurnal değişim düzeyi ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

Veri	r=	p=
Vücut ağırlığı (kg) ^p	0,029	0,826
VKİ (kg/m ²) ^s	0,027	0,839
24 Saat Ort. NB (mmHg) ^p	-0,025	0,852
Gündüz Ort. NB (mmHg) ^s	0,020	0,878
24 Saat Ort. DKB (mmHg) ^p	0,018	0,894
Lenfosit (10 ³ /μl) ^p	0,003	0,982

p: Pearson Korelasyon Testi; **s:** Spearman's rho Korelasyon Analizi **r=korelasyon katsayısı,**.** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır, *. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır. **p** değeri<0.05 olan yerlerde korelasyonla ilgili yorum yapmak için **r=0.00-0.19** İlişki yok ya da önemsenmeyecek seviyede düşük ilişki; **r=0.20-0.39** Zayıf ilişki; **r=0.40-0.69** Orta seviyede ilişki; **r=0.70-0.89** Kuvvetli ilişki; **r=0.90-1.00** Çok kuvvetli ilişki

Ort: Ortalama; **O-CIMT:** Ortalama karotis arter intima media kalınlığı; **M-CIMT:** Maksimum karotis intima media kalınlığı; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü; **LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; **TG:** Trigliserid; **TK:** Total kolesterol; **Na⁺:** Sodyum; **K⁺:** Potasyum; **Ca⁺²:** Kalsiyum; **P:** Fosfor; **Mg⁺²:** Magnezyum; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı.



Şekil 7. Tüm çalışma grubumuzda ortalama arter basıncındaki noktöurnal değişim düzeyi ile yaş ilişkisi

C. SUBKLİNİK ATEROSKLEROZU OLMAYAN İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZU OLAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUAR, 24 SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ, KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VERİLERİ VE İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRMELERİ:

Tüm çalışma grubunda gerçekleştirilen karotis arter intima media ölçüm verilerine göre, subklinik aterosklerozu olmayan ile olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında cinsiyet, bel çevresi, sigara ve alkol kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı, lökosit, hemoglobin, trombosit, Na⁺, K⁺, LDL-C, HDL-C, TK, TG, Ca⁺², P, Mg⁺², albümin ve

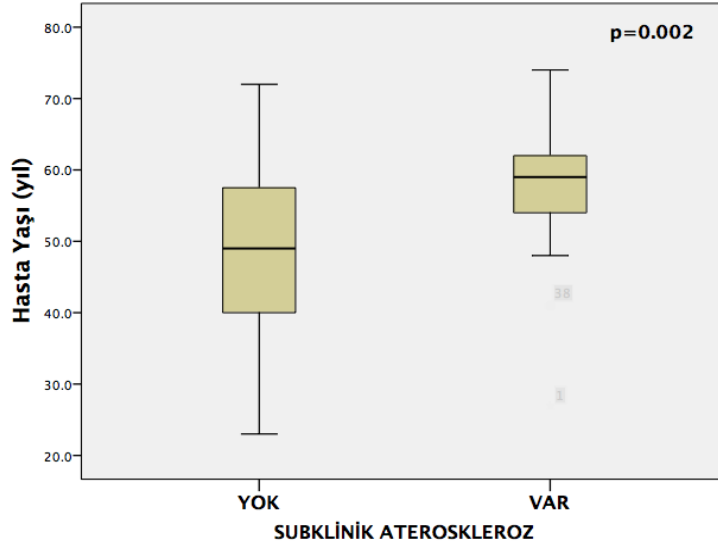
D vitamin düzeyleri açısından iki grubun istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü. Subklinik ateroskleroza olan grupta yaş ortalaması, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$). İstatistiksel anlamlılık sınırında olmakla birlikte, bilinen hipertansiyon süresi açısından iki grup arasında fark tespit edildi (Tablo 11). Subklinik ateroskleroz olmayan ile subklinik ateroskleroza olanların yaşlarının karşılaştırılması Şekil 8’de, hipertansiyon sürelerinin karşılaştırılması ise Şekil 9’da gösterilmiştir.

Tablo 11. Subklinik ateroskleroza olmayan (O-CIMT <0,750 mm) ile olan (O-CIMT ≥0,750 mm) hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

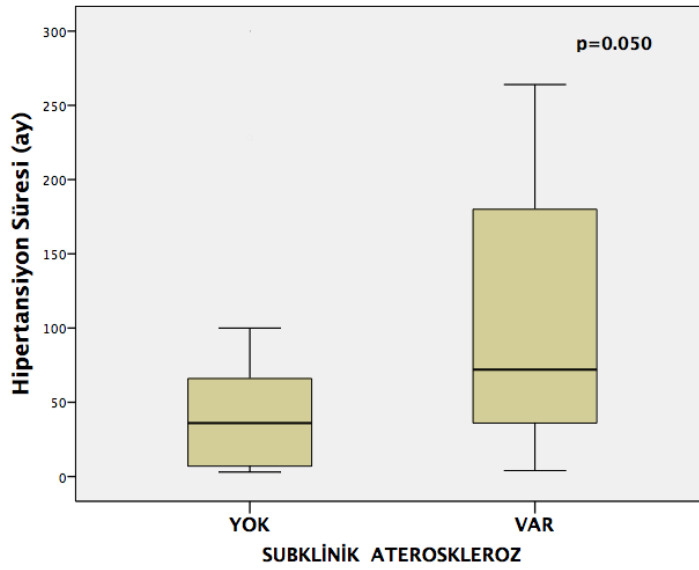
Veri	Subklinik Ateroskleroz Yok CIMT <0.750 mm (Ort. ± SS) (n=35)	Subklinik Ateroskleroz Var CIMT ≥0.750 mm (Ort. ± SS) (n=25)	P
Kadın, n (%) ^{###}	24 (%68,6)	14 (%56)	0,469
Erkek, n (%) ^{###}	11 (%31,4)	11 (%44)	
Yaş ^{##} (yıl)	48,20 ± 11,95	57,40 ± 9,53	0,002
HT süresi (ay) ^{##}	74,42 ± 107,46	119,40 ± 133,14	0,050
VKİ (kg/m ²) ^{##}	30,65 ± 4,98	28,47 ± 4,43	0,051
Bel çevresi (cm)	101,29 ± 12,79	100,20 ± 8,95	0,717
Sigara, n (%) ^{###}	10 (%28,6)	7 (%28)	1
Alkol, n (%) ^{###}	3 (%8,6)	3 (%12)	1
ACE-i veya ARB, n(%) ^{###}	28 (%80)	19 (%76)	0,958
BB, n (%) ^{###}	10 (%28,6)	9 (%36)	0,743
KKB, n (%) ^{###}	10 (%28,6)	5 (%20)	0,650
Diüretik, n (%) ^{###}	13 (%37,1)	8 (%32)	0,891
Lökosit (10 ³ /µl) [#]	7,07 ± 1,39	6,89 ± 2,09	0,688
Hemoglobin (g/dl) [#]	13,63 ± 1,27	13,9 ± 1,34	0,351
Trombosit (10 ³ /µl) ^{##}	269,85 ± 62,44	268,12 ± 90,64	0,397
Na ⁺ (mmol/l) ^{##}	140,31 ± 2,11	140,08 ± 2,21	0,891
K ⁺ (mmol/l) [#]	4,41 ± 0,42	4,48 ± 0,31	0,526
LDL-C (mg/dl) [#]	134,40 ± 32,63	130,52 ± 35,25	0,662
HDL-C (mg/dl) ^{##}	54,08 ± 17,22	51,76 ± 17,07	0,589
TK (mg/dl) [#]	205,88 ± 41,26	204,72 ± 44,59	0,917
TG (mg/dl) [#]	157,11 ± 80,93	163,80 ± 134,46	0,549
Ca ⁺² (mg/dl) [#]	9,21 ± 0,32	9,12 ± 0,32	0,295
P (mg/dl) [#]	3,55 ± 0,45	3,55 ± 0,58	0,959
Mg ⁺² (mg/dl) ^{##}	2,03 ± 0,10	2,03 ± 0,16	0,920
Albümün (mg/dl) [#]	4,52 ± 0,22	4,52 ± 0,22	0,922
D vitamini (ng/ml) ^{##}	16,21 ± 7,56	20,12 ± 9,61	0,170
O-CIMT (mm) ^{##}	0,60 ± 0,08	0,90 ± 0,15	<0,01
M-CIMT (mm) ^{##}	0,65 ± 0,10	0,98 ± 0,19	<0,01

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. [#] Independent t test; ^{##} Mann-Whitney U test; ^{###} Ki kare test.

Ort.: Ortalama; **n:** Örneklem sayısı; **SS:** Standart sapma; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü; **Na⁺:** Sodyum; **K⁺:** Potasyum; **LDL-C:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TK:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Ca⁺²:** Kalsiyum; **P:** Fosfor; **Mg⁺²:** Magnezyum; **O-CIMT:** Ortalama karotis arter intima media kalınlığı; **M-CIMT:** Maksimum karotis arter intima media kalınlığı.



Şekil 8. Subklinik aterosklerozu olmayan (O-CIMT <0,750 mm) ile olanların (O-CIMT ≥0,750 mm) yaşlarının (yıl) karşılaştırılması



Şekil 9. Subklinik aterosklerozu olmayan (O-CIMT <0,750 mm) ile olanların (O-CIMT ≥0,750 mm) bilinen hipertansiyon sürelerinin (ay) karşılaştırılması

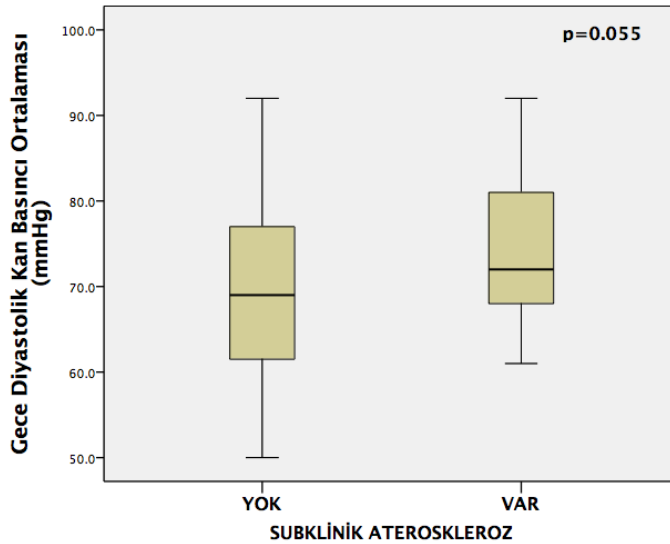
Tüm çalışma grubunda subklinik aterosklerozu olmayan ve olanlar AKBÖ parametre verileri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmakla birlikte, gece ortalama DKB, subklinik aterosklerozu olanlarda daha yüksek bulundu ($p=0,055$). İki grup arasında diğer AKBÖ parametre verileri istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 12). İki grupta gece ortalama DKB karşılaştırması Şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 12. Subklinik aterosklerozu olmayan ile olan hastaların 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçüm parametre verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Veri	Subklinik Ateroskleroz Yok CIMT <0.750 mm (Ort. ± SS) (n=35)	Subklinik Ateroskleroz Var CIMT ≥0.750 mm (Ort. ± SS) (n=25)	p=
24 Saat Ort. SKB (mmHg) [#]	122,94 ± 11,31	127,84 ± 15,48	0,162
Gündüz Ort. SKB (mmHg) ^{##}	125,51 ± 11,59	129,72 ± 15,22	0,413
Gece Ort. SKB (mmHg) ^{##}	114,88 ± 11,17	119,72 ± 18,51	0,397
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%) [#]	8,21 ± 6,84	7,80 ± 7,74	0,830
24 Saat Ort. DKB (mmHg) [#]	75,80 ± 9,89	80,24 ± 7,52	0,064
Gündüz Ort. DKB (mmHg) [#]	78,14 ± 10,31	81,24 ± 8,06	0,216
Gece Ort. DKB (mmHg) [#]	68,74 ± 10,35	73,84 ± 9,37	0,055
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%) [#]	11,90 ± 9,08	9,77 ± 7,95	0,351
24 Saat Ort. AB (mmHg) [#]	97,37 ± 10,17	102,04 ± 9,71	0,079
Gündüz Ort. AB (mmHg) [#]	99,86 ± 10,48	103,84 ± 9,84	0,142
Gece Ort. AB (mmHg) [#]	89,83 ± 10,30	94,80 ± 12,22	0,094
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. AB (%) [#]	9,84 ± 7,41	8,72 ± 7,69	0,351
24 Saat Ort. NB (mmHg) ^{##}	47,17 ± 5,98	47,44 ± 13,53	0,254
Gündüz Ort. NB (mmHg) ^{##}	47,28 ± 6,35	47,84 ± 13,03	0,322
Gece Ort. NB (mmHg) ^{##}	46,14 ± 6,08	45,80 ± 14,91	0,177
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%) [#]	1,88 ± 9,69	4,64 ± 10,39	0,296

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. [#] Independent t test; ^{##} Mann-Whitney U test.

Ort.: Ortalama; n: Örneklem sayısı; SS: Standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; AB: Arter basıncı; NB: Nabız basıncı.



Şekil 10. Subklinik aterosklerozu olmayan (O-CIMT <0,750 mm) ile olanların (O-CIMT ≥0,750 mm) gece diyastolik kan basıncı ortalamalarının (mmHg) karşılaştırılması

Tüm çalışma grubunda O-CIMT ile klinik, demografik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri incelendiğinde; O-CIMT ile cinsiyet, HT süresi, VKİ oranı, bel çevresi, sigara ve alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar, lökosit, hemoglobin, trombosit, Na^+ , K^+ , LDL-C, HDL-C, TG, TK, Ca^{+2} , P, Mg^{+2} , albümin, D vitamini, O-CIMT ve M-CIMT değeri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. O-CIMT ile yaş arasında pozitif doğrusal ($r=0,399$) bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 13). Tüm çalışma grubumuzda O-CIMT ile yaş ilişkisi Şekil 11’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tüm çalışma grubunda ortalama karotis intima media kalınlığı ile klinik, demografik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

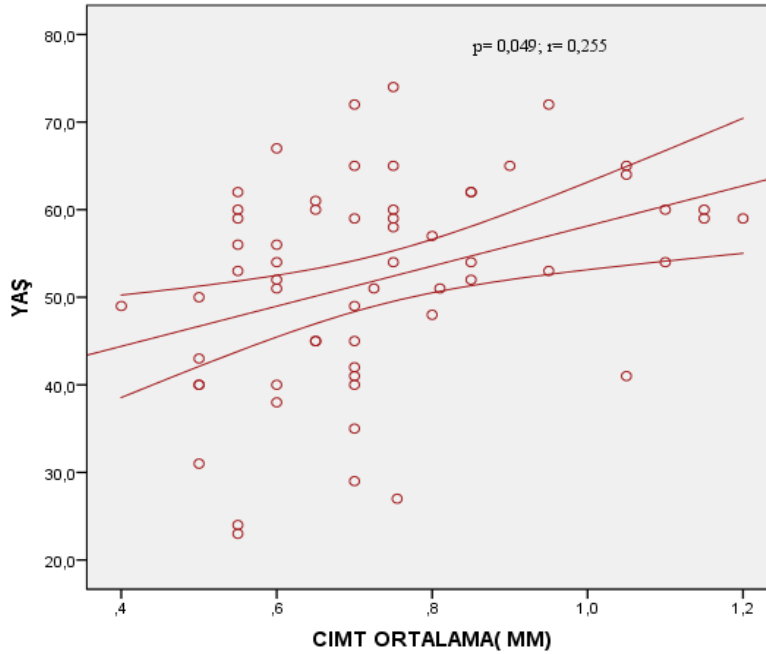
Veri	r=	p=
M-CIMT (mm)	0,974	<0,001**
Yaş (yıl)	0,399	<0,001**
Gece Ort. DKB (mmHg)	0,203	0,120
HT süresi (ay)	0,198	0,130
24 Saat DKB Ort. (mmHg)	0,195	0,136
Gece Ort. NB (mmHg)	-0,190	0,145
24 Saat Ort. AB (mmHg)	0,185	0,156
Gece Ort. AB (mmHg)	0,172	0,189
Gündüz Ort. AB (mmHg)	0,171	0,192
24 Saat Ort. NB (mmHg)	-0,143	0,277
Hemoglobin (g/dl)	0,140	0,287
24 Saat Ort. SKB (mmHg)	0,133	0,312
Gündüz Ort. DKB (mmHg)	0,131	0,319
Mg^{+2} (mg/dl)	-0,123	0,349
Gündüz Ort. Nabız Basıncı	-0,121	0,358
VKİ (kg/m^2)	-0,117	0,374
Cinsiyet	-0,114	0,384
Sigara	-0,112	0,396
Alkol	0,105	0,426
Gece Ort. SKB (mmHg)	0,105	0,424
Ca^{+2} (mg/dl)	-0,104	0,430
TK (mg/dl)	0,100	0,449
Yüzde Nokturnal Düşüş DKB (%)	-0,100	0,449
BB	0,095	0,472
Gündüz Ort. SKB (mmHg)	0,094	0,476
D Vitamini (ng/ml/)	0,087	0,511
K^+ (mmol/l)	0,082	0,533
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,075	0,567
KKB	-0,065	0,623
Vücut ağırlığı (kg)	-0,059	0,652
HDL-C (mg/dl)	-0,056	0,670
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	-0,054	0,680
Albumin (g/dl)	0,046	0,729

Tablo 13. (Devamı) Tüm çalışma grubunda ortalama karotis intima media kalınlığı ile klinik, demografik ve laboratuvar verilerin çoklu ilişkileri

Veri	r=	p=
Na ⁺ (mmol/l)	-0,046	0,725
P (mg/dl)	-0,037	0,778
Bel çevresi (cm)	-0,035	0,791
LDL-C (mg/dl)	0,034	0,795
Yüzde Nokturnal Düşüş SKB (%)	0,027	0,836
Trombosit (10 ³ /µl)	0,024	0,853
Diüretik	0,011	0,933
ACE-i veya ARB	-0,008	0,950
TG (mg/dl)	-0,006	0,962
Lenfosit (10 ³ /µl)	-0,010	0,942
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. AB (%)	-0,048	0,714
Yüzde Nokturnal Düşüş Ort. NB (%)	0,198	0,130

Spearman's rho analizi, r=korelasyon katsayısı, **. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır, *. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır. p değeri<0.05 olan yerlerde korelasyonla ilgili yorum yapmak için r=0.00-0.19 İlişki yok ya da önemsenmeyecek seviyede düşük ilişki; r=0.20-0.39 Zayıf ilişki; r=0.40-0.69 Orta seviyede ilişki; r=0.70-0.89 Kuvvetli ilişki; r=0.90-1.00 Çok kuvvetli ilişki

Ort: Ortalama; **M-CIMT:** Maksimum karotis intima media kalınlığı.; **HT:** Hipertansiyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **ACE-i:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü; **BB:** Beta blokör; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **TK:** Total kolesterol; **Na⁺:** Sodyum; **K⁺:** Potasyum; **Ca²⁺:** Kalsiyum; **P:** Fosfor; **Mg²⁺:** Magnezyum; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **AB:** Arter basıncı; **NB:** Nabız basıncı.



Şekil 11. Tüm olgularda O-CIMT (mm) ile yaş (yıl) arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin kemik metabolizması dışındaki fonksiyonlarını ve D vitamini eksikliğinin hastalıklarla olan bağlantısı konusunda önemli kanıtlar ortaya koymuştur. Ayrıca, D vitamini reseptörlerinin kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri dahil birçok hücrede bulunduğunun keşfedilmesinden bu yana, D vitamini ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki bilimsel alanda merak uyandıran bir konu haline gelmiştir.

Primer HT tanılı toplam 60 olgudan oluşan, yaş ortalamaları 52 yıl, %63'ü kadın, %28'i sigara içen hasta grubumuzda, hastaların %67'sinde D vitamini <20 ng/ml bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde, Yılmaz ve Sözel, yaş ortalaması 58 yıl ve %52'si kadın olan, yeni tanı almış toplam 116 hipertansif hastadan oluşan çalışma grubunda, D vitamini <20 ng/ml olanların oranını %62 olarak saptamışlardır (127). Alpdemir ve Alpdemir, 2019 yılında yayınlanan metaanalizde, Türkiye'deki D vitamini eksikliği prevalansının %63 olduğunu bildirmişlerdir (128). Pott-Jr. ve ark., 2020 yılında D vitamini ile metabolik sendrom ilişkisini değerlendirdikleri, olguların yaş ortalaması 68 yıl, %69'u kadın ve 182'sinin hipertansif olduğu çalışmalarında, %33 olguda D vitamin düzeyinin <20 ng/ ml olduğunu bildirmişlerdir (129). Brosolo ve ark., 2022 yılında yaş ortalaması 50, %57'si erkeklerden oluşan 187 primer hipertansif hastada, D vitamini $\leq$ 20 ng/ml olanların oranını %33 bulmuşlardır (130). Cashman ve ark. 2016 yılında, D vitamini eksikliği tanımı için sınır 20 ng/ml olarak kabul edildiğinde, Avrupa'daki D vitamini eksikliği prevalansının %40 olduğunu bildirmişlerdir (131). Çalışmalarda D vitamini eksikliği oranlarının farklı olmasının, D vitamini eksikliği için temel alınan düzeyler, yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, giyim tarzı, güneş ışığına maruz kalma,

sosyoekonomik durum, cilt rengi, ilaç kullanımı, coğrafya, mevsim ve genetik gibi faktörlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ana amacı, 25(OH)D3 vitamini düzeyi ile ambulatuar kan basıncı ölçüm parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir. Çalışmamızda D vitamini yetersiz olan ile yeterli olan gruplar arasında AKBÖ parametreleri (tüm gün, gündüz, gece, gece düşüş yüzdesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gibi, D vitamini ile AKBÖ parametre verileri arasında bir ilişki saptayamadık. Çalışmamıza benzer şekilde, Avunduk ve ark., 2022’de D vitamin düzeyine göre (<10 ng/ml, 10-20 ng/ml, >20 ng/ml) 3 gruba ayırdıkları, renin anjiyotensin sistem blokeri kullanan, 74 hipertansif hastadan oluşan çalışma grubunda, 3 grup arasında ambulatuar kan basıncı parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulmadıklarını; D vitamini düzeyi ile ambulatuar kan basıncı ölçüm parametreleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (132). Witham ve ark. da, 2013 yılında 159 olgudan oluşan çalışma grubunda, 24 saat ambulatuar kan basıncı takibi ve endotelial fonksiyon açısından D vitamini replasmanı alan ve plasebo grupları arasında anlamlı fark saptamamışlardır (133). Arora ve ark., D vitamini düzeyi <25 ng/ml olan ve 6 ay boyunca bir gruba düşük doz diğer gruba yüksek doz D vitamini verilen 534 olgu ile gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmada, D vitamini replasmanının kan basıncını düşürmediğini bildirmişlerdir (134). Levy ve ark., 2022 de tümü antihipertansif tedavi alan ve D vitamini <20 ng/ ml olan 113 hastayı, D vitamini ve plasebo olmak üzere iki gruba ayırarak SKB ve sol ventrikül kütlelerinde değişiklik olup olmadığını inceledikleri çalışmada D vitamini replasmanı alan ile plasebo grupları arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir (135). D vitamininin kan basıncı üzerindeki etkisini araştıran klinik çalışmaları değerlendiren iki meta-analizde, D vitamininin önemli bir etkisini destekleyecek güçlü kanıtlar bulunamamıştır (136,137).

Larsen ve ark., 2012 yılında 112 hipertansif hastayı D vitamini ve plasebo gruplarına ayırarak değerlendirdikleri ambulatuar kan basıncı takibinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadıklarını; ancak D vitamini <32 ng/ml olan olgularda yapılan alt grup analizinde D vitamininin hem SKB hem de DKB’de istatistiksel anlamlılık sınırında kalan bir düşüş saptamışlardır. Ayrıca D vitamininin, applanation tonometre ile değerlendirdikleri santral sistolik kan basıncının üzerinde oldukça anlamlı bir etkisi olduğunu, D vitamininin kan basıncına olan etkisinin bir bölümünden PTH’nın sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (138). McMullan ve ark., 2017’de D vitamini ve plasebo almak üzere 2 gruba ayrılan, D vitamini ≤20 ng/ml, diyabeti olmayan, VKİ ≥25 kg/m² olan 93 hipertansif hastada 8 hafta sonra yaptıkları değerlendirmede, sistemik RAAS aktivitesi ve 24 saat ambulatuar kan basıncı parametrelerinde

D vitamini tedavisiyle istatistiksel anlamlı değişiklik bulamadıklarını; bu bulguların vitamin D'nin KB'yi azaltmak için değiştirilebilir bir hedef olduğu hipoteziyle örtüşmediğini ancak daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (19). Ancak Scragg ve ark., yarısı 18 ay boyunca yüksek doz D vitamini alan 322 olgunun, çalışma başlangıcı ve 18 ay sonraki değerlendirmelerinde, D vitamininin SKB ve DKB üzerinde etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (20).

Öte yandan Brosolo ve ark., 2020 yılında diyabetik olmayan 187 primer hipertansif olguyla gerçekleştirdikleri çalışmada, D vitamini düzeyi ile 3 ölçümün ortalaması ile tespit edilen SKB değerinin arasında negatif bir ilişki saptamışlardır (130). Kuchulakanti ve ark., 2019 yılında yarısı hipertansif grup diğer yarısı kontrol grubu olan, D vitamini ile primer HT arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri 800 olgudan oluşan çalışmalarda, D vitamini <20 ng/ml olan hipertansiflerde hem SKB hem DKB değerlerinin, D vitamini >20 ng/ml olanlardan istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğunu; düşük serum 25(OH)D3'ün hipertansiyon ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (9). Yine Zhao ve ark., optimal kan basıncı-prehipertansiyon-hipertansiyon gruplarına ayırdıkları 7228 olgunun dahil olduğu çalışmada, 25 (OH)D3 ve paratiroid hormon düzeylerinin kan basıncı ve prehipertansiyon veya hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (139). Griffin ve ark., %81'inde D vitamini yetersizliği olan orta yaşıta 559 kadından oluşan çalışma grubunda, 1993 ve 2007 yıllarında değerlendirdikleri kan basıncı parametre verileri doğrultusunda, D vitamini yetersizliğinin artmış sistolik hipertansiyon riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (140).

D vitamini <20 ng/ml ve D vitamini 20-30 ng/ml olan, D vitamini replasmanı yapılan ve toplam 173 primer hipertansif hastadan oluşan çalışma popölasyonunda, Panahi ve ark., D vitamini replasmanının SKB ve OAB'yi düşürdüğünü saptamışlardır (141).

Çeşitli çalışmalarda serum D vitamini ile değerlendirilen ilişkilerdeki tutarsızlıklar, yaş, cinsiyet, etnik özellikler, mevsim, diyet, genel popölasyonda ve çalışma gruplarındaki komorbiditelerin prevalansı gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir. Ayrıca D vitamini ile antihipertansif veya kardiyovasküler ilaçlar arasındaki bilinen veya bilinmeyen etkileşim, kan basıncını düşürme etkilerini maskeleyebilir veya azaltabilir (142).

Çalışmalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anormal aktivasyonunun kan basıncında "nondipper" fenomenine neden olabileceğini ve bunun vasküler endotel hasarını hızlandırabileceğini düşündürmektedir (143,144). "Nondipper" fenomenine katkıda bulunan bir diğer potansiyel faktör, D vitamini eksikliğidir. Vitamin D eksikliği bazı çalışmalarda, yeni teşhis edilen HT (15), NDHT (126) ve dirençli HT (145,146) riski ile ilişkili bulunmuştur.

NDHT ve dirençli HT ise önceki çalışmalarda aterosklerotik süreçlerde hızlanma ve artmış hedef organ hasarı sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (146,147). Bu nedenle hastalarımızı dipper ve nondipper kan basıncı paternlerine göre gruplayarak değerlendirdik.

Ortalama arter basıncının nokturnal düşüş yüzdesine göre, çalışma grubundaki 60 olgunun %52'si nondipper KB paternine sahipti. Çalışmamıza benzer şekilde, Emlek ve ark., 864 hipertansif olgudaki NDHT oranını %57 olarak bildirmişlerdir (148). Ersoylu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 78 hastanın %44'ünün nondipper olduğu bulunmuştur (149). Yılmaz ve Sözel'in, primer hipertansif 116 olgudan oluşan bir çalışmasında, NDHT oranı %63 (127); Gu ve ark.'nın 155 olguyu kapsayan bir çalışmada %62 (125); Zhang ve ark., nın 760 olguluk gruplarında ise bu oran %75 saptanmıştır (126) . Verdecchia ve ark., hipertansif hastalarda NDHT prevalansının %10-40 arasında olduğunu bildirmişlerdir (81).

Çalışmamızda tüm olgular 25(OH)D3 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında NDHT grubunda $17,08 \pm 7,68$ ng/ml, DHT grubunda $18,65 \pm 9,59$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında 25(OH)D3 seviyeleri açısından anlamlı fark görülmedi. Zhang ve ark.'nın 2016 yılında, antihipertansif tedavi alan ve almayan toplam 760 hipertansif hasta ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, tüm çalışma popülasyonu için ortalama 25(OH)D3 konsantrasyonu $12,3 \pm 6,7$ ng/ml olarak hesaplanmış. Dipper hastaların ortalama 25(OH)D3 düzeyi, nondipper hastalardan daha yüksek olmakla birlikte, bu fark çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada, NDHT'nin bağımsız göstergelerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde NDHT bağımlı değişken, cinsiyet, yaş, VKİ, HT öyküsü, 25(OH)D3 düzeyi, sırtüstü ve ayakta RAAS bileşenleri (plazma renin aktivitesi, plazma aldosteron düzeyi, AT-2 düzeyi) bağımsız değişken olarak alınmıştır. 25(OH)D3 düzeyinin NDHT'nin bağımsız göstergesi olmadığı bildirilmiştir (23). Demir ark.'nın 2012 yılında, antihipertansif tedavi alan ve diyabetes mellitusu olmayan 80 hipertansif hasta ile yaptığı bir çalışmada ise, DHT hastaların, NDHT hastalarından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek 25(OH)D3 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, NDHT'nin bağımsız göstergelerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde NDHT bağımlı değişken, cinsiyet, yaş, VKİ, sigara içme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, tiroid stimulan hormon (TSH), paratiroid hormon (PTH) düzeyi ve 25(OH)D3 düzeyi bağımsız değişken olarak alınmıştır. Paratiroid hormon ve 25(OH)D3 düzeylerinin NDHT'nin bağımsız öngördürücüleri olduğu belirtilmiştir (22). Literatürdeki çalışma sonuçlarının farklılıkları, KB'nin birçok faktörden etkilenen karmaşık bir özellik olmasından; AKBÖ metodu ile elde edilen sonuç ve değerlendirmelerin davranışsal (fiziksel aktivite, zihinsel stres ve postür vb.),

çevresel (ortam sıcaklığı, gürültü, yemek zamanları vb.), nöral, endokrin, endotelyal-hemodinamik faktörlerden etkilenmesinden ve genetik farklılıklardan kaynaklanmış olabilir (150).

Çalışmamızda, DHT grubunda serum albümin seviyesi ($4,58 \pm 0,21$ g/dl), NDHT grubuna ($4,46 \pm 0,21$ g/dl) göre istatistiksel olarak yüksekti. Diyabetik olmayan primer HT tanılı 354 olgudan oluşan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde serum albümin düzeyi DHT grubunda, NDHT grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, albümin düzeyleri ile ortalama gece sistolik ve diyastolik KB düşüş yüzdesi arasındaki pozitif korelasyonun yanı sıra, serum albüminindeki azalmanın da SKB de gözlenen daha az nokturnal düşüş yüzdesi için bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır (151). Serum albümin seviyeleri ile gece KB düşüşünün kaybı arasındaki ilişki yaşlı hastalar, hemodiyaliz hastaları ve KBH hastaları ile yapılan çeşitli çalışmalarda da gözlenmiştir (152-154). Gece KB'ndaki düşüş kaybının, vasküler ateroskleroz ve KV olaylar için çok önemli bir risk belirteci ve aşık KVB için bağımsız bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (155, 156). Çalışmamızda ortalama arter basıncı nokturnal düşüş yüzdesi ile hasta yaşı arasında negatif bir korelasyon saptadık ($r=-0,275$; $p=0,034$). Emlek ve ark. tarafından yapılan 368 dipper hipertansif, 496 nondipper hipertansif ve 173 normotansif hastanın yer aldığı çalışmada, hasta yaşının NDHT'li hasta grubunda bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (148). Candan ve ark. tarafından yapılan, yaş ortalamasının 47.6 ± 12.1 olduğu, 104 hipertansif hastadan oluşan çalışmada ise yaş ile AKBÖ parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır (157).

Çalışmamızın bir diğer önemli hedefi, primer HT'si olan olgularda 25(OH)D3 düzeyleri ile erken ateroskleroz göstergesi olarak kullanılan O-CIMT değerleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızda serum D vitamini düzeyleri ile O-CIMT arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatür incelememizde, primer HT'si olan olgularda 25(OH)D3 düzeyi ile O-CIMT ölçümlerinin ilişkisini inceleyen az sayıdaki çalışmada, farklı sonuçlar bildirildiğini saptadık. Çalışmamıza benzer şekilde Blondon ve ark. 2013 yılında, KV hastalık öyküsü olmayan, 2169'u antihipertansif tedavi alan 3251 multi-etnik katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada, bazal 25(OH)D3, PTH ve CIMT değerleri ile aynı parametrelerin ortalama 9,4 yıl sonraki sonuçlarını karşılaştırmıştır. Irk ve etnik kökenden bağımsız olarak, CIMT ile 25(OH)D3 ve PTH arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (177). Deleskog ve ark. 2013 yılında, 5 ülkedeki 7 merkezden 2477 si hipertansif toplam 3430 hastanın bazal, 15. ve 30. aylarda alınan 25(OH)D3 ve CIMT verilerini değerlendirdikleri çalışmada bazal D vitamini ile O-CIMT arasındaki pozitif ilişkiyi sonraki iki değerlendirmede

saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bu sonucun ayrıca, serum 25(OH)D3 konsantrasyonunun, subklinik aterosklerozun şiddetini ve progresyonunu değerlendirmede yararlı bir biyobelirteç olmadığına işaret ettiği sonucuna varmışlardır (119). Choi ve ark., postmenopozal kadınlardan oluşan bir çalışma grubunda CMT ile 25(OH)D3 seviyeleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (158). Carnevale ve ark., nisan-haziran 2012 arasında iç hastalıkları bölümüne başvuran 97 si hipertansif 168 hastanın yer aldığı bir çalışmada, CMT ile 25(OH)D3 seviyeleri arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir (159). Targher ve ark. ise diyabetli hastalarda vitamin D seviyeleri ile communis CMT arasında anlamlı negatif ilişki bulmuşlardır (160). Reis ve ark., random seçilmiş 654 hastadan oluşan çalışma grubunda, 25(OH)D3 düzeyleri ile internal CMT arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (161).

Tüm hasta grubunda O-CMT değerleri ile hasta yaşı arasında pozitif yönde bir korelasyon ilişkisi olduğu görüldü ($r = 0,399$; $p = <0,001$). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde 20 ile 80 yaş arası erişkinlerde (162, 163), orta yaşlı bireylerde (45-64 yaş) (164) ve 65 yaşın üzerindeki bireylerde (165) yapılan çalışmalarda yaş arttıkça O-CMT değerlerinin arttığı gösterilmiştir. Yaş, karotis arter kalınlığı artışı için önemli bir risk faktörü ve belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır. Tanaka ve ark., 18 ile 77 yaşları arasında toplam 129 sağlıklı normotansif, obez olmayan, sigara içmeyen erkek üzerinde yapılan çalışmada CMT' nin yaşla birlikte progresif olarak arttığını göstermişlerdir. CMT'yi, genç erkeklerle karşılaştırıldığında yaşlılarda $\approx\%50$ daha yüksek olarak bulmuşlardır (166). Pall ve ark., 103 hipertansif ve 58 sağlıklı adölesan katılımcıdan oluşan, CMT ve diğer faktörler arasındaki çok değişkenli ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, CMT'nin sadece hipertansif deneklerin yaşı ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkilendirmiş ve normotansif kontrol grubunda araştırılan tüm faktörlerden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (167).

Çalışmamızda D vitamini ile demografik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişki değerlendirmelerinde, tüm hasta grubumuzda, serum 25(OH)D3 seviyesi ile HDL-C arasında pozitif ($r = 0,303$; $p = 0,019$), serum 25(OH)D3 ile TG ($r = -0,419$; $p < 0,001$) ve sigara kullanımı ($r = -0,272$; $p = 0,035$) arasında ise negatif korelasyon ilişkisi olduğu bulundu. Chaudhuri ve ark., $\%55$ 'i erkek, $\%42$ 'si hipertansif, $\%39$ 'u D vitamini yetersiz (<20 ng/ml) asemptomatik 150 olgudan oluşan çalışmalarında, D vitamini düzeyi ile TG arasında negatif, D vitamini düzeyi ile HDL-C arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (168). Pott-Jr. ve ark., 2020 yılında D vitamini ile metabolik sendrom ilişkisini değerlendirdikleri, olguların $\%68$ 'inin hipertansif olduğu çalışmada, TG düzeylerinin D vitamini <20 ng/ml olanlarda, D vitamini ≥ 20 olanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (129). Ancak

çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, D vitamini yetersiz olan olguların vücut ağırlığı, VKI oranı ve bel çevresi ortalamalarının, D vitamini yeterli olanlardan istatistiksel olarak daha büyük olduğu dikkati çekmektedir. Maki ve ark., düşük serum 25(OH)D3 düzeyinin, metabolik sendrom ve özellikle HDL-C konsantrasyonu açısından, olumsuz değerler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra, 25(OH)D3 konsantrasyonundaki her 1 ng/mL'lik artış, serum HDL-C'de 0,52 mg/dL'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin gücü, HDL-C konsantrasyonunun diğer belirleyicileri (bel çevresi, fiziksel aktivite puanı, alkol tüketimi, sigara içme durumu) için düzeltme yapıldığında biraz azalmış olmakla birlikte, yine de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (169). Chiu ve ark., yaptıkları çalışmayla sağlıklı kişilerde serum 25(OH)D3 düzeyleri ile TG ve HDL kolesterol arasında hiçbir ilişki olmadığını bildirmiştir (170). Buna karşılık NHANES III çalışmasında Ford ve ark., hipertrigliseridemili hastalarda 25(OH)D3 ve TG düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulmuştur (171). D vitamininin serum TG düzeylerini, yağ dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini artıran düzenleyici etkisiyle değiştirebileceği düşünülmektedir (172). Kadın Sağlığı Girişimi kapsamında, günde 1 g elemental kalsiyum ve 400 IU D vitamini alan ve plaseboya karşı 5 yıl boyunca takip edilen 1259 postmenopozal kadın alt grubunda, serum lipidlerindeki değişikliğin %5'ten az olduğu ve herhangi bir lipidin ortalama değişikliğinde anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (173). Yetişkinlerde D vitamini seviyeleri, tütün dumanına maruz kalma ve hipertansiyon arasındaki karşılıklı ilişkiler üzerine günümüze kadar yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, yetişkin katılımcıların yer aldığı 2001-2016 NHANES kesitsel çalışmasında, serum D vitamini konsantrasyonu ile tütün dumanına maruz kalma seviyesini gösteren serum kotinin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, serum kotinin düzeyinin, D vitamini konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (174). Mousavi ve ark., tütün dumanının, cilt yaşlanması, diyetle D vitamini alımına olumsuz etki, renal tübüler disfonksiyon ve D vitamini metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik ekspresyonu dahil olmak üzere çeşitli yollarla doğrudan veya dolaylı olarak D vitamini düzeylerini etkilediğini bildirmişlerdir (175). Yang ve ark., 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde sigara içmenin, serum vitamin D düzeyi üzerinde negatif etkili olduğu, yaşlanan toplumda daha da büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturabileceği; sigara içmenin vitamin D yetersizliği üzerindeki kümülatif ve doza bağımlı etkileri ve bunun vitamin D-PTH eksenini ile ilişkisi göz önüne alındığında, sigara kullanımındaki artışın, gelecekte osteoporoz veya diğer kardiyovasküler, pulmoner, infeksiyöz

ve otoimmün hastalıkların halk sağlığı yükünde önemli bir artışa yol açmasının muhtemel olduğu kanaatine varmışlardır (176).

Çalışma sonuçlarımız yorumlanırken bazı kısıtlılıkların göz önüne alınması gerekmektedir. İlk olarak, sadece Trakya Bölgesi'nde yaşayan hastalarda gerçekleştirilmiştir. İkincisi, her ne kadar çalışmamız planlanırken istatistiki güç analizi yapılmış ve olgu sayılarımız buna göre belirlenmiş olsa da, çalışmamıza aldığımız hasta sayısı genel primer hipertansif hasta popülasyonu düşünüldüğünde görece küçüktür, bu durum istatistiki değerlendirmelerimizin sonuçlarını etkilemiş olabilir. Üçüncüsü, hasta grubumuz, aşık KVK, kronik böbrek hastalığı, tip 2 Diabetes Mellitus gibi kronik hastalıkları olmayan hastalardan oluşmaktaydı, bu durum çalışma sonuçlarımız değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, gözlemlerimiz yalnızca kesitsel bir çalışma bağlamında elde edilen veriler olup doğal olarak fiziksel aktivite, iş stresi, hafta sonu etkisi gibi gündüz KB derecesini etkileyen önemli ortak değişkenler değerlendirilmemiştir.

Çalışma sonuçlarımız, çoğunluğu kadınlardan oluşan, yaş ortalamaları 50 yıl civarında olan, diyabetes mellitus ve bilinen kardiyovasküler hastalıkları bulunmayan hastalarımızın yaklaşık yarısının dipper özellikte olduğunu, hastalarımızın D vitamini düzeylerinin 24 saat ambulator kan basıncı ölçüm parametrelerini ve dipper/nondipper olma durumunu etkilemediğini saptadık. Ayrıca, D vitamini düzeyleri ile aterosklerozun erken göstergesi olan karotis arter intima media kalınlığı arasında da bir ilişki olmadığını belirledik. Sonuçlarımız, bizim hasta grubumuzda serum D vitamini düzeyleri ile kan basıncı ve dipper/nondipper hipertansiyonlu olma arasında bir ilişki olmadığını; ayrıca D vitamini düzeyleri ile ateroskleroz arasında bir ilişki bulunmadığını düşündürmekle birlikte bu konuda kesin bir yargıda bulunabilmek için farklı etnik popülasyonlarda ve daha geniş sayılarda olguları içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

SONUÇLAR

Hipertansiyon tüm dünyada en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Hipertansiyon etyopatogenezinde birçok mekanizma rol almaktadır. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin HT patofizyolojisindeki önemi ve D vitamininin renin aktivitesindeki negatif düzenleyici rolü göz önüne alındığında, serum D vitamini düzeylerinin kan basıncı artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm yönteminin geliştirilmesiyle hastalar, gece kan basıncı düşüş yüzdelere göre, dipper ve nondipper olarak tanımlanmış ve nondipper olanlarda KVH ve komplikasyonlarının daha sık olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyona bağlı ölüm ve komplikasyonları azaltmak için birçok çalışma yapılmış ve bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Biz de çalışmamızda, primer hipertansiflerde vitamin D düzeyleri ile KVH riskini gösteren 24 saat ambulatuvar kan basıncı ve karotis intima media ölçümleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçları, daha önce farklı hasta grupları ile yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırdığımızda, farklı sonuçlar elde edildiğini gözlemledik. D vitamini, 24 saat ambulatuvar kan basıncı ve CIMT ölçümleri tekrarlanabilir, non-invaziv ve ucuz yöntemlerdir. Daha büyük ve D vitamini düzeyi, AKBÖ parametreleri ve CIMT ölçümlerini etkileyebilecek risk faktörleri açısından dengeli dağılan hasta gruplarında, daha uzun vadeli takipler ile aralarındaki ilişki incelenebilir. Bu sayede D vitamini düzeyi ile AKBÖ ve CIMT ölçümleri arasındaki ilişkinin ve buna etki eden diğer faktörlerin daha net bir biçimde ortaya konabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte çalışmamızda elde ettiğimiz mevcut sonuçlar:

1. Yaş ortalaması 52 yıl, %63'ü kadın olan çalışma grubu, serum 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini yetersiz (<20 ng/ml) ve D vitamini yeterli (≥ 20 ng/ml) olarak iki gruba ayrılmış olup, hastaların %67'sinde D vitamin düzeyi yetersiz bulundu.
2. D vitamin düzeyleri, yetersiz grupta $13,68 \pm 4,62$ ng/ml, yeterli grupta $27,16 \pm 7,06$ ng/ml ölçüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).
3. Trigliserid düzeyleri D vitamini yetersiz hasta grubunda $182,104 \pm 118,85$ mg/dl, yeterli grupta $115,50 \pm 49,85$ mg/dl idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,015$). D vitamini ile TG arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r = -0,419$; $p < 0,001$).
4. D vitamini düzeyi ile HDL-C arasında pozitif ($p = 0,019$; $r = 0,303$); sigara kullanımı ($p = 0,035$; $r = -0,272$) ve TG ($p = < 0,001$; $r = -0,419$) değerleri arasında ise negatif doğrusal ilişki olduğu saptandı.
5. D vitamini yetersiz ve D vitamini yeterli hasta grupları arasında 24 saat ambulatuar kan basıncı ölçüm parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
6. D vitamini yetersiz olan ile D vitamini yeterli olan gruplar O-CIMT ve M-CIMT değerleri açısından istatistiksel olarak benzer bulundu.
7. Hastaların %52'sinin nondipper, %48'inin dipper KB paternine sahip olduğu bulundu.
8. Albümin düzeyi DHT grubunda ($4,58 \pm 0,21$ g/dl), NDHT grubuna ($4,46 \pm 0,21$ g/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,032$).
9. Ortalama arter basıncındaki noktöurnal değişim düzeyi ile hasta yaşı arasında negatif doğrusal ($r = -0,275$; $p = 0,034$) bir ilişki olduğu saptandı.
10. Ateroskleroz göstergesi olarak O-CIMT ve M-CIMT değerlerinin dipper ve nondipper patern ile ilişkisi değerlendirildiğinde, iki grup arasında O-CIMT ve M-CIMT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Tüm grupta subklinik ateroskleroza olanların oranı %42 olarak saptandı. Subklinik ateroskleroza olan grupta yaş ortalaması ($57,40 \pm 9,53$ yıl), olmayanlara ($48,20 \pm 11,95$ yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,002$).
12. Subklinik ateroskleroza olan grupta hipertansiyon süresi ($119,40 \pm 133,14$ ay); subklinik ateroskleroz olmayan gruba ($74,42 \pm 107,46$ ay) göre, istatistiksel anlamlılık sınırında olmakla birlikte, daha uzundu ($p = 0,050$).

13. Subklinik ateroskleroza olanlarla olmayanlar arasında ambulatuar kan basıncı ölçüm parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
14. Ortalama karotis intima media kalınlık ölçümü ile hasta yaşı arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edildi ($r= 0,399$; $p< 0,001$).



ÖZET

Hipertansiyon, önemli morbi/mortalite oranına sahip küresel bir halk sağlığı sorunudur. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, gündüze kıyasla uyku sırasında % 10'dan fazla azalır. Bu günlük düzen normal kabul edilir ve bu paterne sahip olanlar dipper, olmayanlar nondipper olarak tanımlanır. Nondipperlar, dipperlere göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı riskine sahiptir. Vitamin D'nin, RAAS, oksidatif stres ve endotel üzerindeki etkileri aracılığıyla kan basıncını düşürdüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ateroskleroz öncelikle intimal ve subintimal alanda kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar. Karotis intima media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu aterosklerozun iyi bilinen belirteçleridir.

Çalışmamızın amacı, D vitamininin renin aktivitesindeki düzenleyici rolü ve renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin hipertansiyon patofizyolojisindeki önemi göz önüne alındığında, D vitamini eksikliği ile ambulator kan basıncı ölçüm parametreleri ve ateroskleroz arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Bu nedenle çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye polikliniklerinde Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında esansiyel hipertansiyon ile takipli hasta grubumuzda, serum 25-hidroksivitamin D3 düzeyleri ile 24 saatlik kan basıncı izlemi parametreleri ve ateroskleroz göstergesi olarak karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda serum D vitamini düzeyleri ile 24 saat ambulator kan basıncı ölçüm parametreleri, dipper/nondipper olma durumu ve karotis intima media kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatüre bakıldığında, farklı hasta grupları ile yapılmış çalışmalarla karşılaştırdığımızda, farklı sonuçlar elde edildiğini gözlemledik. Yapılan çalışmalarda tasarım açısından heterojenite varlığı sonuçlardaki farklılıkların nedeni olabilir. Bu nedenle, D vitamini düzeyi ile kan basıncı, nondipper durum

ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, D vitamini, ambulator kan basıncı, dipper, karotis intima media kalınlığı



SUMMARY

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM 25 OH VITAMIN D LEVELS
24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS AND
ATHEROSCLEROSIS IN ADULTS WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION**

Hypertension is a global public health problem with a significant morbidity/mortality ratio. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure decrease by more than 10% during sleep compared to daytime. This daily pattern is considered normal, and those with this pattern are defined as dippers and those without it are defined as nondippers. Nondippers have a higher risk of cardiovascular disease and target organ damage than dippers. Various studies have shown that vitamin D reduces blood pressure through its effects on the RAAS, oxidative stress, and endothelium. Atherosclerosis occurs primarily as intimal and subintimal thickening. Carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction are well-known markers of atherosclerosis.

The aim of our study was to determine whether there is a relationship between vitamin D deficiency and ambulatory blood pressure measurement parameters and atherosclerosis, considering the regulatory role of vitamin D in renin activity and the importance of the renin-angiotensin aldosterone system in the pathophysiology of hypertension. Therefore, in our study, we evaluated the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D3 levels, 24-hour blood pressure monitoring parameters, and carotid intima media thickness as an atherosclerosis indicator in our patient group with essential hypertension followed up in GD outpatient clinics of TUTF Internal Diseases AD, between July 2021 and July 2022.

As a result of statistical analysis, we did not find a significant relationship between serum vitamin D levels and 24-hour ambulatory blood pressure measurement parameters, dipper/nondipper status, and carotid intima media thickness. When we look at the literature, we observed that different results were obtained when we compared studies with different patient groups. The existence of heterogeneity in terms of design in the studies may be the reason for the differences in the results. Therefore, we believe that there is a need for more comprehensive studies investigating the relationship between vitamin D level and blood pressure, nondipper status and atherosclerosis.

Keywords: Hypertension, vitamin D, ambulatory blood pressure, dipper, carotid intima media thickness



KAYNAKLAR

1. Organization WH. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. World Health Organization; 2013.
2. Altan HO, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya AO, Aksu H, et al. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1999;27(3):136-43.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365(9455):217-23.
4. Cornelius DC, Hogg JP, Scott J, Wallace K, Herse F, Moseley J, et al. Administration of interleukin-17 soluble receptor C suppresses TH17 cells, oxidative stress, and hypertension in response to placental ischemia during pregnancy. Hypertension 2013;62(6):1068-73.
5. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. Integr Blood Press Control 2015;8:13-35.
6. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. Int J Mol Sci 2020;21(18).
7. Mehta V, Agarwal S. Does vitamin D deficiency lead to hypertension? Cureus 2017;9(2).
8. Qi D, Nie X-l, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. PLoS One 2017;12(3):e0174298.
9. Kuchulakanti PK, Chaudhuri JR, Annad U, Samala NR, Tallapaneni L, Balaraju B, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with primary hypertension: a study from south India. Hypertens Res 2020;43(5):389-95.

10. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10(8):875-8.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6):793-801.
12. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20(11):2183-9.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. *J Hypertens* 1992;10(7):683-92.
14. O'BRIEN E. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
15. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1063-9.
16. Van Ballegooijen AJ, Gansevoort RT, Lambers-Heerspink HJ, de Zeeuw D, Visser M, Brouwer IA, et al. Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Risk of Developing Hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension* 2015;66(3):563-70.
17. Wang L, Ma J, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM, Sesso HD. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr* 2013;52(7):1771-9.
18. Daly RM, Nowson CA. Long-term effect of calcium-vitamin D(3) fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(8):993-1000.
19. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens* 2017;35(4):822-9.
20. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2014;64(4):725-30.
21. Tomson J, Hin H, Emberson J, Kurien R, Lay M, Cox J, et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Cardiac Function in Older People After 1 Year: BEST-D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D). *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
22. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(1):45-9.

23. Zhang M, Xu X, Liu H, Li H, Zhang J, Gao M. Nocturnal diastolic blood pressure decline is associated with higher 25-hydroxyvitamin D level and standing plasma renin activity in a hypertensive population. *Clin Exp Hypertens* 2017;39(8):685-90.
24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
25. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;102(13):1536-41.
26. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):535-46.
27. Kaplan N. Primary Hypertension Pathogenesis In: *Clinical Hypertension*. Baltimore: Williams and Wilkins Inc; 1998.
28. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322(7291):912-6.
29. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* 2017;389(10064):37-55.
30. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310(9):959-68.
31. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* 2020;(364):1-8.
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):e127-e248.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
34. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükaray Y, Şurdumavcı G, Karaaslan Y, et al. Survey on Prevalence of Cardiac Disease and its Risk Factors in Adults in Turkey: 5. Hypertension and Smoking. *Türk Kardiyol Dern Ars* 1991;19(3):169-77.

35. Rapor, H. Y. F., Yüku, U. H., & Projesi, M. E. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü 2004;719:195-97
36. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
37. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens* 2016;34(6):1208-17.
38. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens* 2010;28(2):240-4.
39. Krishan I. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *J Occup Environ Med* 1977;19(4):293.
40. Kotchen TA. Developing Hypertension Guidelines: An Evolving Process. *Am J Hypertens* 2014;27(6):765-72.
41. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984;144(5):1045-57.
42. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.
43. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ* 2011;343:d5644.
44. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(11):1278-93.
45. Onusko EM. Diagnosing secondary hypertension. *Am Fam Physician* 2003;67(1):67-74.
46. Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesth Criti Care & Pain Med* 2004;4(3):71-5.
47. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology E-Book: Elsevier Health Sciences; 4th ed. Elsevier; 2014; 628-34
48. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Ed 2001;6:1435.
49. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, et al. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *Eur Heart J* 2017;38(29):2300-8.

50. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect* 2004;100:71-101.
51. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e: Mcgraw-hill New York, NY, USA; 2015:1034.
52. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular Mechanisms of Human Hypertension. *Cell* 2001;104(4):545-56.
53. Agarwal A, Williams GH, Fisher NDL. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(3):127-33.
54. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23(2):171-5.
55. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9):2557-64.
56. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(2):101-8.
57. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 1996;14(5):S159-65.
58. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13(S4):99S-105S.
59. Evans RG, Bie P. Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension: time for a neo-Guytonian paradigm or a paradigm shift? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(3):R217-R29.
60. Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation* 2016;133(9):894-906.
61. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380(9841):601-10.
62. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017;464:57-63.
63. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59(3):253-61.
64. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. In: Islam MS, editor. *Hypertension: from basic research to clinical practice*. Cham: Springer International Publishing; 2017 p. 511-40.

65. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996;28(4):652-5.
66. Schmieder RE. End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(49):866-73.
67. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):580-6.
68. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf Br, Group ftLS. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000;35(1):13-8.
69. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *Blood Press*. 2019 Feb;28(1):74]. *Blood Press* 2018;27(6):314-340.
70. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):120-31.
71. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic Assessment of the Role of Blood Pressure in Stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1970;214(2):301-10.
72. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
73. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
74. Keith NM. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332-43.
75. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Hypertension* 2018;71(3):368-74.
76. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9819):905-14.

77. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39(7):1293-302.
78. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73(5):e35-e66.
79. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2006;24:S11-S6.
80. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* 1997;29(1):30-9.
81. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9(8):S42-4.
82. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27(1):130-5.
83. 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.
84. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990;66(5):583-90.
85. Feola M, Boffano GM, Procopio M, Reynaud S, Allemano P, Rizzi G. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. *G Ital Cardiol* 1998;28(1):38-44.
86. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, et al. Cardiac Arrhythmias and Left Ventricular Hypertrophy in Dipper and Nondipper Patients With Essential Hypertension. *Jpn Circ J* 2000;64(7):499-504.
87. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Am Heart Assoc*; 2007. p. 2091-3.
88. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354(22):2368-74.
89. Routledge F, Mc Fetridge-Durdle J. Nondipping Blood Pressure Patterns among Individuals with Essential Hypertension: A Review of the Literature. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007;6(1):9-26.

90. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):373-8.
91. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1689S-96S.
92. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci* 2013;70(4):161-72.
93. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic Mice Overexpressing Human Fibroblast Growth Factor 23 (R176Q) Delineate a Putative Role for Parathyroid Hormone in Renal Phosphate Wasting Disorders. *Endocrinology* 2004;145(11):5269-79.
94. Yavuz D. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, [Internet] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 10/2018.(Erişim tarihi: 10.12.2022) https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1
95. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.
96. Li YC. Vitamin D regulation of the renin–angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-31.
97. 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(7):1911-30.
98. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):455.
99. Han L, Xu X-J, Zhang J-S, Liu H-M. Association between Vitamin D Deficiency and Levels of Renin and Angiotensin in Essential Hypertension. *Int J Clin Pract* 2022;2022:8975396.
100. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does Vitamin D Deficiency Cause Hypertension? Current Evidence from Clinical Studies and Potential Mechanisms. *Int J Endocrinol* 2010;2010:579640.
101. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, Temizhan A, Topaloglu S, Aras D, et al. The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension. *Blood Press Monit* 2015;20(6):330-4.
102. Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD. *Glob Heart* 2016;11(3):295-312. e3.
103. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 1997;65(4):1000-4.

104. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J Hypertens* 2001;19(1):79-88.
105. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens* 2017;23(1):1-4.
106. The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Ann Intern Med* 1998;128(4):262-9.
107. Kotsis VT, Pitiriga VC, Stabouli SV, Papamichael CM, Toumanidis ST, Rokas SG, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions. *Am J Hypertens* 2005;18(5):601-6.
108. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
109. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palù C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106(19):2422-7.
110. Coskun U, Yildiz A, Esen OB, Baskurt M, Cakar MA, Kilickesmez KO, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7(1):1-5.
111. Depairon M, Tutta P, Van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93(6):721-6.
112. Touboul P-J, Grobbee DE, Ruijter Hd. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(2_suppl):18-24.
113. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
114. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-103.

115. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
116. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;228(1):1-11.
117. Farrokhian A, Raygan F, Bahmani F, Talari HR, Esfandiari R, Esmailzadeh A, et al. Long-Term Vitamin D Supplementation Affects Metabolic Status in Vitamin D-Deficient Type 2 Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. *J Nutr* 2017;147(3):384-9.
118. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2017;2(6):608-16.
119. Deleskog A, Piksasova O, Silveira A, Gertow K, Baldassarre D, Veglia F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in subclinical carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(11):2633-8.
120. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013;128(23):2517-31.
121. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN, et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(11):2432-42.
122. Stolarz K, Staessen JA, T O'Brien E. Night-time blood pressure: dipping into the future? *J Hypertens* 2002;20(11):2131-3.
123. Von Känel R, Jain S, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA, Hong S, et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. *J Hypertens* 2004;22(11):2087-93.
124. Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, Yurdakul S, Aytekin S. Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Elasticity in Patients with Nondipper Hypertension. *Echocardiography* 2014;31(5):663-8.
125. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 2012;25(8):869-75.
126. Gu J-W, Liu J-H, Xiao H-N, Yang Y-F, Dong W-J, Zhang Q-B, et al. Relationship between plasma levels of 25-hydroxyvitamin D and arterial stiffness in elderly Chinese with non-dipper hypertension: An observational study. *Medicine* 2020;99(7):e19200.
127. Yılmaz F, Sözel H. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and microalbuminuria in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2021;43(3):217-22.

128. Alpdemir M, Alpdemir MF. Meta Analysis Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* 2019;2(3):118-31.
129. Pott-Junior H, Nascimento CMC, Costa-Guarisco LP, Gomes GAdO, Gramani-Say K, Orlandi FdS, et al. Vitamin D deficient older adults are more prone to have metabolic syndrome, but not to a greater number of metabolic syndrome parameters. *Nutrients* 2020;12(3):748.
130. Brosolo G, Da Porto A, Bulfone L, Scandolin L, Vacca A, Bertin N, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Glycometabolic Changes in Nondiabetic Patients with Arterial Hypertension. *Nutrients* 2022;14(2):311.
131. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033-44.
132. Avunduk S. TH, Büber İ. Renin-anjiotensin sistem blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi. *PamMed J* 2022;15(3): 513-520.
133. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013;173(18):1672-9.
134. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation* 2015;131(3):254-62.
135. Levy PD, Twiner MJ, Brody AM, Dawood R, Reed B, Mango L, et al. Does Vitamin D Provide Added Benefit to Antihypertensive Therapy in Reducing Left Ventricular Hypertrophy Determined by Cardiac Magnetic Resonance? *Am J Hypertens* 2023;36(1):50-62.
136. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14.
137. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948-54.
138. 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(11):1215-22.
139. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28(9):1821-8.
140. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens* 2011;24(3):316-21.

141. Panahi Y, Namazi S, Rostami-Yalmeh J, Sahebi E, Khalili N, Jamialahmadi T, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Regulation of Blood Pressure in Iranian Patients with Essential Hypertension: A Clinical Trial. *Adv Exp Med Biol* 2021;1328:501-11.
142. Zhang D, Cheng C, Wang Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis* 2020;17:E03.
143. Kim S, Kim NH, Kim YK, Yoo JH, Shin SN, Ko JS, et al. The Number of Endothelial Progenitor Cells is Decreased in Patients With Non-Dipper Hypertension. *Korean Circ J* 2012;42(5):329-34.
144. Yang K, Wang Y, Ding Y, Cui H, Zhou D, Chen L, et al. Valsartan chronotherapy reverts the non-dipper pattern and improves blood pressure control through mediation of circadian rhythms of the renin-angiotensin system in spontaneous hypertension rats. *Chronobiol Int* 2019;36(8):1058-71.
145. Alagacone S, Verga E, Verdolini R, Saifullah SM. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):177-80.
146. Belen E, Şahin İ, Güngör B, Ayça B, Avcı İ, Avşar M, et al. Assessment of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients with Resistant Hypertension. *Med Princ Pract* 2016;25(1):25-30.
147. Meric M, Yuksel S, Coksevim M, Gulel O. The Effect of Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio on Dipper and Non-Dipper Blood Pressure Status. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(11).
148. Emlek N, Aydın C. The relationship between nondipper hypertension and triglyceride glucose index. *Blood Press Monit* 2022;27(6):384-90.
149. Ersoylu ZD, Tuğcu A, Yıldırım Türk Ö, Aytekin V, Aytekin S. Dipper ve non-dipper hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmi sıklığının karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2008;36(5):310-7.
150. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2):17-30.
151. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. The relationship between serum albumin levels and 24-h ambulatory blood pressure monitoring recordings in non-diabetic essential hypertensive patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71(5):257-63.
152. Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005;46(3):514-20.
153. Tekçe H, Kürşat S, Bahadır Çolak H, Aktaş G. Effects of nutritional parameters on nocturnal blood pressure in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2013;35(7):946-50.

154. Yasuda G, Shibata K, Hirawa N, Saka S, Iwamoto T. PP120-MON Relationship Between Serum Albumin Levels, As A Biomarker Of Nutritional Status, And Nocturnal Decline Of Blood Pressure In Elderly Patients. *Clin Nutr* 2013(32):S167.
155. Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab* 2008;34(6):560-7.
156. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38(4):852-7.
157. Candan S, Candan OO, Karabag T. The relationship between nocturnal blood pressure drop and body composition indices among hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2020;22(4):616-22.
158. Choi H, Kim S, Rhee Y, Cho M, Lee E, Lim SK. Serum parathyroid hormone is associated with carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Int J Clin Pract* 2008;62(9):1352-7.
159. Carnevale V, Minonne R, De Matthaeis A, Annese MA, Tabacco P, D'Arcangelo P, et al. Carotid intima-media thickness is not associated with vitamin D and PTH levels in patients admitted to an Internal Medicine Department. *Endocrine* 2014;47(3):833-8.
160. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):593-7.
161. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller III ER, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207(2):585-90.
162. Hansen F, Mangell P, Sonesson B, Länne T. Diameter and compliance in the human common carotid artery--variations with age and sex. *Ultrasound Med Biol* 1995;21(1):1-9.
163. Van Merode T, Brands P, Hoeks A, Reneman R. Different effects of ageing on elastic and muscular arterial bifurcations in men. *J Vasc Res* 1996;33(1):47-52.
164. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24(9):1297-304.
165. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, O'Leary DH, Savage PJ, Gardin JM, et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27(11):2012-5.

166. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(1):82-7.
167. Páll D, Settakis G, Katona E, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(3):167-72.
168. Chaudhuri JR, Mridula KR, Anamika A, Boddu DB, Misra PK, Lingaiah A, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin d and dyslipidemia in Indian subjects. *J Lipids* 2013;2013:623420.
169. Maki KC, Rubin MR, Wong LG, McManus JF, Jensen CD, Marshall JW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. *J Clin Lipidol* 2009;3(4):289-96.
170. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-5.
171. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care* 2005;28(5):1228-30.
172. Wang J-H, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoAI, LXR β and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113(3-5):222-6.
173. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Van Horn L, Robinson JG, Liu S, et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):894-9.
174. Wu Z, Wu Y, Rao J, Hu H, Wang C, Wu J, et al. Associations among vitamin D, tobacco smoke, and hypertension: A cross-sectional study of the NHANES 2001-2016. *Hypertens Res* 2022;45(12):1986-96.
175. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int* 2019;122:67-90.
176. Yang L, Zhao H, Liu K, Wang Y, Liu Q, Sun T, et al. Smoking behavior and circulating vitamin D levels in adults: A meta-analysis. *Food Sci Nutr* 2021;9(10):5820-32.
177. Blondon M, Sachs M, Hoofnagle AN, et al. 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(11):2639-2645.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2021/343				
	PROTOKOL ADI	Esansiyel Hipertansiyonu Olan Erişkinlerde, Serum 25 OH D Vitamin Düzeylerinin, 24 Saatlik Kan Basıncı İzlemi Parametreleri ve Aterosklerozla İlişkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Ayten USTUNDAĞ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:16/20 Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ayten USTUNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ezgi BULUT'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Semaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TUTUNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E (H)	H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.