

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

65 YAŞ VE ÜSTÜ YAŞLI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
SANTRAL KAN BASINCI, AUGMENTASYON İNDEKSİ VE
FLOW-MEDIATED DİLATION (FMD) ARASI İLİŞKİ

Dr. Yasemin YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

65 YAŞ VE ÜSTÜ YAŞLI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
SANTRAL KAN BASINCI, AUGMENTASYON İNDEKSİ VE
FLOW-MEDIATED DİLATİON (FMD) ARASI İLİŞKİ

Dr. Yasemin YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa CANKURTARAN

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Cankurtaran'a, tez yazım sürecinde sonsuz desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz'a, tezin istatistik çalışmalarını yapan Sayın Uzm. Dr. Mehmet Emin Kuyumcu'ya ve Geriatri Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Servet Arioğul başta olmak üzere manevi destekleri için tüm geriatri ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Hastaların ekokardiyografilerinin ve akım ilişkili dilatasyonun değerlendirilmesi aşamasında destek veren Sayın Uzm. Dr. Levent Şahiner'e, Sayın Dr. Uğur Canpolat'a, Sayın Dr. Murat Gürses'e teşekkür ederim.

Hastaların santral kan basıncı ve augmentasyon indeksi ölçümü sırasında gerekli ekipmanı sağlayan ve ölçümler sırasında destek olan Sayın Doç. Dr. Ş. Rahmi Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Tolga Yıldırım'a teşekkür ederim.

Çalışmaya hasta alımı aşamasında yardımcı olan geriatri polikliniğinde çalışmış tüm asistan ve intern arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca kıymetli arkadaşlıkları ve büyük manevi destekleri için Dr. Aynur Soyuöz, Dr. Canan Aycan, Dr. Elif Er, Dr. Pamir Çerçi, Dr. Selen Uslu'ya, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan değerli aileme ve her zaman yanımda olan, her konuda sonsuz desteğini hissettiğim sevgili eşim Salim Yaşar'a teşekkür ederim.

ÖZET

Yasar Y, 65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda vitamin D düzeyi ile santral kan basıncı, augmentasyon indeksi ve flow-mediated dilation (fmd) arası ilişki. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Son dönemde yapılan birçok çalışmayla vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisi doğrulanmıştır. Bu ilişkinin değerlendirilmesinde geriatric popülasyonda yapılan çalışmaların sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı, kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiş olan santral kan basıncı (CKB), augmentasyon indeksi (AI) ve akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation[FMD]) ile geriatric popülasyondaki vitamin D ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmaya, Kasım 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Hacettepe Geriatri Polikliniği'ne başvuran, 65 yaş ve üzeri, bilinen kardiyak hastalığı, ileri evre demansı olmayan, vitamin D replasmanı almayan ve çalışmaya katılmak için onay veren 201 hasta alındı. Tüm hastaların kapsamlı geriatric değerlendirilmesi, fizik muayenesi yapıldı, kan örneği alındı, sonrasında CKB, AI ve FMD ölçümü yapıldı. Hastalar vitamin D eksikliği <15 ng/ml, vitamin D yetersizliği 15-29.9 ng/ml ve vitamin D yeterliliği ≥30 ng/ml olacak şekilde 3 grupta değerlendirildi. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, vitamin D yükselirken FMD değerinin olumlu şekilde yükseldiği görüldü (sırasıyla 9.6±4.8, 10.2±5, 19.3±14.2, p=0.005). Gruplar arasında, vitamin D yükselirken santral kan basıncı ve augmentasyon indeksi (75 atım/dakika nabıza göre düzenlenmiş) değerlerinin düşmesi şeklinde bir ilişki mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.36, p=0.65). Ayrıca, vitamin D yükseldikçe, parathormon (p=0.01) ve trigliserid (p=0.006) değerlerinin düştüğü görüldü. Yapılan regresyon analizinde, vitamin D'nin diğer faktörlerden bağımsız olarak FMD'yi etkilediği görüldü. Sonuç olarak, yaşlı bireylerde vitamin D eksikliği, vasküler disfonksiyon ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir. Ancak geriatric popülasyonda vitamin D ve kardiyometabolik risk faktörleri ilişkisinin değerlendirilmesinde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, kardiyovasküler risk, santral kan basıncı, augmentasyon indeksi, flow-mediated dilation

ABSTRACT

Yasar Y, Relationship between vitamin d level and central blood pressure, augmentation index and flow-mediated dilation (fmd) in patients 65 years of age and over. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Ankara, 2013. Recent studies suggest a possible association between vitamin D deficiency and many cardiovascular disorders. The studies evaluating this relationship in geriatric population are not enough. The purpose of this study is evaluating the relationship between vitamin D level and central blood pressure (CBP), augmentation index (AI), and flow-mediated dilation (FMD) which has been shown to be associated with cardiovascular risk, in geriatric population. A total of 201, 65 years and over patients who were referred to the outpatient clinic of Geriatric Medicine at Hacettepe University Hospital, from november 2012 to may 2013 were included in the study. The patients without known cardiac disease, advanced dementia, taking vitamin D supplementation and the patients taken informed consent were included the study. Comprehensive geriatric assessment and physical examination were performed. Blood samples were taken, and then CBP, AI and FMD measured. Patients were evaluated in three groups as vitamin D deficiency <15 ng/ml, vitamin D insufficiency 15-29.9 ng/ml and vitamin D sufficiency ≥ 30 ng/ml. Increasing vitamin D levels were associated positively with increasing FMD (respectively 9.6 ± 4.8 , 10.2 ± 5 , 19.3 ± 14.2 , $p=0.005$). Between groups, while vitamin D increasing, CBP and AI (at 75 beats/min) were decreasing, but there was no significant difference (respectively $p=0.36$, $p=0.65$). As vitamin D increases, parathyroid hormone ($p=0.01$) and triglyceride ($p=0.006$) levels were shown to be decrease. The regression analysis showed that, FMD associated independently with vitamin D. In conclusion, vitamin D deficiency is associated with endothelial dysfunction and cardiovascular risk in the elderly. But, relationship between vitamin D and cardio-metabolic risk factors in geriatric population must be evaluated in larger studies.

Key words: Vitamin D, cardiovascular risk, central blood pressure, augmentation index, flow-mediated dilation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin D	2
2.1.1. Vitamin D'nin Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2. Vitamin D'nin Yapısı	2
2.1.3. Vitamin D'nin Sentezi	3
2.1.4. Vitamin D'nin Metabolizması	5
2.1.5. Vitamin D'nin Fizyolojisi.....	8
2.1.6. Vitamin D'nin Kas-İskelet Sistemine Etkisi	9
2.1.7. Vitamin D'nin Kas-İskelet Sistemi Dışı Etkisi	11
2.1.8. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	13
2.1.9. Vitamin D Eksikliği.....	16
2.1.10. Vitamin D İntoksikasyonu	19
2.2. Santral Kan Basıncı	19
2.2.1. Santral Kan Basıncı Tanımı ve Patofizyolojisi	19
2.2.2. Santral Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Yapılır?	20
2.2.3. Santral Kan Basıncının Klinik Önemi.....	21
2.3. Augmentasyon İndeksi	23
2.3.1. Augmentasyon İndeksinin Tanımı	23

2.3.2. Arteriyel Sertlik (Stiffness) Nedir?.....	23
2.3.3. Arteriyel Sertlik Oluşum Mekanizmaları.....	24
2.3.4. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi.....	25
2.3.5. Arteriyel Sertliğin Klinik Anlamı ve Önemi	26
2.3.6. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-invaziv Yöntemler ..	27
2.4. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation (FMD)).....	30
2.4.1. Endotelin Tanımı ve Fonksiyonu	30
2.4.2. Endotel Disfonksiyonu ve Patofizyolojisi.....	31
2.4.3. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi	32
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	35
3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem	35
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58
EK 1: Hasta Takip Formu	
EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH) ₂ D	Kalsitriol
24,25(OH) ₂ D	24,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)D ₂	Ergokalsiferol
25(OH)D ₃	Kolekalsiferol (Kalsidiol)
7-DHK	7-dehidrokolesterol
Ach	Asetilkolin
ADA	Amerika Diyabet Cemiyeti
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
AGE	İleri glikasyon yıkım ürünleri
AI	Augmentasyon indeksi
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alaninaminotransferaz
CKB	Santral kan basıncı
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
FGF23	Fibroblast büyüme faktörü-23
FMD	Flow-mediated dilation(Akım aracılı dilatasyon)
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GYA	Günlük yaşam aktiviteleri
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
ICAM-2	Hücreler arası adezyon molekülü-2

İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
JNC-7	Birleşik Komite 7. raporu
KAH	Koroner arter hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MMSE	Mini mental durum değerlendirme testi
MNA	Mini Nütrisyonel Değerlendirme
MS	Multiple skleroz
NB	Nabız basıncı
NDH	Nabız dalga hızı
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NO	Nitrik oksit
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PTH	Parathormon
RAA	Renin anjiotensin aldosteron
RANK	Nükleer faktör kappa β 'nin reseptör aktivatörü
SKB	Sistolik kan basıncı
TG	Trigliserid
TGF- β	Transform yapan büyüme faktörü-beta
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
TPR	Total periferik direnç
VCAM-1	Damar hücresi adezyon molekülü-1
VDR	Vitamin D reseptörü
VDYE	Vitamin D yanıt elementleri
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol	3
Şekil 2.2. Ciltte 7-DHK'den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi	4
Şekil 2.3. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidrosillenerek aktif formuna dönüşmesi	6
Şekil 2.4. Vitamin D'nin sentezlenme ve metabolizması ile kalsiyum, fosfor ve kemik üzerine etkileri.....	7
Şekil 2.5. Vitamin D reseptörü (VDR) doku dağılımı.....	9
Şekil 2.6. Vitamin D endokrin sistemiyle, renin-anjiyotensin sistemi arasındaki etkileşim	14
Şekil 3.1. Santral kan basıncı ve AI ölçüm aleti.....	37
Şekil 4.1. Hastaların vitamin D düzeylerine göre dağılımları	42
Şekil 4.2. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı	43
Şekil 4.3. FMD değerlerinin gruplara göre dağılımı	47

TABLULAR

Tablo 2.1. Vitamin D eksikliği nedenleri.....	18
Tablo 2.2. Augmentasyon indeksini etkileyen faktörler.....	30
Tablo 2.3. Flow-mediated dilation ölçümünü etkileyen faktörler	34
Tablo 4.1. Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme sonuçları.....	39
Tablo 4.2. Hastaların ortalama laboratuvar değerleri	40
Tablo 4.3. Vitamin D düzeyi ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri.	41
Tablo 4.4. Santral kan basıncı ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri	41
Tablo 4.5. Augmentasyon indeksi ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri.....	42
Tablo 4.6. Vitamin D gruplarının geriatrik değerlendirme testleri, VKİ ve yaş açısından karşılaştırılmaları	44
Tablo 4.7. Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması .	45
Tablo 4.8. Grupların HT, DM, HL, sigara içme ve örtünme oranları açısından karşılaştırılması	46
Tablo 4.9. Grupların santral kan basıncı, augmentasyon indeks ve FMD açısından karşılaştırılması	46
Tablo 4.10. Akım aracılı dilatasyona göre yapılan regresyon analizi.....	48

1. GİRİŞ

Vitamin D, gerçekte hormon gibi görev yapan, geleneksel olarak kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilgili olan bir grup moleküldür. Kardiyovasküler hastalıklar, çoğu ülkede en yaygın mortalite ve morbidite nedenidir. Elde edilen veriler vitamin D eksikliğinin hipertansiyon, periferik vasküler hastalık, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu ilişkinin değerlendirilmesinde geriatric popülasyonda yapılan çalışmaların sayısı azdır.

Brakiyal arter kan basıncı ölçümü, klinik olarak kan basıncının tespitinde kullanılan majör bir yöntem olmakla birlikte son yıllarda yeni yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin; girişimsel olmayan yöntemlerle santral (aortik) kan basıncı ölçümleri yapılabilmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, santral kan basıncı ölçümünün periferik kan basıncı ölçümüne göre daha hassas bir yöntem olduğu öne sürülmektedir. Santral kan basıncı ve nabız basıncı, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için güçlü belirteçlerdir. Eş zamanlı olarak ölçülebilen radial augmentasyon indeksi (AI), arteriyel dalga yansımalarının dağılımını göstermekte olup, aortik kan basıncı ile direkt korele olduğu tespit edilmiştir ve 'arteriyel stiffness'in yani arteriyel sertliğin göstergesidir. Artmış arteriyel sertlik, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Flow mediated dilation (FMD), aterosklerozun erken bir belirteci olan endotelial disfonksiyonun bir göstergesidir. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Yapılan çalışmalar, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, düşük vitamin D düzeyi ve kardiyak hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin değerlendirilmesinde geriatric popülasyonla yapılan çalışmaların sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı, yaşla değişebileceği bilinen bu parametrelerin, yaşlı popülasyonda vitamin D düzeyi ile ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

2.1.1. Vitamin D'in Tanımı ve Tarihçesi

Vitaminler, vücudun normal metabolizması için esansiyel olan organik bileşiklerdir. Kalori içermezler. Vücutta sentezlenmediklerinden dolayı (Vitamin D harici) dışarıdan besinler yoluyla alınmaları gerekmektedir. Suda eriyen ve yağda eriyen vitaminler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Vitamin D yağda eriyen bir vitamindir.

Vitamin D klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü vitamin D güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca vitamin D'nin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir.

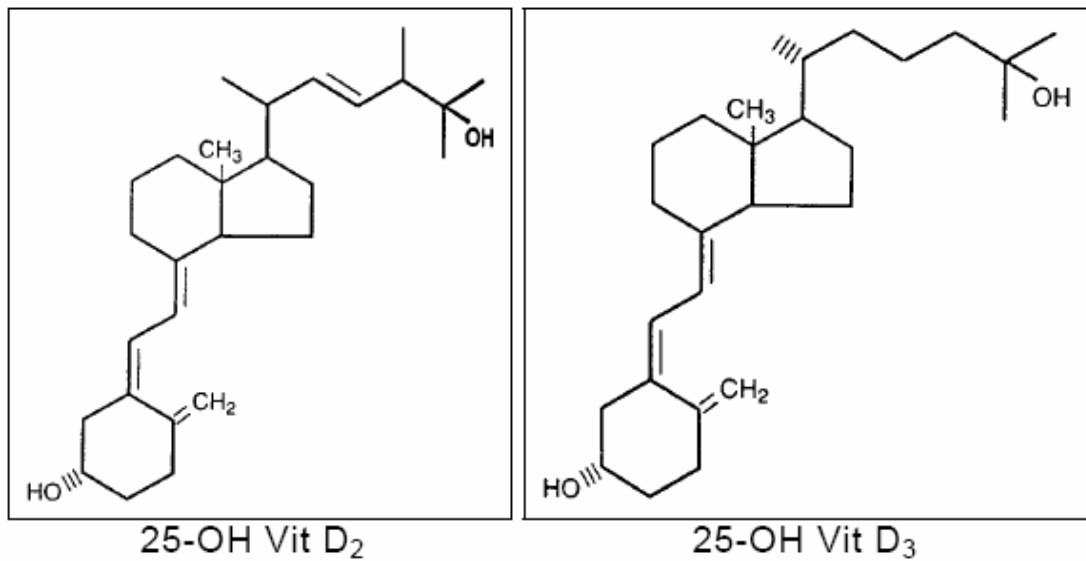
Rikets (Çocuklardaki vitamin D eksikliğine verilen addır), 1600'lü yılların ortalarında Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır, ancak sonrasında nedenini araştırmak için herhangi bir ilerleme kaydedilememiştir [1]. Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden Rikets'in ortaya çıktığını gözlemlemiştir [2]. 1923 'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır [3]. Hess ve arkadaşları ise, sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde Rikets'in önlendiğini görmüşlerdir [4]. 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolun ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolun ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3'e dönüştüğünü saptamışlardır [5].

2.1.2. Vitamin D'nin Yapısı

Vitamin D; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet

ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D2 vitamini; 25(OH)D₂] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7-DHK) türeyen kolekalsiferoldür [D3 vitamini; 25(OH)D₃].

Vitamin D₂ yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24- metil grubunun olması ile D₃ vitamininden ayrılır. D₂ vitamini bitkisel sterollerden oluşmakta ve süt ürünlerinin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır. D₃ vitamini D₂ vitamininden daha aktif olup plazma yarı ömrü daha uzun ve proteine bağlanma kapasitesi daha fazladır. Ayrıca D₃ vitamini sentetik olarak da elde edilebilmektedir [6]. D₂ ve D₃ vitaminleri besinlerin vitamin içeriğinin zenginleştirilmesinde kullanılan aktif vitamin D'nin öncül metabolitleridir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Ergokalsiferol ve kolekalsiferol

2.1.3. Vitamin D'nin Sentezi

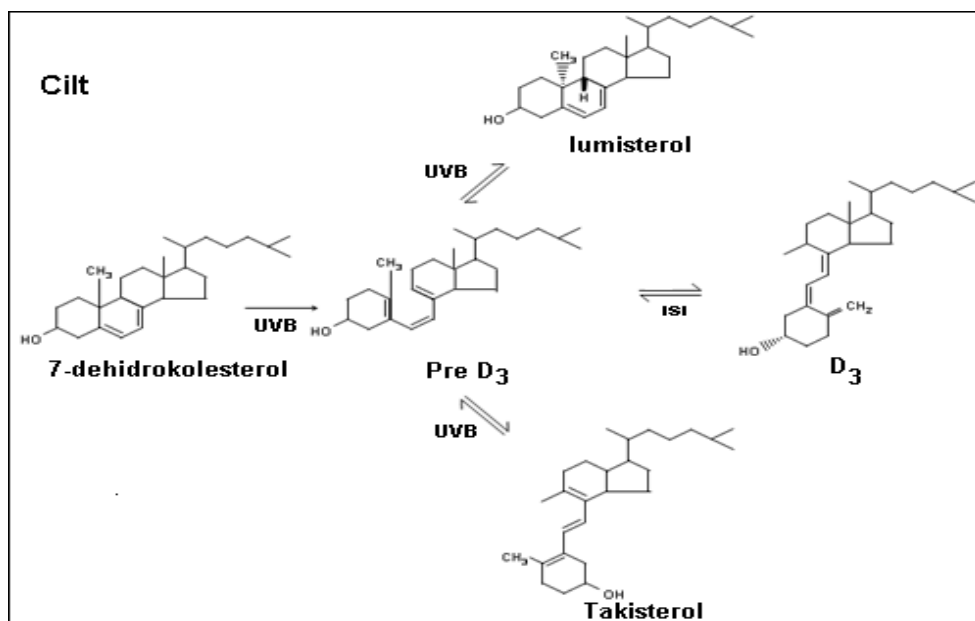
İnsan vücudunda bulunan vitamin D'nin büyük bir kısmı, güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir [7, 8].

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm)

epidermisi geçer ve 7-DHK deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif provitamin D3 (7-DHK) previtamin D3'e dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan previtamin D3, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşür. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Vitamin D3 sentezlendikten sonra bir α -1 globulin olan DBP' ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak dolaşıma geçer [7, 8].

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 ve vitamin D3 inaktif metabolitlere (lumisterol, takisterol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1,2) dönüştüğünden vitamin D intoksikasyonu oluşmamaktadır (Şekil 2.2) [6, 9].

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHK miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte vitamin D yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11:00-15:00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş (yaşla birlikte epidermiste 7-DHK konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır), giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir [10-13].



Şekil 2.2: Ciltte 7-DHK'den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi

2.1.4. Vitamin D'nin Metabolizması

Diyetle bitkisel besinlerden alınan vitamin D2 ve hayvansal besinlerden alınan vitamin D3 miçel yapısına katılarak enterositler tarafından emilir ve şilomikron yapısında paketlenir. Portal ven yoluyla şilomikronlar karaciğere transport edilir. Bu olay, besinsel lipidlerin absorpsiyonunda olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir [14-16].

Herhangi bir malabsorpsiyon sendromunda, çölyak hastalığında, crohn hastalığında, pankreatik yetersizlikte, kistik fibrozis, kolestatik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliği meydana gelebilmektedir [14].

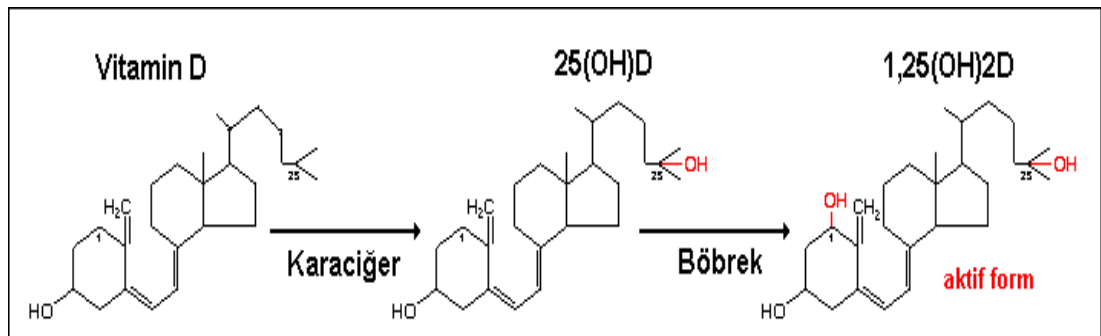
Vitamin D'nin tüm formları serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) veya diğer adı ile transkalsiferine (% 85-88) ve albümine (% 12-15) bağlanmakta ve genel dolaşıma katılarak karaciğere gelmektedir [15, 17, 18]. Gerek deride sentezlenen, gerekse sindirim sisteminden emilen vitamin D'nin karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen vitamin D, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan vitamin D 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. Vitamin D'in karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir [19, 20].

25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serum 25(OH)D düzeyleri hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25-hidroksillenmiş radikalin oranı diyetle vitamin D2 ve vitamin D3'ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D3 miktarına bağlıdır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür [19, 20].

25-hidroksivitamin D2 ve D3 (25OHD), DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelirler. Bu kompleks böbrek tübül hücrelerine reseptör aracılı endositozla alınır [21]. Bu süreçte iki protein rol oynamaktadır: Cubilin ve Megalin [21, 22]. Cubilin ve Megalin proksimal tübül epitelinde bulunan reseptörlerdir. Bu reseptörlerden herhangi birinde eksiklik olduğunda idrarla 25(OH)D atılımı artar, 1-25 dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik patolojileri

oluşur [21-23]. 25(OH)D, proksimal tübül içerisinde DBP'den ayrılıp serbestleşerek, mitokondride 25-hidroksivitamin D-1 α hidroksilaz [1α -OHase; veya CYP27B1) enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)2D] dönüşür (Şekil 2.3). Bu basamak sıkı sıkıya düzenlenmeye tabi olup aktif hormonun üretilmesinde hız sınırlayıcı basamaktır. Bu enzim aynı zamanda osteoklast, cilt, kolon, beyin ve makrofajları içeren çeşitli ekstrarenal yapılarda bulunur [24]. Fizyolojik olarak 25(OH)D hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tübüllerinde olur [19].

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu vitamin D'in biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir [25]. Serum 1,25(OH)2D düzeyi 20-50 pg/ml (50–125 pmol/L)'dir ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir [26, 27].



Şekil 2.3: Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenecek şekilde aktif formuna dönüşmesi

Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile parathormon (PTH) ve kalsitrioldür. Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan fakir beslenme ve hipokalsemi, serum 1,25(OH)2D düzeyini arttırmaktadır. Bu etki için hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH'ya gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme, 1α -hidroksilaz aktivitesini daha zayıf bir şekilde uyarmaktadır [17]. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)2D üretimini arttıran diğer faktörlerdir [19]. Ayrıca Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) de, proksimal tübülde 1α -hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 1,25(OH)2D üretimini inhibe eder [28]. Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi

2.1.5. Vitamin D'nin Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)2D, vitamin D'nin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir [19].

1,25(OH)2D vitamini, DBP'e bağlanarak hedef dokulara taşınır. D vitamini bağlayıcı protein, ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, dolaşımda bulunan vitamin D ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP'nin %5'i vitamin D ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)2D vitamini total miktarının yalnız %1'inin dolaşımda serbest bulunması, vitamin D intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır.

Vitamin D'nin aktif metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörleri, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. Vitamin D reseptörlerinin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD'luk bir proteindir. Vitamin D reseptörleri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır (Şekil 2.5). Vitamin D reseptörleri içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)2D3 üreten yerlerdir [19, 29].



Şekil 2.5: Vitamin D reseptörü (VDR) doku dağılımı

Vitamin D reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks (RXR-VDR), özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere vitamin D yanıt elementleri (VDYE) denir. Vitamin D yanıt elementleri ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretilir.

1,25(OH)₂D'nin hedef dokularda non-nükleer etkileri de olabilir. 1,25(OH)₂D kalsiyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intraselüler kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda 1,25(OH)₂D'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. 1,25(OH)₂D'nin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi, PTH'nin etkisi ile sinerjistikdir [19].

2.1.6. Vitamin D'nin Kas-İskelet Sistemine Etkisi

1,25(OH)₂D'nin temel etkisi kemik mineralizasyonunun oluşması ve devamlılığı için gereken serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenlemektir [16]. Yürütülen çalışmalar vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyon

inhibisyonu ve immün modülasyonunu da içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur [17].

Vitamin D, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için barsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder [19].

Barsaklarda 1,25(OH)2D'nin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır [19, 20]. 1,25(OH)2D duodenumda kalsiyum, ileumda ise fosfat absorpsiyonunu sağlar [30]. Vitamin D yokluğunda ince barsaktan diyetdeki kalsiyumun emilimi % 10-15'dir. Vitamin D yeterli bireylerde ise kalsiyum emilimi ortalama % 30'dur ve bu oran büyüme, laktasyon, gebelik esnasında % 80'e kadar çıkar [31]. Kalsiyum emilimi calbindin-D adı verilen, barsak mukozasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein aracılığıyla olmaktadır [19].

Parathormonun (PTH) etkilerine benzer etkiler gösteren kalsitriol, kemik dokusundan mineral ve matriks mobilizasyonuna yol açmaktadır. İn-vivo çalışmalar, kalsitriol tarafından kemikten kalsiyum mobilizasyonunda PTH'nın gerekliliğini ortaya koymuştur [17].

Kemikte yeniden şekillenmeyi stimüle eden 1,25(OH)2D, osteoblast aracılığı ile osteoklastları aktive ederek kemik dokunun düzenli olarak mineralizasyonunu sağlar. Özellikle çocuklarda kemik yıkımını arttırarak yeni oluşan kemik dokusuna kalsiyum ve fosforun sağlıklı bir şekilde geçişini sağlar. 1,25(OH)2D bu etkiyi barsaktan kalsiyum emilimini arttırarak yaptığı gibi, kemikten de kalsiyum mobilizasyonunu sağlayarak kan kalsiyum düzeyini yükseltmek suretiyle meydana getirir. 1,25(OH)2D'nin kemikten kalsiyumun rezorpsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmektedir [32]. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)2D reseptörü vardır. Hem PTH hem de 1,25(OH)2D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde nükleer faktör kappa β 'nin reseptör aktivatörü (Reseptor Activator of Nuclear Factor Kappa β -RANK) ligandının üretimini uyarır. Nükleer faktör kappa β 'nin reseptör aktivatör ligandı, immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır [19].

Kalsitriol kemik dokusunda kalsiyum bağlayıcı bir protein olan ve 49 amino asitten oluşan osteokalsin isimli proteinin yapımını uyarmaktadır. Osteokalsin hidroksiapatit oluşumunun etkili bir kısıtlayıcısı olduğundan, kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyebilmektedir [17].

Böbreklerde kalsitriol, kalsiyum ve fosforun renal atılımlarını kısıtlayıcı bir etki göstermektedir [17]. 1,25(OH)₂D'nin renal epitelyumdan kalsiyum ve fosfor transportunu nasıl düzenlediği açık değildir.

Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Vitamin D eksikliği kemikte demineralizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformiteler meydana gelir [33]. Erişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve artırır, kırık riskini artırır [34-36]. İskelet kasında vitamin D reseptörleri vardır [33]. Kasta, vitamin D kas fonksiyonu boyunca kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli rol oynar. Yaşlılarda düşük serum vitamin D seviyeleri, farklı çalışmalarda bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, sarkopeni, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir [37].

2.1.7. Vitamin D'nin Kas-İskelet Sistemi Dışı Etkisi

Son epidemiyolojik çalışmalar muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle, düşük vitamin D seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, enfeksiyöz hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir [33-35, 38-40].

Kanser:

1930-1940'larda Amerika ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir [35]. Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur, kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak

açıklanamamakla birlikte hücresel siklusun düzenlenmesi, diferansiyasyonun stimülasyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması, anjiogenezisin inhibisyonu, malign hücrelerin artmış apoptozisi şeklindedir [38].

İmmün sistem ve infeksiyon hastalıkları:

Vitamin D 'nin neredeyse immün sistemin tüm hücreleri üzerinde etkisi vardır. Dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B hücrelerinde VDR'leri tanımlanmıştır.

1,25(OH)₂D, kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu azaltmaktadır. Bundan dolayı vitamin D eksikliği, hayvan modellerinde de gösterildiği gibi otoimmün hastalık riskini arttırabilir [41].

Yapılan çalışmalar, vitamin D eksikliği ile Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM), multiple sklerozis (MS), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) arasında bulunan ilişkiyi desteklemektedir [42-44].

Sjögren sendromu, romatoid artrit ve tiroiditin, düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır [45].

Tüberküloz infeksiyonu olan hastalarda vitamin D değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve vitamin D eksikliğinin tüberküloz infeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir [46].

Bunun yanında viral gribal infeksiyon sıklığının vitamin D'nin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal infeksiyonların artığı bildirilmektedir [47].

Tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendrom:

Vitamin D yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Tip 2 diyabetiklerde 25(OH)D düzeyi diyabetik olmayanlardan düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı normal olan, normal tartılı kişilerde de 25(OH)D düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve 25(OH)D'nin düşük düzeylerinin, geniş populasyonlarda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır [48].

Vitamin D çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, insülin duyarlılığını artırmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekeriindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını engellemektedir. Bu nedenle vitamin D yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörüdür.

Vitamin D yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir [48, 49].

Nöropsikiyatrik fonksiyonlar:

İnsan beyinde VDR ve 1α -hidroksilaz enziminin bulunduğu gösterilmiştir [50]. Nöronal proliferasyon, migrasyon, apoptozis etkilerinden dolayı vitamin D beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır [51]. Prenatal vitamin D eksikliği, şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalık riskini arttırabilir [52].

Depresyon, Alzheimer hastalığı olanlarda, sıklıkla vitamin D düzeyi düşük olarak bulunmaktadır. Alzheimer hastalığı ile vitamin D ilişkisinin olası biyolojik nedeni, hippocampüste VDR'lerinin varlığı ve vitamin D'nin antioksidatif etkisidir [53, 54].

2.1.8. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas, endotelyum ve kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır ve vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Elde edilen veriler vitamin D eksikliğinin; hipertansiyon (HT), periferik vasküler hastalık, diabetes mellitus, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu desteklemektedir [55].

Esansiyel HT kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir. Vitamin D'nin kan basıncı kontrolündeki rolü serum renin aktivitesi ile ters ilişkili olması ile ilişkilidir (Şekil 2.6). Yapılan hayvan çalışmalarında, vitamin D reseptörleri olmayan farelerin yüksek renin kaynaklı hipertansiyonu ve kardiyak hipertrofi oluşturduğu görülmüştür [56, 57]. Benzer şekilde ultraviyole B ışınlarına maruz kalmış kişilerde kan basıncında düşme görülmüştür [58]. Vitamin D replasmanının, brakiyal arter flow- mediated dilation'ı iyileştirdiği görülmüştür, bu da vitamin D'nin vasküler düz kas hücresi duyarlılığında rolü olduğunu göstermektedir [59].

bir çalışmada, rosuvastatin tedavisinin 1,25 (OH)₂ vitamin D ve 25(OH)D düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir [66].

Koroner arter hastalığı için risk faktörü olan HT, DM ve lipid seviyeleri vitamin D tarafından etkilenir. Vitamin D 'nin endotel fonksiyonunu etkilediği ve vasküler kalsifikasyonu azalttığı gösterilmiştir [67]. Koroner arter kalsifikasyonu vitamin D düzeyi ile ters orantılıdır. 1980 ve 1990'larda yapılan çalışmalarda, iskemik kalp hastalığından ölümlerde, mevsimsel ve coğrafik farklılıklar olduğu görülmüştür. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) çalışmasının verileri kullanılarak 18 yaş üzeri 16.603 erkek ve kadınla yapılan büyük, kesitsel bir çalışmada; iskemik kalp hastalığı ve inmenin vitamin D eksikliği olanlarda daha sıklıkla meydana geldiği bulunmuştur [68]. Benzer olarak koroner arter hastalığı hikayesi olmayan, 40-75 yaş aralığındaki sağlıklı erkeklerle yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliğinin (vitamin D <15 ng/ml) 10 yıllık periodta miyokard infarktüsü hızında çift kat artışla ilişkili olduğu görülmüş [69]. Koroner anjiyografi yapılmış 3000 hastayla yapılan bir çalışmada, 7 yıllık takip periyodu boyunca ciddi vitamin D eksikliği (vitamin D<10 ng/ml) olanlarda ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği, ölümcül inme riski vitamin D düzeyi yeterli (vitamin D> 30 ng/ml) olanlara göre 3-5 kat daha yüksek bulunmuştur [70, 71]. Vitamin D eksikliği ve koroner arter hastalığı ilişkisi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda vitamin D replasmanının mortaliteye etkisi gösterilememiştir. WHI(Woman's Health Initiative) çalışmasında, postmenapozal kadınlar; bir gruba plasebo, bir gruba da 1000 mg kalsiyum+400 IU vitamin D verilerek iki gruba ayrılmış ve 7 yıl takip edilmişlerdir. İzlem sonunda kalsiyum +vitamin D desteğinin mortalite hızını etkilemediği görülmüştür [72]. Yine 65-85 yaş arası hastalarda yapılan bir çalışmada, bireylere 100000 IU vitamin D verilmiş, 5 yıl boyunca 4 ayda bir plasebo ile karşılaştırılmış. Vitamin D desteğine rağmen total mortalite riskinin değişmediği görülmüştür [73].

Vitamin D'nin kalp yetmezliğine karşı koruyucu mekanizmaları:

- Myokardiyal kontraksiyon fonksiyonuna etkisi
- Natriüretik hormon sekresyonu regülasyonu

- Ekstrasellüler matriks yeniden şekillenmesine etkisi
- Sol ventrikül hipertrofisini azaltması
- İnflamatuvar sitokinleri düzenlemesi olarak özetlenebilir [74, 75].

İlk deliller diyaliz hastalarından elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, üremik kardiyomyopati hastalara 6 hafta boyunca 1 µg/gün, 1-α hidroksikolekalsiferol verilmiştir. Sonuç olarak PTH seviyesinde düşüş ve M-mod ekokardiyografide kasılmanın arttığı görülmüştür [76]. Yapılan bir çalışmada, osteoporoz, osteopeni ve düşük vitamin D düzeylerinin konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanısı olan hastalarda yaygın olduğu gösterilmiştir [77]. Bir çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan, vitamin D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda kalp yetmezliğinin dekompanze hale geldiği ve hastanede kalış süresinin uzadığı görülmüştür [78]. Hiperparatiroidizm; sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati ve artmış mortalite ile ilişkilidir [79]. Vitamin D eksikliği, PTH sekresyonunun artmasına, RAA ve immün sisteminin aktivasyonuna neden olur. Sekonder hiperparatiroidisi olan hemodiyaliz hastalarına vitamin D verildiğinde, sol ventrikül duvar kalınlığında ve sol ventrikül kitle indeksinde azalma gösterilmiştir [80].

Yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliğini ve hipokalsemiyi düzeltmenin, sürekli ventriküler taşikardiyi ve kardiyomyopatiyi kontrol ettiği gösterilmiştir [81].

2.1.9. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği, yaygın medikal durumlardan biridir. Vitamin D eksikliğinin semptom ve bulguları sinsi veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilemez. Vitamin D eksikliğinin yaygın belirtileri; bel, pelvis, alt ekstremitelerde ağrı veya kemik rahatsızlıkları, düşme riskinde artış, bozulmuş fiziksel fonksiyon, kas ağrıları ve proksimal kas güçsüzlüğüdür [33].

Dolaşımdaki 25(OH)D düzeyi ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır. Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH)D ölçümü en güvenilir olanıdır.

Vitamin D seviyesi düştüğünde, vitamin D'nin intestinal emilimi azalır ve serum vitamin D seviyesi düşer. Bunun sonucunda, serum PTH seviyesi yükselir ve serum kalsiyum düzeyi yükseltilmeye çalışılır. Bu nedenle, maksimum PTH baskılanması ve kalsiyum emilimi etkisi olan vitamin D düzeyi optimal olarak değerlendirilmektedir.

Vitamin D eksikliği veya optimal seviyesini tanımlayan vitamin D seviyeleri için ortak bir konsensus bildirilmemektedir. Vitamin D eksikliği için ya da iskelet sistemi ve iskelet sistemi dışı sağlık için optimal 25(OH)D konsantrasyonu konsensusu bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar vitamin D eksikliğini < 12 ng/ml olarak [82], bazı araştırmacılar <15 ng/ml olarak [83], bazı araştırmacılar <24.8 ng/ml [84], bazı araştırmacılar ise <49 ng/ml olarak değerlendirmektedirler [85].

Bazı çalışmalar, 10 ng/ml'nin altındaki değerleri ağır vitamin D eksikliği, < 20 ng/ml değerleri vitamin D eksikliği, 20-30 ng/ml arası değerleri vitamin D yetersizliği olarak tanımlamaktadır. 30 ng/ml'nin üzerindeki vitamin D düzeylerinde ise maksimum kalsiyum emilimi ve optimal sağlık sağlanabilmiş ve bu düzey optimal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmiştir [86]. Yaşlı popülasyonla yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği <15 ng/ml olarak tanımlanmıştır [83].

Vitamin D eksikliği nedenleri tablo 2.1 de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Vitamin D eksikliği nedenleri [24]

Nedenler	Örnekler
Ciltte azalmış sentez	Güneş koruyucu, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yaşlanma, cilt grefti
Azalmış absorpsiyon	Kistik fibrozis, Çölyak, Whipple, Crohn hastalığı, gastrik bypass, kolesterol absorpsiyonunu azaltan medikasyonlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoid, aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanlar
Emzirme	
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D'nin artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
1,25(OH)2D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Raşitizme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci
Edinilmiş hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

Vitamin D'nin önemli bir kısmının deride sentezlenmesi nedeniyle günlük alınması gereken vitamin D düzeyleri hakkında görüş birliği yoktur. Günümüzde sağlıklı bireylerde vitamin D eksikliğini önlemek için önerilen yeterli alım infantlarda, çocuklarda ve 51 yaş altı erişkinlerde 200 IU, 51-70 yaş arası 400 IU ve 70 yaşın üzerindeki bireylerde 600 IU'dur [24, 33, 34]. Postmenopozal kadınlarda ve güneşe maruziyetin yokluğunda çocuk ve erişkinlerin tüm yaş gruplarında 800-1000 IU/gün vitamin D önerilmektedir [24, 34]. Erişkinlerde kırık riskinin ve düşme oranlarının azalması için önerilen vitamin D desteği 700-800 IU/gün'dür [33].

2.1.10. Vitamin D İntoksikasyonu

Vitamin D yağda eriyen bir vitamindir ve aşırı desteğinde toksisiteye neden olabilir. Vitamin D toksisite bulguları; baş ağrısı, metalik tat, nefrokalsinozis veya vasküler kalsinozis, pankreatit, bulantı ve kusmadır [33]. Vitamin D intoksikasyonu, genel olarak 25(OH)D'nin 150 ng/ml (375 nmol/L) değerlerine kadar görülmez [34].

2.2. Santral Kan Basıncı

2.2.1. Santral Kan Basıncı Tanımı ve Patofizyolojisi

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun % 26.4'ünün hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür. Hipertansiyon tanı ve tedavisi toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle ilişkili olmalıdır. Çünkü hipertansif hastaların yalnızca küçük bir bölümünde tek başına kan basıncı artışı vardır, büyük çoğunluğunda beraberinde ek kardiyovasküler risk faktörleri de bulunur.

Brakiyal arter basınç ölçümü, hipertansiyon tanısı ve takibi için kullanılan majör yöntemdir. Son yıllarda yapılan tedavi çalışmaları ve metaanalizlerde, kardiyovasküler risk değerlendirmesi için yeni kan basıncı ölçüm yöntemleri önerilmektedir. Aortik kan basıncı ölçülmesinin, brakiyal

arter ölçümlerine göre kardiyovasküler risk değerlendirmesinde daha doğru sonuçlar vereceği öne sürülmektedir [87].

Santral kan basıncı ya da nabız basıncı, aort ve ana karotis arterler gibi santral arterlerden ölçülen kan basıncına ya da nabız basıncına denir. Serebral kan akımını sağlayan santral kan basıncındaki yükselme, serebral arter remodellinginde ve inme riskinde artışta ana faktördür. Sol ventrikül yükünde artış, miyokardiyal doku perfüzyonunda azalma ile birlikte, sol ventrikül kitlesinde artış ile ilişkilidir. Diyastol boyunca azalmış koroner arter perfüzyon basıncı miyokard infarktüsü riskini arttırmaktadır [88].

Periferik arterlerde geri yansıma noktaları, santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Yükseltme fenomenine göre, basınç dalgasının genişliği periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları, santral basıncı daha yüksek gösterir [88]. Bununla birlikte bireyler yaşlandıkça dalgalar arteriyel ağaçta daha hızlı gidip gelir. Yaşlı bireylerde yansıyan dalgaların erken dönüşü santral basıncın artmasına neden olur.

2.2.2. Santral Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Yapılır?

İnvaziv olmayan santral kan basıncı ölçümü bilinen iki yöntemle yapılmaktadır:

1. Direk olarak karotis arter basınç dalgalarının kaydı ile santral basınç tahmini

2. Radial arterden basınç dalgalarının ölçümüne bağlı indirek aortik basınç tahmini ile yapılabilir.

Her iki yöntemin de arteriyel basınç dalgalarının ölçülmesine ihtiyacı vardır. Basınç dalgalarının ölçümü, aplanasyon tonometri ya da echo-tracking yöntemiyle ölçülebilir. Aplanasyon tonometrisi, damar duvarı üzerine basınç probu yerleştirilerek yapılmaktadır. Echo-tracking ise kan basıncı değişimine bağlı damar çapı değişikliklerini kaydetme esasına dayanmaktadır. Aplanasyon tonometrisi her hastaya ve her arteriyel bölgeye uygulanamaz. Ölçüm için, yüzeysel bir arter, arteri düzleştirebilmek için sert ya da kemik bir yapı ve zayıf bir deri olması gerekmektedir. Echo-tracking, çoğu

arteriyel bölgeden, doğru bir şekilde ölçüm yapabilir ve obez hastalarda da kullanılabilir [88]

2.2.3. Santral Kan Basıncının Klinik Önemi

Uzun yıllardır kan basıncı, kolaylık ve rahatlığı nedeniyle brakial arterden ölçülmüştür. Bununla birlikte, kan basıncı arteriyel ağaç boyunca damar sertliği ve dalga yansımalarına göre değişmektedir. Bundan başka, santral kan basıncı majör organların maruz kaldığı basınçtır.

Artmış santral kan basıncının miyokarda etkisi:

Kalbin görevi, stres ve dinlenme sırasında doku ve organların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli kanı pompalamaktır. Sol ventrikül tarafından kullanılan oksijen miktarı sadece miyokardın kasılma özelliğine bağımlı değildir, aynı zamanda büyük arterlerin ve dirençli damarların fiziksel özelliklerine de bağlıdır. Bu anlamda, periferik değil santral kan basıncı kardiyak ejeksiyon sırasında ventrikül afterloadını oluşturur. Eğer santral kan basıncında yükselme olursa direkt olarak ventrikül afterloadı etkilenir ve kardiyak ejeksiyonun etkinliği azalır. Bir kalp sertleşmiş arteriyel sisteme kan pompalıyorsa, belirli atım hacmi için, yüksek sistol sonu basınç sağlamalıdır; bu da, belirli kan akım seviyesini sağlamak için büyük bir enerji gerektirmektedir [89]. Sürekli yüksek kan basıncı, sol ventrikül hipertrofinin gelişimine neden olur ki kendisi majör kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörüdür.

Santral nabız basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi yakın ilişkisi, sol ventrikül kütesinin brakial arter nabız basıncından çok, aortanın nabız basıncı ile daha ilişkili olduğu gerçeğinin altını çizmektedir [90].

Arteriyel disfonksiyon ve sol ventrikül sistolik disfonksiyon ilişkisi iyi tanımlanmakla birlikte, normal sistolik fonksiyonlu çoğu hastanın egzersiz kısıtlılığının olması diyastolik disfonksiyonu desteklemektedir. Büyük arterlerin sertliği, hipertansif kalp hastalığı olan hastaların diyastolik disfonksiyonuyla bağımsız olarak ilişkilidir [91]. Bu gözlemler, artmış arteriyel sertlik ve bundan dolayı artmış santral nabız basıncının miyokardiyal iskemi ve diyastolik disfonksiyon oluşumunda rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Artmış santral kan basıncının koroner perfüzyona etkisi:

Arteriyel sertlik, santral arterlerin elastik recoilinde azalma olduğundan dolayı diyastolik kan basıncında azalmaya yol açar. Diyastolik kan basıncında (DKB) azalma bir iyileşme olarak görülebilir ancak bununla birlikte, bir çalışmada tedaviyle DKB 5 mmHg'dan fazla düşenlerde inme ve KAH'nın rölatif riski artmış olarak bulunmuştur [92]. Bunun açıklaması, koroner perfüzyonun çoğunlukla diyastolde olması nedeniyle, düşük DKB perfüzyonun azalmasına neden olabilir. Bu da, artmış sol ventrikül iş yükü (artmış sistolik KB nedeniyle) olduğunda dezavantaj olabilir. Bu durum miyokardiyal iskemiye ve ani kardiyak ölüme neden olabilir.

Artmış santral kan basıncının büyük arterlere etkisi:

Arter duvarında, damar sertliğini regüle eden majör komponentler; elastin, kollajen ve düz kastır. Yaşlanmayla, progresif elastik yük yapılarında bozulma-kırılma, kollajen liflere yük artışı ve arteriyel sertlikte artış olmaktadır. Santral sistolik kan basıncında artış, bu dejeneratif süreci daha da kötüleştirmektedir [88]

Artmış santral kan basıncının endotelial fonksiyona etkisi:

Endotelyum, kardiyovasküler homeostazda esas rolü oynayan, damarların iç yüzünü tek katlı döşeyen hücrelerdir. Bu hücreler nitrik oksit (NO) ve endotelin-1'i kapsayan birçok vazodilatör salgılarları. Nitrik oksitin, potent bir vazodilatör olmasının yanında, önemli anti-aterosklerotik etkileri de mevcuttur.

Gerilme stresi, in vivo olarak, NO için önemli fizyolojik stimulanlardan biridir. Bir arter sertleştiğinde, ortalama gerilme stresi artar ama gerilme stresi hızı düşer, dolayısıyla endotelial NO sentezi azalır. Bu da aterosklerozu başlatan anahtar olaydır. Nitrik oksitin biyoyararlanımının azalması ile karakterize olan endotelial disfonksiyon, gelecek kardiyovasküler ve koroner olayları öngörür [88].

Son zamanlardaki bilgi, sağlıklı bireylerde endotelial fonksiyon ve aortik sertlik arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, ilginç olarak endotelial fonksiyonla santral nabız basıncının (NB) ilişkisi, brakial NB'dan daha fazladır [93].

2.3. Augmentasyon İndeksi

2.3.1. Augmentasyon İndeksinin Tanımı

Aort kökünde sol ventrikül ejeksiyonuna bağlı yükselen basınç, yansıyan basınç dalgası ile üst üste gelmektedir. Her iki dalganın kesiştiği nokta inflection point/augmentation point olarak isimlendirilmektedir. Augmentasyon indeksi (AI), aortik basınç dalgasının yansıyan dalga nedeni ile yükselme miktarının nabız basıncına oranı olarak tanımlanmaktadır. Augmentasyon indeksi arteriyel dalga yansımalarının dağılımını göstermekte olup aortik kan basıncı ile direk korele olduğu tespit edilmiştir ve '*arteriyel stiffness*'in göstergesidir [94].

2.3.2. Arteriyel Sertlik (Stiffness) Nedir?

Arteriyel sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Genellikle, arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel komplians, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Basınç ve damar çapı arasındaki ilişki doğrusal olmadığı için, herhangi bir basınç değerindeki damarın esneme derecesi elastisite veya tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları komplians ve distensibilitedir [95]. Komplians; kan basıncındaki yükselmeye yanıt olarak damarın hacmini arttırabilme yeteneğidir. Komplians sertlik tersidir. Elastik arterler yüksek, sert arterler düşük kompliansa sahiptir. Komplians arterin genişleyebilme yeteneğini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirliğini ifade etmektedir.

Arteriyel sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir [96]. Artmış aortik sertlik veya azalmış distensibilite (gerilebilirlik); damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir [97].

Artmış arteriyel sertlik, yükselmiş sistolik kan basıncı aracılığıyla sol ventriküler yükü artırır, kardiyak hipertrofiyi kolaylaştırır ve DKB'nın azalması aracılığıyla koroner arterlerin perfüzyon basıncında azalmaya neden olur. Böylece miyokardiyal iskemiye katkıda bulunur [98]. Yüksek sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, düşük diyastolik kan basıncı ve sol ventrikül

hipertrofisi, genel toplumda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız faktörleri olarak belirlenmiştir [99]. Arteriyel sertlik total mortalitenin bir göstergesi olmasının yanısıra, kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü, renal hastalık, inme ve demans gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir [96, 98, 100].

2.3.3. Arteriyel Sertlik Oluşum Mekanizmaları

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. Bu damarsal değişiklikler; glukoz düzeyinin seviyesi, tuz, hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçlerden de etkilenir. Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir [88].

Arteriyel sertliğin yapısal bileşenleri:

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein, kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, gevşeyebilirliği ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarını stabilize eder. Ancak, bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta, bu etkenler arteriyel sertliğe katkıda bulunur. Artmış luminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini uyarır [101]. Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, büyüme faktörü (TGF-B), artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır [101, 102]. Damar duvarındaki ekstrasellüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından kondroidin sülfat depozitleri, heparan sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin sorumludur. Bu moleküller arası bağlantıların bozulması kollajen içeriğinin artmasına yol açar ve sonuçta, daha fazla organize olmamış, işlevi bozulmuş fiber dağılımı ortaya çıkar. Elastin molekülleri izodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı ile stabilize edilir. Üstelik değişik serin ve metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırar ve hasara uğratar [103].

Arteriyel sertlikte hücrelerin rolü:

Damar düz kas hücre tonusu (VSMC) ve endotel hücreleri arteriyel sertlik gelişiminde etkilidirler. Damar düz kas hücre tonusu mekanostimülasyon tarafından ayarlanır. Bu mekanostimülasyon; NO, anjiyotensin II, endotelin, oksidatif stres gibi parakrin mediyatörler, kalsiyum değişiklikleri ve hücresel gerginlik tarafından değiştirilir. Endotelyal işlev bozukluğu, asetilkoline bozulmuş vazodilatör yanıtın bir ifadesidir. Bu, oksijenazlar (ör. siklooksijenaz, ksantin oksidaz), konstrükte hormonlar, hiperpolarizasyondan türeyen endotelyal faktörler ve NO arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Arteriyel sertlik ile bağlantılı olan asimetrik dimetilarginin, doğal NO sentaz inhibitörlerinin dışa vurumunu azaltır, tersine NO dışa vurumunu artırır [104]. Nitrik oksit biyoyararlanımı, olası ileri glikasyon yıkım ürünleri (AGE), hormonlar ve stresin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin aktivasyonu ile azaltılabilir [105].

2.3.4. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi

Arteriyel sertleşme mekanizması altta yatan nedene bağlıdır. Uzun süreli hipertansiyon arteriyel duvarın yeniden şekillenmesinde tetiği çekmektedir. Elastik liflerin incelmesi, ayrılması, yıpranması ve parçalanması yaşlanmanın sonuçlarıdır. İnflamatuvar hastalıklar, kollajen ve elastinin kollejenazlarla yıkımı, metalloproteinazlar, elastazlar, endotelyal disfonksiyon, proteoglikan yapısı değişimi ve medial kalsifikasyon ile ilişkilidir. Kollajen gibi uzun ömürlü proteinler arasında geri dönüşümsüz çapraz bağlar oluşmasına yol açan, non-enzimatik protein glikasyonu sonucu oluşan ileri glikasyon yıkım ürünleri (advanced glycation end products-AGEs) de arteriyel sertliğe ve nabız basıncında artışa yol açmaktadır [106]. İleri glikasyon yıkım ürünleri, nitrik oksit oluşumunu bozarak ve peroksinitrit gibi oksidan ürünlerin oluşumunu arttırarak endotel fonksiyonlarını etkilemektedir [107].

Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında karmaşık olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalarda aterosklerotik yük ile aort sertliği arasındaki ilişki tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir. Arter sertliği ve ateroskleroz, her ne kadar ikisi de hipertansiyon ve sigara gibi ortak risk faktörlerini paylaşırsalar

da, patolojik ve klinik olarak ateroskleroz ve arteriyosklerozu farklı başlıklar altında değerlendirmek gerekir.

Damar duvarında lipid birikiminin ve aterosklerotik lezyonların gelişiminin tek başına damar sertliğine katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. İzole hiperkolesterolemili genç bireylerde arteriyel komplians normal ve hatta bazen artmıştır. İlerleyen yaşla birlikte, endotel disfonksiyonuna yol açması sebebiyle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile arteriyel komplians arasında negatif bir ilişki olmaktadır. Sertlik ve ateroskleroz arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net değildir [108].

Arteriyel duvar sertleşmesiyle, periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak, NB yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik işlev bozukluğu ve kalp yetersizliğine sebep olur [109]. Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış NB karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için yeniden biçimlenme başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar.

Yaşla oluşan arteriyel sertlik, kardiyak yapı ve fonksiyonu etkilemektedir. Erken diyastolik fazda sol ventrikül doluşu 20 yaşından sonra giderek azalmaktadır. Sol ventriküldeki fibröz materyal birikimi ve kalsiyum aktivasyonundaki yavaşlama olası mekanizmalar olarak bulunmuştur [110].

2.3.5. Arteriyel Sertliğin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel sertliğin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir [111]. Genç hastalarda ise artmış dalga geri yansımaları koroner arter hastalığını gösterebilmektedir. Dalga geri yansımaları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır [112, 113]. Nabız basıncı, ventriküler volüme dayanan basit bir arteriyel sertlik değişkenidir ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [112, 113]. Framingham çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı toplumlarda

nabız basıncı koroner arter hastalığının bağımsız risk etmeni olarak gözlenmiştir.

2.3.6. Arteriyel Sertliği Saptamada Kullanılan Non-İnvaziv

Yöntemler

1) Nabız dalga hızı ölçümleri (Pulse Wave Velocity)

Nabız dalga hızı (NDH); her kardiyak siklusta aort ve büyük arterler boyunca ilerleyen basınç dalga şekli hızıdır. Arteriyel sertliğin ölçümünde kullanılan basit ve güçlü non-invaziv yöntemdir. Bölgesel arteriyel sertlik hakkında bilgi verir. Aort sertliği ana karotis arterden ana femoral artere ilerleyen NDH ile hesaplanır, karotis-femoral NDH adını alır. Mesafe (D) iki kayıt bölgesi arası yüzey mesafesi (sağ karotis ve sağ femoral arter ölçüm noktaları arasındaki mesafe) olarak alınır. Δt (geçiş süresi) iki dalga şekli (sağ karotisten alınan dalga ile sağ femoral arterden alınan dalga) arasındaki süredir [114].

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

Nabız dalga hızı birçok faktörden etkilenmektedir. Kan basıncı yüksek olduğunda NDH artar. Kalp hızı arttığında da NDH artmaktadır. Ayrıca metabolik sendromlu, obez, diyabetik veya periferik arter hastalığı olan kişilerde femoral nabız dalgası kaydı zorlaşmaktadır. Ek olarak, aortik, iliyak veya femoral arter darlığı varlığında nabız dalgası zayıflamakta ve gecikmektedir [115].

2) Basınca karşı arterin çapı ve alanındaki değişimler

Sistolde ve diyastolde oluşan damar çapı ve alanındaki değişimlerin değerlendirilmesi, o kesitteki arteriyel sertlik hakkında bilgi verir ve lokal arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılır. Arteriyel sertliğin lokal olarak ölçülmesinin avantajı doğrudan değerlendirilebilmesidir. Kan damarlarının elastik özelliklerini belirtmek için ultrason ölçümlerinin kullanıldığı pek çok tanımlama mevcuttur. Karotis sertliği lokal nabız basıncının lümen alanında meydana gelen değişime oranı ile tespit edilir.

β sertlik indeksi = $\ln(\text{SKB}/\text{DKB}) / (\Delta D/Dd)$ formülü ile hesaplanmaktadır. Bu formülde ΔD sistolik çapdan diyastolik çapın çıkartılması ile hesaplanmaktadır. Dd ile diyastolik çap ifade edilmektedir.

Aortik Strain (%) = (sistolik çap - diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Distensibilite (cm². Dyn -1) = 2(aortik strain) / (sistolik basınç - diyastolik basınç) [116].

Transtorasik ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteriyel sertlik tahmininde önerilmiştir [116].

Hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı ve tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus gibi durumların, büyük ve orta çaplı arterlerde ciddi olarak azalmış büyük arter distensibilitesi için (normal olan ilk çapına göre damar duvar çapının nabız basıncı ile artması) risk faktörü olduğu belgelenmiştir. Distensibilite damar duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde, ciddi olarak azalmış aortik, karotis, radyal distensibilite gözlenmiştir. Hipotiroidizm de artmış distansibilite ile ilişkilidir.

Klasik risk faktörleri koroner hastalık taraması için yeterli olmamaktadır. Klasik risk faktörleri kendi başlarına her durumda yüksek kardiyovasküler riski belirleyememektedir. Bundan dolayı asemptomatik fakat yüksek riski olan hastalarda yeni potansiyel faktörlerin araştırılması ve ölçülmesi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Gerek koronerler gerekse periferik damar endotelyumlarının hasarı kardiyovasküler olaylar için bağımsız birer belirleyici olarak gösterilmiştir. Bu durum konvansiyonel risk ölçümüne dayanan verilerden daha değerli prognostik bilgi vermektedir [104].

3) Arteriyel basınç dalga şeklinin değerlendirilmesi

Arteriyel basıncın dalga şekli ventrikül kasılması ile oluşan ileri dalga ile yansıyan dalganın bileşiminden oluşur. Elastik damarlarda NDH düşük olduğundan yansıyan dalga aort köküne diyastolde ulaşır. Arter sertliğinin olduğu durumlarda NDH artar ve yansıyan dalga santral artere daha erken ulaşır, ileri dalga ile birleşerek sistolik kan basıncında artışa yol açar. Augmentasyon indeksi (AI) denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt (erken sistol) dalga (P1) ile geriye yansıyan (geç sistol) (P2) amplitüdü arasındaki farkın nabız basıncına (NB) bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$\text{Aortik AI (\%)} = (P2 - P1) / NB \times 100$$

Aortik AI ölçümünün önemi, uzun dönemli kardiyovasküler sağkalım çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Buna göre aortik AI ile kardiyovasküler sağkalım arasında sıkı bir bağlantı vardır [117].

Kanıtla dayalı tıp verilerine göre, asemptomatik veya kalp damar sistemi hastalığı olanlarda klasik risk faktörlerinin varlığı aortik AI ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Bugünkü bilgilere göre ateroskleroz oluşumunun ilk aşamasında endotel hasarı ortaya çıkmakta ve bunu sırasıyla küçük arterlerin yapısal olarak yeniden şekillenmesi, vasküler disfonksiyon ve hipertansiyon takip etmektedir.

Aortik AI, klasik risk faktörleri ile beraber güçlü prognostik değere sahip olmasının yanında, bunların yokluğunda da gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları tespit etmede oldukça yardımcıdır [118].

Aortik AI'nin %10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini %28 oranında arttırmaktadır [119]. Anlaşılacağı gibi eğer P2 değeri P1 değerinden küçük olursa aortik AI negatif olacaktır. Ters durumda yani periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın P2 amplitüdünün direk P1 dalga amplitüdünden büyük olması durumunda aortik AI pozitif olacaktır. Aortik AI değerini, arteriyel esnekliğin yanında öncelikle rezistans damarlarının total periferik direnci (TPR) belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse aortik AI değeri de o kadar küçük olacaktır.

Augmentasyon indeksi, damar elastisitesi ile ilişkilidir. Elastisitenin varlığı, mikrodolaşımın yüksek basınca bağlı hasar görmesini engellemektedir ve diyastol esnasında yeterli koroner kan akımının oluşumunu sağlamaktadır. Aort duvarında elastisitenin azalması sertliğin oluşması, SKB'nın artmasına, DKB'nın düşmesine ve koroner arter perfüzyonunun azalmasına neden olmaktadır.

Augmentasyon indeksini etkileyen faktörler tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Augmentasyon indeksini etkileyen faktörler

Sol ventrikül atım hızı
Asendan aortanın elastisitesi
Yansıyan dalganın zamanlaması
Cinsiyet
Boy
Yansıyan dalga büyüklüğü
Damar sertliği

Yaş ile AI arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum yüksek hızlı aortik dalgaların periferde yüksek hızlı yansıma dalgalarına yol açmalarına bağlıdır. Yapılan çalışmalar AI ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Augmentasyon indeksi ve kalp hızı

Augmentasyon indeksi ve kalp hızı arasındaki ilişki araştırıldığında, bu iki parametrenin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Her 10 atım/dk artış AI'de %4'lük bir düşüşe neden olmaktadır [120]. Lemogoum ve arkadaşları isoprenaline ile β -adrenoreseptörleri uyardıklarında AI'de ve periferel NDH'da azalma olduğunu fakat aortik NDH'da değişme olmadığını saptamışlardır [121]. Bu nedenle dakikada 75 atım hızına göre hesaplanmış AI kullanılmaktadır.

2.4. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation [FMD])

2.4.1. Endotelin Tanımı ve Fonksiyonu

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını devam ettirir. Normal endotel antitrombotik, antikoagulan ve fibrinolitik özelliğe sahiptir [122].

Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostoglandin I2 (PGI2), nitrik oksit (NO), endotel derive hiperpolarizan faktör ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. Prostoglandin I2 ve NO ana vazodilatatörler olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden; endotelin 1, anjiotensin 2, tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler de salınır. Vasküler açıklığın sağlanması ve perfüzyonun devam ettirilmesi esas olarak endotelden NO ve PGI2 salınımı ile gerçekleşir [123]. Ayrıca endotel; vasküler büyümede, lökositlerin adezyonu, ekstrasvazasyonu ve subendotelyal birikiminde, lipoprotein ve eikosanoidlerin metabolizmasında, dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde görevlidir [122].

2.4.2. Endotel Disfonksiyonu ve Patofizyolojisi

Endotel disfonksiyonu, çeşitli proinflatuar olayların etkisi ile vazodilatasyonda ve antitrombotik özelliklerde azalma olması şeklinde tanımlanır. Endotel disfonksiyonu hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve obezite gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir [123].

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi karmaşıktır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabilir. Bu mekanizmalardan belki de en önemlisi endotelden NO salınımında azalmadır [124].

Ateroskleroz inflammatuar, immunolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır [125]. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri, endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma oluştururlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflammatuar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu, yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur [126].

Ludmer ve arkadaşlarının 1986 da asetilkolin (Ach) testi kullanarak yaptıkları çalışma, aterosklerozda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Koroner arterlere Ach (Ach endotelden NO salınımına neden olur) vererek yaptıkları çalışmada normal koronerlerde Ach ile vazodilatasyon olurken, stenotik koronerlerde paradoksik vazokonstriksiyon olduğunu göstermişlerdir [127]. Daha sonra yapılan çalışmalar, koroner hastalıklar için risk faktörleri olan ancak anjiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan bireylerde, hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. Geleneksel risk faktörlerinden hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet ve pozitif aile öyküsü endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir [128]. Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de endotel disfonksiyonu olduğunu gösterir.

2.4.3. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi

Endotelin fonksiyonları çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

1) Plazma ve idrarda nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü [122]

2) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri [122, 124]

- a) ADMA
- b) VCAM-1
- c) ICAM-1
- d) Doku plazminojen aktivatörü (t- PA)
- e) E-selektin
- f) P-selektin

3) Endotel ilişkili vazomotor yanıtın değerlendirilmesi:

- a) **İnvaziv koroner testi:** Kardiyak kateterizasyon esnasında Ach, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir [122, 124, 126].
- b) **İnvaziv ön kol testi:** Ön kola yerleştirilen bir pletismograf yardımıyla yapılan testlerdir. Bu testler için intra-arteriyel kateterizasyon ile Ach gibi maddelerin verilmesi gerekir [122, 124, 126].
- c) **Non-invaziv koroner testi:** Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin değerlendirilmesi [124]

d) Non-invaziv ön kol testi: Ön kolda, brakiyal arter üzerinde akım aracılı dilatasyonun (**Flow Mediated Dilation: FMD**) ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir [122, 124]. Flow Mediated Dilation (FMD), akıma göre ayarlanmış endotele bağımlı vazodilatasyondur, özellikle non-invaziv olması, kolaylıkla yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi ve güvenilirliği nedeniyle, temel bilimlerde ve klinik araştırmalarda en sık kullanılan testtir. Günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Doppler ultrasonografi eşliğinde yapılan bu işlem endotel fonksiyonlarının belirlenmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. Üst ekstremité kan akımı kan basıncı manşonu yardımı ile engellenmekte, takiben manşon basıncı düşürülerek kan akımı tekrar sağlanmaktadır. Bu durum kan akımında ani bir artışa neden olmaktadır (Reaktif hiperemi). Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi artırarak vazoaktif mediatörlerin salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır. Brakiyal arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülmesi ile test sonuçları elde edilmektedir. Bu yöntemle ölçülen brakiyal arterdeki vazodilatasyon derecesinin, eşzamanlı yapılan kardiyak kateterizasyondaki koroner arter cevabı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [126]. Yapılan çalışmalarda FMD ile gösterilen endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir [129].

4) Diğer non- invaziv tetkikler: Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü

Endotel fonksiyonları değerlendirilirken hastanın işlem öncesi en az 8-12 saat aç olması, egzersiz yapmamış ve en az 4-6 saattir kafein, sigara kullanmamış olması gerekir.

Flow-mediated dilation ölçümünü etkileyen faktörler tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Flow-mediated dilation ölçümünü etkileyen faktörler

Diyet (kafein, fazla yağlı yiyecekler, C vitamini gibi antioksidanlar)
Sigara
Fiziksel aktivite
Postür (yatar pozisyonda FMD ölçümü daha uygun)
Vazoaktif ilaçlar

Bu yöntemle, endotele bağımlı yanıtta yaşa bağlı olarak yavaş bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni ise endotel hücrelerinde NO sentezinin yavaş bir şekilde kaybıdır [130]. Bu yanıt, aterosklerotik lezyonları olan hastalarda, östrojen yokluğuna bağlı olarak postmenopozal kadınlarda, hiperkolesterolemili hastalarda, hipertansiyon, aktif sigara içimi, obezite, diyabet, sedanter yaşam ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında da benzer şekilde azalmış olarak görülür. Hafif infeksiyonlar ve artan C-reaktif protein düzeyleri de endotel yanıtını azaltır. Bu sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması ise, daha iyi bir endotel işlevine olanak sağlar, NO salınımında artışa neden olarak endotel bağımlı vazodilatasyonu artırır [131].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (H.Ü.T.F) Geriatri Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanırken Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 13.04.2012, HEK 12/43-23). Hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Kasım 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında H.Ü.T.F. Geriatri Polikliniği'ne başvuran, 65 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. 65 yaş ve üzeri, bilinen kardiyak hastalığı, ileri evre demansı olmayan, vitamin D replasmanı almayan ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan 201 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 162 tanesine santral kan basıncı ve augmentasyon indeks, 119 tanesine flow-mediated dilation ölçümü yapıldı.

3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem

Hastalar, poliklinik başvuruları sırasında, kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılarak ayrıntılı olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri için bir takip formu oluşturuldu (EK-1). Hastalardan çalışma öncesi onamları alındı (EK-2).

Her hastanın ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayenesi yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, boyu ve kilosu kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplandı ($VKİ = \text{kg} / \text{m}^2$).

Bayan hastaların örtülü olup olmadığı sorgulandı. Başın, el bileklerine kadar kolların ve bacakların kapalı olması örtünme kriterleri olarak alındı.

Hastaların mevcut hastalıkları (Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Hiperlipidemi) ve bu hastalıklar için kullandıkları ilaç tedavileri sorgulandı ve not edildi. Hipertansiyon için, JNC-7 klavuzuna göre tanı konulmuş ve antihipertansif tedavi kullanan hastalar, diyabetes mellitus için ADA'ya göre tanı konulmuş ve oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanan hastalar, hiperlipidemi (HL) için daha önceden HL tanısı mevcut olan ve/veya antilipidemik tedavi kullanan hastalar kastedilmektedir. Hastaların sigara ve

alkol kullanım durumları değerlendirildi. Kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından sistemik sorgulamaları yapıldı. Hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılarak organik kalp hastalığı olan hastalar dışlandı.

Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri (Günlük Yaşam Aktiviteleri, Lawron-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, Mini Nütrisyonel Değerlendirme, Mini Mental Durum Değerlendirme Testi ve Geriatrik Depresyon Skalası) yapıldı ve sonuçları not edildi. Günlük temel yaşam aktiviteleri puanı arttıkça hastaların bağımlılığının arttığını, Lawron-Brody enstrümental günlük yaşam aktiviteleri puanı arttıkça hastaların bağımsızlığının arttığını gösterir. Mini nütrisyonel değerlendirmede <11 puan malnutrisyon riskini, <7 puan malnutrisyonu göstermektedir. Mini mental durum değerlendirme testi ise 30 puan üzerinden değerlendirilir ve 24 puan altı kognitif fonksiyon bozukluğunu gösterir. Geriatrik depresyon skalası ile 5 puan ve üzeri alanlarda depresyon tanısı düşünülür.

Hastalardan laboratuvar parametreleri için 8 saatlik açlık sonrası kan alındı ve çalışılan tam kan sayımı, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, alanin aminotransferaz (ALT), trigliserid (TG), low-density lipoprotein (LDL), kalsiyum, fosfor, albumin, alkalen fosfataz (ALP), 25(OH)vitD ve parathormon (PTH) sonuçları rapor edildi.

Non-invaziv santral kan basıncı ölçümü, radyal arter üzerindeki basınç dalgalarının ölçümü ile aortik basınç dalgalarının indirek olarak tahmini esasına dayanan yöntemle ölçüldü. Son dönemde ticari olarak birkaç sistem geliştirilmiştir. Hastalar oturma pozisyonunda 5 dakika oturduktan sonra radyal arter basınç nabız dalgaları otomatik olarak tonometrik sistem HEM-9000AI tarafından kaydedildi. Bu sistem ile eş zamanlı olarak augmentasyon indeksi de (AI) ölçüldü. Değerlendirme yapılırken 75 atım/dk nabıza göre düzenlenmiş olan AI değerleri göz önüne alındı. Bu ölçümler tez öğrencisi tarafından bu konuda aldığı eğitim sonrası gerçekleştirildi ve çıkan sonuçlar not edildi.



Şekil 3.1: Santral kan basıncı ve AI ölçüm aleti

Sonrasında hastalara kardiyoloji bölümünde Flow-Mediated Dilation (FMD) ölçümü yapıldı. Brakiyal arter General Elektrik Vivid 5S ekokardiyografi ile görüntülendi. Tüm olgular bir gece açlık sonrası değerlendirildi ve tüm ölçümler sabah oda ısısında gerçekleştirildi. İncelemeden önceki 12 saat içerisinde kafein ya da alkol alımı olmadığından emin olundu. Önkola tansiyon manşonu bağlandı ve akım 5 dakika kesilecek şekilde manşon ile 250 mmHg basınç uygulandı. İşlem öncesinde ve manşon çıkartıldıktan 2 dakika sonra, ultrason probu antekübital fossanın yukarisına yerleştirildi, longitudinal olarak kullanılarak brakiyal arter çapı ölçüldü ve reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan akım ilişkili dilatasyon değerlendirildi. Hem bazal hem de iskemi sonrası brakiyal arter çapı için ikişer ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Sonuçlar bazal değerlere göre yüzde değişiklik olarak ifade edildi.

Endotel kaynaklı dilatasyonu ve endotel fonksiyonunu gösteren Flow Mediated Dilation (FMD) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{FMD} = \frac{\% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{ bazal çap}}{\text{Bazal çap}}$$

25(OH) vitamin D, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle çalışıldı. Hastalar vitamin D eksikliği <15 ng/ml, vitamin D yetersizliği 15-29.9 ng/ml ve vitamin D yeterliliği ≥30 ng/ml

olacak şekilde 3 grupta değerlendirildi. Birinci grubun vitamin D düzeyi <15 ng/ml, ikinci grubun vitamin D düzeyi 15-29.9 ng/ml, üçüncü grubun vitamin D düzeyi ise ≥ 30 ng/ml olarak kabul edildi [132].

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen veriler SPSS 15.0 ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve maksimum-minimum değerleri ($\text{median} \pm \text{maks-min}$) kullanılarak verildi. Vitamin D, PTH, santral kan basıncı, Augmentasyon indeksi ve FMD korelasyonları normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman testleri ile incelendi. Vitamin D düzeylerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Üç grupta normal dağılan veriler ANOVA testine göre yorumlandı. Anlamli çıkanların post hoc ikili karşılaştırmaları varyansların homojenliğine göre Tukey veya Tamhane testine göre yorumlandı. Üç grupta normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Anlamli çıkanların ikili karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve Bonferoni düzeltilmesi yapılarak yorumlandı. $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 201 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 110'u (%54.7) kadın, 91'i (%45.3) erkekti. Tüm grubun yaş ortalaması 71.42 ± 5.6 yaş idi. Hastaların % 19.9'u okur-yazar değil, % 10.9'u sadece okur-yazar, % 31.3'ü ilkokul mezunu, % 10'u ortaokul mezunu, %11.4'ü lise mezunu, %16.4'ü üniversite mezunuydu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 64.7'sinin hipertansiyon tanısı, %28.9'unun diyabetes mellitus tanısı, % 21.9'unun hiperlipidemi tanısı mevcuttu.

Hastaların sadece %14.9'u sigara içicisiydi ve sadece % 1.5'i alkol kullanmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 110 kadın hastanın, % 76.4'ü örtünüyordu.

Hastaların polikliniğe başvuruları sırasındaki kapsamlı geriatik değerlendirme sırasında yapılan test değerlendirme sonuçları Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların kapsamlı geriatik değerlendirme sonuçları

Geriatik Değerlendirme Testleri	Ortanca (minimum-maksimum)
GYA skoru	0 (0-9)
EGYA skoru	24 (11-24)
Kısa MNA	14 (7-14)
MMSE	29 (22-30)
Geriatik Depresyon Skalası	0 (0-10)

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri, EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, Kısa MNA: Mini Nütrisyonel Değerlendirme kısa formu, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama 28.1 ± 4.2 kg/m² idi. Hastaların fizik muayene sırasında ölçülen sistolik kan basınçları ortalaması 147.8 ± 22.8 mmHg, diyastolik kan basınçları ortalaması 90 ± 12.7 mmHg idi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama laboratuvar değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların ortalama laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	Ortalama \pm SD	Normal
Vitamin D (ng/ml)	12.3 (3-68)*	
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 \pm 0.4	8.6-9.9
Fosfor (mg/dL)	3.4 \pm 0.5	2.7-4.5
Albumin (g/dL)	4.2 (3.4-6.5)*	3.4 – 4.8
PTH (pg/mL)	60.5 \pm 27.8	
Alkalen Fosfataz (U/L)	75 \pm 23	<104
Hemoglobin (g/dL)	14 \pm 1.6	13.6-17.2
Lökosit (μ L)	7391.54 \pm 2187.84	4.1 – 11.2 $\times 10^3$
Trombosit (μ L)	235.27 \pm 0.66	159 – 388 $\times 10^3$
Trigliserid (mg/dL)	116 (43-541)*	<200
LDL (mg/dL)	131.4 \pm 33.9	<130
Üre (mg/dL)	18 \pm 6.1	6-20
Kreatinin (mg/dL)	0.9 \pm 0.2	0.5 - 0.9
Glomerüler Filtrasyon Hızı**	83.1 \pm 23	-
Sodyum (mEq/L)	142 \pm 9.8	136-147
Potasyum (mEq/L)	4.5 \pm 0.4	3.5-5.1
ALT (U/L)	18.5 \pm 10.7	<33

PTH: Parathormon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Alaninaminotransferaz

*: Değerler normal dağılmadığı için ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

** : Glomerüler Filtrasyon Hızı Cockcroft-Gault formülüne göre ml/dk cinsinden hesaplanmıştır.

Vitamin D düzeyleri, bakılan zamana göre eylül-şubat (sonbahar-kış) ve mart-ağustos (ilkbahar-yaz) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kış dönemi bakılan vitamin D düzeyi 12.3 (min-maks 3-68) ng/ml, yaz döneminde bakılan

vitamin D 11.1 (min-maks 3.2-30) ng/ml olarak bulundu. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.71$).

Yapılan korelasyon değerlendirmelerinde;

Vitamin D düzeyi, PTH ve TG ile negatif yönde, albumin, kalsiyum ve FMD ile pozitif yönde anlamlı ancak zayıf düzeyde korele olarak bulunmuştur. Santral kan basıncı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve augmentasyon indeksi ile pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. Augmentasyon indeksi, yaş, kalsiyum düzeyi, santral kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ile pozitif yönde anlamlı ama zayıf düzeyde korele bulunmuştur. Tablo 4.3-4.4-4.5 'te r ve p değerleri görülmektedir.

Tablo 4.3. Vitamin D düzeyi ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri

D vit. İle korele olan parametreler	r değeri	p değeri
Kalsiyum	0.231	0.001
Albumin	0.292	<0.001
Parathormon	-0.342	<0.001
Trigliserid	-0.151	0.03
FMD	0.260	0.04

FMD: flow mediated dilation (akım aracılı dilatasyon)

Tablo 4.4. Santral kan basıncı ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri

CKB ile korele olan parametreler	r değeri	p değeri
SKB	0.490	<0.001
DKB	0.430	<0.001
AI	0.366	<0.001

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, AI: augmentasyon indeksi
CKB: santral kan basıncı

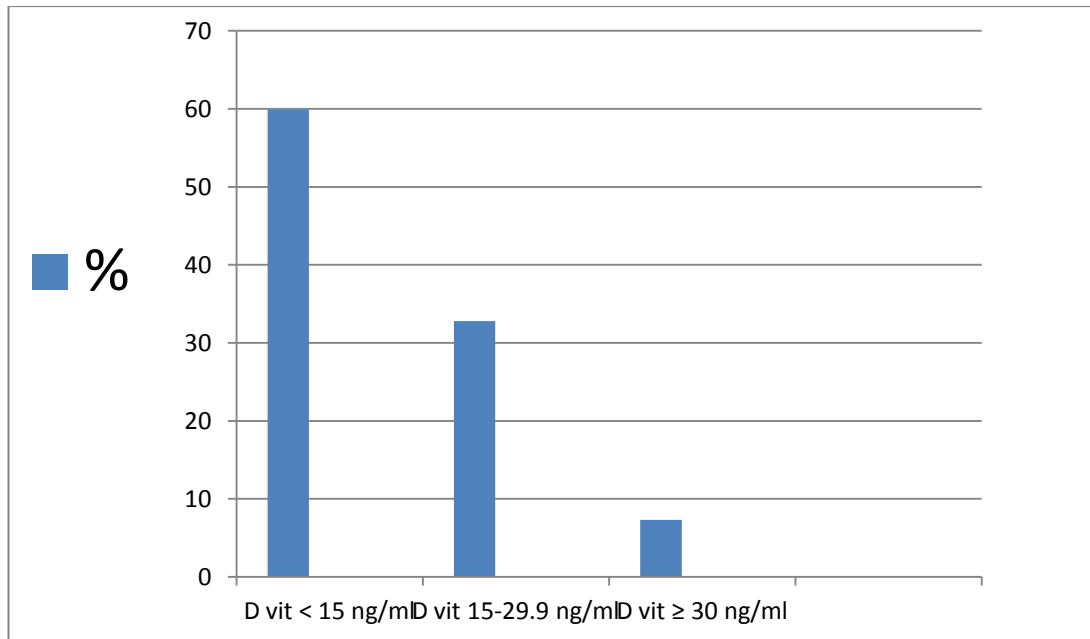
Tablo 4.5. Augmentasyon indeksi ile korele olan parametrelerin p ve r değerleri

Al ile korele olan parametreler	r değeri	P değeri
Yaş	0.156	0.042
DKB	0.167	0.029
Kalsiyum	0.222	0.004
CKB	0.366	<0.001

DKB: diyastolik kan basıncı, CKB: santral kan basıncı

Çalışmaya alınan hastaların ortanca (minimum-maksimum) vitamin D düzeyi 12.2 (3-68) olarak bulundu. Hastalar, vitamin D düzeyine göre üç grupta değerlendirildi. Gruplar vitamin D düzeyi <15 ng/ml, 15-29.9 ng/ml ve \geq 30 ng/ml olarak belirlendi [132]. Olguların % 59.9'unda vitamin D düzeyi 15 ng/ml'nin altında, % 32.8'inde vitamin D düzeyi 15-29.9 ng/ml arasında, % 7.3'ünde vitamin D düzeyi \geq 30 ng/ml saptandı (Şekil 4.1)

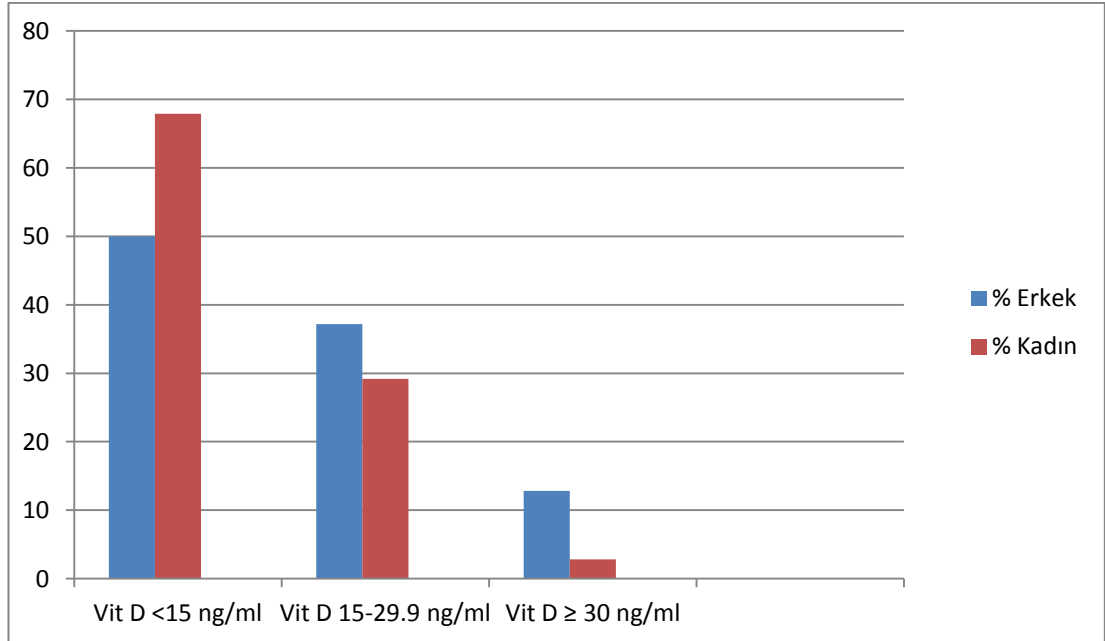
Vitamin D düzeyine göre ayrılmış bu üç grup arasında, yazın ve kışın bakılma oranları benzer olarak bulunmuştur (p=0.24).



Şekil 4.1: Hastaların vitamin D düzeylerine göre dağılımları

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.007$).

Gruplara göre hastaların cinsiyet durumları şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı

Her üç grubun da yaş ortalamaları benzerdi ($p = 0.72$). Hastaların GYA, EGYA, MNA ve Geriatrik Depresyon Skalası değerlendirmeleri açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Ancak MMSE açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlı sınıra yakın fark vardı ($p=0.05$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Vitamin D gruplarının geriatrik değerlendirme testleri, VKİ ve yaş açısından karşılaştırılmaları

	Vitamin D <15 ng/ml (n=118)	Vitamin D 15-29.9 ng/ml (n=66)	Vitamin D ≥ 30 ng/ml (n=17)	p değeri
Yaş(yıl)	71.5 ± 6.1	71.4 ± 4.7	70.2 ± 4.3	0.72
GYA*	0 (0-1)	0 (0-9)	0 (0)	0.71
EGYA*	24 (11-24)	24 (11-24)	24 (21-24)	0.54
MNA*	14 (7-14)	14 (9-14)	14 (14-14)	0.13
MMSE*	29 (22-30)	29 (24-30)	30 (27-30)	0.05
Geriatrik Depresyon Skalası*	0 (0-10)	0 (0-5)	0 (0-3)	0.12
VKİ	28.2 ± 4.5	27.7 ± 3.4	28.4 ± 4.6	0.76

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri, EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi ve VKİ: Vücut kitle indeksi

*: Değerler normal dağılmadığı için ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

Grupların poliklinik başvuru sırasındaki sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ortalamaları benzerdi ($p= 0.79$, $p= 0.65$).

Gruplardaki vitamin D düzeyleri yükseldikçe, hastaların kalsiyum, hemoglobin ve kreatinin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği görüldü. Gruplardaki vitamin D düzeyleri yükseldikçe, hastaların PTH, trigliserid düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızlarının anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Hastaların diğer bakılan fosfor, albumin, alkalin fosfataz, LDL ve üre düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Grupların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	Vit D <15 ng/ml (n=118)	Vit D 15-29.9 ng/ml (n=66)	Vit D ≥ 30 ng/ml (n=17)	p değeri
Kalsiyum	9.4 ± 0.4	9.6 ± 0.4	9.4 ± 0.3	0.005
Fosfor	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	0.61
Albumin*	4.2 (3.4-4.7)	4.4 (3.4-6.5)	4.3 (3.9-5)	0.30
PTH	65.5 ± 28.2	55.6 ± 26.8	42 ± 20.5	0.01
ALP	77.3 ± 23.1	73.2 ± 21.2	71.4 ± 19.8	0.51
Hemoglobin	13.8 ± 1.6	14.3 ± 1.6	14.6 ± 1.5	0.03
Lökosit	7429.6 ± 2545.8	7417.5 ± 1588.9	7592.8 ± 1421.5	0.96
Trombosit	237.3 ± 58.9	233.6 ± 58.1	212 ± 70.1	0.32
Trigliserid*	126 (43-541)	103 (47-227)	98 (58-262)	0.006
LDL	135.9 ± 34.6	127.3 ± 33.1	122.6 ± 30.9	0.15
Üre	17.8 ± 4.7	18.2 ± 8.2	19.1 ± 3.8	0.74
Kreatinin	0.86 ± 0.23	0.92 ± 0.16	1.1 ± 0.2	<0.001
GFR	87.9 ± 25.9	80.7 ± 15.6	68.5 ± 14.3	0.007
Sodyum	142.3 ± 2.7	141.2 ± 17.4	143.4 ± 2.6	0.67
Potasyum	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.3	0.63
ALT	18.1 ± 10.7	18.4 ± 10.9	21.8 ± 11.4	0.49

PTH: Parathormon, ALP: Alkale Fosfataz, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ALT: Alaninaminotransferaz

*: Değerler normal dağılımadığı için ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemiye sahip olma, sigara içme açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplar örtünme oranları açısından birbiriyle karşılaştırıldığında, vitamin D düzeyi düşük

olanlarda anlamlı şekilde örtünme oranının yüksek olduğu görüldü. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grupların HT, DM, HL, sigara içme ve örtünme oranları açısından karşılaştırılması

Parametreler	Vit D <15 ng/ml (n=118)	Vit D 15-29.9 ng/ml (n=66)	Vit D ≥ 30 ng/ml (n=17)	p değeri
Hipertansiyon	%65.2	%65.1	%57.1	0.83
Diabetes Mellitus	%31.3	%28.6	%21.4	0.72
Hiperlipidemi	%21.7	%22.2	%21.4	0.99
Sigara	%12.2	%20.6	%21.4	0.27
Örtünme Oranı**	%51.3	%36.5	%14.3	0.011

**Gruplar içerisindeki kadın hastalar karşılaştırıldığında, örtünme oranı sırasıyla %80.6, %71, %66.7 olarak bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.51).

Gruplar arasında, santral kan basıncı ve augmentasyon indeks (75 atım/dakika nabıza göre düzenlenmiş) değerleri açısından ilişki mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.36, p= 0.65). Gruplar arasında % FMD değeri açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.005).

Tablo 4.9: Grupların santral kan basıncı, augmentasyon indeks ve FMD açısından karşılaştırılması

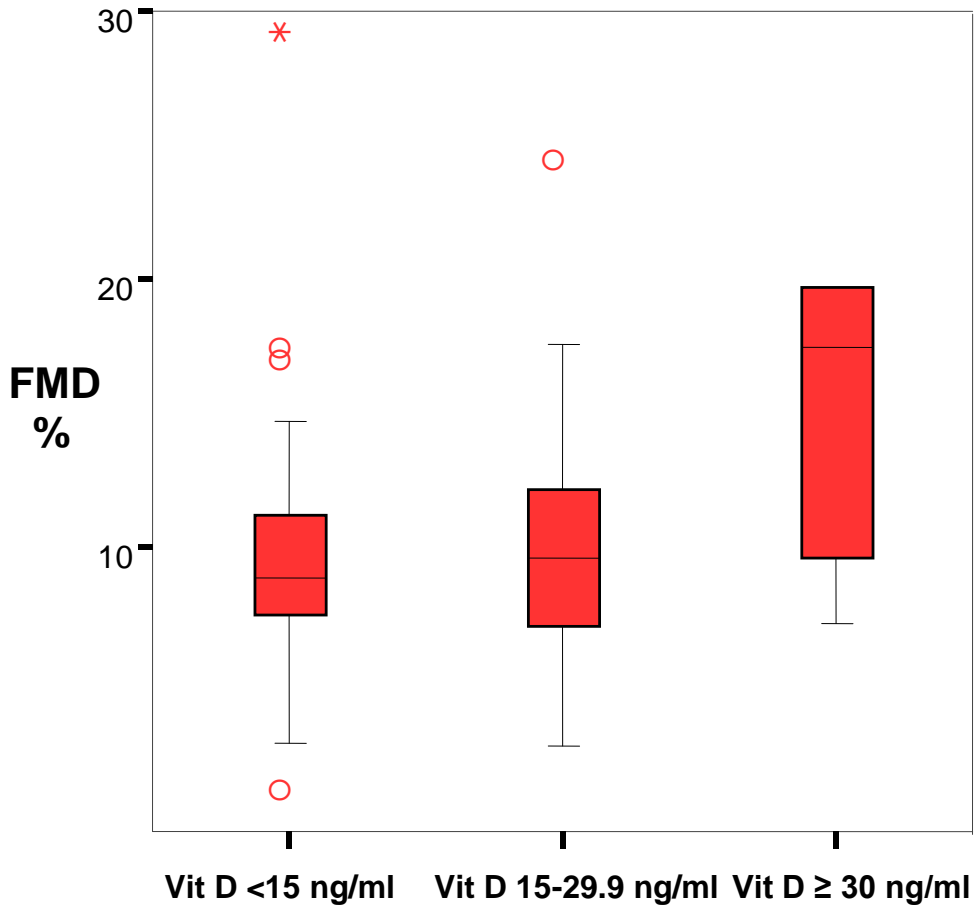
Parametreler	Vit D <15 ng/ml (n=100)	Vit D 15-29.9 ng/ml (n=52)	Vit D ≥ 30 ng/ml (n=10)	p değeri
CKB*	150 (90-240)	145 (100-205)	137 (110-190)	0.36
AI	88 ± 10.2	86.7 ± 11.1	85.7 ± 8.9	0.65
FMD (%)**	9.6 ± 4.8	10.2 ± 5	19.3 ± 14.2	0.005

CKB: Santral Kan Basıncı, AI: Augmentasyon İndeks, FMD: Akım aracılı dilatasyon (Flow-mediated dilation)

*: Değerler normal dağılmadığı için ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi.

** : Flow-mediated dilation ölçümü yapılan hasta sayısı vitamin D<15 ng/ml olan grupta 78, Vit D 15-29.9 ng/ml olan grupta 30, Vit D ≥ 30 ng/ml olan grupta 11 idi.

Gruplardaki hastaların FMD değerleri aşağıdaki Şekil 4.3' te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: FMD değerlerinin gruplara göre dağılımı

(FMD: Akım aracılı dilatasyon (Flow-mediated dilation))

Yapılan post hoc analizlerde;

- Kalsiyum düzeyleri arasındaki farkın 1. ve 2. grup arasındaki farktan kaynaklandığı (p=0.003),
- Parathormon düzeyleri arasındaki farkın 1 ve 3. Grup arasındaki farktan kaynaklandığı (p=0.02),
- Kreatinin düzeyleri arasındaki farkın 1. -3. grup (p<0.001) ve 2.- 3. grup (p=0.01) arasındaki farktan kaynaklandığı,
- Triglicerid düzeyleri arasındaki farkın 1 ve 2. Grup arasındaki farktan kaynaklandığı (p=0.001),
- Flow-mediated dilation değerleri arasındaki farkın 1.- 3. grup (p=0.003) ve 2.-3. grup (p= 0.01) arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü.

Akım aracılı dilatasyon için yapılan regresyon analizinde, FMD ile korele çıkan parametreler regresyon analizi ile değerlendirildi. Vitamin D ve albuminin diğer faktörlerden bağımsız olarak FMD'yi etkilediği görüldü (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Akım aracılı dilatasyona göre yapılan regresyon analizi

	Beta değeri	t değeri	p değeri	%95 Güven Aralığı
Cinsiyet	0.002	0.129	0.89	-0.036 ; 0.041
HT	0.017	0.838	0.40	-0.024 ; 0.058
Sigara	-0.045	-1.818	0.07	-0.095 ; 0.005
Albumin	-0.071	-2.254	0.02	-0.135 ; -0.008
Vitamin D	0.002	2.379	0.02	0.0 ; 0.003

Bağımlı Değişken: FMD (Flow mediated dilation-Akım Aracılı Dilatasyon)

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde önemli ilerlemeler olmasına rağmen, hala prevalansı, insidansı, morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hipertansiyon, DM, HL ve sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörleri tedavi için hedef olsalar da, hastalığın bütün spektrumu için açıklayıcı olmamaktadırlar. Son yıllarda, yapılan çalışmalar yeni gelişen, geleneksel olmayan risk faktörlerine odaklanmıştır [133]. Bu risk faktörleri, arteriyel sertlik, santral kan basıncı ve vasküler disfonksiyondur. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Polikliniğine başvuran yaşlı hastalarla yapılan bu çalışmada, vitamin D düzeyi ile FMD, TG, PTH, hemoglobin, kreatinin, GFR arası ilişki bulunmuş, AI ve CKB ile ilişki bulunmamıştır. Değerlendirilen regresyon analizi sonucunda, vitamin D düzeyinin diğer faktörlerden bağımsız olarak FMD'yi etkilediği görülmüştür. Yapılan daha önceki çalışmalarda, vitamin D ile ilişkili bulunan FMD, PTH ve TG'in kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi bilinmektedir. Vitamin D düzeyi arttıkça bu parametrelerin olumlu yönde değiştiği görülmüştür. Bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, yeterli vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılabilir.

Vitamin D eksikliği günümüzde yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır [134]. Çalışmalarda farklı eşik seviyelerinin kullanılması, vitamin D yetersizliği ve eksikliği prevalansının değerlendirilmesini güçleştirmektedir [38]. Vitamin D eksikliği için ya da iskelet sistemi ve iskelet sistemi dışı sağlık için optimal 25(OH)D konsantrasyonu konsensusu bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar vitamin D eksikliğini < 12 ng/ml olarak [82], bazı araştırmacılar <15 ng/ml olarak [83], bazı araştırmacılar <24.8 ng/ml [84], bazı araştırmacılar ise <49 ng/ml olarak değerlendirmektedirler [85]. Bizim çalışmamızda da vitamin D eksikliği <15 ng/ml, yetersizliği 15-29.9 ng/ml ve yeterliliği ise ≥ 30 ng/ml olarak değerlendirildi ve hastalar üç gruba ayrıldı [132].

Yeterli güneş ışığı ve vitamin D ile zenginleştirilmiş ürünler, vitamin D eksikliği insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır. Ancak bununla birlikte vitamin D eksikliği hala genel popülasyonda ve özellikle yaşlılarda yaygın bir problemdir. Özellikle yaşlılar güneşe yetersiz maruziyet, cildin vitamin D

sentez kapasitesinin azalması, diyetle yetersiz vitamin D alımı ve barsaktan vitamin D emiliminin azalması gibi nedenlerle vitamin D eksikliği gelişimi açısından risk altındadır [135].

Vitamin D eksikliğinin prevalansı tanımlamada kullanılan eşik değere göre değişmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES), 20 yaş üstü bireylerin %41.6'sında vitamin D düzeyi 20 ng/mL (50 nmol/L)'nin altında bulunmuştur [136]. Colorado'da, Linnebur S.A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, 65 yaş ve üstü kişilerin % 74'ünün vitamin D düzeyi 32 ng/ml altında bulunmuştur [137]. Türkiye'de Ege Bölgesinde yapılan bir çalışmada, bireylerin %74.9'unun vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında, %11.3'ünün vitamin D düzeyi 30 ng/ml üzerinde, ortalama vitamin D düzeyi ise 16.91 ± 13.09 ng/ml olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada, vitamin D eksikliği kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak daha fazla oranda ve ortalama vitamin D düzeyi de kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [138]. T. Atlı ve arkadaşlarının, 2005 yılında 65 yaş ve üzeri hastalarla yaptığı çalışmada, vitamin D eksikliği (vitamin D < 15 ng/ml) bireylerin %33.4'ünde görülmüştür [139].

Zadshir ve arkadaşlarının 18 yaş üstü, 15.000'den fazla kişiyle Amerika'da gerçekleştirilen Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (NHANES III) verilerini kullanarak yaptığı çalışmada, 65 yaş ve üstü popülasyonda, diğer yaş gruplarına kıyasla, yine siyahlarda ve Latin kökenli Amerikalılarda beyazlara oranla daha düşük vitamin D düzeyleri olduğu gösterilmiştir [140].

Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi ortanca (min-maks) 12.2 (3-68) ng/ml olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların %59.9'unun vitamin D düzeyi <15 ng/ml idi, sadece % 7.3'ünün vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve üzerinde idi. Yine bizim çalışmamızda da, daha önceki çalışmalarla benzer şekilde kadın hastaların çoğunluğunun vitamin D düzeyi anlamlı olarak erkek hastalardan daha düşüktü ve kadın hastaların sadece % 2.8'inin vitamin D düzeyi yeterli idi.

Almanya'da yaşayan Türkler'de yapılan bir çalışmada kapalı giyinen, özellikle başörtüsü kullanan kadınlarda vitamin D eksikliği daha sık görülmüştür [141]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da örtünen kadınlarda

vitamin D düzeyi %70.7'sinde <15 ng/ml, %26.8'inde 15-29.9 ng/ml ve sadece %2.5'inde \geq 30 ng/ml idi.

Daha önce yapılan çalışmalarda, vitamin D düzeyinin kış döneminde düşük, yaz döneminde yüksek olduğu görülmüştür [142]. Bizim çalışmamızda, vitamin D düzeyleri, değerlendirilen tarihlere göre, ilkbahar-yaz ve sonbahar-kış olarak iki gruba ayrıldığında, iki grup arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=71$). Çalışmamızda, Türk yaşlısında örtünme alışkanlıkları nedeniyle mevsime göre vitamin D düzeyleri arasında farklılık olmadığını gördü.

Hasta grupları arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi tanılarına sahip olma ve sigara içimi açısından farklılık yoktu. Bu durumlar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdürler. Ayrıca vitamin D düzeyi ile ilişkisine bakılan santral kan basıncı, AI, FMD'yi etkileyebilen faktörlerdir. Hem gruplar arasında HT, DM, HL ve sigara içme oranları arasında farklılık olmaması, hem de yapılan regresyon analizleri ile FMD'nin bağımsız olarak vitamin D düzeyinden etkilendiği görülmüştür.

İleri yaş, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı için iyi bilinen bir risk faktörüdür [143]. Akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation[FMD]) ile değerlendirilen endotel disfonksiyon, aterosklerozun erken bir göstergesidir [130]. Daha önceki bazı çalışmalarda, yaşlılarda endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için invaziv ve daha zor teknikler kullanılmıştır [144-147]. Çalışmamızda endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde daha kolay, non-invaziv, tekrarlanabilen ve daha sıklıkla tercih edilen akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation[FMD]) kullanılmıştır. Azalmış brakial arter FMD'ı, aterosklerozun erken belirteci olan yaygın endotelial disfonksiyon için bir göstergedir.

Yavuz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bilinen infeksiyonu, kanseri ve majör kardiyovasküler risk faktörü olmayan 30 geriatric, 36 daha genç hastaya brakial arter FMD'u uygulanmış. Geriatric grubun FMD'u, genç gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [148].

Daha önce yapılan çalışmalarda 25(OH)D eksikliği ile endotelial disfonksiyon arasında ilişki bulunmuştur. Tarçın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan 23 genç ve vitamin D düzeyi yeterli olan

23 genç bireyden oluşan kontrol grubuna FMD uygulanmıştır. Vitamin D eksikliği olan grubun FMD'ı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Vitamin D eksikliği olan gruba vitamin D3 replasmanı yapıldıktan sonra FMD'ın iyileştiği görülmüştür [59].

Ibhar ve arkadaşlarının, 20-79 yaş arası, 554 bireyle yaptığı çalışmada, vitamin D düzeyi arttıkça FMD'un arttığı gösterilmiştir [149]. Bizim çalışmamızda da, vitamin D düzeyi arttıkça FMD'ın istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı görülmüştür ($p=0.005$).

Vitamin D düzeyi ve akım ilişkili dilatasyon ilişkisi ile daha önce yapılan çalışmalar ya sadece gençlerde ya da genç ve yaşlı karma bireylerde yapılmıştır. Vitamin D eksikliği ve akım ilişkili dilatasyon ile saptanan endotel disfonksiyonu arası ilişki bilinmektedir. Bilgimize göre, literatürde bizim çalışmamız gibi sadece 65 yaş ve üstü geriatric hastalarla yapılmış, bu şekilde çalışma bulunmamaktadır.

Arteriyel sertlik sistemik aterosklerozun erken bir göstergesidir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, arteriyel sertlik parametrelerinin, genel kardiyovasküler risk, koroner arter hastalığı ve bunların yanında kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin edebileceği gösterilmiştir [112, 113, 150]. Çalışmalar genel popülasyonun yanında, özellikle yaşlılarda, diyabetiklerde, hipertansiflerde ve kronik böbrek hastalığı olanlarda da yapılmıştır [97, 151-153].

Arteriyel sertlik değerlendirilmesi için çalışmalarda genellikle NDH (nabız dalga hızı-pulse wave velocity) ve AI kullanılmıştır. Augmentasyon indeksi arteriyel dalga yansımalarının dağılımını göstermekte olup aortik kan basıncı ile direkt korele olduğu tespit edilmiştir ve '*arteriyel stiffness*'in yani arteriyel sertliğin göstergesidir [94]. Nurnberger ve arkadaşlarının, kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan 216 bireyle yaptığı çalışmada, augmentasyon indeksinin kardiyovasküler risk değerlendirmesi için faydalı olabileceği gösterilmiştir [113]. Yine radyal augmentasyon indeksin arteriyel sertlik ve kardiyovasküler risk için faydalı olabileceğini gösteren bir çalışma da Xiao ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [154]. Biz de çalışmamızda, geriatric yaş grubunda, vitamin D ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini

değerlendirmek için augmentasyon indeksini tercih ettik. Augmentasyon indeksinin yüksek olması kardiyovasküler hastalık riski açısından anlamlıdır.

Ibhar ve arkadaşlarının, 20-79 yaş arası, 554 bireyle yaptığı çalışmada, düşük vitamin D düzeylerinin, arteriyel sertliğin göstergesi olan yüksek augmentasyon indeks ve pulse wave velocity ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın yapılan subgrup analizinde, DM, HT, HL ve sigara içimi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörüne sahip olanlar dışlanmış, sonrasında tekrar aynı şekilde değerlendirme yapılmıştır ve yine vitamin D'nin bağımsız olarak augmentasyon indeks ve NDH ile ilişkili olduğu görülmüştür [149].

30 yaş üzeri, Tip 2 DM'u olan 305 hasta ile yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi yükseldikçe NDH'nda azalma tespit edilmiştir [155]. Mayer ve arkadaşlarının, genel populasyondan seçilen 560 bireyle yaptıkları çalışmada, düşük 25(OH)D düzeylerinin artmış pulse wave velocity ile ilişkili olduğu bulunmuş, düşük vitamin D düzeylerinin artmış arteriyel sertliği gösterdiği vurgulanmıştır [156]. Giallauria ve arkadaşları, Baltimore çalışmasına katılan 1228, ortalama yaşları 70 ± 12 yıl olan sağlıklı bireylerle arteriyel sertlik ve vitamin D ilişkisini değerlendirmişler. Bireylerin pulse wave velocity ve 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı olarak, ters bir ilişki saptanmıştır. Normal yaşlanan toplumda düşük vitamin D düzeylerinin artmış arteriyel sertlikle ilişkisi olduğu gösterilmiştir [157].

65 yaş ve üstü bireylerle yapılan bizim çalışmamızda, vitamin D düzeyi ile augmentasyon indeksi arası anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0.65$). Ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde, vitamin D düzeyi arttıkça, AI değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, hasta sayısının yeterli olmaması olabilir. Bilindiği gibi yaş augmentasyon indeksini etkileyen faktörlerdendir. 65 yaş ve üzerinde vitamin D düzeyi ve arteriyel sertliğin göstergesi olan AI ile ilişkisinin değerlendirilmesinde daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmada, HT, DM, HL açısından gruplar arasında fark olmadığı için kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak vitamin D ve AI ilişkisini inceleyebildik ama hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiş olabilir. Daha önce çalışmamıza benzer olarak, 65

yaş ve üzeri hipertansif hastalarla yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyleriyle karotis sertlik indeksi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [158].

Brakiyal kan basıncının kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü göstergesi olduğu gerçeğine rağmen, bu ölçümler santral dolaşımdaki basıncı yansıtmamaktadır [88]. Son dönemde edinilen bilgiler, santral kan basıncının, brakiyal arter basıncına göre kardiyovasküler sonuçlarla daha ilgili olduğunu göstermektedir [159]. Pini ve arkadaşları tarafından, 1995 yılında, 65 yaş üzeri 398 birey çalışmaya alınmıştır. Bireyler fizik muayene, elektrokardiyogram, ekokardiyografi, karotis ultrasonografi ve aplanasyon tonometrisi ile değerlendirilmişler. Aynı hastalar 2003 yılında, geçen 8 yıl içerisinde kardiyovasküler olay geçirip geçirmemelerine göre tekrar değerlendirilmişler. Sonuç olarak, geriatric popülasyonda santral kan basıncının, brakiyal kan basıncına göre kardiyovasküler olayları daha fazla öngördüğü görülmüştür [160].

Daha önce yapılan çalışmalarda, düşük vitamin D düzeylerinin yüksek brakiyal kan basıncı ile ilgili olduğu gösterilmiştir. 20 yaş üzeri bireyleri kapsayan, geniş kesitsel bir çalışma olan NHANES III'te ortalama kan basıncının 25(OH)D seviyeleri ile ters orantılı olarak değiştiği saptanmıştır. Bu ilişki 50 yaş üzeri hastalarda daha anlamlı olarak bulunmuştur [60]. Bhandari ve arkadaşlarının, yaklaşık 3 yıl boyunca, 2722 bireyi değerlendirerek yaptıkları çalışmada, düşük vitamin D düzeyi olan bireylerde hipertansiyon sıklığının arttığı görülmüştür.[161]

Alvarez ve arkadaşlarının, 23 Afrikalı Amerikan ve 22 Avrupalı Amerikan yetişkin bireyi, vitamin D ve vasküler fonksiyonlar açısından karşılaştırmak üzere yapılan çalışması, 25(OH)D ile santral aortik kan basıncını karşılaştıran ilk çalışma özelliğindedir. Yapılan bu çalışmada, düşük vitamin D düzeyleri ile artmış santral aortik kan basıncı ilişkisi bulunmuştur. [162]. Bizim çalışmamızda, vitamin D düzeyi arttıkça, CKB değerinde bir düşüş olduğu görülmüştür. Ancak santral kan basıncı ile vitamin D grupları arasında değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunun nedeni çalışmaya alınan birey sayısının az olması, bireylerin mevcut hastalıkları için kullandıkları ilaçların etkisi olabilir.

Bilgilerimize göre, çalışmamız yaşlı grupta vitamin D ve santral kan basıncı ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu ilişkinin daha geniş çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Vitamin D eksikliği sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve hem primer hem de sekonder hiperparatiroidizm kardiyovasküler patolojilerle ilişkilidir [163-165]. Kamycheva ve arkadaşlarının, 25-79 yaş arası 3570 olguya anketlerle yaptıkları çalışmada, yüksek parathormon düzeylerinin koroner hastalığı öngörebileceği belirtilmiştir [166]. Hagström ve arkadaşlarının yaşlı erkek (ortalama 71 yaş) bireylerle yaptığı bir çalışmada, yüksek parathormon seviyelerinin kardiyovasküler mortaliteyi öngörebileceği bulunmuştur [167]. Fakat bu çalışmalardaki sonuçların normal vitamin D, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde geçerli olduğu söylenmiştir.

Kestenbaum ve arkadaşlarının, 65 yaş ve üzeri bireylerle yaptığı çalışmada, 25(OH)D ve parathormon düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi araştırılmış. Vitamin D eksikliği ve parathormon yüksekliğinin kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkili olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur [132]. 32 hastayla yapılan bir çalışmada, düşük vitamin D düzeyi olan hastalarda parathormon yüksekliğinin, yüksek kan basıncı ve artmış arteriyel sertlikle ilgili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, vitamin D replasmanı ile kan basıncında ve pulse wave velocity'de düşme görülmüştür [168].

Bizim çalışmamızda da, vitamin D düzeyi azaldıkça parathormon düzeyinin arttığı görülmektedir ($p=0.01$). Daha önceki çalışmalarda bu değişim ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi bulunmuştur [168]. Bizim çalışmamız da 65 yaş üstü bireyler için bu sonucu desteklemektedir. Çalışmamızda, vitamin D eksikliği ile geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ilişkisi araştırıldığı için bu konuda ileri değerlendirme yapılmamıştır. Daha geniş hasta grubuyla, bu konuyu araştırmak üzere planlanmış bir çalışma ile vitamin D eksikliği ve parathormon yüksekliği birlikteliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi araştırılabilir.

Bozulmuş lipid profili (düşük dansiteli lipoproteinde artış, yüksek dansiteli lipoproteinde azalma, trigliserit düzeyinde artma [metabolik sendrom kriterlerindedir]) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındadır. 34 orta

yaşlı erkek hastayla yapılan bir çalışmada, serum 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyelerinin VLDL ve TG düzeyleri ile ters ilişkili olduğu görülmüştür [64]. Garcia-Bailo ve arkadaşlarının, 16-79 yaş arası, 1928 bireyle yaptığı çalışmada, 25(OH)D düzeyi arttıkça, LDL, TG ve total kolesterolün azaldığı bulunmuştur [169]. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da, vitamin D düzeyi arttıkça LDL kolesterolün azaldığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının az olması olabilir. Vitamin D grupları arasında, vitamin D düzeyi arttıkça, TG düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri, çalışmaya alınan hasta sayısı 201 olmakla birlikte, yaşlı nüfusun ek komorbiditeleri olması, yapılacak ölçümler (ekokardiyografi, CKB, AI, FMD) için ayarlanan zamanlamanın hasta için uygun olmaması, hastaneye tekrar gelme zorluğu gibi nedenlerden dolayı, bu ölçümlerin yapılabildiği hasta sayısı daha azdı. Türk yaşlısında örtünme alışkanlıkları nedeniyle, hastalarda bakılan vitamin D zamanları (yaz-kış) arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması aslında kısıtlılık olarak değerlendirilmeyebilir. Yine çalışmanın kısıtlılıklarından biri de, çalışmaya dahil edilen hastaların HT, HL ve DM gibi risk faktörlerine sahip olmaları ve bu durumlar için tedavi kullanıyor olmaları olabilir. Ancak vitamin D grupları arasında, bu kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı farklılık olmaması ve regresyon analizinde de bu faktörlerden bağımsız olduğunun gösterilmesi bu kısıtlılığı azaltmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, düşük vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi doğrulanmıştır. Bizim çalışmamızda da elde edilen verilerin çoğu bu durumu desteklemektedir. Yaşlı bireylerde bu ilişkinin değerlendirilmesi için sadece yaşlı popülasyonla yapılan çalışmaların sayısı çok azdır. Bu nedenle daha geniş kapsamlı ve sadece yaşlı popülasyonun alındığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Vitamin D ve kardiyometabolik risk faktörleri ilişkisi daha büyük çalışmalarda değerlendirilip ilişkilendirildiğinde, gelecekte risk değerlendirme aşamasında ve tedavide vitamin D büyük umut olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmada vitamin D düzeyi ortanca (min-maks) 12.2 (3-68) ng/ml olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların %59.9'unda vitamin D eksikliği, %32.8'inde vitamin D yetersizliği vardı, bireylerin % 7.3'ün vitamin D düzeyi yeterli idi.
- Kadın hastaların çoğunluğunun vitamin D düzeyi anlamlı olarak erkek hastalardan daha düşüktü. Örtünen kadın hastaların vitamin D düzeyi daha düşüktü.
- Türk yaşlısında örtünme alışkanlıkları nedeniyle mevsime göre vitamin D düzeyleri arasında farklılık olmadığı görüldü.
- Düşük vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi bilinmektedir, bu konuda yaşlı hastalarda yapılan çalışmaların sayısı azdır.
- Aterosklerozun erken belirteci olan FMD'ın yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir, ancak olumlu şekilde vitamin D düzeyi arttıkça yaşlı hastada FMD'ın arttığı görülmüştür.
- 65 yaş ve üstü bireylerde vitamin D düzeyi ile arteriyel sertliğin göstergesi olan augmentasyon indeksi arası anlamlı ilişki bulunamamıştır, ancak vitamin D düzeyi arttıkça, AI değerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan bir düşüş olduğu görülmüştür.
- Yaşlı hastalarda vitamin D düzeyi arttıkça santral kan basıncında istatistiksel anlamlı olmayan bir düşüş görülmüştür.
- Vitamin D düzeyi azaldıkça, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bilinen parathormon düzeyinin arttığı görülmektedir.
- Vitamin D düzeyi arttıkça trigliserid düzeyinde azalma olmaktadır.
- Bu çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, yeterli vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılabilir.
- Vitamin D ve kardiyo-metabolik risk faktörleri ilişkisi daha büyük çalışmalarda değerlendirilip ilişkilendirildiğinde, gelecekte risk değerlendirme aşamasında ve tedavide vitamin D büyük umut olabilir.
- Bilinen düşük vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi yaşlı popülasyonda daha geniş kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. D, F. and S. CR, *Endocrinology, DeGroot LJ (Ed)*. Hereditary disorders associated with vitamin D resistance or defective phosphate metabolism, ed. G.a. Stratton 1979, New York p.797.
2. Z, H., *Requirements for vitamin D in an indoors culture highlights*, 2004. **12**: p. 19-23.
3. H, G. and S. KN, *A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness*. Biochem J 1923. **17**: p. 294-7.
4. AF, H., U. IJ, and P. AM, *Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight*. J Biol Chem 1922: p. 77-81.
5. A, W., et al., *Über das krystallisierte Vitamin D2*. LJ Ann Chem 1932. **492**: p. 226.
6. Holick, M.F., *Vitamin D: A millenium perspective*. Journal of cellular biochemistry, 2003. **88**(2): p. 296-307.
7. İliçin G, Ü.S., Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G., *İç Hastalıkları*. 2. baskı ed. Vol. Cilt 2. Ankara: Günes Kitapevi. 2217- 2219.
8. Braunwald E, F.A., Kasper and H.S. DL, LongoDL, Jameson JL, *Harrison's principles of internal medicine*. 17. ed. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. Vol. II. 2373-2374.
9. Holick MF, M.J., Doppelt SH, *Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator*. Science ; , 1981. **211**: p. 590.
10. Holick, M.F., *The vitamin D epidemic and its health consequences*. The Journal of nutrition, 2005. **135**(11): p. 2739S-48S.
11. AR, W., *Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis*. Prog Biophys Mol Biol 2006(92): p. 17- 25.
12. Engelsen, O., et al., *Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness*. Photochemistry and photobiology, 2005. **81**(6): p. 1287-90.

13. Holick, M.F., L.Y. Matsuoka, and J. Wortsman, *Age, vitamin D, and solar ultraviolet*. *Lancet*, 1989. **2**(8671): p. 1104-5.
14. Henry, H.L. and A.W. Norman, *Studies on calciferol metabolism. IX. Renal 25-hydroxy-vitamin D₃-1 hydroxylase. Involvement of cytochrome P-450 and other properties*. *The Journal of biological chemistry*, 1974. **249**(23): p. 7529-35.
15. Atas A, Ç.A., Soran M, *D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı*, in *Bakırköy Tıp Dergisi*2008 p. 1-7.
16. McCormick DB, K.G., *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5. Baskı ed. Vitaminler, ed. A.E. Burtis CA2005, Ankara Palme Yayıncılık.
17. B., E., *İnsan Biyokimyası*. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar, ed. E.K. Onat T, Sözman EY2002, Ankara Palme Yayıncılık. 467-472.
18. Shoback D, S.D., Bikle DD, *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji*. 8. Baskı ed. Metabolik kemik hastalıkları, ed. S.D. Gardner DG2009, Ankara: Günes Tıp Kitabevleri. 281-345.
19. Krane S.M, B.F.R., Demay M.B, Kronenberg H,M, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. ed. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. Vol. II. 2373-2374.
20. AR, U., *İç Hastalıkları*. 2. ed. D vitamini, ed. Ü.S. Dliçin G, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G2003, Ankara: Günes Kitabevi. 2457-2459.
21. Nykjaer, A., et al., *An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃*. *Cell*, 1999. **96**(4): p. 507-15.
22. Nykjaer, A., et al., *Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3)*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001. **98**(24): p. 13895-900.
23. AL, N., *Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex*. *Nephrology (Carlton)*, 2006(11:510).

24. Kulie, T., et al., *Vitamin D: an evidence-based review*. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM, 2009. **22**(6): p. 698-706.
25. Holick, M.F., *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1678S-88S.
26. G., J., *Pharmacokinetics of vitamin D toxicity*. Am J Clin Nutr, 2008(88(2)): p. 582-586.
27. A., W.N., *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. Am J Clin Nutr, 2008(88(2)): p. 491-499.
28. Prie, D. and G. Friedlander, *Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system*. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2010. **5**(9): p. 1717-22.
29. Kayaalp O, *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji* 2002: Feryal matbaacılık.
30. Bucinski, A., et al., *Artificial neural networks in prediction of antifungal activity of a series of pyridine derivatives against Candida albicans*. Journal of microbiological methods, 2009. **76**(1): p. 25-9.
31. MF., H., *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. Am J Clin Nutr, 2004(79): p. 362-371.
32. Endo, I., et al., *Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors*. Endocrinology, 2003. **144**(12): p. 5138-44.
33. Bordelon, P., M.V. Ghetu, and R.C. Langan, *Recognition and management of vitamin D deficiency*. American family physician, 2009. **80**(8): p. 841-6.

34. Holick, M.F. and T.C. Chen, *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **87**(4): p. 1080S-6S.
35. Holick, M.F., *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(3): p. 362-71.
36. Dawson-Hughes, B., *Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **88**(2): p. 537S-540S.
37. Houston DK, C.M., Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB. and *Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007(62(4)): p. 440-446.
38. Mosekilde, L., *Vitamin D and the elderly*. Clinical endocrinology, 2005. **62**(3): p. 265-81.
39. Pearce, S.H. and T.D. Cheetham, *Diagnosis and management of vitamin D deficiency*. BMJ, 2010. **340**: p. b5664.
40. Ulbricht, C., et al., *An evidence-based systematic review of vitamin A by the natural standard research collaboration*. Journal of dietary supplements, 2012. **9**(4): p. 299-416.
41. Ponsonby, A.L., A. McMichael, and I. van der Mei, *Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research*. Toxicology, 2002. **181-182**: p. 71-8.
42. Mathieu, C., et al., *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia, 2005. **48**(7): p. 1247-57.
43. Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2006. **296**(23): p. 2832-8.
44. Deluca, H.F. and M.T. Cantorna, *Vitamin D: its role and uses in immunology*. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2001. **15**(14): p. 2579-85.

45. Merlino, L.A., et al., *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis and rheumatism, 2004. **50**(1): p. 72-7.
46. Ustianowski, A., et al., *Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London*. The Journal of infection, 2005. **50**(5): p. 432-7.
47. Norval, M., *The effect of ultraviolet radiation on human viral infections*. Photochemistry and photobiology, 2006. **82**(6): p. 1495-504.
48. Chiu, K.C., et al., *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(5): p. 820-5.
49. Boucher, B.J., et al., *Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians*. Diabetologia, 1995. **38**(10): p. 1239-45.
50. Eyles, D.W., et al., *Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain*. Journal of chemical neuroanatomy, 2005. **29**(1): p. 21-30.
51. Eyles, D.W., et al., *Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34 Suppl 1**: p. S247-57.
52. McGrath, J., *Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders?* Medical hypotheses, 2001. **56**(3): p. 367-71.
53. Lee, D.M., et al., *Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men*. Journal of psychopharmacology, 2011. **25**(10): p. 1320-8.
54. Balion, C., et al., *Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis*. Neurology, 2012. **79**(13): p. 1397-405.
55. Reddy Vanga, S., et al., *Role of vitamin D in cardiovascular health*. The American journal of cardiology, 2010. **106**(6): p. 798-805.

56. Li, Y.C., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system*. The Journal of clinical investigation, 2002. **110**(2): p. 229-38.
57. Bouillon, R., et al., *Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice*. Endocrine reviews, 2008. **29**(6): p. 726-76.
58. Krause, R., et al., *Ultraviolet B and blood pressure*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 709-10.
59. Tarcin, O., et al., *Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2009. **94**(10): p. 4023-30.
60. Scragg, R., M. Sowers, and C. Bell, *Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. American journal of hypertension, 2007. **20**(7): p. 713-9.
61. Sugden, J.A., et al., *Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels*. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 2008. **25**(3): p. 320-5.
62. Duprez, D., et al., *Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension*. Blood pressure, 1994. **3**(6): p. 389-93.
63. Melamed, M.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008. **28**(6): p. 1179-85.
64. Lind, L., et al., *Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men*. American journal of hypertension, 1995. **8**(9): p. 894-901.
65. Heikkinen, A.M., et al., *Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy*. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 1997. **137**(5): p. 495-502.

66. Yavuz, B., et al., *Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins?* Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, 2009. **23**(4): p. 295-9.
67. Zittermann, A., et al., *Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors.* International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition, 2007. **77**(4): p. 280-8.
68. Kendrick, J., et al., *25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Atherosclerosis, 2009. **205**(1): p. 255-60.
69. Giovannucci, E., et al., *25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study.* Archives of internal medicine, 2008. **168**(11): p. 1174-80.
70. Pilz, S., et al., *Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008. **93**(10): p. 3927-35.
71. Pilz, S., et al., *Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography.* Stroke; a journal of cerebral circulation, 2008. **39**(9): p. 2611-3.
72. LaCroix, A.Z., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial.* The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 2009. **64**(5): p. 559-67.
73. Trivedi, D.P., R. Doll, and K.T. Khaw, *Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial.* BMJ, 2003. **326**(7387): p. 469.

74. Tishkoff, D.X., et al., *Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility*. *Endocrinology*, 2008. **149**(2): p. 558-64.
75. Weishaar, R.E., et al., *Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties*. *The American journal of physiology*, 1990. **258**(1 Pt 1): p. E134-42.
76. McGonigle, R.J., et al., *Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone*. *Nephron*, 1984. **36**(2): p. 94-100.
77. Shane, E., et al., *Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure*. *The American journal of medicine*, 1997. **103**(3): p. 197-207.
78. Laguardia, S.P., et al., *Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D in African-Americans with decompensated heart failure*. *The American journal of the medical sciences*, 2006. **332**(3): p. 112-8.
79. Luboshitzky, R., et al., *Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism*. *Journal of endocrinological investigation*, 2009. **32**(4): p. 317-21.
80. Park, C.W., et al., *Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 1999. **33**(1): p. 73-81.
81. Chavan, C.B., et al., *Hypocalcemia as a cause of reversible cardiomyopathy with ventricular tachycardia*. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(7): p. 541-2.
82. LeBoff, M.S., et al., *Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1999. **281**(16): p. 1505-11.
83. Webb, A.R., et al., *An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in*

- Boston. *The American journal of clinical nutrition*, 1990. **51**(6): p. 1075-81.
84. Haden, S.T., et al., *Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program*. *Calcified tissue international*, 1999. **64**(4): p. 275-9.
85. Kinyamu, H.K., et al., *Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites*. *The American journal of clinical nutrition*, 1998. **67**(2): p. 342-8.
86. Adams, J.S. and M. Hewison, *Update in vitamin D*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2010. **95**(2): p. 471-8.
87. Safar, M.E., *Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors*. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2001. **10**(2): p. 257-61.
88. Laurent S, C.J.r., *Central Aortic Blood Pressure* 2008, France.
89. Kelly, R.P., R. Tunin, and D.A. Kass, *Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle*. *Circulation research*, 1992. **71**(3): p. 490-502.
90. Covic, A., et al., *Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms*. *Kidney international*, 2000. **57**(6): p. 2634-43.
91. Mottram, P.M., et al., *Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease*. *Heart*, 2005. **91**(12): p. 1551-6.
92. Shorr, R.I. and G.W. Somes, *Can Diastolic Blood Pressure be Excessively Lowered in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension?* *Journal of clinical hypertension*, 2000. **2**(2): p. 134-137.
93. McEniery, C.M., et al., *Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans*. *Hypertension*, 2006. **48**(4): p. 602-8.

94. Patange, A.R., et al., *Vitamin D deficiency and arterial wall stiffness in children with chronic kidney disease*. *Pediatric cardiology*, 2012. **33**(1): p. 122-8.
95. Laurent, S. and P. Boutouyrie, *Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease?* *Journal of nephrology*, 2007. **20 Suppl 12**: p. S45-50.
96. Kostis, J.B., et al., *Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group*. *American journal of hypertension*, 2001. **14**(8 Pt 1): p. 798-803.
97. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. *Circulation*, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
98. Vaccarino, V., et al., *Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program*. *The American journal of cardiology*, 2001. **88**(9): p. 980-6.
99. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. *Hypertension*, 1997. **30**(6): p. 1410-5.
100. Çelik G, Tumuklu M, Bağcı A, Ok E. *Kronik hemodiyaliz hastalarında arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörleri*. *Selçuk tıp dergisi*.2009;25(3):150-7.
101. Kuzuya, M., et al., *Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice*. *Diabetologia*, 2001. **44**(4): p. 433-6.
102. Wendt, T., et al., *Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes*. *Current atherosclerosis reports*, 2002. **4**(3): p. 228-37.
103. Avolio, A., D. Jones, and M. Tafazzoli-Shadpour, *Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media*. *Hypertension*, 1998. **32**(1): p. 170-5.

104. Verzijl, N., et al., *Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products*. The Journal of biological chemistry, 2000. **275**(50): p. 39027-31.
105. Miyazaki, H., et al., *[Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis]*. Journal of cardiology, 1999. **33**(2): p. 105-6.
106. Bailey, A.J., *Molecular mechanisms of ageing in connective tissues*. Mechanisms of ageing and development, 2001. **122**(7): p. 735-55.
107. Rojas, A., et al., *Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products*. Circulation research, 2000. **86**(3): p. E50-4.
108. Giannattasio, C., et al., *Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis, 1996. **124**(2): p. 249-60.
109. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 139-46.
110. Lakatta, E.G., *Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age*. Physiological reviews, 1993. **73**(2): p. 413-67.
111. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
112. Weber, T., et al., *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease*. Circulation, 2004. **109**(2): p. 184-9.
113. Nurnberger, J., et al., *Augmentation index is associated with cardiovascular risk*. Journal of hypertension, 2002. **20**(12): p. 2407-14.
114. Nichols, W.W., *Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms*. American journal of hypertension, 2005. **18**(1 Pt 2): p. 3S-10S.

115. Van Bortel, L.M., et al., *Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures*. American journal of hypertension, 2002. **15**(5): p. 445-52.
116. Lacombe, F., et al., *Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness*. European heart journal, 1992. **13**(8): p. 1040-5.
117. Kass, D.A., *Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 185-93.
118. Bilge, A.K., et al., *Early detection of left ventricular dysfunction with strain imaging in thalassemia patients*. Clinical cardiology, 2010. **33**(7): p. E29-34.
119. Chirinos, J.A., et al., *Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease*. Hypertension, 2005. **45**(5): p. 980-5.
120. Tartiere, J.M., et al., *Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure*. Journal of human hypertension, 2006. **20**(3): p. 213-9.
121. Lemogoum, D., et al., *Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation*. Journal of hypertension, 2004. **22**(3): p. 511-7.
122. Önder Remzi, Barutcuoğlu Burcu. *Endotel. Ocak 2005 .İyi İşler Matbaası.*
123. Hartge, M.M., U. Kintscher, and T. Unger, *Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006. **35**(3): p. 551-60, viii-ix.
124. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2004. **15**(8): p. 1983-92.
125. Egashira, K., *Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease*. Circulation journal :

- official journal of the Japanese Circulation Society, 2002. **66**(6): p. 529-33.
126. Esper, R.J., et al., *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal*. Cardiovascular diabetology, 2006. **5**: p. 4.
 127. Celermajer, D.S., *Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible?* Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(2): p. 325-33.
 128. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III27-32.
 129. Yoshida, T., et al., *Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease*. Internal medicine, 2006. **45**(9): p. 575-9.
 130. Corretti, M.C., et al., *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(2): p. 257-65.
 131. Zeiher, A.M., et al., *Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension*. The Journal of clinical investigation, 1993. **92**(2): p. 652-62.
 132. Kestenbaum, B., et al., *Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(14): p. 1433-41.
 133. Andrade, J., et al., *Exploration of association of 1,25-OH₂D₃ with augmentation index, a composite measure of arterial stiffness*. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2008. **3**(6): p. 1800-6.
 134. Holick, M.F., *MrOs is D-ficient*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2009. **94**(4): p. 1092-3.
 135. Wicherts, I.S., et al., *Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2007. **92**(6): p. 2058-65.

136. Forrest, K.Y. and W.L. Stuhldreher, *Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults*. Nutrition research, 2011. **31**(1): p. 48-54.
137. Linnebur, S.A., et al., *Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado*. The American journal of geriatric pharmacotherapy, 2007. **5**(1): p. 1-8.
138. Hekimsoy, Z., et al., *Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey*. BMC public health, 2010. **10**: p. 782.
139. Atli, T., et al., *The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population*. Archives of gerontology and geriatrics, 2005. **40**(1): p. 53-60.
140. Zadshir, A., et al., *The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III*. Ethnicity & disease, 2005. **15**(4 Suppl 5): p. S5-97-101.
141. Erkal, M.Z., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2006. **17**(8): p. 1133-40.
142. Andersen, R., et al., *Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake*. European journal of clinical nutrition, 2013. **67**(3): p. 270-4.
143. Lakatta, E.G. and F.C. Yin, *Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms*. The American journal of physiology, 1982. **242**(6): p. H927-41.
144. Singh, N., et al., *Ageing is associated with impairment of nitric oxide and prostanoid dilator pathways in the human forearm*. Clinical science, 2002. **102**(5): p. 595-600.
145. Egashira, K., et al., *Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans*. Circulation, 1993. **88**(1): p. 77-81.

146. Celermajer, D.S., et al., *Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women*. Journal of the American College of Cardiology, 1994. **24**(2): p. 471-6.
147. Andrawis, N., D.S. Jones, and D.R. Abernethy, *Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature*. Journal of the American Geriatrics Society, 2000. **48**(2): p. 193-8.
148. Yavuz, B.B., et al., *Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects*. Gerontology, 2008. **54**(3): p. 153-6.
149. Al Mheid, I., et al., *Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **58**(2): p. 186-92.
150. Willum-Hansen, T., et al., *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 664-70.
151. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2001. **21**(12): p. 2046-50.
152. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
153. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-90.
154. Xiao, W.K., et al., *[Radial augmentation index is associated with cardiovascular risk and arterial stiffness]*. Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine], 2011. **50**(10): p. 831-5.
155. Lee, J.I., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes*. Diabetes research and clinical practice, 2012. **95**(1): p. 42-7.

156. Mayer, O., Jr., et al., *The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness*. Journal of human hypertension, 2012. **26**(11): p. 650-5.
157. Giallauria, F., et al., *Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2012. **97**(10): p. 3717-23.
158. Işık S, *Yaşlı hipertansiflerde kardiyovasküler risk, d vitamini ve parathormon düzeyleriyle arteryel sertlik arasındaki ilişki*, in *İç hastalıkları uzmanlık tezi*2011, Çukurova üniversitesi: ADANA.
159. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
160. Pini, R., et al., *Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **51**(25): p. 2432-9.
161. Bhandari, S.K., et al., *25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates*. Journal of clinical hypertension, 2011. **13**(3): p. 170-7.
162. Alvarez, J.A., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D and Ethnic Differences in Arterial Stiffness and Endothelial Function*. Journal of clinical medicine research, 2012. **4**(3): p. 197-205.
163. Saleh, F.N., et al., *Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy*. European heart journal, 2003. **24**(22): p. 2054-60.
164. Jorde, R., J. Svartberg, and J. Sundsfjord, *Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men*. Journal of hypertension, 2005. **23**(9): p. 1639-44.
165. Rostand, S.G. and T.B. Drueke, *Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure*. Kidney international, 1999. **56**(2): p. 383-92.
166. Kamycheva, E., J. Sundsfjord, and R. Jorde, *Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study*. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working

- Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, 2004. **11**(1): p. 69-74.
167. Hagstrom, E., et al., *Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community*. *Circulation*, 2009. **119**(21): p. 2765-71.
168. Casado Cerrada, J., et al., *[Relation between parathyroid hormone and cardiovascular risk in patients with vitamin D deficiency.]*. *Medicina clinica*, 2013.
169. Garcia-Bailo, B., et al., *Plasma vitamin d and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007-2009*. *Preventing chronic disease*, 2013. **10**: p. E91.

EK 1: HASTA TAKİP FORMU

Hasta adı-soyadı:

Dosya no:

Tarih:

Yaş-cinsiyet:

Boy-kilo:

Doğum yeri:

Örtünme durumu:

Eğitim düzeyi:

Tel:

Kororbid hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara:

Alkol:

Ameliyat:

G.ağrısı:

N.Darlığı:

Ortopne,PND:

GTYA Skoru:

Lawton-Brody Enstrumental GYA skoru:

Mini nutr. Test:

MMT:

Geriatrik depresyon skalası:

KB:

Nabızlar:

HG:

LÖK:

TR:

ÜRE:

KR:

GFR:

NA/K:

ALT:

TG:

LDL:

CA:

P:

25(OH) VİT D:

PTH:

ALP:

Santral kan basıncı:

Augmentasyon indeksi:

FMD:

EK 2: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Vitamin D düzeyi ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisi ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda vitamin D düzeyi ile santral kan basıncı, augmentasyon indeksi ve Flow Mediated Dilation (FMD) arası ilişki”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, yaşlı hastalarda vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arası ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Mustafa CANKURTARAN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Muayeneden sonra, çok yönlü geriatrik değerlendirme sonucu sizden istenen rutin kan tetkikleri dışında kan alınmayacaktır. Testler sizden istenen kanlardan çalışılacaktır. Alınan kanda vitamin D, parathormon gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Sonrasında araştırmacı tarafından size santral kan basıncı ve augmentasyon indeksi ölçümü yapılacaktır. Bu ölçümler hem kola hem de bileğe manşon sarılarak yapılmaktadır. Onun sonrasında ise sizin için uygun bir zamanda ekokardiografi ve FMD (Flow Mediated Dilation) işlemleri yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Santral kan basıncı ve augmentasyon indeksi ölçümü sırasında oluşabilecek riskler:1-)Ölçüm sırasında manşonların yapacağı basınçla hem üst kol, hem de el bileğinizde ağrı hissedebilirsiniz.

Ekokardiografi ve FMD(Flow Mediated Dilatasyon) sırasında oluşabilecek riskler:1-)Ekokardiografi yapılırken göğüs üzerinde hafifçe bastırmaya bağlı olarak rahatsızlık hissedebilirsiniz. 2-)FMD ölçümü sırasında, ölçüm yapılan kolda manşonun şişmesine bağlı olarak ağrı hissedebilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

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

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mustafa CANKURTARAN tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, geriatri ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

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

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yasemin TEKİNEL'i 3051148 (iş) veya 0535 987 66 11 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı

reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

